

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.
L'Académie dans sa séance du mardi 25 juin 2024, a adopté le texte de ce rapport par 56 voix pour, 1 voix contre et 5 abstentions.

Changement de paradigme dans les maladies cardio-néphro-métaboliques

Gérard Reach, Claude Jaffiol
pour le Groupe de Travail

Membres du groupe de travail

Michel Desnos

Thierry Hauet

Philippe Jaury

Philippe Lechat

Pierre Ronco

Relecteur : Bernard Bauduceau

Liens d'intérêt

GR : Conférencier dans des symposia organisés par Lilly, Sanofi-Aventis, Astra-Zeneca
Participation à des Boards scientifiques de Lilly, Sanofi-Aventis, Novo-Nordisk

MD : aucun en relation avec ce rapport

TH : aucun en relation avec ce rapport

PJ : aucun en relation avec ce rapport

PL : aucun lien d'intérêt

PR : aucun lien d'intérêt

BB : interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Eli Lilly.

Liste des abréviations

A-GLP-1 Analogues du GLP-1

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ARM Antagonistes des Récepteurs aux Minéralocorticoïdes

DFG Débit de Filtration Glomérulaire

DT2 Diabète de Type 2

EMA Agence Européenne des Médicaments

GIP Glucose dependent Insulinotropic Polypeptide

GLP-1 Glucagon-Like Peptide 1

HAS Haute Autorité de santé

HFmEF Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite

HFpEF Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

HFrEF Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

iDPP4 inhibiteur de la DiPeptidyl Peptidase-4

IMC Indice de Masse Corporelle

iSGLT-2 inhibiteur de cotransporteurs sodium-glucose de type 2

MACE Major Adverse Cardiovascular Events

MASLD Metabolic dysfunction–Associated Liver Disease

MRC Maladies Rénales Chroniques

NASH Stéato-Hépatite Non Alcoolique

RAC Ratio Albuminurie/Créatininurie

SGLT-2 cotransporteurs sodium-glucose de type 2

Résumé:

Le concept de « maladies cardio-néphro-métaboliques » englobe des troubles impactant le métabolisme, le système cardiovasculaire et la fonction rénale, liant des affections telles que le diabète, l'obésité, la NASH (MASLD, Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease dans la nomenclature de 2023), les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque et rénale. En 2015, une avancée majeure a marqué la thérapeutique du diabète de type 2 avec la démonstration d'une réduction significative de la mortalité par les inhibiteurs du SGLT-2 (iSGLT-2). Les iSGLT-2 ont ensuite révélé des effets bénéfiques sur l'insuffisance cardiaque et la protection rénale, même en l'absence de diabète. Les analogues du GLP-1 (A-GLP-1) ont émergé comme des traitements efficaces du diabète et de l'obésité, avec des effets cardio et peut-être néphro-protecteurs. Ainsi, ces médicaments au départ diabétologiques étendent leurs indications à d'autres disciplines, illustrant une transversalité médicale. Ce rapport vise à montrer qu'il s'agit d'un véritable changement de paradigme résolvant des défis médicaux importants en termes de santé publique. Son but est d'encourager le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques interdisciplinaires et des parcours de soins mieux organisés dans le cadre de la médecine fondée sur les preuves, afin de pouvoir le mettre en œuvre sans délai.

Mot-clés: maladies cardio-néphro-métaboliques, syndrome cardio-rénal, iSGLT-2, Analogues du GLP-1, diabète, obésité, MASLD, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque

Summary:

The concept of "cardio-nephro-metabolic diseases" encompasses disorders affecting the metabolism, cardiovascular system and renal function, linking conditions such as diabetes, obesity, NASH (MASLD, Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in the 2023 nomenclature), coronary heart disease, heart failure and renal failure. In 2015, a major advance was made in the treatment of type 2 diabetes with the demonstration of a significant reduction in mortality by SGLT-2 inhibitors. The iSGLT-2s then revealed beneficial effects on heart failure and renal protection, even in the absence of diabetes. GLP-1 analogues have emerged as effective treatments for diabetes and obesity, with cardio and possibly nephro-protective effects. As a result, these initially diabetic drugs are extending their indications to other disciplines, illustrating a cross-disciplinary approach to medicine. The aim of this report is to show that this represents a change of paradigm, resolving major medical challenges in terms of public health. Its aim is to encourage the development of new interdisciplinary therapeutic strategies and better organized care pathways within the framework of evidence-based medicine, so that it can be implemented without delay.

Key-words: cardio-reno-metabolic diseases, cardio-renal syndrome, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 analogs, diabetes, obesity, MASLD, renal failure, heart failure

INTRODUCTION

Le concept de « maladies cardio-néphro-métaboliques » regroupe sur le plan physiopathologique et clinique des troubles affectant à la fois le métabolisme, le système cardiovasculaire et le déclin de la fonction rénale. Il relie des maladies telles que le diabète, l'obésité, l'hépatite stéatosique non alcoolique (NASH, MASLD, Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease dans la nomenclature de 2023) et les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale ; ces pathologies partagent des facteurs de risque communs comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, la résistance à l'insuline et le tabagisme. Leur impact sur la santé publique augmente en raison de leur ampleur épidémiologique croissante, ces pathologies étant parmi les principales causes de décès. Il convient en particulier de souligner l'importance en termes de santé publique de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance cardiaque qui d'une part sont maintenant au premier plan des complications du diabète^{1,2} et qui d'autre part deviennent particulièrement fréquentes du fait du vieillissement.

En 2015, la communauté diabétologique a eu l'impression de vivre une révolution thérapeutique lorsque, pour la première fois, une étude randomisée a montré qu'un médicament était capable de diminuer de manière majeure (32 %) la mortalité de personnes ayant un diabète de type 2³, cet événement faisant suite à une décennie d'essais cliniques qui avaient été des échecs. Ce médicament appartenait à une nouvelle classe médicamenteuse, les inhibiteurs du cotransporteur rénal glucose-sodium SGLT-2 (iSGLT-2). Dans les années qui ont suivi, il est apparu que les iSGLT-2 avaient des effets néphroprotecteurs et des effets bénéfiques sur l'insuffisance cardiaque qu'elle soit à fraction d'éjection altérée ou préservée et ceci indépendamment de la présence ou non d'un diabète, ce qui fait que les néphrologues et les cardiologues se sont emparés de cette nouvelle classe médicamenteuse pour en faire des armes majeures de leurs spécialités. Enfin, les analogues du GLP-1 (A-GLP-1) sont apparus comme les premiers traitements médicamenteux efficaces de l'obésité, alors que d'autres classes médicamenteuses avaient été éliminées du fait de complications cardiaques graves ou de suicide. En même temps, on a découvert que les A-GLP-1 ont un effet cardio et peut-être néphro-protecteur.

Ces données, qui se sont accumulées au cours des trois dernières années, laissent penser que l'on est en présence d'un changement de paradigme de trois points de vue. D'abord, ces médicaments apportent des solutions à des problèmes médicaux semblant résister aux tentatives thérapeutiques : mortalité dans le diabète de type 2 pour les diabétologues, déclin de la fonction glomérulaire pour les néphrologues, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ou préservée pour les cardiologues, médecine de l'obésité qui a recours en désespoir de cause à une chirurgie bariatrique. Ensuite, le rapprochement de ces pathologies dans le néologisme de « pathologies cardio-néphro-métaboliques » - on parle aussi de « syndrome cardio-rénal »⁴ - traduit au niveau de la thérapeutique l'existence d'interrelations physiopathologiques nouvelles. Enfin, il apparaît que des médicaments issus d'une discipline médicale, la diabétologie, voient leurs indications s'étendre à d'autres disciplines, donnant un exemple de transversalité permettant à la médecine de quitter un fonctionnement en silo.

Face à ce changement de paradigme, le but de ce rapport est à la fois de tenter de mettre en

lumière sa réalité établie dans le cadre de la médecine fondée sur les preuves et de préciser les leviers permettant d'assurer sa mise en œuvre par l'organisation de nouvelles stratégies en termes de choix thérapeutiques interdisciplinaires et d'organisation des parcours de soin.

