

Treatment Effect of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Chronic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis : Results of a Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Crossover Trial

Refardt J, Imber C, Nobbenhuis R, Sailer CO, Haslbauer A, Monnerat S, Bathelt C, Vogt DR, Berres M, Winzeler B, Bridenbaugh SA, Christ-Crain M

Publication : JASN 2022 Nov 17:ASN.2022050623. doi: 10.1681/ASN.2022050623

Mots clés : MoCA, méthode en double aveugle, empagliflozin, troubles de l'équilibre, hyponatrémie, déficit neurocognitif, cotransporteur sodium-glucose 2, traitement.

Introduction

Le syndrome d'antidiurèse inappropriée conduit à une réduction de l'excrétion d'eau libre induisant une hyponatrémie hyposmotique. En complément du traitement étiologique, les options thérapeutiques sont relativement limitées. En première intention, la restriction hydrique tient une place importante mais elle est souvent de maintien difficile sur une longue durée. Par ailleurs, l'administration d'urée a également montré son innocuité, avec néanmoins une compliance pouvant être difficilement obtenue en raison de son goût. Pour finir, les vaptans s'avèrent efficaces pour corriger l'hyponatrémie mais ils présentent la limitation de leur coût et du risque de sur correction induite. Une étude récente a montré une preuve de concept pour l'efficacité de l'empagliflozine (inhibiteur de SGLT-2) pour la correction d'une hyponatrémie en cours d'hospitalisation sur une durée courte de 4 jours.

Le but de cette étude est d'évaluer la capacité de l'empagliflozine à élever la natrémie sur 4 semaines chez des patients ambulatoires atteints de SIAD chronique.

Méthodes

Etude randomisée, en double aveugle, contre placebo, en cross-over monocentrique réalisée à l'hôpital Universitaire Basel en Suisse entre décembre 2017 et aout 2021.

Les patients éligibles devaient être majeurs, avoir une natrémie < 135 mmol/L induite par un SIAD chronique, défini par les critères suivants : euvoémie définie cliniquement, osmolalité plasmatique < 275 mosmol/kg, osmolarité urinaire > 100 mosmol/l, natriurèse > 30 mmol/L, exclusion des hypothyroïdies et hypocorticisme.

Les patients présentant : hyponatrémie aigue ou transitoire, hyponatrémie sévère symptomatique requérant une hospitalisation, diabète de type 1, maladie rénale chronique avec DFG estimé < 45 ml/min, insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique ou insuffisance

hépatique aigue avec ALAT > 3N, grossesse, allaitement, traitement incluant inhibiteur de SGLT2, lithium, urée ou glitazone étaient exclus.

Une fois « screenés », les patients réalisaient un examen clinique et biologique plasmatique et urinaire selon la procédure standard. Puis ils réalisaient les tests suivants : EQ-5D-5L (test de qualité de vie), Montral Cognitive Assessment (MoCA) (test neuro-cognitif pour la détection de troubles cognitifs légers), test de force d'agrippement à l'aide d'un dynamomètre manuel, analyse de la démarche à la recherche de troubles de l'équilibre.

Les patients étaient randomisés entre deux groupes : empagliflozine 25 mg puis placebo ou placebo puis empagliflozine 25 mg, la durée de chaque traitement était de 4 semaines avec une période de wash out de 2 semaines.

L'objectif principal était le delta de natrémie après 4 semaines de traitement par empagliflozine 25 mg en comparaison au placebo.

Un total de 17 patients ont été inclus et randomisés (8 dans le groupe empagliflozine-placebo et 9 dans le placebo-empagliflozine) [Figure 1 : Flow chart]. 3 patients ont été exclus : 1 retrait de consentement dans chaque groupe, 1 lors de la première phase pour mauvais diagnostic (hyponatrémie transitoire). 14 patients ont été analysés en intention de traiter. Parmi eux, 1 n'a pas atteint le critère d'observance requis (18 comprimés pris sur 28, seuil défini à 75% soit 21/28), ainsi 13 sujets ont été analysés en per protocole.

