

# Insuffisance rénale chronique et nouveaux traitements antidiabétiques: tour d'horizon en 2019

Drs STEPHANIE ANDRADE LOPES<sup>a</sup>, FRANÇOIS R. JORNAYVAZ<sup>b</sup> et Pr SOPHIE DE SEIGNEUX<sup>c</sup>

Rev Med Suisse 2019; 15: 1106-11

**La néphropathie diabétique est une cause majeure d'insuffisance rénale chronique et de mise en dialyse. Un bon contrôle du diabète permet un ralentissement de la progression de la maladie rénale, mais le risque d'hypoglycémie est plus important chez les patients en insuffisance rénale chronique et contribue à leur mortalité. L'insuffisance rénale chronique et le diabète sont des facteurs de risque cardiovasculaires additifs, et la diminution de la mortalité cardiovasculaire est un objectif majeur en insuffisance rénale chronique. La molécule antidiabétique idéale devrait diminuer le risque de mise en dialyse, réduire la mortalité cardiovasculaire et ne pas engendrer d'hypoglycémie. Cet article vise à résumer les implications néphrologiques des nouveaux antidiabétiques et leur possibilité d'utilisation chez l'insuffisant rénal chronique.**

## Chronic kidney disease and new antidiabetic drugs: an overview in 2019

*Diabetic nephropathy is a leading cause of chronic kidney disease and dialysis. We know that a good diabetes control slows the progression of kidney disease, but the risk of hypoglycemia is greater in patients with chronic kidney disease and contributes to their mortality. Chronic kidney disease and diabetes are major cardiovascular risk factors with additive effects. Decreasing cardiovascular mortality is a major aim in chronic kidney disease. The ideal antidiabetic molecule in these patients should reduce the risk of dialysis, reduce cardiovascular mortality and carry no risk of hypoglycaemia. This article aims to summarize for the general practitioner the nephrological implications of new antidiabetic drugs and their use in chronic kidney disease patients.*

## INTRODUCTION

La prévalence du diabète dans le monde est en constante augmentation, avec des estimations allant jusqu'à 642 millions de personnes atteintes d'ici 2040. Environ 40% de ces patients vont développer une insuffisance rénale chronique (IRC), pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale terminale (IRT), avec nécessité de traitement de suppléance rénale. Le diabète reste en effet la première cause d'IRT dans les pays développés, même si les données américaines récentes indiquent un léger mieux dans la prévalence de la néphropathie diabétique.

Le dépistage et la prévention de l'avancée de la néphropathie sont l'un des points clés du traitement des patients diabétiques, la présence d'une IRT étant associée à une augmentation majeure de la morbidité et mortalité chez ces patients.<sup>1</sup>

Le dépistage de la néphropathie diabétique se fait par un spot urinaire, avec calcul du rapport albumine/créatinine ainsi que par une mesure de la créatinine sérique. La présence d'un rapport entre 3 et 30 mg/mmol de créatinine définit une albuminurie modérée (A<sub>2</sub> selon KDIGO), alors qu'un rapport > 30 mg/mmol de créatinine confirme la présence d'une albuminurie sévère (A<sub>3</sub> selon KDIGO). La présence d'une albuminurie A<sub>2</sub> a été démontrée comme un facteur de risque supplémentaire à développer des maladies cardiovasculaires (MCV), et la progression d'une albuminurie d'un stade A<sub>2</sub> à A<sub>3</sub> est un facteur de risque de progression vers l'IRT.<sup>2</sup> Un quart des néphropathies diabétiques dans le cadre d'un diabète de type 2 (DT2) sont actuellement non protéinuriques et la mesure de la créatinine sérique doit faire partie du dépistage, en plus de la recherche d'albuminurie et de la mesure de la tension artérielle.

Les études jusqu'à présent publiées ont démontré qu'un bon contrôle glycémique, un contrôle des autres facteurs de risque CV, notamment de l'hypertension artérielle (HTA) et de la surcharge pondérale, ainsi que la présence d'un traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) sont des éléments majeurs permettant un ralentissement de la progression de la maladie rénale. En pratique, la conjonction de ces mesures améliore le pronostic des patients atteints d'un DT2.<sup>2-4</sup>

La présence d'une IRC limite le choix du traitement antidiabétique, avec des contre-indications métaboliques à l'utilisation de la metformine et des sulfonyles, traitements longtemps considérés comme de première ligne. Jusqu'à présent, la plupart des patients souffrant d'une IRC au-delà du stade 4 selon KDIGO (défini par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), n'étaient candidats qu'à un traitement d'insuline ou de gliptines. Or, ces traitements n'ont pas démontré d'effets protecteurs au niveau cardiovasculaire et/ou rénal.