METHODOLOGIE

Le Groupe de Travail de l'Académie Nationale de Médecine, constitué de deux diabétologues, d'un cardiologue, d'un néphrologue, d'un physiologiste, d'un pharmacologue et d'un médecin généraliste ont auditionné des experts des disciplines concernées dont la liste est donnée dans l'**Annexe 1**. Les comptes-rendus ont été rédigés avec l'aide de l'enregistrement des auditions réalisé avec l'accord de tous. Ils ont été envoyés aux personnes présentes lors des auditions.

Le présent Rapport a été amené à sa forme finale par les Membres du Groupe de Travail et les experts auditionnés avant d'être présenté à la Commission 8 de l'Académie. Il a aussi bénéficié des recommandations du Conseil d'Administration.

RESULTATS

I- Maladies cardio-néphro-métaboliques: de nouveaux liens physiopathologiques

L'insulinorésistance représente un lien physiopathologique entre obésité et diabète de type 2, ce dernier étant la conséquence d'une incapacité du pancréas à s'adapter à une insulinorésistance secondaire à l'obésité. C'est l'obésité viscérale, en fait ectopique, qui est surtout associée à l'insulinorésistance et au risque cardiovasculaire: les cellules adipeuses viscérales et des cellules inflammatoires présentes dans le tissu adipeux viscéral libèrent des acides gras libres et des adipokines, telles que le TNF-alpha et l'IL-6, induisant la résistance à l'action de l'insuline, elle-même cause de diabète et représentant un facteur de risque cardiovasculaire.

Le foie est un autre site potentiel d'accumulation ectopique de graisse, qui peut prendre deux aspects : une stéatose simple, et une stéatohépatite non alcoolique (NASH) qui associe des lésions de nécro-inflammation à la stéatose. Il existe deux cercles vicieux : 1) l'obésité conduit au dépôt ectopique de graisse dans le foie et la stéatose diminue la clairance hépatique de l'insuline, ce qui aggrave l'insulinorésistance de l'obésité et 2) le diabète et l'obésité aggravent le risque de survenue d'une stéatose hépatique et la stéatose hépatique aggrave en retour le risque de survenue de diabète. Enfin, La NASH est associée à un risque cardiovasculaire accru. Ainsi, le nouveau terme de « Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease » (MASLD) proposé en 2023 pour remplacer celui de NASH met bien en lumière les liens qui existent entre stéatose et maladies métaboliques et, par conséquent, le risque vasculaire⁵.

L'évolution des maladies rénales chroniques (MRC) vers l'insuffisance rénale est dans 50% des cas la conséquence d'un diabète ou d'une hypertension artérielle. Le rôle de la protéinurie d'origine glomérulaire dans la genèse des lésions tubulo-interstitielles d'aval est maintenant bien établi, mais d'autres facteurs font l'objet d'une attention récente. Le rôle du stress oxydant et de l'inflammation est également en train de prendre une place essentielle⁶.

Un rôle de l'inflammation systémique est également suggéré pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée⁷ (HFpEF). En fait, la relation entre l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique (MRC) est bidirectionnelle, avec des conséquences graves pour l'une lorsque l'autre est présente, ce qui a conduit à forger le terme de « syndrome cardiorénal »⁴. Ainsi, les patients atteints de MRC ont trois fois plus de risques de développer une insuffisance cardiaque que ceux sans MRC. Les deux conditions partagent des facteurs de risque tels que le diabète, l'hypertension et l'obésité. La prévalence de l'HFpEF chez les patients atteints de MRC est d'environ 55%, et la MRC est fréquente chez les patients atteints d'HFpEF. Les patients atteints de HFpEF ont plus souvent des comorbidités systémiques chroniques, alors que l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (HFrEF) survient souvent après une perte aiguë ou chronique de cardiomyocytes⁸.

Il apparaît ainsi que l'inflammation systémique et locale joue un rôle de lien majeur entre les différents aspects des maladies cardio-néphro-métaboliques⁹ qui font l'objet de ce rapport, et sans doute au-delà, contribuant par exemple dans le cadre du concept de neuro-inflammation aux interrelations qui existent entre diabète et obésité d'une part, et maladies neuro-dégénératives, psychiatriques, et troubles de la mémoire d'autre part¹⁰.

II-Pharmacologie des iSGLT-2 et des A-GLP-1

1- Pharmacologie des iSGLT-2

Le mécanisme d'action commun aux iSGLT-2 est l'inhibition dose-dépendante de SGLT-2, induisant ainsi une augmentation dose – dépendante de la glycosurie, de la natriurèse ainsi qu'une diurèse osmotique. La réduction de la glycémie chez le patient diabétique est une conséquence de l'augmentation de la glycosurie ainsi induite et se traduit par une baisse de 0,4 à 0,8 % de l'HbA1c selon les études. Les conséquences sur l'hémodynamique de l'effet natriurétique sont, comme attendu, une réduction de la volémie, de la pression artérielle de 3 à 6 mm Hg pour la systolique et de 1 à 2 mm Hg pour la diastolique, des conditions de charge (pré et post charge) cardiaques ainsi qu'une perte de poids de 1 à 3 kg. L'augmentation de la natriurèse induit également une augmentation de l'élimination urinaire de l'acide urique et une baisse de l'uricémie.

La conjonction de la baisse de la pression artérielle, du poids et de l'uricémie ne peut que favorablement influencer le risque cardiovasculaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire, diabétiques ou non. De plus, l'effet bénéfique sur la fonction rénale s'accompagne d'une stimulation de la production d'érythropoïétine et d'une remontée de l'hématocrite. Or l'anémie (en partie par carence martiale) chez l'insuffisant cardiaque est bien reconnue comme facteur aggravant à corriger chez ces patients.

Les effets bénéfiques des iSGLT-2 dans l'insuffisance cardiaque s'expliquent par la réduction des conditions de charge cardiaque et à long terme la préservation de la fonction rénale, et sans doute par d'autres effets : inhibition de l'échange Na/H au niveau cardiaque, effets métaboliques cardiaques, interactions avec les processus inflammatoires conduisant à la production d'adipokine et à l'inhibition de la constitution de la fibrose intracardiaque. Le rôle favorable de l'utilisation par le myocarde des corps cétoniques générés par cette classe médicamenteuse

a également été évoqué.

L'hypothèse émise pour expliquer le bénéfice sur la protection de la fonction rénale est celle de l'impact sur la pression de filtration glomérulaire. L'inhibition de SGLT-2 augmente la quantité de sodium arrivant au niveau du tube contourné distal ce qui stimule le rétro-contrôle glomérulo-tubulaire. Celui-ci, en faisant intervenir d'une manière complexe des médiateurs, tels l'adénosine et les prostaglandines, modifie l'hémodynamique artériolaire glomérulaire et fait baisser la pression de filtration glomérulaire plutôt par vasodilatation de l'artériole efférente que par une vasoconstriction de l'artériole afférente glomérulaire. Une réduction initiale du débit de filtration glomérulaire est ainsi observée pendant plusieurs mois après initiation du traitement par une gliflozine. Cette baisse de la pression de filtration glomérulaire induit une réduction de l'albuminurie, facteur de protection rénale bien établi déjà avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les effets de ces deux mécanismes d'action pharmacologique viennent d'ailleurs s'ajouter puisque les bénéfices observés avec les iSGLT-2 chez les patients diabétiques présentant une albuminurie ont été obtenus en addition des iSGLT-2 au traitement préalable par inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Dans la mesure où les mécanismes d'action des iSGLT-2 sont indépendants de l'insuline, leur utilisation ne présente pas de risque d'hypoglycémie. Cependant, leur effet stimulant sur la sécrétion de glucagon leur confère un risque d'acidocétose en cas d'insulinopénie. Les effets indésirables des iSGLT-2 sont principalement les infections génitales et urinaires, et les épisodes en relation avec une hypovolémie. Néanmoins, ces médicaments sont dans l'ensemble bien tolérés. On a cependant rapporté des cas rares de fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) et d'amputations des membres inférieurs. Une méta-analyse¹¹ a permis d'établir des statistiques précises sur la fréquence des effets secondaires observés dans les essais thérapeutiques (**Annexe 2**).

