

## DU BON USAGE DES INHIBITEURS DES SGLT2 EN NÉPHROLOGIE CLINIQUE

### INTRODUCTION

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), appelés aussi gliflozines, constituent une nouvelle classe thérapeutique d'une importance majeure en néphrologie. Comme leur nom l'indique, ces molécules inhibent la réabsorption du glucose par le tube proximal, entraînant une glucosurie. De ce mécanisme *princeps* découlent (ou s'ajoutent) différents processus pouvant expliquer les effets bénéfiques de ces traitements (amélioration de la glycémie, restauration du « feedback » tubulo-glomérulaire, effet natriurétique et diurétique, impact sur la consommation rénale d'ATP, etc.).

Les premières études randomisées réalisées sur de grands échantillons ont logiquement concerné le patient diabétique de type 2, ces médicaments étant présentés à l'origine comme des antidiabétiques oraux. Ces études, au départ développées pour s'assurer de la sécurité cardiovasculaire de ces molécules, ont rapidement montré un bénéfice sur ces critères de jugement cardiovasculaires. Parmi ces critères, le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque était systématiquement positivement impacté. Parmi les critères de jugement secondaires figurait le devenir néphrologique apprécié par un critère composite (diminution de 40 ou 50% du DFG estimé, changement de l'albuminurie, doublement de la créatinine, nécessité d'un recours à une technique de suppléance rénale etc.).

Un effet très bénéfique de cette classe thérapeutique sur ces critères de jugement rénaux a été retrouvé. La néphroprotection des iSGLT2 a ensuite été confirmée dans d'autres études, incluant des patients avec différents profils : maladie rénale chronique (MRC) diabétique ou non-diabétique, MRC avec ou sans décompensation cardiaque, MRC avec ou sans protéinurie, MRC avec ou sans diminution importante du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Le but de ce document est de répondre à différentes questions pratiques sur le bon usage des iSGLT2.

## QUI TRAITER ?

Les iSGLT2 ont aujourd'hui démontré leur intérêt en néphroprotection, que le patient soit diabétique ou non. Des sous-analyses d'études suggèrent, par exemple, une efficacité néphroprotectrice de ces traitements dans la glomérulonéphrite à IgA ou dans la hyalinose segmentaire et focale (notons tout de même que les iSGLT2 n'étaient pas prescrits si le patient recevait un traitement immunosuppresseur). Signalons que ces molécules n'ont pas été testées (ou les données sont, en tout cas, bien moindres) dans la néphropathie liée au diabète de type 1, dans la polykystose hépato-rénale, dans les vascularites à ANCA, dans le lupus, en transplantation rénale et en pédiatrie.

En néphrologie générale, la présence d'une albuminurie est un facteur pronostic majeur de la progression de la MRC. Les iSGLT2 réduisent l'albuminurie de 30% chez 40% des patients et de 50% chez 20% des patients quand ils sont ajoutés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2). Il paraît donc logique de proposer ces traitements en priorité aux patients présentant une albuminurie pathologique, ce que confirment des données récentes. Cela ne préjuge cependant pas de l'efficacité des iSGLT2 dans des situations de MRC sans albuminurie, en particulier pour ce qui concerne la protection cardiovasculaire. Ainsi, les iSGLT2 sont très clairement à recommander chez le patient avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ou conservée ou chez le patient, notamment diabétique, à très haut risque cardiovasculaire et ce, quel que soit le niveau d'albuminurie.

## QUAND COMMENCER ? QUAND ARRÊTER ?

Dans les études de néphroprotection, des patients avec un DFG aussi bas que 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ont été inclus (et ils gardaient un bénéfice à être traités). Les dernières recommandations commune KDIGO/ADA (American Diabetes Association) fixent la barrière à 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (limite inférieure autorisée dans une récente étude à visée cardiologique et dans l'étude EMPA-KIDNEY). Cependant, il est actuellement conseillé de ne pas arrêter un traitement débuté auparavant chez un patient qui passerait ensuite sous les 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Le bénéfice important sur le plan cardiovasculaire prime sans doute ici sur la

néphroprotection pour laquelle les données sont limitées à ces niveaux de DFG. Seule la prise en charge en dialyse ou en greffe entraînera un arrêt de la thérapeutique.