Des modèles de régression linéaires ont été utilisés pour l'analyse du critère principal.

Résultats

Caractéristiques des patients (table 1-2) :

L'âge moyen était de 71.5 ans et le sex ratio de 1/1. Les principales comorbidités étaient l'HTA (79%) et les troubles psychiatriques et cérébro-vasculaires (36%). La natrémie médiane était à l'inclusion de 131 mM (IQR 130-132). Les étiologies des SIAD étaient variées : 4 médicamenteuses, 3 pathologies pulmonaires, 2 pathologies du système nerveux central, 1 douleur chronique, 4 idiopathiques. La durée moyenne de l'hyponatrémie était très variable : entre 4 et 90 mois.

Efficacité (table 2) :

Après 4 semaines de traitement par empagliflozine, la natrémie moyenne s'élevait de 4.09 mM (IC 1.68-6.49, $p=0.004$) pour atteindre une valeur médiane de 134 mM (IQR 132-136). Aucune amélioration n'était constatée sous placebo : natrémie médiane à 130 mM (IQR 127.5-132).

Sous traitement 5/14 patients atteignait des natrémies normales (2/14 sous placebo), et seulement 1 patient sous les deux traitements.

Les apports hydriques étaient stables durant l'ensemble de l'étude à environ 1.5l/j.

Les patients présentant la fraction d'excrétion de l'urée parmi les plus élevées, étaient ceux qui présentaient la meilleure élévation de la natrémie. Aucun autre critère étudié, ne montrait

une association significative avec le critère de jugement ou le traitement (à savoir osmolalité plasmatique ou urinaire, natriurèse, excrétion fractionnelle de sodium, ou d'acide urique).

Comme attendu (*figure 3*), l'empagliflozine induisait une franche élévation de la glycosurie et de l'osmolalité urinaire après 4 semaines de traitement.

Effet sur la qualité de vie :

Les sujets évaluaient leur état général comme plutôt bon et en comparaison avec l'état initial, la majorité des patients s'amélioraient après les deux cycles de traitement sans distinction entre les groupes.

Effet sur les troubles cognitifs :

Le score MoCA moyen était initialement à 22.7 (+/- 5.1) (N >26/30). Après 4 semaines de traitement par empagliflozine il était de 25.8 (+/-4.2) et de 24.6 (+/- 4.4) sous placebo. Soit une différence de 1.16 (IC 0.05-2.26).

Aucune différence n'était retrouvée si l'on compare les patients normonatrémiqes et ceux chez qui persistait une hyponatrémie.

Effet sur la démarche et les troubles de l'équilibre :

A l'état initial, était retrouvé une vitesse de marche légèrement diminuée avec une longueur du pas, un temps d'appui unique, et une régularité normale. Une différence non significative était retrouvée pour le traitement par empagliflozine avec une accélération de la marche et une réduction du temps d'appui unique.

Sécurité d'emploi (table 3) :

La soif était retrouvée chez la moitié des patients quel que soit le traitement. Des vertiges et des céphalées étaient les principaux effets indésirables retrouvés chez 3 patients dans le groupe placebo et 6 patients dans le groupe empagliflozine.

Aucune sur correction de la natrémie, hypoglycémie, hypotension ou infection urinaire ou génitale n'a été retrouvée.

Aucun effet indésirable majeur n'est survenu.

Points forts

Etude prospective, randomisée, contre placebo.

Le principe actif est efficace pour améliorer la natrémie avec des apports hydriques proches de la normale (1.5 l/ jour en moyenne).

Bonne tolérance et observance.

Tendance à confirmer d'amélioration des troubles neuro-cognitifs.

Points faibles

Petit effectif et durée de traitement courte (4 semaines) nécessitent confirmation sur cohorte plus importante et durée plus longue en utilisant des critères cliniques forts (morbimortalité).

Patients peu sévères et ambulatoire uniquement (pas de sur correction de la natrémie observée dans l'étude mais natrémie médiane à 130 mM).

Dr Elise BOUDERLIQUE pour la *commission Néphrologie clinique* de la SFNDT