

79^e séances scientifiques de l’American Diabetes Association (ADA) - 2019

Un inhibiteur du SGLT-2 atténue les effets rénaux du diabète chez les patients ayant au départ une fonction rénale normale

San Francisco – L’inhibition du SGLT-2 protège les patients atteints de diabète de type 2 (DT2) contre les troubles cardiorénaux, mais il faut savoir qu’elle prévient aussi la néphropathie chronique. Plusieurs grandes études sur l’innocuité cardiovasculaire (CV) des inhibiteurs du SGLT-2 ont non seulement relié ces agents à un effet protecteur contre l’insuffisance cardiaque et les incidents CV, mais aussi à la prévention d’une fonction rénale déclinante. Or une nouvelle analyse des données de l’étude DECLARE-TIMI 58 a fait ressortir un ralentissement marqué de la détérioration de la fonction rénale dans les cas où cette dernière est normale ou quasi normale au moment où un traitement antidiabétique est amorcé.

Les essais sur les effets CV des inhibiteurs du SGLT-2 menés à la demande des agences de réglementation qui voulaient prouver qu’ils n’aggravent pas le risque CV ont plutôt permis d’observer une protection remarquable contre des complications terminales gravissimes du DT2. Une protection contre l’insuffisance rénale terminale avait déjà été rapportée auparavant, mais les nouvelles données extraites de l’étude DECLARE-TIMI 58 sur la dapagliflozine ont permis de vérifier si cette protection s’appliquait à des patients relativement peu exposés et ayant majoritairement une fonction rénale normale (Figure 1) et ont fourni de nouveaux renseignements d’une importance radicale pour la prise en charge d’une des grandes complications du diabète.

Prévention de la néphropathie chronique

«L’étude DECLARE-TIMI 58 nous a appris que la dapagliflozine ne fait pas que traiter la néphropathie chronique chez les patients atteints de diabète de type 2; elle peut aussi la prévenir», a rapporté la D^{re} Ofri Mosenzon, professeure de médecine interne, à l’Hôpital universitaire Hadassah de Jérusalem, en Israël.

Aucune autre étude sur un inhibiteur du SGLT-2 n’a duré aussi longtemps que l’étude DECLARE-TIMI 58 et n’en a eu l’envergure, un très large éventail de patients atteints de DT2 y ayant été recrutés.

Nous savons aujourd’hui qu’à l’opposé des autres antidiabétiques, les inhibiteurs du SGLT-2 réduisent le risque d’incidents cliniques risquant le plus de se solder par de l’invalidité et le décès chez les patients atteints de DT2, en plus de bien maîtriser la glycémie. Les résultats

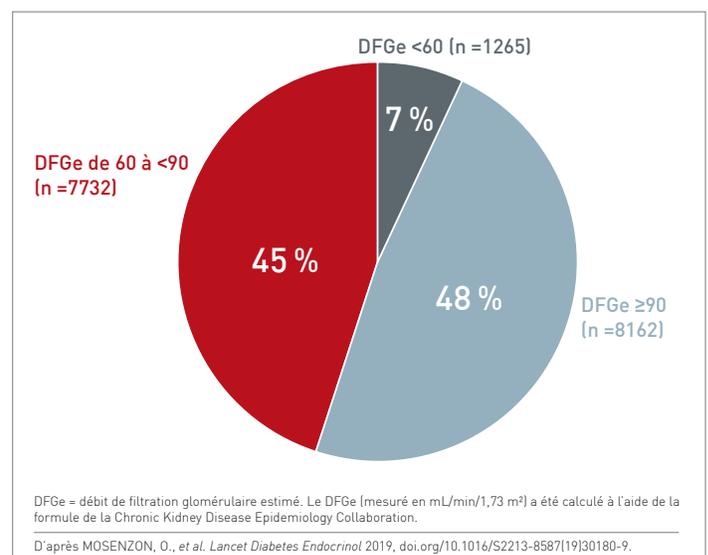
des grandes études sur les effets CV, dont l’étude EMPAREG sur l’empagliflozine et le programme CANVAS sur la canagliflozine, concordaient, mais l’étude DECLARE-TIMI 58 nous a fourni des données vraiment uniques parce que son effectif de patients relativement peu exposés nous a livré de l’information sur l’effet d’une prise en charge précoce du risque à l’aide d’un agent de cette classe.

