

Traitement du diabète de type 2 en 2019 : un même rapport coût-bénéfices ?

Le point de vue du néphrologue

Jean-François Cambier

Management of Type 2 diabetes in 2019: the same cost/efficiency ratio?

The nephrologist's perspective

Diabetic nephropathy is currently the leading cause of chronic end-stage renal disease. Its prevention is essential and implies a multidisciplinary management of the diabetic patient, as based on a strict control of blood glucose levels from the onset of diabetes, control of blood pressure, with a privileged place for either ACE inhibitors or sartans whose anti-proteinuric effect has been well demonstrated, and control of other cardiovascular risk factors. In addition, chronic kidney disease significantly increases the cardiovascular risk of diabetic patients. Recent randomized clinical trials involving the new classes of anti-diabetic agents (DPP4-inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and SGLT2-inhibitors) have demonstrated the cardiovascular protection ensured by several molecules (empaglifozin, canaglifozin, dapaglifozin, liraglutide, semaglutide, albiglutide, and dulaglutide), along with an additional nephroprotective effect shown for gliflozins, liraglutide, and semaglutide.

KEY WORDS

Diabetic nephropathy, gliflozin, nephroprotection

La néphropathie diabétique est actuellement la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale. Sa prévention est donc essentielle et implique une prise en charge pluridisciplinaire du patient diabétique reposant sur un contrôle strict de la glycémie dès le début du diabète, de la tension artérielle, avec une place privilégiée pour les IECA ou les Sartans dont l'effet anti-protéïnurique est bien démontré, et des autres facteurs de risque cardio-vasculaire. Par ailleurs, l'insuffisance rénale chronique majeure de manière significative le risque cardio-vasculaire des patients diabétiques. Les essais cliniques randomisés récemment effectués et impliquant les nouvelles classes d'agents anti-diabétiques (DPP4-inhibiteurs, agonistes du récepteur au GLP-1, SGLT2-inhibiteurs) ont permis de mettre en évidence une protection cardio-vasculaire de plusieurs de ces molécules (empaglifozine, canaglifozine, dapaglifozine, liraglutide, semaglutide, albiglutide et dulaglutide), avec un effet néphroprotecteur surajouté pour les glifozines, le liraglutide et le semaglutide.

Dans nos pays industrialisés, la prévalence du diabète et de l'obésité ne cesse d'augmenter. Actuellement, plus d'une personne sur trois est obèse et une personne sur dix diabétique (1). En Belgique francophone, parmi les patients commençant la dialyse, le diabète représente actuellement la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale, avec une prévalence de patients atteints de néphropathie diabétique qui a doublé en l'espace de 20 ans (2). La survenue de cette néphropathie ne survient cependant pas du jour au lendemain ; elle est le résultat de plus de dix ans de diabète déséquilibré. Le premier stade de la néphropathie diabétique est celui de l'hyperfiltration glomérulaire, caractérisée sur le plan biologique par une créatinine dosée à une valeur anormalement basse (3). Cette hyperfiltration glomérulaire est la conséquence de l'hypertension intra-glomérulaire induite par la vasodilatation chronique de l'artériole afférente du glomérule, cette dernière s'expliquant par une perte du feed-back tubulo-glomérulaire secondaire à l'hyperglycémie chronique (4). Par la suite, une microalbuminurie (définie par un rapport albuminurie/créatininurie compris entre 30-300 mg/g) peut éventuellement apparaître, avec une fonction rénale qui redevient

normale. Ce n'est qu'après une dizaine d'années que la fonction rénale commence à se dégrader, définissant une néphropathie diabétique clinique. À ce stade, une hypertension artérielle est très souvent présente, tout comme une macroalbuminurie (définie par un rapport albuminurie/créatininurie ≥ 300 mg/g), ces deux facteurs accélérant la perte de filtration glomérulaire. La prévention de la néphropathie diabétique implique le contrôle de différentes cibles, à savoir l'équilibre glycémique, la tension artérielle, la protéinurie et d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire.