Quatre iSGLT-2, aussi appelées gliflozines ont obtenu des AMM européennes dans la prise en charge du diabète de type 2. Ce sont la dapagliflozine, l'empagliflozine, la canagliflozine et l'ertugliflozine avec des développements d'associations fixes avec la metformine ou une glipatine. Seules la dapagliflozine (Forxiga®) et l'empagliflozine (Jardiance®) sont commercialisées en France en 2023 en monothérapie et en association avec la metformine pour la dapagliflozine (Xigduo®) et l'empagliflozine (Synjardy®).

2- Pharmacologie des A-GLP-1

Le GLP-1 (pour Glucagon-Like Peptide 1) et le GIP (pour Glucose dependent Insulinotropic Polypeptide) sont des hormones intestinales ayant des actions sur le pancréas, augmentant l'insulinosécrétion et diminuant la sécrétion de glucagon. Ces effets sont glucose-dépendants et ne surviennent pas en cas d'hypoglycémie, ce qui explique le faible risque d'hypoglycémie induit par ces molécules. De plus, le GLP-1 ralentit la vidange gastrique, diminuant ainsi le taux d'absorption intestinale du glucose. Cette action contribue à son effet anti-hyperglycémique et à la perte de poids et rend compte des effets indésirables de type nausées et vomissements. Enfin le GLP-1 diminue la prise alimentaire en augmentant la satiété, en se liant à des récepteurs présents au niveau hypothalamique, ce qui explique l'intérêt des A-GLP-1 dans le traitement de l'obésité.

Deux approches pharmacologiques ont été développées en diabétologie pour mettre à profit les effets du GLP-1: des inhibiteurs, appelés gliptines, de la DPP4, l'enzyme responsable de la dégradation des incrétones, qui allongent la durée de vie du GLP-1 endogène, et la synthèse des agonistes de longue durée d'action du récepteur au GLP-1 (ou analogues au GLP-1, A-GLP-1). Les A-GLP-1 suivants sont mis sur le marché en France : l'exénatide (Byetta®), le sémaglutide (Ozempic®), le dulaglutide (Trulicity®), le liraglutide (Victoza®). Au départ utilisés en injectable sous-cutané biquotidien (exénatide) ou quotidien (liraglutide), ils peuvent maintenant être utilisés en injection hebdomadaire : Exénatide à libération prolongée (Byduréon®, retiré du marché en France en 2022), Dulaglutide (Trulicity®), Sémaglutide (Ozempic®). Une forme du sémaglutide peut être prise par voie orale quotidienne (Rybelsus®) (non encore commercialisé en France).

Le tirzépatide est une nouvelle molécule combinant l'activation des récepteurs du GLP1 et du GIP. Il est commercialisé aux USA et en attente en Europe. Ses effets hypoglycémiant et réducteurs de la masse pondérale sont remarquables, mais la constatation récente (étude SURMOUNT-4) d'une reprise de poids à son arrêt indique que ce traitement pourrait devoir être pris à vie.

Les principaux effets indésirables rapportés avec les analogues du GLP-1 sont des troubles digestifs (les plus fréquents, observés principalement en début de traitement) : nausées, vomissements, diarrhée, distension/douleur abdominale, flatulences, dyspepsie ; plus rarement une lithiase biliaire, lipase augmentée voire pancréatite aiguë (rare mais grave), de rares cas d'hypersensibilité. Il existe une majoration du risque d'hypoglycémie en cas d'association avec d'autres antidiabétiques oraux insulino-sécréteurs ou l'insuline.

III- Quelques données de l'Evidence-based medicine

1-Effets métaboliques des iSGLT-2 et des analogues du GLP-1 : des médicaments du diabète proposés pour l'obésité, et peut-être pour la NASH (MASLD)

Les premières études consacrées aux iSGLT-2 ont montré qu'ils amélioreraient le contrôle du diabète de type 2 avec une diminution stable de l'HbA1c sur une durée pouvant aller jusqu'à un an, et ceci en l'absence d'hypoglycémie et en présence d'une perte modérée de poids, ce qui leur donnait un avantage par rapport aux sulfamides hypoglycémiant et à l'insuline. Ceci a été montré dans différentes configurations, en monothérapie, ou en addition à d'autres traitements du diabète (metformine, metformine et sulfamides hypoglycémiant, pioglitazone, sitagliptine, insuline). Les références bibliographiques détaillées sont données dans l'**Annexe 3**.

Les iSGLT-2 pourraient avoir un intérêt dans le traitement de la NASH. Une méta-analyse¹² de 12 essais impliquant 850 patients a montré que, comparé au placebo/thérapie de référence, le traitement par iSGLT-2 réduit de manière significative le taux sérique d'alanine aminotransférase, de gamma-glutamyltransférase, ainsi que le pourcentage absolu de la teneur en graisse du foie selon les techniques d'IRM. Des données suggèrent l'intervention de mécanismes allant au-delà de la réduction du poids corporel et de l'hyperglycémie, notamment un rôle potentiel

d'un effet sur la diminution de l'inflammation chronique et du stress oxydatif¹³.

Concernant les A-GLP-1, leur intérêt comme agents hypoglycémiants dans le diabète de type 2 a été reconnu très tôt¹⁴, en cas d'échec de la metformine seule et en comparaison avec différents agents hypoglycémiants : sulfamides hypoglycémiants, iDPP4, glitazones, insuline, insuline plus sulfamides hypoglycémiants¹⁵. En particulier ils ont un effet plus favorable que l'insuline basale dans des comparaisons en face à face¹⁶: ainsi, l'analyse de 20 études, représentant 11 843 patients, a montré que ces molécules ont réduit l'HbA1c de 0,48 [0,45-0,52] % de plus que l'insuline basale. Cet effet est dû aux A-GLP-1 à longue durée d'action (Δ HbA1c -0,25 [-0,38 ; -0,11] %) et surtout au co-agoniste du récepteur GIP/GLP-1, le tirzepatide, (Δ HbA1c -0,90 [-1,06 ; -0,75] %), alors que les A-GLP-1 à courte durée d'action sont aussi efficaces que l'insuline basale (P = 0,90). Toutes ces molécules ont entraîné une perte de poids significativement plus faible par rapport au traitement par insuline (-4,6 [-4,7 ; -4,4] kg), en particulier pour le tirzepatide qui semble avoir un effet spectaculaire (-12,0 [-13,8 ; -10,1] kg). Ces molécules ont réduit de manière significative la pression artérielle et ont amélioré les variables lipidiques.

Des études commencent à évaluer l'intérêt d'un agoniste ayant une triple fonction, se fixant sur les récepteurs du GLP-1, du GIP et du glucagon¹⁷.

Les A-GLP-1 pourraient également avoir un intérêt dans le traitement de la NASH. Des études utilisant le liraglutide, l'exenatide et le sémaglutide montrent à la fois un effet sur la diminution de la stéatose et de marqueurs de la fibrose. Cependant, le fait de savoir s'il s'agit d'un effet direct des molécules sur le foie, ou s'il passe par l'effet sur la perte de poids est discuté¹⁸.