«Aucune autre étude sur un inhibiteur du SGLT-2 n’a duré aussi longtemps que l’étude DECLARE TIMI 58 et n’en a eu l’envergure, un très large éventail de patients atteints de DT2 y ayant été recrutés. Plus de la moitié d’entre eux ne présentaient aucune cardiopathie athéroscléreuse au moment de leur recrutement et une fonction rénale amoindrie les en excluait automatiquement», a affirmé le D^r Itamar Raz, directeur émérite de l’Unité du diabète, à l’Hôpital universitaire Hadassah de Jérusalem, en Israël. Il a d’ailleurs qualifié de «plus représentatifs de l’ensemble de la population diabétique que ceux des études antérieures sur les effets CV des inhibiteurs du SGLT-2».

La fonction rénale de la plupart des patients n’était pas compromise

Au cours de l’étude DECLARE-TIMI 58, 17 160 patients aux prises avec un DT2 ont été affectés aléatoirement à un traitement par la dapagliflozine ou à un placebo. Environ

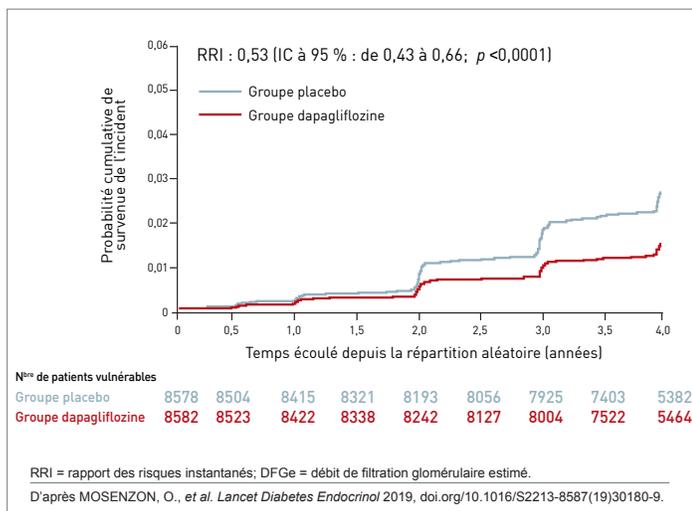
FIGURE 1 | Répartition des catégories de DFGe au sein de l’effectif de l’étude DECLARE-TIMI 58



41 % des patients recrutés avaient des antécédents de cardiopathie athéroscléreuse; 59 % présentaient plusieurs facteurs de risque uniquement. Les patients étaient écartés de l'étude si leur débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Si le DFGe de 7 % des patients finalement recrutés s'est révélé inférieur à cette valeur, c'était le plus souvent parce que leur fonction rénale s'était détériorée entre la sélection des sujets et leur répartition aléatoire.

Les principaux résultats de l'étude DECLARE-TIMI 58 ont déjà été publiés (WIVIOTT, S.D., *et al. N Engl J Med*, vol. 380, 2019, p. 347-357). Ils font état, entre autres, d'une baisse extrêmement significative de 17 % du critère de jugement composé des décès d'origine cardiovasculaire et de l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque (RRI : 0,83), et d'une réduction de 24 % de celui regroupant les paramètres rénaux (RRI : 0,76) chez les sujets traités par la dapagliflozine comparativement aux témoins.