L'intérêt d'un contrôle glycémique strict (HbA1c < 7%) a été évalué dans de nombreuses études randomisées et contrôlées (UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT...) ayant inclus plus de 25 000 patients. Une méta-analyse regroupant ces différentes études montre qu'un équilibre glycémique strict réduit de manière significative la survenue de la micro- et de la macro-albuminurie (respectivement de 14% et 26%), mais pas celle de l'insuffisance rénale chronique terminale (5) (réduite de 31%, mais pas de manière significative). Ces résultats mitigés s'expliquent par l'inclusion de patients diabétiques depuis plus de 10 ans et chroniquement mal équilibrés, chez qui d'une certaine façon des lésions rénales irréversibles sont constituées. Une analyse récente de l'étude ADVANCE montre d'ailleurs que les patients diabétiques bénéficiant le plus d'une intensification de l'équilibre glycémique sont ceux avec une fonction rénale normale, alors que ceux ayant déjà une insuffisance rénale chronique modérée en bénéficient peu (6).

Les cibles de valeurs tensionnelles chez le patient diabétique ont par contre été très peu étudiées, avec des recommandations découlant principalement d'études concernant des patients avec une fonction rénale normale. Les objectifs tensionnels proposés par différentes sociétés scientifiques pour les patients diabétiques avec une maladie rénale chronique associée sont <140/90 voire 85 mmHg. Des valeurs plus basses (< 130/80 mmHg) peuvent être proposées en cas de protéinurie pathologique (7).

Au début des années 2000, la place des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Sartans) dans la néphropathie diabétique est devenue incontestable, suite à la publication de plusieurs essais prospectifs randomisés et contrôlés. Par exemple, l'étude IDNT qui a inclus 1715 patients hypertendus avec une néphropathie diabétique (définie par une insuffisance rénale chronique et/ou une macro-albuminurie) a montré une réduction significative de 20% d'un critère composite associant le doublement de la créatinine, la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale et la mortalité, et ce indépendamment du contrôle tensionnel (8). Ce bénéfice s'explique en partie par une vasodilatation de l'artériole efférente du glomérule qui permet de diminuer l'hypertension intra-glomérulaire et la protéinurie. Au cours des dix dernières années, de nombreuses études ont évalué s'il y avait un intérêt à associer IECA et Sartans. Ces études ont été pour la plupart interrompues précocement en raison d'un risque significativement accru d'insuffisance

rénale aiguë et d'hyperkaliémie pouvant être à l'origine de mort subite, comme illustré dans l'essai VA NEPHRON-D (9).

