

PHARM *Astuce*

La néphroprotection : une nouvelle corde à l'arc des iSGLT-2

Jusqu'à récemment, les seuls médicaments permettant de limiter la progression d'une néphropathie diabétique, indépendamment de la maîtrise de la tension artérielle et de la glycémie, étaient les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Deux études d'envergure avec les inhibiteurs du sodium-glucose co-transporteur 2 (iSGLT-2) viennent toutefois changer la donne.

CRENCE : étude randomisée, contrôlée, multicentrique, à double-aveugle comparant la canagliflozine 100mg *die* à un placebo chez 4401 participants diabétiques de type II atteints de néphropathie (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) entre 30 et 89 ml/min/1,73m² et ratio albumine-créatinine (RAC) 34 à 565 mg/mmol) sous IECA ou ARA (âge moyen 63 ans, 34 % femmes, HbA1c moyenne 8,3%, DFGe moyen 56 ml/min/1,73²). Étude cessée prématurément après 2,6 années pour efficacité évidente¹ :

- Issue primaire composée d'une créatinémie doublée, l'IRC terminale ou le décès de cause rénale ou cardiovasculaire (CV)
 - Canagliflozine 11% vs placebo 16% (Hazard ratio (HR) 0,70; IC95% 0,59-0,82; NNT = 23)
- Taux d'effets indésirables similaires sauf pour les infections génitales (2,3 % vs 0,6%; NNH = 59) et les acidocétoses (0,5 % vs 0,05 %; NNH = 222)
- Différence moyenne d'HbA1c entre les groupes de 0,25%

DAPA-CKD : étude randomisée, contrôlée, multicentrique, à double aveugle, comparant la dapagliflozine 10 mg *die* à un placebo chez 4304 participants atteints de néphropathie (DFGe 25-75mL/min/1,73m² et RAC 22,6-565 mg/mmol) sous IECA ou ARA (âge moyen 62 ans, 33% femmes, 67% diabétiques de type II, DFGe moyen 43mL/min/1,73m²). Étude cessée prématurément après 2,4 années pour efficacité évidente²:

- Issue primaire composée de réduction du DFGe ≥ 50%, IRC terminale ou décès par cause rénale ou CV
 - Dapagliflozine 9% vs placebo 15% (HR 0.61; IC95% 0,51-0,72; NNT = 19)
 - Diminution statistiquement significative autant chez les diabétiques que les non-diabétiques
- Taux d'effets indésirables majeurs similaires dans les deux groupes
- Aucun cas d'acidocétose diabétique rapporté dans le groupe dapagliflozine et aucune hypoglycémie sévère chez les non-diabétiques

Notre avis

Les lignes directrices de Diabète Canada et du KDIGO placent maintenant les iSGLT2 comme molécules de choix en deuxième ligne, après la metformine, chez les patients diabétiques atteints de néphropathie.^{3,4} Leurs bénéfices rénaux s'étendant bien au-delà du contrôle glycémique. Leur utilisation pourrait être considérée chez les individus simplement atteints d'une néphropathie, même en l'absence de diabète dans le cas de la dapagliflozine. Il faut toutefois demeurer prudent chez les patients à risque d'hypovolémie et d'insuffisance rénale aiguë. L'enseignement de la conduite à tenir lors des jours de maladie est d'ailleurs primordial. L'étude EMPA-KIDNEY, qui est actuellement en cours, confirmera si l'empagliflozine possède les mêmes bénéfices.

Références

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et coll. N Engl J Med. 2019; 380: 2295-2306.
2. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et coll. New Engl J Med. 2020; 383(13): 1436-1446.
3. Lipscombe L, Dasgupta K, MacCallum L et coll. Can J Diabetes. 2020; 44: 575-591.
4. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. Kidney International. 2020; 98: S1-S115.

Rédigé par Annie Germain, B Pharm et Cynthia Patry, B Pharm