FIGURE 2 | Courbes de Kaplan-Meier des résultats obtenus pour le critère de jugement composé de paramètres exclusivement rénaux



Selon la toute récente sous-analyse des effets rénaux, qui a été publiée en même temps qu'elle était présentée dans le cadre des Séances scientifiques de 2019 de l'ADA (MOSENZON, O. *et al. Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019; doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9), une réduction de 47 % (RRI : 0,53) a été observée pour le critère de jugement composé de paramètres exclusivement rénaux chez les patients traités par la dapagliflozine par rapport aux témoins (Figure 2). Ce critère était composé des paramètres suivants : insuffisance rénale terminale, décès d'origine rénale et baisse d'au moins 40 % du DFGe faisant passer cette valeur sous la barre de 60 mL/min/1,73 m².

Raréfaction des troubles rénaux

Voici les réductions enregistrées pour chacun des paramètres composant le critère de jugement : 59 % (RRI : 0,41) pour l'insuffisance rénale terminale ou le

décès d'origine rénale et 46 % (RRI : 0,54) pour la baisse du DFGe d'au moins 40 % faisant passer cette valeur sous la barre de 60 mL/min/1,73 m² (Figure 3).

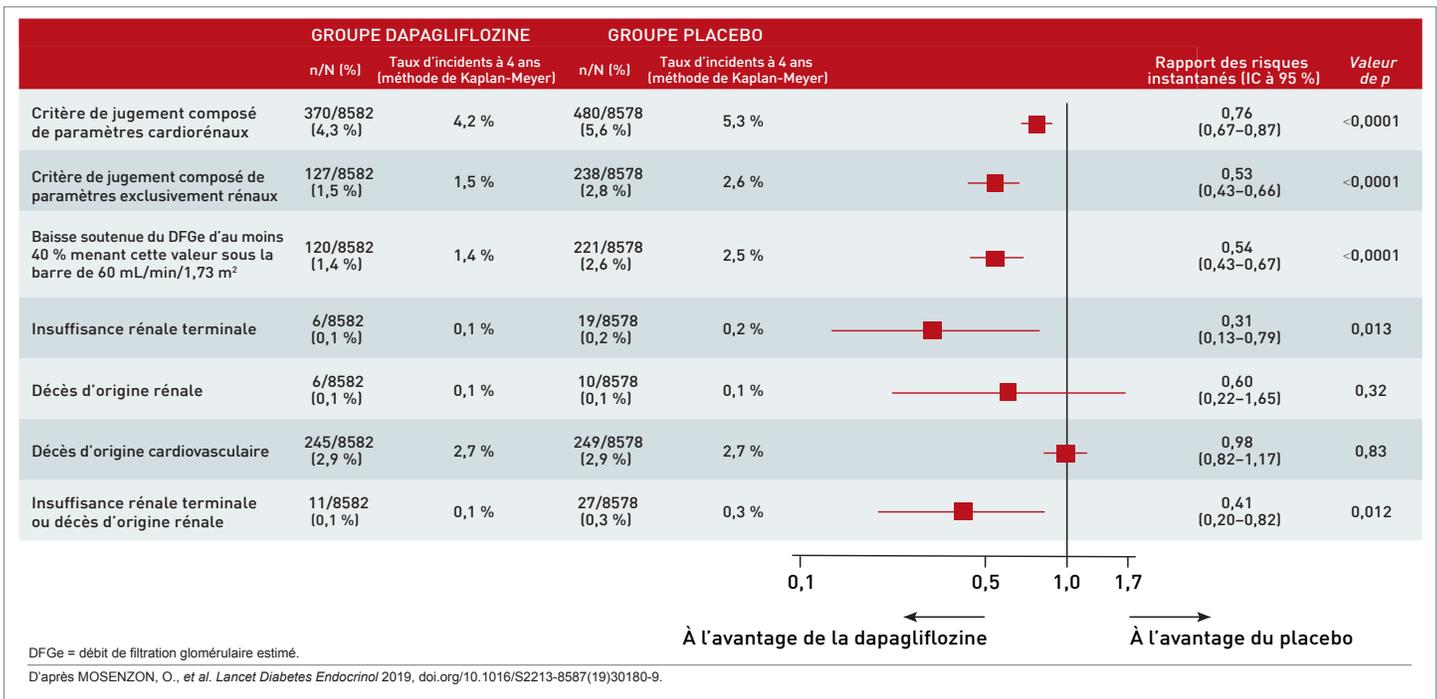
Fait important, cette protection relative contre une fonction rénale déclinante a été observée chez des patients atteints ou non d'insuffisance rénale modérée ou grave au moment de leur recrutement. L'effet protecteur observé chez ceux ayant un DFGe supérieur à 90 mL/min/1,73 m², soit près de la moitié de l'effectif, se déroulait selon un scénario représentatif. Chez ces patients, de même que chez ceux dont le DFGe de référence était inférieur, les chercheurs ont d'abord noté que comparativement aux témoins, les sujets traités par la dapagliflozine affichaient une baisse du DFGe avant que n'apparaisse un effet protecteur qui a persisté jusqu'à la fin de la période de suivi (Figure 4). Selon la Dr^e Mosenzon, cette baisse initiale s'expliquerait par l'ajustement de la perfusion glomérulaire en réaction à l'inhibition du SGLT-2 qui s'amorce, mais au bout du compte, le résultat obtenu au fil du temps est une protection relative contre l'insuffisance rénale évolutive. Faisant référence à la prévalence croissante de l'obésité et du diabète, la Dr^e Mosenzon a déclaré : «Le diabète est la principale cause de néphropathie chronique dans le monde et l'incidence de ces deux affections ne cesse d'augmenter». Conclusion : il faut trouver de nouvelles stratégies pour préserver la fonction rénale des patients.