Ces dernières années ont vu l'apparition d'un grand nombre de nouveaux traitements antidiabétiques qui ont montré des effets bénéfiques, indépendants du contrôle glycémique, sur l'évolution de la néphropathie diabétique et la mortalité d'origine CV. Par ailleurs, certaines de ces molécules peuvent s'utiliser jusqu'à des phases avancées de l'IRC, permettant potentiellement

<sup>a</sup> Service de médecine interne générale, HUG, 1211 Genève 14, <sup>b</sup> Service de diabétologie, endocrinologie, hypertension et nutrition, HUG, 1211 Genève 14, <sup>c</sup> Service de néphrologie, HUG, 1211 Genève 14  
stephanie.andradelopes@hcuge.ch | francois.jornayvaz@hcuge.ch  
sophie.deseigneux@hcuge.ch

# CONTRÔLE COMPLÉMENTAIRE DES GLYCÉMIES À JEUN ET POSTPRANDIALES<sup>1-3</sup> ...



... avec seulement une injection par jour<sup>1</sup>



Réduction de l'HbA<sub>1c</sub> jusqu'à **-2,5 %**<sup>4, \*</sup>



Env. 70% de patients en plus à la cible **sans hypoglycémie**<sup>2, #</sup>



**Sécurité cardiovasculaire à long terme**  
démontrée pour les deux composants<sup>1, 5, 6</sup>

\* chez les patients mal contrôlés sous insuline basale (+/- ADO). L'HbA<sub>1c</sub> des patients du groupe contrôle sous insuline glargine U100 a été réduite jusqu'à 1,8 points.  
# en comparaison avec l'insuline glargine U100 ; HbA<sub>1c</sub> cible < 7% ; Hypoglycémie symptomatique documentée définie par une glycémie < 3,9 mmol/l

1. Information professionnelle, mise à jour 03/2018, www.swissmedicinfo.ch. 2. Arora VR et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care. 2016;39(11):1972-1980. 3. Rosenstock, J et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. Diabetes Care. 2016;39(11):2026-2035. 4. Niemoeller E et al. iGlarLixi Reduces Glycated Hemoglobin to a Greater Extent Than Basal Insulin Regardless of Levels at Screening: Post Hoc Analysis of LixiLan-L. Diabetes Ther. 2018;9(1):373-382. 5. The ORIGIN Trial Investigators et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):319-328 6. Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373(23):2247-2257.

**SULIQUA®. PA :** Insuline glargine 100 U/ml (3,64 mg/ml) et lixisénatide 33 µg/ml ou 50 µg/ml. **I :** combinaison avec la metformine en cas de diabète sucré de type 2 chez l'adulte si la metformine seule ou une thérapie combinant metformine/sulfonylurée ou metformine/agoniste des récepteurs GLP-1 ou metformine/insuline basale ne suffisent pas. **P :** 10-40 doses unitaires (Suliqua 100/50) ou 30-60 doses unitaires (Suliqua 100/33) par jour en fonction des besoins du patient. Administration 1 x par jour dans l'heure précédant n'importe quel repas, de préférence avant le petit déjeuner. **CI :** hypersensibilité à l'un des composants. **MP :** sécurité et efficacité non prouvée chez les patients de moins de 18 ans. Ne doit pas être administrée en cas de diabète sucré de type 1 ou de cétoacidose diabétique. Risque d'hypoglycémie plus ou moins sévère en début de traitement, en cas d'injections irrégulières ou de prise alimentaire irrégulière ou en cas de changement de préparation. Attention accrue à l'hypoglycémie en cas de sténoses significatives et de rétinopathie proliférante. Dans de rares cas, il est nécessaire d'adapter la dose en cas de formation d'anticorps. Suspendre le traitement en cas d'apparition d'une pancréatite. Utilisation non recommandée en cas de maladie gastro-intestinale sévère, notamment de gastroparésie sévère ou en cas d'insuffisance rénale sévère. Utilisation non recommandée aux femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Grossesse. Période d'allaitement. **IA :** prudence particulière avec les médicaments oraux ayant une résorption gastro-intestinale rapide ou exigeant une surveillance clinique rigoureuse ou présentant un index thérapeutique étroit. Certaines substances influencent le métabolisme du glucose et peuvent nécessiter un ajustement de la dose. Les signes de la contre-régulation adrénérgique peuvent être atténués ou absents sous l'effet de sympatholytiques. **EI :** hypoglycémie, troubles gastro-intestinaux, vertiges, réactions au point d'injection, lipodystrophie. **Pr :** 3 stylos SoloStar® pré-remplis (3 ml) Suliqua 100/50 ou Suliqua 100/33. **Cat.rem :** B. **Tit.AMM :** sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE. **MàJ :** mars 2018 (SACH.LALI.18.06.0474). Pour de plus amples informations, voir l'information destinée aux professionnels sur www.swissmedicinfo.ch.