2- Effets néphroprotecteurs

Une méta-analyse de 13 grands essais publiée Novembre 2022 a inclus 90 413 patients.¹¹ La valeur moyenne du débit de filtration glomérulaire (DFG) à l'inclusion était variable, de 74-85 mL/min par 1,73 m² dans les essais incluant des patients avec un diabète de type 2 (DT2) et un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéromateuse, de 51-66 mL/min par 1,73 m² dans les essais incluant des patients avec insuffisance cardiaque, et de 37-56 mL/min par 1,73 m² dans les essais incluant des patients avec une maladie rénale chronique (MRC). Comparé au placebo, les iSGLT-2 ont réduit le risque de progression de la MRC de 37% (risque relatif RR 0,63, [0,58-0,69]). Des réductions similaires du risque ont été estimées chez les patients ayant un diabète (0,62, [0,56-0,68] et chez ceux n'en ayant pas (0,69, [0,57-0,82]). Il n'y a pas de preuve que la réduction du risque relatif dépende du niveau initial du DFG. **L'Annexe 4** précise ces données.

Comme avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA), une diminution transitoire de la fonction rénale est observée au début du traitement. Cependant, comparé au placebo, les iSGLT-2 ont globalement réduit le risque d'insuffisance rénale aiguë de 23% (0,77, [0,70-0,84]), avec des réductions similaires chez les patients diabétiques (0,79, [0,72-0,88]) et chez les non diabétiques (0,66, [0,54-0,81]), sans qu'il y ait de différence notable en fonction du niveau initial du DFG.

Il s'agit d'un progrès médical majeur : pour 1000 patients traités pendant un an par un iSGLT-2, 11 cas de progression de la MRC pourraient être prévenus chez les patients diabétiques, et

15 chez les non diabétiques¹⁹. Chez ces patients, le nombre estimé d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë est divisé par 4 à 5 qu'ils soient ou non diabétiques. Les essais individuels ont montré que ces bénéfices attendus se traduisaient en une diminution drastique du nombre de patients nécessitant un recours à la dialyse ou à la transplantation. Dans l'essai CREDENCE²⁰, il est estimé que sur 1000 patients traités pendant 2,5 ans, le traitement par la canagliflozine préviendrait 24 cas d'insuffisance rénale dite terminale (nombre de patients à traiter 43 [26 à 121]).

Les bénéfices attendus en termes de coût, particulièrement ceux de la dialyse et de la transplantation) sont substantiels et s'ajoutent à ceux considérables en termes de morbi-mortalité observés par ailleurs. Ainsi, ces données concluent au rôle central des iSGLT-2 dans le traitement de la MRC, quel que soit le statut diabétique, le diagnostic initial de la maladie rénale et le niveau de fonction rénale, et vraisemblablement quel que soit le niveau d'excrétion d'albumine dans l'urine.

Il n'y a pas d'étude randomisée testant directement l'efficacité des A-GLP-1 sur la progression de la maladie rénale. Cependant, une méta-analyse²¹ de 2021, synthétisant les informations de 8 études ayant inclus au total 60 080 patients diabétiques de type 2 a montré que les analogues du GLP-1 ont réduit un critère rénal composite de 17 % (P = 0,012), ce qui était dû à une réduction de la macroalbuminurie (0,74 [0,67-0,82], P < 0,001).

3- Effets sur l'insuffisance cardiaque

3-1 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFrEF)

Dans l'insuffisance cardiaque les iSGLT-2 ont été initialement étudiés dans l'HFrEF (c'est-à-dire l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40 %). Deux grands essais, publiés en 2019 et 2020, ont montré que l'ajout au traitement standard d'un iSGLT-2 réduisait significativement, dès les premières semaines de traitement, le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire, indépendamment du statut diabétique.

L'étude DAPA-HF²² a évalué l'effet de la dapagliflozine chez 4 744 patients insuffisants cardiaques (avec une fraction d'éjection moyenne de 31 %), dont 45 % de patients diabétiques avec un suivi de 18,2 mois. Le critère d'évaluation principal composite (hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaire) est diminué de 29 % ([0,65-0,84]). Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque est diminué de 30 % ([0,59-0,83]), de décès cardiovasculaire de 18 % ([0,69 à 0,98]). L'amélioration de la qualité de vie, mesurée par le Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, est nette : + 2,8 points versus le contrôle. La dapagliflozine a été bien tolérée (effets secondaires graves 38 versus 42 dans le groupe contrôle) avec une proportion d'abandons comparable dans les deux groupes (4,7 % versus 4,9 %).

L'étude EMPEROR Reduced²³ a évalué l'effet de l'empagliflozine chez 3 730 patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection moyenne de 28 %, dont 52 % de patients diabétiques et 53 % de patients insuffisants rénaux. Le critère principal d'évaluation (hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaire) diminue de 25 % (19,4 % versus 24,7 %

- ([0,65 à 0,80]), avec un suivi de 26 mois. L'hospitalisation pour insuffisance cardiaque diminue de façon significative (moins 30 % ([0,59-0,80]) mais les décès cardiovasculaires diminuent de façon non significative de 8 % ([0,75 à 1,12]). Les interruptions de traitement pour effets indésirables sont comparables (8,5 % versus 8,9 % dans le groupe contrôle), avec une diminution de 50 % des événements rénaux majeurs (1,6 % versus 3,1 %), mais les infections génitales sont plus fréquentes avec l'empagliflozine (1,3 versus 0,4 %).

Très rapidement, à la suite de ces essais, les iSGLT-2, dotés d'un mode d'action novateur dans l'insuffisance cardiaque, ont marqué une nouvelle ère du traitement médicale de l'insuffisance cardiaque et ont rejoint les trois piliers du traitement de l'HFpEF, c'est-à-dire les bloqueurs du système rénine angiotensine (ou les inhibiteurs mixtes), les bêtabloqueurs et les anti-aldosté- rone, pour être actuellement appelés : les « 4 fantastiques ».²⁴

3-2 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF)

Les essais DELIVER²⁵ et EMPEROR-Preserved²⁶ ont été les premières études montrant que le traitement par iSGLT-2 réduisait l'incidence des événements liés à l'insuffisance cardiaque ou à la mort chez des patients atteints d'HFpEF (EF>40%) par rapport au placebo. Une méta-analyse²⁷ de six études ayant inclus 15 989 patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF) ou modérément réduite (HFmEF) a montré que les iSGLT-2 réduisaient de manière significative l'indice composite d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès cardiovasculaire (0,79 [0,72-0,85] ; P<0,00001) et les hospitalisations (0,74 [0,67-0,82]; P<0,00001). Ce résultat a été observé dans les deux essais sur l'HFmEF (0,76 [0,67-0,87], P<0,0001) et dans les études avec HFpEF (0,70 [0,53-0,93] ; P=0,01). L'incidence de tout événement indésirable grave (0,89 [0,83-0,96] ; P=0,002) était significativement plus faible dans le groupe traité par iSGLT-2. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne les décès cardiovasculaires et les décès toutes causes confondues.

Ces résultats représentent également une révolution, puisqu'aucune classe jusqu'ici n'avait pu mettre en évidence un effet favorable dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Concernant les A-GLP-1 ils pourraient avoir un intérêt dans l'HFpEF en cas d'obésité²⁸ : un premier essai utilisant le sémaglutide a montré une amélioration des signes fonctionnels²⁹. Tout récemment, ces effets bénéfiques évitant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les morts cardiovasculaires ont été confirmés dans une méta-analyse portant sur plus de 100.000 patients³⁰.

4. Effets sur la mortalité

Comme on l'a vu, le premier essai évaluant une gliflozine a mis en évidence une réduction de la mortalité de toute cause, et ceci était observé de manière surprenante dès les premiers mois de l'inclusion, ce qui faisait supposer que cet effet ne passait pas par l'effet anti-hyperglycémique de la molécule. Un tel effet a été retrouvé pour les autres molécules de la classe des iSGLT-2.