Des patients plus mal en point ont été recrutés dans l'étude CREDENCE

Dans leur rapport publié récemment, les chercheurs de l'étude CREDENCE ont fait état du même type de protection contre la néphropathie. Environ 60 % des 4401 patients répartis aléatoirement affichaient un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m² et une macroalbuminurie (de > 330 à 5000 mg/g) (PERKOVIC, V., *et al. N Engl J Med*, 14 avril 2019;10.1056/NEJMoa1811744). Les patients dont le DFGe dépassait les 90 mL/min/1,73 m² en avaient été écartés. Les chercheurs ont constaté une baisse de 30 % (RRI : 0,70) du critère de jugement composé de l'insuffisance rénale terminale ou d'un DFGe constamment inférieur à 15 mL/min/1,73 m², de la multiplication par deux de la créatininémie et du décès d'origine rénale ou CV chez les sujets affectés à la canagliflozine à 100 mg par rapport aux témoins ayant reçu un placebo.

La nouvelle analyse des résultats de l'étude DECLARE-TIMI 58 sur le plan rénal indique que les patients atteints de DT2 bénéficient d'un effet néphroprotecteur avant même qu'une maladie rénale ne devienne manifeste. Une analyse de sous-groupes a révélé que l'effet favorable exercé par la dapagliflozine sur le critère de jugement composé de paramètres exclusivement rénaux a été observé indépendamment de l'âge, du sexe, de la présence ou non de maladies CV et du rapport entre l'albuminurie et la créatinine urinaire (RAC).

FIGURE 3 | Critères de jugement composé de paramètres cardiorénaux et exclusivement rénaux – résultats globaux et individuels



Un effet significatif a aussi été noté chez les patients prenant un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

Comparaison des études ayant porté sur les effets CV

La première étude publiée sur les effets CV des inhibiteurs du SGLT-2 a été l'étude EMPA-REG qui a porté sur l'empagliflozine et où ont uniquement été recrutés des patients aux prises avec une maladie cardiovasculaire installée. Par la suite, le programme CANVAS consacré à la canagliflozine a surtout réuni des patients ayant des antécédents de maladie athéroscléreuse, le tiers seulement de l'effectif présentant uniquement plusieurs facteurs de risque. Comparativement au placebo, ces deux

Le diabète est la principale cause de néphropathie chronique dans le monde et l'incidence de ces deux affections ne cesse d'augmenter.

inhibiteurs du SGLT-2 ont permis de réduire de 14 % (RRI : 0,86) le risque de survenue du critère de jugement composé des incidents cardiovasculaires majeurs (ICVM) que sont notamment le décès d'origine CV, l'infarctus du myocarde (IM) et l'accident vasculaire cérébral (AVC).