de repousser l'utilisation de l'insuline. Cet article vise à résumer les études principales concernant ces nouveaux traitements, et l'implication des résultats dans nos pratiques cliniques.

## INHIBITEURS DU SGLT-2 (GLIFLOZINES)

Le cotransporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2) est exprimé dans le tubule proximal rénal et est responsable de la réabsorption de 90% du glucose filtré. Les inhibiteurs du SGLT-2 (iSGLT2) promeuvent donc l'excrétion rénale de glucose et de sodium via un mécanisme indépendant de l'insuline. Les différents traitements disponibles en Suisse sont résumés dans le **tableau 1**.

L'étude EMPAREG a comparé l'efficacité de l'empagliflozine par rapport à un placebo sur l'incidence d'un événement du 3-point MACE (major adverse cardiovascular events), défini comme la présence d'un accident vasculaire cérébral non mortel, d'un infarctus du myocarde non mortel ou de mortalité de cause CV, chez des patients en prévention secondaire. L'étude a mis en évidence une réduction des événements du 3-point MACE, ainsi qu'une diminution de la mortalité CV et de toutes causes confondues, et une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.<sup>5</sup> Les analyses sur les issues

microvasculaires, prédéfinies, publiées dans un deuxième temps, ont également montré un effet bénéfique au niveau rénal, avec un ralentissement de la progression de la néphropathie, une réduction du risque de progression vers une albuminurie A<sub>3</sub> et une réduction de l'incidence de critères de jugement (*outcomes*) rénaux cliniquement significatifs tels qu'une diminution de l'incidence de doublement de la créatinine ou de la nécessité d'initier un traitement de suppléance rénale.<sup>6</sup>

L'étude CANVAS-Program regroupe les données issues des études CANVAS et CANVAS-R, avec une population de plus de 10 000 patients avec DT2, dont 70% étaient connus pour des MCV. Le traitement par canagliflozine réduisait le risque du critère de jugement primaire (3-point MACE) et a également montré des effets bénéfiques au niveau rénal, avec diminution de l'albuminurie, de la progression vers une albuminurie A<sub>3</sub> et du risque de critère de jugement composite rénal (chute de 40% du DFG, nécessité d'un traitement de suppléance ou mortalité rénale). Les critères d'évaluation (*endpoints*) rénaux durs tels que la mise en dialyse et le doublement de la créatinine sérique étaient diminués par le traitement, indépendamment de l'albuminurie. A noter, dans le programme CANVAS, la mise en évidence d'un risque augmenté d'amputation, dont l'étiologie n'est pas élucidée.<sup>7</sup>

**TABLEAU 1**

Liste des traitements approuvés et posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale

Selon les recommandations du Compendium suisse des médicaments.

Stades de l'IRC selon KDIGO: stade 3a défini par DFGe 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stade 3b défini par DFGe 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stade 4 défini par DFGe entre 15-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stade 5 défini par DFGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

DPP 4: dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: glucagon-like peptide 1; SGLT-2: sodium-glucose transporteur de type 2. NR: non recommandé.