Les A-GLP-1 diminuent également la mortalité. Par exemple, une méta-analyse³¹ regroupant 8 études incluant 14 608 patients traités par liraglutide a montré que les patients du groupe liraglutide présentaient un risque plus faible d'événements cardiovasculaires majeurs

(MACE) (0,89 [0,82-0,96], P = 0,002), d'infarctus aigu du myocarde (0,85 [0,74-0,99], P = 0,036), de décès toutes causes confondues (0,84 [0,74-0,96], P = 0,009) et de décès cardiovasculaire (0,77 [0,65-0,91], P = 0,002) par rapport à tous les groupes de comparaison. Cependant, le traitement par liraglutide n'a pas réduit l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (0,86 [0,70-1,04] P = 0,124). Dans l'analyse des sous-groupes MACE, une réduction significative du MACE avec le liraglutide n'a été observée que dans les essais contrôlés par placebo (0,89 [0,83-0,96], P = 0,004), mais pas dans les études concernant les autres comparateurs (0,58 [0,29-1,16], P = 0,122). Des effets bénéfiques sur la mortalité ont été observés pour les autres A-GLP-1, et on peut citer l'effet bénéfique du sémaglutide administré de manière hebdomadaire par voie sous-cutané à des patients en prévention secondaire, non diabétiques et présentant une obésité ou un simple surpoids (IMC > 27)³².

IV- Nouvelles stratégies thérapeutiques dans les maladies cardio-néphro-métaboliques

1-Diabète

La prise en charge du diabète de type 2 a fondamentalement évolué d'une vision « glucocentree » dans laquelle les choix thérapeutiques visaient d'abord à améliorer l'équilibre glycémique évalué par le pourcentage d'HbA1c à une approche permettant d'utiliser au mieux les différentes classes médicamenteuses disponibles, en prenant en compte non seulement leur effet anti-hyperglycémiant mais aussi leur risque de provoquer une hypoglycémie et une prise de poids, leur capacité à prévenir la maladie coronarienne et le déclin de l'insuffisance rénale et leur capacité à traiter l'insuffisance cardiaque, enfin en tenant compte de l'expérience du médicament et de leur coût. Surtout elle répond au caractère continu des progrès pharmacologiques en produisant des recommandations annuelles sous la forme d'un consensus européen et américain et en France d'avis de la Société Francophone du Diabète³³, dont nous extrayons les points suivants consacrés aux options en cas d'échec de la metformine seule, en recommandant de se rapporter au document complet.

1-1 En l'absence de maladie rénale chronique, d'insuffisance cardiaque, ou de maladie athéromateuse avérée, trois options remplacent maintenant le choix classique d'un sulfamide hypoglycémiant (SU) en cas d'échec de la metformine seule : ajout d'un iSGLT-2, d'un A-GLP-1 ou d'un iDPP4. Lorsqu'il existe un surpoids, on privilégiera un iSGLT-2 ou un A-GLP-1. Lorsque le taux d'HbA1c est éloigné de l'objectif individualisé (au-delà de 1 % de la cible), le choix se portera plus volontiers vers un A-GLP-1. Lorsque le niveau de risque cardiovasculaire est jugé élevé, le choix pourra se porter vers un iSGLT-2 ou un A-GLP-1.

1-2 En présence d'une maladie rénale chronique, il faudra introduire un iSGLT-2 en raison de l'effet néphroprotecteur³⁵. Les iSGLT-2 sont donc recommandés en première ligne chez la grande majorité des patients en association avec la metformine, avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine à la dose maximale tolérée, et avec les mesures visant à l'amélioration du mode de vie. La recommandation consensuelle est de prescrire un iSGLT-2 chez les patients ayant un DT2, une MRC, et un DFG supérieur ou égal à 20 mL/min/1,73 m². Le seuil de DFG a été abaissé au cours des 2 dernières années après la publication des résultats des

derniers essais thérapeutiques qui ont démontré l'efficacité et l'innocuité de cette classe de médicaments. Après l'initiation du traitement, l'iSGLT-2 peut être continué à des niveaux plus bas de DFG.

Les iSGLT-2 sont indiqués même en cas de contrôle glycémique par la metformine ou si cette dernière est contre-indiquée par un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m². Lorsque le contrôle glycémique est insuffisant, un agoniste du récepteur GLP-1 est indiqué notamment en cas de surcharge pondérale persistante tandis que l'effet bénéfique éventuel sur la progression de la MRC n'est suggéré que dans des études post hoc. L'effet de cette classe porte essentiellement sur la réduction de l'albuminurie.

Le début du traitement par les gliflozines est souvent marqué par une diminution du DFG, mais dans la grande majorité des cas, cela ne nécessite pas l'arrêt du médicament. De façon très intéressante, le même effet est observé avec les inhibiteurs du SRA (IEC, sartans), ce qui confirme qu'une partie au moins des effets bénéfiques est liée à la diminution de la pression hydrostatique intraglomérulaire. Toutefois, il convient d'adapter le traitement en cas de déshydratation (diarrhée, vomissements, fièvre, canicule) surtout en cas d'association à un diurétique.

1-3 En cas d'insuffisance cardiaque

Il faudra associer à la metformine un iSGLT-2. En cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux iSGLT-2, et lorsque l'objectif individualisé d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine, les A-GLP-1 seront privilégiés.

1-4 En cas de maladie athéromateuse avérée

Le traitement de seconde ligne sera un iSGLT-2 ou un A-GLP-1, le choix se portant de façon préférentielle sur un iSGLT-2 en cas d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique associée, et sur un A-GLP-1 en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique. En présence d'une artériopathie sévère des membres inférieurs, les données sont rassurantes, mais la prudence est requise avant de prescrire un iSGLT2, en particulier lorsqu'il existe un antécédent d'amputation des membres inférieurs.

L'efficacité, la tolérance et l'adhésion au traitement par iSGLT-2, A-GLP-1 devront être réévaluées à intervalles réguliers, notamment en raison de l'existence possible de patients non-répondeurs et de leur prix supérieur à celui des iDPP4 et des SU.

Dans le diabète de type 1, l'adjonction d'iSGLT-2 a été proposée pour améliorer l'équilibre glycémique et réduire le risque cardio rénal. La dapagliflozine a bénéficié, en 2019, d'une AMM en ajout à l'insuline chez des adultes diabétiques de type 1 chez lesquels le contrôle glycémique est insuffisant. Cette indication est cependant controversée en raison du risque d'acidocétose euglycémique.

Le 6 Juin 2024, la HAS a publié des recommandations intitulées « Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 », qui sont en accord avec l'avis de la Société Francophone du Diabète. On y lit en particulier qu'après la prescription des règles hygiéno-diététiques, « en deuxième intention, si la prise en charge non médicamenteuse proposée (changement des habitudes de vie) n'a pas permis d'atteindre les objectifs définis initialement avec le patient, proposer un traitement médicamenteux en tenant compte du statut cardiovasculaire et rénal du

malade.

Lors du choix d'une classe thérapeutique déterminée, prendre en compte le profil du patient (besoins, situation, préférences, acceptabilité) et les caractéristiques de l'antidiabétique envisagé (indications et contre-indications, efficacité sur le taux d'HbA1c, impacts protecteurs sur les complications cardio-vasculaires et rénales, risque d'hypoglycémie, effet sur le poids, effets secondaires, modalités d'administration, etc.).»³⁴

2- Obésité

La présence d'une obésité chez un patient ayant un diabète de type 2 conduit à considérer le concept de « chirurgie métabolique » qui désigne le traitement chirurgical du diabète de type 2, c'est-à-dire ayant pour objectif principal la rémission - au moins transitoire - du diabète. Concernant les patients vivant avec un diabète de type 2 en situation d'obésité de grade 1, la HAS a publié en octobre 2022 un rapport d'évaluation intitulé « Chirurgie métabolique : traitement chirurgical du diabète de type 2 » et propose la chirurgie métabolique « aux patients porteurs d'un diabète de type 2 qui présentent une obésité de grade 1 (IMC 30,0-34,9 kg/m²), lorsque les objectifs glycémiques individualisés ne sont pas atteints, malgré une prise en charge médicale notamment diabétologique et nutritionnelle, incluant aussi une activité physique adaptée, bien conduite, selon les recommandations de bonne pratique actuelles, pendant au moins 12 mois. La décision est prise avec le patient et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire avec un diabétologue ». La SFD considère que, au vu du manque de données dans la littérature chez les personnes vivant avec un diabète de type 2 et une obésité de grade 1, la chirurgie métabolique peut être discutée au cas par cas après échec d'une prise en charge médicale bien conduite, notamment diabétologique et nutritionnelle pendant au moins 12 mois, et nécessite impérativement un avis diabétologique préalable³³.