Les sujets de l'étude DECLARE-TIMI 58 étant moins exposés aux ICVM, ces incidents se sont produits moins souvent chez eux, mais la différence enregistrée à ce chapitre n'a pas franchi le seuil de la signification statistique. Selon le chercheur principal de cette étude, le Dr Stephen D. Wiviott, professeur agrégé de médecine, à l'École de médecine de Harvard, à Boston, l'analyse du sous-groupe des sujets souffrant d'une maladie athéroscléreuse installée au moment de leur recrutement a toutefois permis d'objectiver une prévention secondaire de la même ampleur.

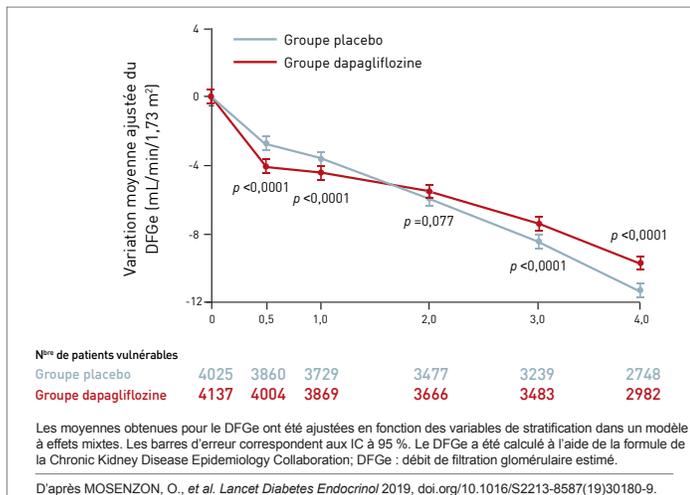
«L'étude DECLARE comptait 3584 patients qui avait déjà subi un IM», affirmé le Dr Wiviott, pendant une mise à jour de ces données lors des Séances scientifiques de 2019 de l'ADA. On ne s'étonnera pas que deux fois plus d'ICVM se soient produits dans ce groupe que chez les patients qui présentaient uniquement des facteurs de risque CV. L'analyse des données collectées chez les patients qui avaient des antécédents d'IM a néanmoins révélé une baisse significative de 16 % (RRI : 0,85) des ICVM chez ceux qui avaient été affectés à la dapagliflozine plutôt qu'au placebo.

L'ampleur des bienfaits est en corrélation avec l'ampleur du risque

À l'instar des autres études sur les effets CV des inhibiteurs du SGLT-2, l'étude DECLARE-TIMI 58 a permis de constater que ce sont les patients qui y sont les plus exposés qui obtiennent la plus grande protection relative contre les troubles cardiorénaux. Par exemple, la baisse de 27 % (RRI : 0,73) des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque dans l'ensemble de l'effectif à l'étude grimpe à 36 % (RRI : 0,64) dans le sous-groupe de patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER). Chez ces derniers, les bienfaits de la dapagliflozine se sont également traduits par une diminution de 45 % (RRI : 0,55) des décès d'origine CV.

Il est néanmoins important retenir de l'étude DECLARE-TIMI 58 que la protection cardiorénale conférée par les inhibiteurs du SGLT-2 est intéressante même pour les patients diabétiques moins exposés aux problèmes CV. En plus de l'atténuation relative de l'atteinte rénale mesurée au moyen du DFGe, le Dr Raz a présenté des données rendant compte d'une protection contre une hausse du RAC, un autre marqueur du risque important.