Inhibiteurs de la DPP4 – Gliptines				
Degré d'insuffisance rénale	Stade 3a	Stade 3b	Stade 4	Stade 5
Alogliptine – Vípida	12,5 mg 1x/j	12,5 mg 1x/j	6,25 mg 1x/j	6,25 mg 1x/j
Linagliptine – Trajenta	5 mg 1x/j			
Saxagliptine – Onglyza	5 mg 1x/j	2,5 mg 1x/j	2,5 mg 1x/j	NR
Sitagliptine – Januvia / Xelevia	100 mg 1x/j	50 mg 1x/j	25 mg 1x/j	25 mg 1x/j
Vidagliptine – Galvus	50 mg 1-2x/j	50 mg 1x/j	50 mg 1x/j	50 mg 1x/j
Analogues du GLP-1 – Courte durée d'action				
Degré d'insuffisance rénale	Stade 3a	Stade 3b	Stade 4	Stade 5
Exénatide – Byetta	5-10 µg/j	5 µg/j	NR	NR
Lixisénatide – Lyxumia	10-20 µg/j	10-20 µg/j	NR	NR
Analogues du GLP-1 – Longue durée d'action				
Degré d'insuffisance rénale	Stade 3a	Stade 3b	Stade 4	Stade 5
Liraglutide – Victoza	0,6-1,8 mg/j	0,6-1,8 mg/j	0,6-1,8 mg/j	NR
Exénatide – Bydureon	2 mg 1x/sem	2 mg 1x/sem	NR	NR
Dulaglutide – Trulicity	0,75-1,5 mg/sem	0,75-1,5 mg/sem	0,75-1,5 mg/sem	Non défini
Sémaglutide – Ozempic	0,25-1 mg 1x/sem			
Inhibiteurs du SGLT-2 – Gliflozines				
Degré d'insuffisance rénale	Stade 3a	Stade 3b	Stade 4	Stade 5
Canagliflozine – Invokana	100 mg 1x/j	NR	NR	NR
Dapagliflozine – Forxiga	NR	NR	NR	NR
Empagliflozine – Jardiance	10-25 mg 1x/j	NR	NR	NR
Ertugliflozine – Steglatro	NR	NR	NR	NR

Finalement, l'étude DECLARE-TIMI-58, a comparé l'efficacité de la dapagliflozine chez plus de 17000 patients, dont plus de la moitié étaient en prévention primaire seule. A noter que les patients avec IRC n'ont pas été inclus dans cette étude. Sans qu'un bénéfice sur le 3-point MACE puisse être établi, le traitement a été démontré comme non inférieur au placebo. Un effet positif sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été confirmé. Au niveau rénal, le traitement était associé à une diminution du risque composite rénal (baisse de > 40% du DFGe, IRT nouvelle, mort d'origine rénale ou cardiovasculaire).<sup>8</sup>

Enfin, une méta-analyse publiée dans *The Lancet*, en 2019, a regroupé les données des trois études précitées. Les analyses concluent à un effet de classe majeur des iSGLT2 sur la réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de progression de la maladie rénale. Les risques réduits d'événement du 3-point MACE sont également confirmés, bien que prédominants chez les patients en prévention secondaire. La présence d'une IRC réduit l'effet néphroprotecteur du traitement, mais diminue de façon supplémentaire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.<sup>9</sup>

Ces trois études principales ont également confirmé que l'utilisation des iSGLT2 était associée à une perte de poids modeste, de l'ordre de 1 à 2 kilos, et à une baisse significative de la tension artérielle probablement via l'effet natriurétique de ces médicaments.

L'effet néphroprotecteur des iSGLT2 est additif aux bloqueurs du SRAA, dont la grande majorité des patients inclus dans les études susmentionnées bénéficiaient. Les mécanismes expliquant l'efficacité des iSGLT2 au niveau rénal sont probablement multifactoriels. Un effet direct de la baisse de