Il sera notamment important de proposer, si cela n'a pas été fait, une optimisation thérapeutique incluant un A-GLP-1 avant d'envisager une chirurgie métabolique compte tenu des bénéfices de cette classe pharmacologique sur le poids. En outre, en l'absence d'étude dédiée pour ce degré d'obésité, les patients devront être rigoureusement informés des bénéfices potentiels et des risques inhérents connus pour tout type de chirurgie bariatrique, en particulier la possibilité de non-rémission du diabète.

En cas de persistance du DT2 ou de sa réapparition après une rémission transitoire, généralement en cas de reprise de poids, la stratégie repose sur les recommandations classiques du traitement du DT2, en privilégiant les médicaments qui ne font pas prendre de poids et qui, si possible, en font perdre, en particulier les A-GLP-1.

Dans l'avenir, la question de l'utilisation de ces molécules et surtout, lorsqu'elles seront disponibles, des molécules A-GLP-1/GIP comme le tirzepatide étant donnée leur capacité à induire des pertes de poids de l'ordre de 15 kg, se posera dans l'obésité en l'absence de diabète, en alternative à la chirurgie bariatrique, faisant discuter son intérêt médico-économique.

3. *Place des iSGLT-2 et des A-GLP-1 dans la prévention du déclin de la filtration glomérulaire en l'absence de diabète (Pr Luc Frimat, pour la SFNDT, rédacteur)*

En l'absence de diabète, en association avec un inhibiteur du système rénine-angiotensine à posologie maximale tolérée, en plus de l'impact bénéfique sur la mortalité, les iSGLT-2 diminuent d'environ 35 % l'incidence des critères définissant la progression de la MRC : pente du DFG, RAC (ratio albuminurie/créatininurie), doublement de la créatinine, indication d'une suppléance rénale. L'effet est homogène dans la néphropathie diabétique et/ou vasculaire, la néphropathie à IgA. Cette protection est moins documentée en cas de hyalinose segmentaire et focale, non évaluée en cas de diabète de type 1, transplantation rénale, néphropathie lupique, vascularite, polykystose rénale, ces pathologies relevant aussi de traitements spécifiques.

Finalement, un traitement par iSGLT-2 est fortement recommandé lorsque le DFG est supérieur à 20 ml/min/1,73 m² et le RAC supérieur à 200 mg/g. Il est suggéré quand le DFG est entre 20 et 45 ml/min/1,73m² et le RAC inférieur à 200 mg/g, notamment si le patient est à un risque cardiovasculaire élevé. Le traitement est maintenu quand le DFG passe en-dessous de 20 ml/min/1,73 m².

A l'introduction d'un iSGLT-2, une diminution du DFG d'un maximum de 15% est possible. A distance, l'effet bénéfique sur la pente de DFG s'installe dans la durée, témoignant d'une néphroprotection efficace. La surveillance renforcée du DFG est uniquement indiquée s'il est inférieur à 45 ml/min/ 1,73 m², chez les sujets fragiles, en cas d'hypovolémie, en cas de polythérapie à visée rénale. En cas d'élévation de la créatinine de plus de 30 % en cours de traitement par iSGLT-2, il est conseillé d'évaluer cliniquement l'état d'hydratation, de reconstrôler rapidement la fonction rénale, de réduire la dose de diurétique. En pratique clinique, compte tenu de leur excellente tolérance, l'arrêt définitif d'un iSGLT-2 est exceptionnel.

L'impact favorable des A-GLP-1 sur les critères définissant la progression de la MRC n'est actuellement démontré que chez les patients diabétiques. Il n'ont donc pas d'indication chez les patients non-diabétiques. Il faut souligner, de plus, que, contrairement aux iSGLT-2, le mécanisme d'action des A-GLP-1 est extra-rénal.

4- *Place des iSGLT-2 et des A-GLP-1 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque en l'absence de diabète*

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2021, avec une mise au point en 2023, ainsi que celles de l'American Heart Association en 2022, conseillent, dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, l'introduction précoce, avec les trois autres traitements classiques de fond, des iSGLT2 (dapaglifjazine et empagliflozine) en dehors de leur contre-indication et avec leurs précautions d'emploi. Cette recommandation est de Classe I et de niveau A.

Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, la Société Européenne de Cardiologie recommande, pour la première fois, avec une classe I et un niveau A, le traitement par iSGLT-2 (dapagliflozine et empagliflozine) chez ces patients.

V- Commentaires

1. Les zones d'ombre et d'incertitude

On a observé un effet biphasique sur le débit de filtration glomérulaire dans le décours du traitement, avec une baisse initiale, cependant accompagnée d'un risque faible d'insuffisance rénale aiguë, d'une diminution rapide de l'albuminurie et, surtout, d'une remarquable néphroprotection à terme, avec une diminution du risque d'insuffisance rénale terminale ou des décès d'origine rénale. Compte tenu des risques chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé à moins 20 mL/min/1,73 m², et les recommandations limitant leurs utilisations dans ces conditions, il serait important d'établir solidement cette attitude. L'utilisation de ces molécules chez les patients greffés est également une zone d'ombre compte tenu de la prise d'immunosuppresseurs.

D'autres effets indésirables ne surviennent que dans certaines circonstances favorissantes, avec une incidence faible (déplétion volémique), voire très faible (insuffisance rénale aiguë en particulier avec la canagliflozine et la dapagliflozine ; acidocétose « euglycémique » ; amputations distales des membres inférieurs, surtout observées sous canagliflozine sans pouvoir exclure un effet-classe), tandis que certains signaux demandent encore confirmation (gangrènes de Fournier; fractures sous canagliflozine). Le risque d'aggravation d'une rétinopathie secondaire à la chute rapide de la glycémie par les doubles analogues a été évoqué. Les mises en garde des agences réglementaires incitent à poursuivre une pharmacovigilance attentive dans des études de post-marketing au long cours. Bien connaître le profil de tolérance des iSGLT-2, savoir identifier les patients et/ou les situations à risque et délivrer des conseils adaptés pour réduire le risque d'effets indésirables sont le garant d'une utilisation optimale de ces traitements en pratique courante.

Une zone d'incertitude porte sur la place respective de ces nouvelles molécules face à d'autres médicaments qui vont arriver sur le marché en France, en particulier la finérénone (antagoniste non stéroïdien des récepteurs minéralocorticoïdes) qui a l'indication dans la maladie rénale au stades 2 et 3 avec albuminurie chez les patients diabétiques de type 2. Deux essais cliniques majeurs (FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD) incluant plus de 13 000 patients atteints d'insuffisance rénale chronique albuminurique et de diabète de type 2, randomisés entre un placebo et la finérénone, ont récemment fourni des résultats montrant une réduction très significative du risque de complications rénales et cardiovasculaires³⁶.

2. Mise en œuvre : éviter l'inertie clinique et la non-observance des patients ; importance de la décision médicale partagée

Prenons une maladie qui tue 100 000 personnes par an, ayant un traitement qui sauve 20 % des patients, soit 20 000 personnes. Si le traitement n'est pris que par 60 % des patients, seulement 12 000 personnes seront sauvées, et pour obtenir un sauvetage de 20 000 personnes, il faudrait imaginer qu'on augmente l'efficacité du traitement de 20 à 33,3 %, ce qui est illusoire³⁷. Cette

démonstration souligne l'importance de l'effet de l'inertie clinique (les médecins ne suivent pas les recommandations de bonne pratique³⁸) et de la non-observance des patients sur l'efficacité des soins. Or, d'une manière générale ces phénomènes affectent un patient diabétique sur deux (non-observance³⁹) et une consultation sur deux (inertie clinique⁴⁰).