## **TRAITEMENT NÉPHROPROTECTEUR CONCOMITANT**

La grande majorité des patients inclus dans les grands essais cliniques de néphroprotection étaient déjà traités par IEC ou ARA2. Il n'existe pas de recommandations claires sur la question de débiter les deux classes thérapeutiques en même temps ou de manière séquentielle (IEC ou ARA2 puis iSGLT2). La prudence est peut-être d'envisager un traitement séquentiel si le patient, non suivi jusque-là, a déjà une MRC avancée. Si le patient ne reçoit pas d'IEC ou d'ARA2 pour une raison ou l'autre, l'indication d'un iSGLT2, seul, pour la néphroprotection peut être envisagée, mais les données quant à leur réelle efficacité restent parcellaires. Dans l'étude EMPA-KIDNEY, 15% des patients n'étaient pas traités par IEC ou ARA2 (et probablement qu'une partie non négligeable d'entre eux n'était également pas albuminurique). L'analyse de ces deux sous-groupes (pas d'albuminurie pathologique et pas de prescription d'IEC ou d'ARA2), montrent des résultats de néphroprotection non significatifs.

## **DIMINUTION DU DFG EN DÉBUT DE TRAITEMENT (« DIP »)**

Comme cela est observé avec les IEC ou ARA2, une diminution du DFG est constatée à l'initialisation des iSGLT2 chez de très nombreux patients (mais pas chez tous, entre 40 et 50% des patients). Il s'agit d'un effet hémodynamique et réversible qui ne préjuge aucunement de l'efficacité thérapeutique. Si la diminution du DFG dépasse les 30% (ce qui arrive dans moins de 5% des cas), il est proposé de diminuer les doses de diurétiques prescrits concomitamment. Si le patient n'a pas de diurétiques, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement mais de réévaluer, au cas par cas, la balance risque bénéfice pour le patient.

Cette diminution du DFG pose la question d'un éventuel contrôle systématique de la fonction rénale chez les patients nouvellement traités par iSGLT2. Il semble prudent de contrôler la fonction rénale dans les 3 semaines qui suivent le début du traitement dans les cas suivants : DFG < 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, patient fragile, patient déjà sous diurétique (a fortiori si les doses

sont élevées), adjonction concomitante d'autres thérapeutiques ayant potentiellement un effet sur le DFG (IEC, ARA2, spironolactone, éplérénone, finérénone, sacubitril etc.), symptômes d'hypovolémie (orthostatisme) ou patient à risque d'hypovolémie.

## ARRÊT TEMPORAIRE DES iSGLT2

Les données ne suggèrent pas un risque plus élevé d'insuffisance rénale aiguë chez le patient traité par iSGLT2 (les données des essais cliniques contrôlés, des méta-analyses, et des études observationnelles de cohorte suggèrent même l'inverse). Cependant, la plupart des auteurs recommandent la prudence et donc l'arrêt temporaire des iSGLT2 en cas d'insuffisance rénale aiguë (surtout s'il y a une composante hypovolémique) ou en cas de situations cliniques à haut risque d'insuffisance rénale aiguë (diarrhées, vomissement, etc.). Ces recommandations sont finalement assez semblables à celles que l'on pourrait faire pour les autres diurétiques et/ou les IEC/ARA2. De même, il semble prudent d'arrêter les iSGLT2 trois jours avant une opération chirurgicale. La médication sera aussi stoppée, par prudence, en cas de sepsis sévère. Il est aussi conseillé d'arrêter ce traitement en cas de jeûne prolongé afin d'éviter une acidocétose euglycémique.

## EFFETS COLLATÉRAUX POSITIFS

Les iSGLT2 ont un effet positif sur le contrôle du diabète (diminution de 0,6 à 1% de l'hémoglobine glyquée si le DFG est normal). Cet effet a très nettement tendance à diminuer avec la diminution du DFG, et devient insignifiant sous 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (sans qu'il n'y ait de perte d'efficacité en termes néphrologiques ou cardiologiques).

Une perte de poids rapide, mais soutenue, de 1 à 3 kilos est observée sous iSGLT2 (perte de graisse sous-cutanée et viscérale, perte hydrique au moins transitoire).

Les iSGLT2 diminuent les concentrations d'acide urique.

Les iSGLT2 ont un effet modéré mais significatif dans les études sur le contrôle tensionnel (systolique : -3 à -6 mm Hg et diastolique : -1 à -2 mm Hg), d'autant plus élevé que la pression artérielle est élevée. Les effets sur le profil lipidique sont assez modestes et disparates.

La prescription d'iSGLT2 est associée à une augmentation modeste, mais significative (1 à 2%) de l'hématocrite et à une moins grande initiation d'agents stimulants l'érythropoïèse.

Les iSGLT2 ont un effet plutôt neutre sur les ions sanguins (des augmentations discrètes de la magnésémie et de la phosphatémie sont décrites). Cependant, le risque d'hyperkaliémie lié aux traitements interférant avec le système rénine angiotensine (IEC, ARA2, éplérénone ou finérénone) pourrait être atténué par la prescription concomitante des iSGLT2.

