

## Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes

*Vlado Perkovic, Katherine R. Tuttle, Peter Rossing, Kenneth W. Mahaffey, Johannes F.E. Mann, George Bakris, Florian M.M. Baeres, Thomas Idorn, Heidrun Bosch-Traberg, Nanna Leonora Lausvig, and Richard Pratley, M.D., for the FLOW Trial Committees and Investigators.*

N Engl J Med 2024 May 24. DOI: 10.1056/NEJMoa2403347

**Publication :** <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2403347>

PMID: 38785209 - DOI: 10.1056/NEJMoa2403347 - Trial registration number: NCT03819153

**Mots-clés :** Néphropathie diabétique – Semaglutide – Essai contrôlé randomisé

### Introduction

La néphropathie diabétique est la première cause de maladie rénale chronique dans de nombreux pays. Les patients diabétiques de type 2 avec une maladie rénale chronique sont à haut risque de développer une insuffisance rénale, un événement cardiovasculaire et de mortalité.

Les inhibiteurs du SRAA, les inhibiteurs de SGLT2 et la FINERENONE ont montré leur capacité à protéger les reins et prévenir les complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. Néanmoins, de nombreux patients évoluent encore vers l'IRC terminale et meurent. L'hypothèse était de tester si un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), le SEMAGLUTIDE, pourrait réduire ce risque.

Des travaux préalables ont montré l'intérêt des agonistes du GLP-1 chez les diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle du diabète, favoriser la perte de poids et prévenir le risque cardiovasculaire.

### Méthodes

Cette étude était randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle.

Étaient inclus des patients diabétiques de type 2 ayant une maladie rénale chronique définie par :

- Un DFG estimé compris entre 50 et 75 ml/min/1,75m<sup>2</sup> et une albuminurie comprise entre 300 et 5000 mg/g de créatininurie
- Un DFG estimé compris entre 25 et 50 ml/min/1,75m<sup>2</sup> et une albuminurie comprise entre 100 et 5000 mg/g de créatininurie

Tous les patients devaient être sous inhibiteurs du SRAA à dose maximale tolérée stable. Les patients pouvaient recevoir un inhibiteur du SGLT2 ou un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes. Les patients recevaient du SEMAGLUTIDE augmenté progressivement jusqu'à 1 mg par semaine en SC, ou le placebo.

Le critère principal était la survenue du critère composite d'évènement rénal majeur qui pouvait être l'insuffisance rénale terminale (dialyse, transplantation, DFG estimé < 15 ml/min/1,75m<sup>2</sup>), la baisse de > 50% du DFG ou le décès d'origine rénal ou cardiovasculaire.

L'essai était international avec des inclusions dans 28 pays (Asie, Europe, Amérique du Nord) de juin 2019 à mai 2021.

## Résultats

Ont été inclus 3533 patients, dont 1767 ont été randomisés dans le groupe SEMAGLUTIDE et 1766 dans le groupe placebo. L'âge moyen était de 67 ans, 70% d'hommes et 30% de femmes. A l'inclusion, le DFG moyen était à 47 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, le ration albuminurie/créatininurie à 567 mg/g.

Le suivi médian était de 3,4 ans, et l'essai a été interrompu précocement après une analyse intermédiaire pré-spécifiée montrant l'efficacité du traitement.

Le risque de développer le critère primaire composite était diminué de 34% dans le groupe SEMGLUTIDE (333 versus 410, hazard ratio, 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.66 to 0.88; P=0.0003). Il faudrait traiter 20 patients avec le SEMAGLUTIDE pour prévenir la survenue d'un évènement rénal majeur.

Le SEMAGLUTIDE permettait également une baisse du risque de survenue du critère composite composé des évènements rénaux du critère principal (hazard ratio 0.79). Le SEMAGLUTIDE permettait aussi une baisse de la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio 0.71).

La baisse annuelle du DFG (CHD-epi créatinine ou cystatine) était plus lente sous SEMAGLUTIDE (-2.19 vs. -3.36 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup> per year; between-group difference, 1.16; 95% CI, 0.86 to 1.47; P<0.001). Le rapport albuminurie/créatininurie était diminué de 40% en semaine 104 sous SEMAGLUTIDE.

Le risque d'évènement cardiovasculaire majeur (AVC, infarctus du myocarde, décès cardiovasculaire) était diminué sous SEMGLUTIDE (212 vs. 254 events; hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.68 to 0.98; P=0.029).

Le risque de mortalité globale était également diminué sous SEMAGLUTIDE (227 vs. 279 events; hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.67 to 0.95, P = 0.01).

Le nombre d'évènements indésirables graves était moindre dans le groupe SEMAGLUTIDE (877 [49.6%] vs. 950 [53.8%], grâce à un nombre réduit d'infections et d'évènements cardiovasculaires.

### Points forts

- Essai randomisé et contrôlé contre placebo, en double aveugle, multicentrique dans 28 pays
- Patients avec un diabète sévère (ancienneté moyenne 15 ans, 60% insulinorequérants)
- Population incluse à haut risque d'insuffisance rénale terminale, complications cardiovasculaires ou mortalité (calculateurs de risque KDIGO)
- Inclusion de patients avec maladie rénale (exclus des premières études sur les agonistes du GLP-1)
- Inclusion de patients sous inhibiteurs de SGLT2 en cours d'étude (essai débuté en 2019)

### Points faibles

- Essai sponsorisé
- Phase 2 donc effectifs faibles, phase 3 en cours
- Population noire peu représentée (seulement 4,5% des inclusions), population pourtant à haut risque de maladie rénale
- Pas de réflexion sur les modalités d'associer les différentes molécules ayant un bénéfice sur l'évolution de la maladie rénale chez les patients diabétiques de type 2 (inhibiteurs du SRAA, inhibiteurs du SGLT2, antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes)
- Peu de patients sous inhibiteurs de SGLT2 (15%) : intérêt de réaliser des essais testant les différentes combinaisons
- Le mécanisme de protection rénale reste inconnu même si l'on peut évoquer un effet bénéfique sur l'inflammation, la fibrose, le stress oxydatif

### Conclusion

Cet essai thérapeutique montre un effet du SEMAGLUTIDE pour réduire le risque d'insuffisance rénale terminale, de dégradation de la fonction rénale et de mortalité, chez des patients diabétiques de type 2 ayant une maladie rénale chronique. Sa place dans l'arsenal thérapeutique reste à déterminer vis-à-vis des autres molécules.

**Claire Cartery pour la *commission de Néphrologie Clinique* de la SFNDT**