La question de l'inertie clinique a été spécifiquement posée pour la mise en œuvre de ces avancées majeures que représente la découverte des effets protecteurs des iSGLT-2 et des A-GLP-1^{41,42}, mettant clairement en évidence une sous-utilisation de ces nouveaux médicaments⁴³⁻⁴⁵. De même, on peut comprendre la réserve des patients, se traduisant par un refus ou une non-observance, lorsqu'il s'agit de changer un traitement efficace sur l'équilibre du diabète (court terme) pour un traitement protecteur (long terme).

Dans les deux cas, il s'agit de lutter contre la tendance au statu quo, qui s'explique au premier chef par le contexte d'incertitude⁴⁶. Pour surmonter ces difficultés réelles, il est essentiel de préciser le risque de déclin de la fonction rénale, d'insuffisance cardiaque et de risque cardiovasculaire dans le bilan de tout patient atteint de diabète de type 2. En particulier, la prescription du dosage de l'albuminurie n'est actuellement pas généralisée en France, en raison essentiellement de l'existence de préalables à son remboursement que la Société Française de Néphrologie a demandé de supprimer. La prise en charge est bien établie au cours du diabète et le dosage est facilement réalisé sur un simple échantillon d'urine permettant de calculer le rapport albuminurie sur créatininurie (RAC).

D'une manière plus générale, l'existence de ces difficultés doit conduire à deux changements dans les pratiques médicales. D'abord, la prise de conscience de la nature transversale du concept de « maladies cardio-néphro-métaboliques » et de « syndrome cardio-rénal » doit susciter d'une part un recours plus rapide à une consultation néphrologique et d'autre part la réalisation de réunions multidisciplinaires associant diabétologue, cardiologue et néphrologue dans les cas complexes. Ceci commence à être mis en place dans certains CHU. Grâce aux nouvelles techniques permettant le distanciel, le Médecin Traitant pourrait être invité et doit être tenu au courant en temps réel.

Ensuite, favoriser la mise en œuvre du concept de décision médicale partagée. Il est très frappant de voir que depuis 2018, il s'agit d'une nécessité mise au premier plan du consensus des sociétés américaines et européennes de diabétologie⁴⁷. La pratique de la décision médicale partagée pourrait améliorer l'observance des patients⁴⁸ et permettre de lutter contre l'inertie clinique des médecins⁴⁹.

VI- Recommandations

Prenant en compte les avancées récentes dans le domaine des maladies cardio-néphro-métaboliques, l'Académie nationale de médecine formule les recommandations suivantes :

1- À l'égard de la HAS et de l'EMA

Insister sur la nécessité de prendre en compte dans la conception de recommandations de bonne pratique le caractère transversal des effets de ces médicaments pour apprécier

leur bénéfice attendu, et mettre en place une mise à jour régulière de ces recommandations pour être en phase avec l'accélération des progrès médicaux.

2- À l'égard des médecins généralistes et des spécialistes impliqués dans la prise en charge des maladies cardio-néphro-métaboliques

Assurer une large diffusion de l'intérêt de ces nouvelles molécules pour une meilleure prise en charge thérapeutique des pathologies concernées. Ces avancées indiscutables ne doivent pas faire oublier l'importance dans le diabète du contrôle glycémique afin de limiter les complications microangiopathiques, la lutte contre les facteurs de risque et la nécessité d'une couverture vaccinale optimale.

3- À l'égard de l'enseignement des étudiants en médecine

Adapter les programmes pour qu'ils mettent en évidence la transversalité qui existe entre différentes pathologies et leur traitement.

4- À l'égard la recherche, notamment académique

Stimuler le caractère transversal interdisciplinaire de la recherche en pharmacologie clinique pour permettre la découverte de nouvelles applications de ces molécules.

Références

1. Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, Fu SK, Jin HM. Statin use and the risk of CVD events, stroke, and all-cause mortality in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32:2470-2482.
2. Siao WZ, Chen YH, Tsai CF, Lee CM, Jong GP. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *J Pers Med.* 2022; 12:1698.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
4. Ronco C, McCullough P, Anker SD, *et al.* Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010; 31:703-11.
5. Mellemekjær A, Kjær MB, Haldrup D, Grønbaek H, Thomsen KL. Management of cardiovascular risk in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Eur J Intern Med.* 2023; S0953-6205(23)00409-0.
6. Tinti F, Lai S, Noce A, *et al.* Chronic Kidney Disease as a Systemic Inflammatory Syndrome: Update on Mechanisms Involved and Potential Treatment. *Life (Basel).* 2021; 11:419.
7. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263-71.
8. Mentz RJ, Brunton SA, Rangaswami J. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease with or without type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22:316.
9. Henning RJ. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis.* 2021;11:504-529.
10. Ly M, Yu GZ, Mian A, *et al.* Neuroinflammation: A Modifiable Pathway Linking Obesity, Alzheimer's disease, and Depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2023;31:853-866.
11. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-

Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose cotransporter2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative metaanalysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-1801.

12. Mantovani A, Petracca G, Csermely A, Beatrice G, Targher G. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites*. 2020;11:22.
13. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab*. 2019;45: 213–223.
14. Holz GG, Chepurny OG. Glucagon-like peptide-1 synthetic analogs: new therapeutic agents for use in the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Chem*. 2003;10:2471-83.
15. Références in: Bagepally BS, Chaikledkaew U, Gurav YK, *et al*. Glucagon-like peptide 1 agonists for treatment of patients with type 2 diabetes who fail metformin monotherapy: systematic review and meta-analysis of economic evaluation studies. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8:e001020.
16. Nauck MA, Mirna AEA, Quast DR. Meta-analysis of head-to-head clinical trials comparing incretin-based glucose-lowering medications and basal insulin: An update including recently developed glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and the glucose-dependent insulinotropic polypeptide/GLP-1 receptor co-agonist tirzepatide. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25:1361-1371.
17. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, *et al*. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet*. 2023;402(10401):529-544.
18. Newsome PN, Ambery P. Incretins (GLP-1 receptor agonists and dual/triple agonists) and the liver. *J Hepatol*. 2023;79:1557-1565.
19. Levey AS, Greene T, Beck GJ, *et al*. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *Am Soc Nephrol*. 1999;10:2426-39.
20. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, *et al*. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-2306.
21. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, *et al*. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653-662.
22. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, *et al*; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
23. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, *et al*. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
24. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):681-683.
25. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, *et al*. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1217–25. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, *et al*. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089–98.
26. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, *et al*. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1279–87.
27. Wang Y, Gao T, Meng C, Li S, Bi L, Geng Y, Zhang P. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022;27:314.
28. Cimino G, Vaduganathan M, Lombardi CM, *et al*. Obesity, heart failure with preserved ejection fraction, and the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *ESC Heart Fail*. 2023. doi: 10.1002/ehf2.14560.
29. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, *et al*. STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389:1069-1084.