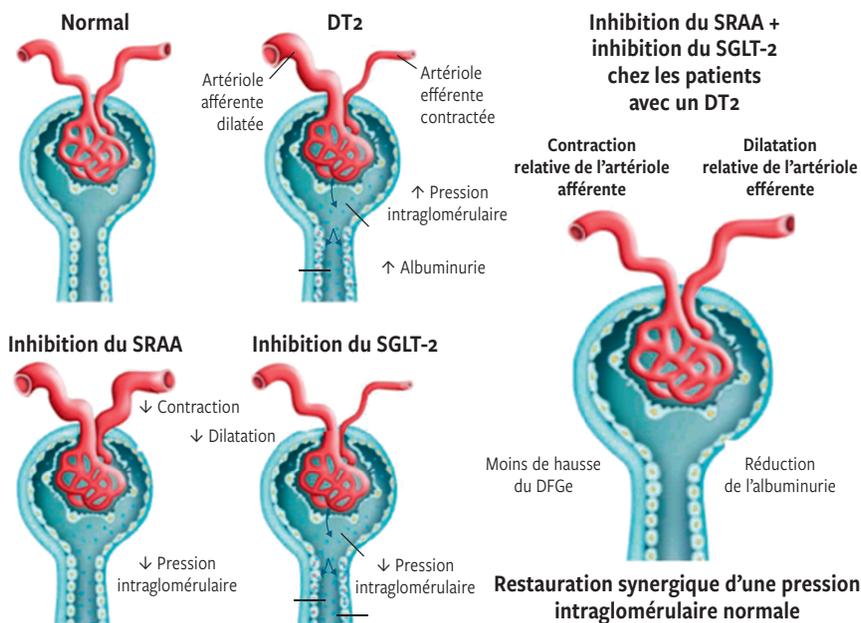
l'hémoglobine glyquée ne semble pas être l'élément physiopathologique principal expliquant l'efficacité du traitement. L'effet majeur de ces médicaments semble lié à des modifications de l'hémodynamique rénale. En réduisant l'absorption proximale de sodium, la concentration de sodium arrivant dans le tubule distal et notamment dans la région de la macula densa est augmentée, diminuant ainsi le feedback tubuloglomérulaire, et entraînant une baisse de la vasodilatation de l'artériole afférente menant à une baisse de l'hyperfiltration glomérulaire et de la pression intraglomérulaire. Pour rappel, les bloqueurs du SRAA agissent de façon prédominante sur l'artériole efférente, expliquant probablement le caractère additif de leurs effets néphroprotecteurs (figure 1). Il est important de noter que cet effet hémodynamique explique une élévation de la créatinine à l'introduction de ces médicaments, qui seront néanmoins bénéfiques au long cours sur la fonction rénale, de la même façon que les bloqueurs du SRAA. Un effet diurétique direct par augmentation de la diurèse osmotique (glucosurie) et de la natriurèse est documenté, avec des effets positifs sur l'hypertension artérielle. Finalement, on suspecte que d'autres mécanismes sont impliqués, tels que des actions sur la compliance et les résistances vasculaires, le métabolisme des cellules tubulaires ou des effets sur les systèmes neuro-humoraux systémiques et rénaux.<sup>5,7,9</sup>

L'effet hypoglycémiant diminue avec la fonction rénale, mais il semble néanmoins qu'une action sur l'hypertension et le contrôle volémique soit maintenue chez les patients avec une IRC sévère.<sup>3</sup> On ne sait toutefois pas si l'effet néphroprotecteur persiste à fonction rénale plus basse.

Des précautions d'usage sont à recommander pour ces médicaments et notamment, une prudence particulière est recommandée chez les patients à risque d'hypovolémie (diurétiques),

**FIG 1 Effets hémodynamiques des inhibiteurs du SGLT-2 et des inhibiteurs du SRAA**

↑ : augmentation; ↓ : diminution; DT2: diabète de type 2; SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé.



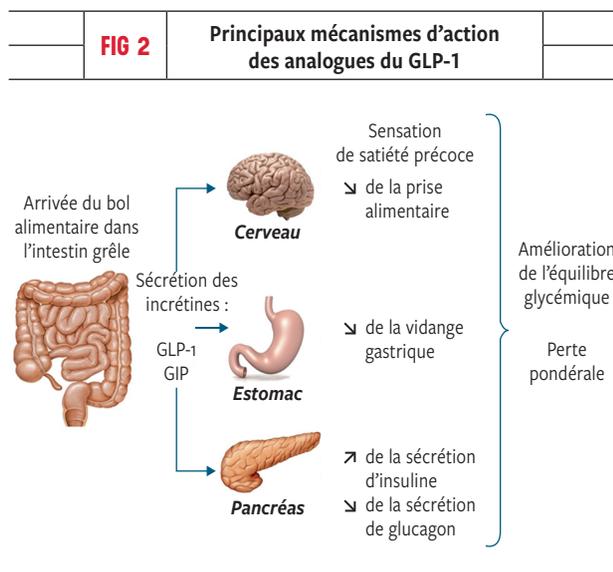
(Adaptée de réf.3).

avec des antécédents d'infections urinaires ou génitales à répétition, et avec une hémoglobine élevée, car ces médicaments augmentent l'hématocrite. Un risque d'acidocétose euglycémique existe également en cas de déprivation d'insuline. Finalement, ces traitements ne doivent pas être associés à des AINS pour diminuer le risque d'insuffisance rénale aiguë, et les patients devraient les arrêter en cas de maladie aiguë, de jeûne ou de diarrhées, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou la metformine par exemple. De même, les iSGLT2 devraient être suspendus avant une chirurgie électorale, et repris seulement lorsque le patient peut s'alimenter et s'hydrater correctement.