En comparaison avec des sujets non diabétiques et du même âge, la mortalité cardio-vasculaire d'un patient diabétique âgé de moins de 55 ans et atteint d'une insuffisance rénale chronique sévère (définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon MDRD < 30 ml/min/1.73 m²) est environ 35 fois plus élevée (10). Depuis plusieurs années, avant de pouvoir commercialiser une nouvelle molécule antidiabétique, la *Food and Drug Administration (FDA)* des Etats-Unis d'Amérique impose de démontrer sa sécurité cardio-vasculaire. À ce jour, 14 études randomisées et contrôlées ont permis d'évaluer l'incidence de survenue d'un critère composite cardio-vasculaire (associant décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal) dans de large cohorte de patients traités par ces nouvelles thérapeutiques, à savoir les inhibiteurs des dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4i), les agonistes injectables du récepteur au glucagon-like peptide 1 (GLP-1 RA), et les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2-i). Une partie de ces études (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6, SAVOR-TIMI 53 et CARMELINA) (11-19) a également évalué l'incidence de survenue d'un critère composite néphrologique (associant, pour la plupart des études, le doublement de la créatinine ou une diminution soutenue d'au moins 40% du DFGe initial, la survenue d'une macroalbuminurie ou d'une insuffisance rénale chronique terminale, et le décès d'origine rénale) (Tableau 1). Il est important de souligner que, même si ces études ont inclus un grand nombre de patients atteints de maladie rénale chronique (définie par un DFGe < 60 ml/min/1.73m² et/ou une micro/macro-albuminurie), cette dernière ne constituait pas un critère d'inclusion (excepté pour l'étude CARMELINA). Il ressort de ces études que les DPP4-i et certains agonistes du récepteur du GLP-1 (Liraglutide et Semaglutide) permettent de stabiliser voire de réduire la protéinurie, sans effet néanmoins sur des critères plus robustes que sont le doublement de la créatinine, la survenue d'une IRC terminale ou le décès de cause rénale. Les SGLT2-i présentent par contre un réel effet néphroprotecteur, et ce indépendamment du contrôle tensionnel et glycémique. En effet, les SGLT2-i réduisent la pente de déclin du DFG, ou encore le recours à l'épuration extra-rénale. Qui plus est, cette néphroprotection semble encore plus marquée chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique modérée ou une macro-albuminurie. L'effet spectaculaire des SGLT2-i a dès lors justifié la mise en place de nouvelles études randomisées et contrôlées (CREDENCE, DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY), dont le critère d'évaluation primaire sera essentiellement néphrologique. Parmi elles, l'étude CREDENCE, qui a évalué l'efficacité de la Canagliflozine sur le critère néphrologique composite associant le doublement de la créatinine, la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale, et le décès d'origine rénale ou cardio-vasculaire, a été arrêtée plus tôt que prévu car les analyses intermédiaires ont démontré qu'elle remplissait le critère d'efficacité pré-défini. Les mécanismes à l'origine de l'effet

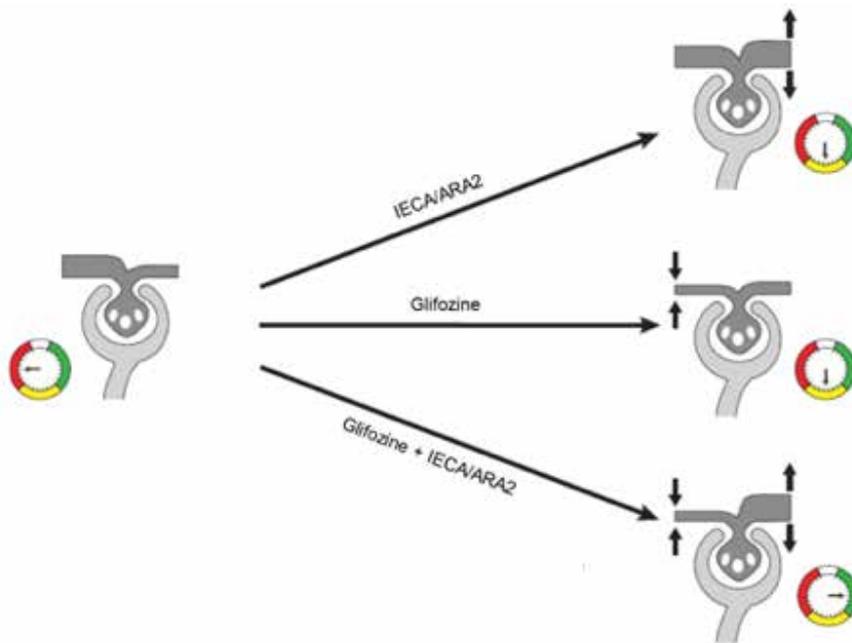
TABLEAU 1. Principales études ayant évalué un critère néphrologique. ND : non défini, NS : non significatif. Empaglifozine (EMPA-REG), Canaglifozine (CANVAS), Dapaglifozine (DECLARE-TIMI 58), Liraglutide (LEADER), Semaglutide (SUSTAIN-6), Saxagliptine (SAVOR-TIMI 53), Linagliptine (CARMELINA)