## **EFFETS COLLATÉRAUX NÉGATIFS**

L'effet glucosurique de ces médicaments pouvait faire craindre une augmentation substantielle des infections urinaires. Cette crainte ne s'est pas confirmée. La prudence est cependant de mise chez les patients urologiques compliqués à haut risque d'infections urinaires (sonde à demeure, par exemple).

Par contre, les infections, le plus souvent mycotiques, de la sphère génitale (balanite, vaginite) sont plus fréquentes sous iSGLT2 (environ 6% des patients avec une incidence plus élevée chez la femme). Le plus souvent, ces infections sont modérées et relativement faciles à traiter (par exemple, traitement local ou une dose unique de fluconazole 150 mg). Les iSGLT2 ne doivent pas être interrompus. La prévention est essentielle en recommandant une hygiène intime parfaite.

Des cas de gangrènes de Fournier ont été décrites sous iSGLT2 mais c'est heureusement rarissime et la relation de cause à effet reste mal étayée.

Un effet péjoratif sur la survenue d'amputation des membres inférieurs et sur la survenue de fractures a été évoqué. Le risque de telles complications ne semble pas se retrouver dans la majorité des grands essais randomisés (les études de surveillance « dans la vie réelle » devraient confirmer ou pas cette observation).

Le risque d'hypoglycémie est faible avec les iSGLT2 (et ce d'autant plus que le DFG est bas). Les hypoglycémies ne surviendront que chez le patient diabétique traité par insuline, sulfamidés ou répaglinide (pas de risque avec la metformine ou les nouvelles autres classes). Chez le patient fragile ou qui a déjà tendance à présenter des hypoglycémies, on peut néanmoins être amené à diminuer préventivement la dose d'insuline (de 10 à 20%, il ne faut pas diminuer la dose d'insuline trop drastiquement car cela augmente le risque d'acidocétose diabétique) ou à adapter la prise du sulfamidé.

L'effet secondaire le plus grave, bien que rare, est la survenue d'acidocétose euglycémique qu'il faut garder à l'esprit car le diagnostic n'est pas toujours facile (cet effet secondaire explique aussi le peu d'engouement pour cette classe thérapeutique dans la néphropathie du diabète de type 1). Il faut y penser devant tout vomissement et douleur abdominale chez un patient sous iSGLT2 et dans une situation à risque d'insulinopénie. Cette acidocétose est plus fréquente chez les patients traités par insuline et semble favorisée par les situations de stress, de jeûne ou de pathologie aiguë (cette observation participant à la recommandation d'arrêter les iSGLT2 temporairement dans ces situations). La survenue d'une acidocétose chez un patient non-diabétique reste exceptionnelle.

## Y A-T-IL UN iSGLT2 À FAVORISER EN TERMES DE NÉPHROPROTECTION ?

A ce jour, aucune donnée comparative n'est disponible qui suffirait à favoriser un iSGLT2 sur un autre pour ce qui est de la néphroprotection. Dans les grands essais thérapeutiques où la néphroprotection est le critère de jugement principal, les molécules suivantes ont été testées : la canagliflozine à 100 mg (non disponible en France), la dapagliflozine à 10 mg, la sotagliflozine à 200 ou 400 mg (actuellement non commercialisée) et l'empagliflozine à 10 mg (sous 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, ce sont surtout la dapagliflozine et l'empagliflozine qui ont été utilisées dans les études). Seule la dapagliflozine a pour l'instant l'AMM dans l'indication de néphroprotection.

### EN SYNTHÈSE :

Les iSGLT2 font partie des traitements de première ligne de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ou conservée.

En termes de néphroprotection, cette classe thérapeutique est aussi recommandée en première ligne dans la néphropathie diabétique, *a fortiori* s'il y a une albuminurie pathologique.

Dans la néphropathie non-diabétique (voir limitations actuelles ci-dessus), les iSGLT2 ont aussi démontré leur efficacité néphroprotectrice et doivent donc être envisagés, surtout s'il y a une albuminurie pathologique.

La néphroprotection des iSGLT2 doit idéalement se concevoir en plus d'un traitement pas IEC ou ARA2.

## Source du document

pour la **Commission de néphrologie** de la SFNDT/

Rédacteurs : **P. Delanaye, S. Burtey, A. J. Scheen**

Date de publication : **décembre 2022**

*La rédaction de cette fiche n'a été l'objet d'aucun soutien financier.*

*Les auteurs déclarent les liens d'intérêt suivants :*

✓ *P. Delanaye : AstraZeneca (frais de participation à un congrès et participation rémunérée à un conseil consultatif).*

✓ *S. Burtey : AstraZeneca (rémunération pour des conférences, frais de participation à un congrès et participation rémunérée à un conseil consultatif), Boehringer Ingelheim (rémunération pour des conférences, participation rémunérée à un conseil consultatif)*

✓ *A. Scheen : orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien pour AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, NovoNordisk, et Sanofi*