En résumé, les iSGLT2 sont les médicaments ayant démontré la plus grande efficacité en termes de protection rénale dans la néphropathie diabétique, mis à part les bloqueurs du SRAA. Leur effet est validé chez les patients avec DFGe > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Néanmoins, le Compendium suisse propose leur utilisation jusqu'à des DFGe à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour l'empagliflozine et la canagliflozine, et jusqu'à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour la dapagliflozine. A noter qu'une nouvelle gliflozine, l'ertugliflozine, a récemment été commercialisée en Suisse. Les issues CV et rénales sont attendues, mais ne sont pas encore disponibles à l'heure actuelle.

### ANALOGUES DU GLP-1

Les incrétines, telles que le Glucagon-Like-Peptide 1 (GLP-1) sont des hormones sécrétées au niveau intestinal, contribuant à l'homéostasie glycémique, par différents mécanismes, résumés sur la **figure 2**. Les analogues du GLP-1 ont donc des effets similaires aux inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP4), avec comme effet supplémentaire une sensation de satiété précoce et de baisse de l'appétit en lien avec un ralentissement de la vidange gastrique, entraînant souvent une perte pondérale (**figure 2**). Il existe deux types d'analogues du GLP-1, à courte ou longue durée d'action. Les principaux médicaments disponibles en Suisse sont résumés dans le **tableau 1**.



L'étude LEADER a comparé l'utilisation de liraglutide, en plus du traitement habituel, chez plus de 9000 patients avec DT2 à haut risque cardiovasculaire. Plus de 70% des patients de l'étude étaient connus pour une MCV et plus de 20% pour une IRC, avec un DFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les résultats ont confirmé un bénéfice en termes de contrôle glycémique, de perte pondérale et de réduction de l'atteinte cardiovasculaire, avec réduction du 3-point MACE, principalement déterminée par une réduction de la mortalité d'origine cardiovasculaire.<sup>10</sup> Des analyses a posteriori (post-hoc) ont confirmé l'efficacité du traitement chez les patients avec IRC (DFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et même dans les classes de DFG plus basses.<sup>11</sup> Les données concernant l'atteinte rénale ont été publiées dans un deuxième temps. Le critère de jugement rénal composite, défini par la présence d'une albuminurie A3 nouvelle, un doublement de la créatinine sérique persistant ou un DFGe < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la nécessité d'une suppléance rénale ou la mortalité d'origine rénale, était moins fréquent chez les patients traités par liraglutide par rapport au placebo. Néanmoins, ce critère d'évaluation composite favorable était principalement lié à une baisse de l'incidence d'une albuminurie A3, sans lien avec des critères de jugement rénaux durs tels que la mise en dialyse ou le doublement de la créatinine sérique.<sup>12</sup>

L'étude SUSTAIN-6 a comparé l'effet du sémaglutide, un analogue du GLP-1 à longue durée d'action, par rapport au placebo, chez plus de 3000 patients avec DT2, avec MCV établie ou IRC (DFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Le taux d'événements du 3-point MACE était significativement inférieur chez les patients sous traitement de sémaglutide, par rapport au placebo. Au niveau des issues microvasculaires, on note une diminution du risque d'apparition ou de progression d'une néphropathie, avec néanmoins un risque augmenté de complications liées à la rétinopathie.<sup>13</sup> A nouveau, la néphroprotection était essentiellement limitée à une baisse de l'albuminurie.