	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	LEADER	SUSTAIN-6	SAVOR-TIMI 53	CARMELINA
Nombre de patients	7020	10 142	17 160	9340	3297	16 492	6979
Suivi médian (années)	3.1	2.4	4.2	3.8	2.1	2.1	2.2
Age moyen (années)	63	63	64	64	65	65	66
Durée du diabète (années)	> 10	13.5	11	13	13.9	10.3	15
Maladie cardio-vasculaire établie	100%	65.6%	40.5%	82%	72%	78.5%	58%
Insuffisance cardiaque établie	10%	14%	10%	14%	24%	12.8%	26.8%
IRC stade III (DFGe 30-59 ml/min/1.73m²)	25.5%	17.5% de néphropathie	7%	20.7%	25.2%	13.6% (DFGe 30-50 ml/min/1.73m ²)	47%
IRC stade IV	Exclus	Exclus	Exclus	2.4%	2.9%	2%	15.2%
Albuminurie (> 30 mg/g créatininurie)	39.7%	30.2%	Non disponible	36.8%	Non disponible	36.7%	80%
IECA/ARA2	80.7%	80%	81%	82.8%	83.5%	82%	81%
Critère d'évaluation rénale	↓ 39%	↓ 40% (NS)	↓ 47% (NS)	↓ 22%	↓ 36%	↑ 8% (NS)	↓ 2% (NS)
Progression vers la macroalbuminurie	↓ 38%	↓ 27%	ND	↓ 26%	↓ 46%	ND	↓ 14%
Doublement de la créatinine et DFGe ≤ 45 ml/min/1.73m²	↓ 44%	ND	ND	↓ 11% (NS)	NS	ND	NS
Epuration extra-rénale	↓ 55%	ND	ND	↓ 13% (NS)	↓ 9% (NS)	ND	NS

néphroprotecteur des glifozines ont été décrits dans d'autres revues (20): D'une part, les glifozines permettent d'améliorer la fonction cardiaque, les paramètres métaboliques (perte de poids, réduction de l'hémoglobine glycosylée), le contrôle tensionnel, l'oxygénation rénale et la dysfonction endothéliale. D'autre part, ces médicaments ont un effet diurétique, et réduisent l'albuminurie ainsi que l'hypertension intra-glomérulaire via la restauration du feed-back tubulo-glomérulaire (et donc de la vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule). Cet effet hémodynamique est illustré dans les études cliniques par une baisse initiale et rapide du DFGe de l'ordre de 4 à 6 ml/min/1.73m² peu après l'instauration du SGLT-2i, avec par la suite, une stabilisation de ce DFGe, et

ce, quel que soit le niveau de fonction rénale initiale. Cette diminution du DFGe est par ailleurs réversible à l'arrêt des SGLT-2i, et ce même après plusieurs années de traitement. D'un point de vue physiopathologique, il existe donc un réel intérêt à combiner un SGLT-2i (vasoconstriction de l'artériole afférente) à un IECA/ARA2 (vasodilatation de l'artériole efférente) afin de diminuer l'hypertension intra-glomérulaire (figure 1). Cette association nécessite d'éduquer le patient, avec une interruption transitoire de ces médicaments lors de situations à risque de déshydratation (gastro-entérite...), pour minimiser

FIGURE 1.



En cas de néphropathie diabétique, l'hypertension intra-glomérulaire résulte d'une vasodilatation de l'artériole afférente (par perte du feed-back tubulo-glomérulaire) associée à une vasoconstriction de l'artériole efférente. En restaurant le feed-back tubulo-glomérulaire, les glifozines permettent de réduire l'hypertension intra-glomérulaire via une vasoconstriction de l'artériole afférente. Leur combinaison à un IECA ou un ARA2 (qui induisent une vasodilatation de l'artériole efférente) potentialise cet effet (adapté de référence 21, avec permissions).

les risques d'insuffisance rénale aiguë. L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est bien évidemment à déconseiller.