FIGURE 4 | Variation du DFGe moyen chez les patients dont le DFGe de référence était de 90 mL/min/1,73 m² ou plus



Plus précisément, après avoir divisé les sujets de l'étude DECLARE-TIMI 58 en trois groupes selon qu'ils présentaient un RAC normal (< 30 mg/g), une microalbuminurie (≥ 30, mais ≤ 300 mg/g) ou une macroalbuminurie (> 300 mg/g), les chercheurs ont constaté que le traitement par la dapagliflozine avait entraîné une hausse du RAC de 29,0 mg/g inférieure à celle observée avec le placebo. En outre, les sujets traités par la dapagliflozine risquaient moins de passer d'un état normal à une microalbuminurie ou d'une microalbuminurie à une macroalbuminurie. La corrélation entre une albuminurie croissante et les troubles rénaux et CV était très forte, mais le Dr Raz a tenu à souligner que la dapagliflozine avait permis d'atténuer la hausse du RAC même chez les sujets dont l'albuminurie était normale au moment de leur recrutement.

Détection d'une protection contre l'albuminurie

« Plus l'albuminurie augmentait plus les effets cardiorénaux indésirables se multipliaient, et ce indépendamment du DFGe, mais la dapagliflozine a permis d'amortir cette intensification de l'excrétion d'albumine urinaire dans toutes les strates d'albuminurie mesurée au début de l'étude », a déclaré le Dr Raz. Il a de nouveau souligné que « ces bienfaits ont été observés dans une population nombreuse et très variée composée de patients diabétiques atteints ou non d'une maladie CV installée, et dont la fonction rénale était préservée pour la plupart ».

Dans l'ensemble, cette protection cardiorénale précoce justifie le recours à la dapagliflozine après la metformine pour maîtriser la glycémie des patients atteints de DT2. Cette conclusion est étayée par une analyse détaillée de l'innocuité réalisée par le Dr Lawrence Leiter, professeur de médecine à l'Université de Toronto, à partir des données de l'étude DECLARE-TIMI 58. Dans la présentation qu'il a donnée devant l'ADA, le Dr Leiter a parcouru une longue liste des complications possibles qui allaient d'une déplétion volumique à l'hypoglycémie en passant par les fractures osseuses et les atteintes hépatiques.

Ces bienfaits ont été observés dans une population nombreuse et très variée composée de patients diabétiques atteints ou non d'une maladie CV installée, et dont la fonction rénale était préservée pour la plupart.

« La dapagliflozine s'est révélée remarquablement sûre dans un large éventail de sous-groupes », a conclu le Dr Leiter. Reconnaisant que les cas d'infection génitale ayant motivé l'abandon du traitement et d'acidocétose diabétique aient été plus nombreux chez les patients traités par cet agent que chez les témoins, il les a tout de même qualifiés de « rares ». À l'inverse, les cas d'hypoglycémie grave et d'agression rénale aiguë ont été moins fréquents chez les patients traités par la dapagliflozine, ce qui porte à croire que cet agent et les autres inhibiteurs du SGLT-2 comptent parmi les antidiabétiques bien tolérés qui sont actuellement offerts sur le marché.

Conclusion

« Il est vraiment remarquable que l'étude DECLARE-TIMI 58 sur la dapagliflozine ait permis d'objectiver une réduction d'un critère de jugement composé de paramètres cardiorénaux et exclusivement rénaux. Les résultats de cette étude portent à croire que la dapagliflozine permet de prévenir le processus pathologique à l'origine des incidents cliniques les plus importants dans les cas de DT2, et ce dans une population majoritairement indemne d'atteinte rénale au moment du recrutement. D'autres grandes études ayant porté sur des inhibiteurs du SGLT-2 ont aussi mis au jour la protection conférée par ces agents contre les troubles cardiorénaux, mais il demeure que l'étude DECLARE-TIMI 58 a quant à elle inscrit cette protection plus tôt dans le continuum des risques CV. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2019. Tous droits réservés. The Medical Xchange MD