Finalement, l'étude AWARD-7 a démontré que l'utilisation de dulaglutide, un analogue du GLP-1 de longue durée d'action permet un contrôle glycémique similaire au traitement par insuline lente chez les patients avec DT2 et insuffisance rénale chronique modérée à sévère (stades 3 à 4 selon KDIGO), avec moins de risques d'hypoglycémie. Au niveau rénal, à 52 semaines de suivi, les patients traités par dulaglutide présentent un déclin moins important du DFGe par rapport à ceux traités par insuline. Cette baisse du déclin du DFGe était plus évidente chez les patients avec une albuminurie A3 au départ. Chez les patients sous dulaglutide, on note également une diminution plus importante de l'albuminurie que chez les patients traités par insuline.<sup>14</sup>

Les effets secondaires principaux des traitements par analogues du GLP-1 étaient digestifs avec, dans l'étude SUSTAIN-6 et AWARD-7, un nombre plus important de patients avec inconforts digestifs motivant l'arrêt du traitement.

Le mécanisme de la néphroprotection des analogues du GLP-1 n'est pas bien établi, mais ne semble pas lié à des modifications hémodynamiques. Un effet anti-inflammatoire est possible.

Une note de précaution concerne la perte de poids associée aux analogues du GLP-1, qui devraient être réservés à des patients avec un IMC supérieur à 28 kg/m<sup>2</sup> lors de l'initiation.

Si cet effet est clairement bénéfique chez la plupart des patients, il doit être pris en considération chez des patients minces ou perdant du poids.

Les analogues du GLP-1 sont donc des médicaments qui peuvent être utilisés chez les patients avec une IRC, y compris à clairance basse, avec un effet cardiovasculaire qui reste maintenu. Ils sont associés à un effet néphroprotecteur modéré (effet principalement sur la baisse de l'albuminurie, sans documentation de l'effet de progression de l'IRC ou IRT). En Suisse, le Compendium ne propose aucun ajustement de dose pour les trois molécules mentionnées ci-dessus. Une note concernant l'absence de données pour le liraglutide et des données limitées pour le dulaglutide chez les patients en insuffisance rénale terminale ( $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) est néanmoins documentée. Ces médicaments ont donc l'avantage d'être utilisables en IRC avancée, sans augmenter les risques d'hypoglycémie et en réduisant la mortalité des patients.

## CONCLUSION

Le traitement du diabète de type 2 s'est complexifié ces dernières années et les études récentes ont pu inclure des patients avec insuffisance rénale chronique, augmentant l'arsenal thérapeutique disponible chez ces patients. Les inhibiteurs du SGLT-2 ont démontré un effet fortement positif tant sur la mortalité cardiovasculaire que sur la progression de la maladie rénale chronique, et ce jusqu'au stade 3 de l'IRC. Ces traitements sont donc à privilégier chez les patients avec DT2 à haut risque rénal, mais avec une fonction rénale encore

relativement préservée. Les analogues du GLP-1 ont également démontré un bénéfice cardiovasculaire, avec un effet modéré sur la protection rénale, et ont l'avantage de pouvoir être utilisés jusqu'à des clairances basses, sans risque augmenté d'hypoglycémie.

A noter que pour combiner un iSGLT2 et un analogue GLP-1, une demande à l'assurance est nécessaire pour une prescription, car le remboursement n'est pas encore systématique, bien que cette combinaison soit probablement à favoriser dans le futur.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont pas déclaré de conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les dernières années nous ont apporté de nouveaux antidiabétiques avec un intérêt néphrologique majeur
- Pour la néphroprotection, les inhibiteurs du SGLT2 sont les meilleurs médicaments, à privilégier en combinaison avec des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, dès l'apparition d'une albuminurie ou chez un patient à risque rénal. Ces médicaments ne sont pas validés à des DFGe  $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  selon le Compendium suisse des médicaments
- Les analogues GLP-1 sont également néphroprotecteurs, mais ont moins d'effet sur le déclin de la fonction rénale et la mise en dialyse. Leur avantage est leur effet bénéfique au niveau cardiovasculaire, celui sur la perte pondérale, l'absence d'hypoglycémie et leur possibilité d'utilisation à clairance basse

1 Perkovic V, et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;90:1175-83.  
 2 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S14-80  
 3 \*\*Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:277-94.  
 4 Gæde P, et al. Effect of a Multifactorial

Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.  
 5 Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.  
 6 \*Wanner C, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.  
 7 \*Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.  
 8 Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.

9 \*\*Zelniker TA, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.  
 10 Marso SP, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.  
 11 Mann JFE, et al. Effects of Liraglutide Versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018;138:2908-918.  
 12 \*Mann JFE, et al. Liraglutide and Renal

Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-48.  
 13 Marso SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.  
 14 Tuttle KR, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605-17.  
 \* **A lire**  
 \*\* **à lire absolument**