30. Usman MS, Bhatt DL, Hameed I, *et al.* Effect of SGLT2 inhibitors on heart failure outcomes and cardiovascular death across the cardiometabolic disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 May 17:S2213-8587(24)00102-5.
31. Duan CM, Wan TF, Wang Y, Yang QW. Cardiovascular outcomes of liraglutide in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e17860.
32. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, *et al*; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389:2221-2232.
33. Darmon P, *et al.* Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 - 2023. *Med Mal Metab (2023),* 10.1016/j.mmm.2023.10.007.
34. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2
35. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, *et al.* Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022;102:974-989. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN *et al.*, Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence, *Kidney Int.* 2022;102:990-999.
36. Chung EYM, Strippoli GFM. Aldosterone Antagonists in Addition to Renin Angiotensin System Antagonists for Preventing the Progression of CKD: Editorial Summary of a Cochrane Review. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:810-812.
37. Woolf SH, Johnson RE. The break-even point: when medical advances are less important than improving the fidelity with which they are delivered. *Ann Fam Med.* 2005;3:545-552.
38. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, *et al.* Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001;135:825-34.
39. Evans M, Engberg S, Faurby M, *et al.* Adherence to and persistence with antidiabetic medications and associations with clinical and economic outcomes in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:377-390.
40. Rattelman CR, Ciemins EL, Stempniewicz N, Mocarski M, Ganguly R, Cuddeback JK. A Retrospective Analysis of Therapeutic Inertia in Type 2 Diabetes Management Across a Diverse Population of Health Care Organizations in the USA. *Diabetes Ther.* 2021;12:581-594.
41. Scherthaner G, Shehadeh N, Ametov AS, *et al.* Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:185.
42. Scheen AJ. Bridging the gap in cardiovascular care in diabetic patients: are cardioprotective antihyperglycemic agents underutilized? *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2023;16: 1053-1062.
43. McCoy RG, Van Houten HK, Karaca-Mandic P, *et al.* Second-line therapy for type 2 diabetes management: the treatment/benefit paradox of cardiovascular and kidney comorbidities. *Diabetes Care.* 2021;44:2302–2311.
44. Khunti K, Jabbour S, Cos X, *et al.* Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: barriers and solutions for improving uptake in routine clinical practice. *Diab Obes Metab.* 2022;24:1187–1196.
45. Thomas MC, Neuen BL, Twigg SM, Cooper ME, Badve SV. SGLT2 inhibitors for patients with type 2 diabetes and CKD: a narrative review. *Endocr Connect.* 2023;12:e230005.
46. Anderson CJ. The psychology of doing nothing: forms of decision avoidance result from reason and emotion. *Psychol Bull.* 2003;129:139-67.
47. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41:2669-2701.
48. Reach G, Benarbia L, Bruckert E, *et al.* Intentionality in adherence to long-term therapies. Results from an online survey of 3,001 patients with cardio-metabolic pathologies in France. *Patient Prefer Adherence.* 2021;15:1739-1753.
49. Nee R, Yuan CM, Narva AS, Yan G, Norris KC. Overcoming barriers to implementing new guideline-directed therapies for chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 ;38(3):532-541.

Annexe 1: Experts auditionnés

Aspects théoriques

Samy Hadjadj (Nantes) : vers une nouvelle classification des diabètes

Diabète

Jean-François Gautier, Président de la Société Française de Diabétologie

Bruno Guerci, Chef du Service de Diabétologie du CHU de Nancy: approche interdisciplinaire dans le diabète

Cardiologie

Etienne Puymirat, pour la Société Française de Cardiologie

Néphrologie

Luc Frimat, Président de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation

Obésité

Judith Aron-Wisnewsy et Karine Clément (obésité commune et obésité de causes rares), INSERM, Paris

NASH

Vlad Ratziu, INSERM, Paris

Annexe 2: Effets secondaires des iSGLT-2

Chez les patients diabétiques, l'augmentation du risque d'infection, effet secondaire le plus fréquent, était plus élevé pour les infections génitales mycotiques (RR 3,57 [3,14-4,06]) que pour les infections des voies urinaires en général (1,08 [1,02-1,15]) et les infections sévères en particulier (0,89 [0,80-0,98]). Le risque absolu d'acidocétose était faible (0,2 évènements par 1000 années patients dans le groupe placebo). Chez les patients diabétiques recevant une gliflozine dans les essais, le risque relatif comparé au placebo était de 2,12 [1,49-3,04] et il n'y a pas d'indication que ce risque diffère en fonction du DFG initial. Un seul épisode d'acidocétose est survenu en l'absence de diabète pendant environ 30,000 années de suivi. Le risque d'amputation de jambe était doublé dans le bras gliflozine comparé au placebo dans l'essai CANVAS (6,3 évènements contre 3,4 par 1000 heures de patients). Cependant dans les 12 autres essais, les gliflozines n'étaient pas significativement associées à une amputation (1,06 [0,93-1,21]). Prenant en compte l'ensemble des essais, le bras gliflozine était associé à une augmentation de 15% du risque (1,15 [1,02-1,30]). Ce risque était très inférieur chez les patients non diabétiques, et indépendant du niveau initial de DFG (Référence 15).

Annexe 3: Effets des iSGLT-2 sur le contrôle du diabète

Empagliflozine: son efficacité a été démontrée en ajout à la metformine seule¹ à un traitement par metformine et sulfamides hypoglycémiant², à la pioglitazone ou pioglitazone plus metformine³, à la sitagliptine⁴, à l'insuline⁵ et ceci même en présence d'une insuffisance rénale de stade 2 (eGFR ≥ 60 to < 90 mL/min/1,73 m²) ou 3 (eGFR ≥ 30 to < 60 mL/min/1,73 m²)⁶. Un effet bénéfique sur la tension artérielle était observé⁷.

Dapagliflozine: son efficacité a été démontrée en ajout à la metformine⁸, à l'insuline⁹ et en association à l'exénatide¹⁰.

Canagliflozine: le programme CANTATA a montré un effet bénéfique sur le contrôle glycémique de cet iSGLT-2 en monothérapie¹¹, en ajout à un traitement par metformine¹², metformine et pioglitazone¹³, à un traitement par metformine et sulfamides hypoglycémiant¹⁴, et à l'insuline¹⁵.

Enfin, concernant la **Ertugliflozine:** son effet bénéfique sur le contrôle du diabète a été montré en monothérapie¹⁶, en association à la sitagliptin¹⁷, en ajout à la metformine¹⁸, à un traitement par metformine et sitagliptin¹⁹.

1. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, *et al.* Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1650-1659
2. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, *et al.* Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396-3404
3. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, *et al.* Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:147-158
4. Roden M, Weng J, Eilbracht J, *et al.* Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208-219
5. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, *et al.* Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815-1823
6. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, *et al.* Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369-384
7. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, *et al.* Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420-428
8. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, *et al.* Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013;11:43. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, *et al.* Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-69.
9. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, *et al.* Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124-36.
10. Frias JP, Hardy E, Ahmed A, *et al.* Effects of exenatide once weekly plus dapagliflozin, exenatide once weekly alone, or dapagliflozin alone added to metformin monotherapy in subgroups of patients with type 2 diabetes in the DURATION-8 randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1520-5.
11. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects

- with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:372-382.
12. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, *et al.* Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35:1232-1238.
 13. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:467-477.
 14. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, *et al.* Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care.* 2013;36:2508-2515.
 15. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, *et al.* Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin.
 16. Terra SG, Focht K, Davies M, *et al.* Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:721–728. Aronson R, Frias J, Goldman A, *et al.* Longterm efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1453–1460.
 17. Miller S, Krumins T, Zhou H, *et al.* Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: the VERTIS SITA randomized study. *Diabetes Ther.* 2018;9:253–268.
 18. Pratley RE, Eldor R, Raji A, *et al.* Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1111–1120. Rosenstock J, Frias J, Páll D, *et al.* Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:520–529.
 19. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, *et al.* Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: the VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:530–540.

Annexe 4 :

Dans les 4 essais qui ont enrôlé des patients atteints de MRC, l'effet sur la progression de la maladie rénale était similaire quand les analyses ont été réalisées par catégorie de diagnostic de la maladie rénale initiale. Des données chez des patients atteints d'une MRC non diabétique étaient disponibles dans 2 essais, DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY. Les iSGLT-2 ont réduit le risque de progression de 30% chez les patients ayant une maladie rénale ischémique et hypertensive, de 40% chez ceux ayant une maladie glomérulaire, et de 26% dans les autres causes mais avec un IC large.


CREDESCENCE : Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, *et al.* CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-2306.

SCORED : Bhatt DL, Szarek M, Pitt B *et al.* Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2021 ; 384 : 129-139.

DECLARE-TIMI 58 : Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, *et al.* DECLARE-TIMI 58 Investigators. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357.

EMPA-KIDNEY : The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:117-127.

Pour copie certifiée conforme



Professeur Christian BOITARD
Secrétaire perpétuel