Une fois l'insuffisance rénale chronique installée, et surtout lorsqu'elle est sévère, le patient diabétique présente plusieurs particularités, à savoir un risque cardio-vasculaire nettement accru, une restriction concernant la prescription de nombreux antidiabétiques, et un risque plus marqué d'hypoglycémie en cas d'utilisation de sulfamides hypoglycémiantes (en dehors de la gliquidone dont l'élimination est exclusivement hépatique) ou d'insuline. Selon les nouvelles recommandations de la FDA, la metformine, qui reste actuellement le traitement de choix de première ligne du diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué, doit être interrompue en cas d'insuffisance rénale chronique sévère. Des arguments indirects montrent cependant un effet néphroprotecteur de la metformine (atténuation de la fibrose rénale, réduction de la croissance des kystes rénaux chez des souris atteintes de polykystose hépato-rénale autosomique dominante...)

(22) et ont justifié la mise en place d'une étude randomisée contrôlée (RENOMET), dont le recrutement devrait commencer en 2019.

CONCLUSION

Les études récentes ayant évalué le profil de sécurité cardio-vasculaire des nouvelles classes thérapeutiques du diabète de type 2 (DPP-4i, GLP-1 RA et SGLT2-i) ont permis de mettre en évidence un effet néphroprotecteur surajouté des SGLT2-i, avec une réduction du déclin du DFGe et du recours à l'épuration extra-rénale. Les DPP4-i et les GLP-1 RA ont essentiellement un effet anti-protéinurique, sans bénéfices démontrés sur les critères d'évaluation néphrologique que sont la perte de DFGe et le recours à l'épuration extra-rénale. À l'exception des DPP4-i, les SGLT2-i et les GLP-1 RA sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique sévère. Malgré les nombreux bénéfices (cardio-vasculaire et néphrologique) démontrés des SGLT2-i chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique modérée, le remboursement de cette classe thérapeutique est limité aux patients sans insuffisance rénale chronique. Les résultats de l'étude CREDENCE devraient permettre de changer ces conditions de remboursement.

RÉFÉRENCES

1. Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988-1994 and 1999-2010. *Ann Intern Med* 2014, Apr 15; 160(8): 517-25.
2. Source GNFB (Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique). Rapport des centres 2018.
3. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 2014, 51: 905-915.
4. Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2016, Nov 24; 375(21): 2096-2098.
5. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012, May 28; 172(10):761-9.
6. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME *et al.* Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016, May; 39(5):694-700.
7. Lengelé JP, Persu A. Objectifs tensionnels chez l'hypertendu atteint d'une maladie rénale chronique. *Louvain Med* 2016; 135 (9).
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Hunsicker LG, Anzalone DA, Atkins RC *et al.* Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
9. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W *et al.* Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-1903.
10. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S *et al.* Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015, Oct 29; 373(18): 1720-32.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
12. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M *et al.* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-334.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N *et al.* CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:644-657.
14. Stephen DW, Itamar R, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380:347-357.
15. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N *et al.* Effect of Linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Nov 9. doi: 10.1001/jama.2018.18269. [Epub ahead of print].
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:311-22.
17. Johannes FEM, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S *et al.* Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:839-848.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:1834-1844.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369:1317-26.
20. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018; 94:26-39.
21. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ *et al.* The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J*. 2018; 11(6): 749-761.
22. De Broe M, Kajbaf F, Lalau JD. Renoprotective effects of metformin. *Nephron* 2018; 138:261-274.

CORRESPONDANCE

Dr. JEAN-FRANÇOIS CAMBIER

Grand Hôpital de Charleroi (site St-Joseph)

Service de Néphrologie

avenue Marguerite Depasse 6

B-6060 Gilly

Tél : +32 (0)71 10 74 89

cambierjeanfrancois@hotmail.com