FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2019

Actualités

Étude CREDENCE: bénéfice rénal de la canagliflozine chez des patients avec néphropathie diabétique au stade de macroalbuminurie

Dans notre article des Folia de mai 2019, nous avions conclu que le bénéfice rénal n'était pas formellement prouvé, ni pour les analogues du GLP1 ni pour les gliflozines. Suite à la publication de l'étude CREDENCE, le bénéfice rénal des gliflozines semble se préciser, même si à ce stade, nous ne disposons de preuves que pour la canagliflozine chez des patients atteints de néphropathie diabétique au stade de macroalbuminurie.

La néphropathie diabétique est une atteinte rénale évolutive: microalbuminurie avec débit de filtration glomérulaire conservé dans ses stades débutants, évoluant vers une macroalbuminurie et diminution du débit de filtration glomérulaire dans ses stades plus avancés. Elle affecte 20 à 40% des patients atteints de diabète (types 1 et 2 confondus) et est parfois déjà présente au moment du diagnostic du diabète de type 2[1]. Les seuls médicaments approuvés actuellement pour leur effet néphroprotecteur dans le diabète de type 2 sont les inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Ils sont recommandés dès le stade de la microalbuminurie[1,2].

Un bénéfice rénal est évoqué avec les gliflozines dans les études de sécurité cardiovasculaire (EMPA-REG, CANVAS et DECLARE-TIMI), réalisées chez des patients à risque cardiovasculaire élevé. L'étude CREDENCE est la première étude clinique ayant évalué l'efficacité rénale d'une gliflozine (la canagliflozine) en tant que critère d'évaluation primaire[3]. Cette étude n'a inclus que des patients diabétiques avec réduction du débit de filtration glomérulaire (eGFR entre 30 et < 90 ml/min/1,73 m^2) et macroalbuminurie (ratio albumine/créatinine de > 300 à 5.000 mg/g), qui tous prenaient un IECA ou un sartan. Le suivi médian a été de 2,6 ans, l'étude ayant été stoppée prématurément. La raison de cet arrêt prématuré était, tel que prévu dans le protocole, un bénéfice significatif de la canagliflozine lors de l'analyse intermédiaire programmée. Le critère d'évaluation primaire était un critère combiné composé de "néphropathie terminale, doublement persistant (au moins 1 mois) du taux de créatinine sérique et décès d'origine rénale ou cardiovasculaire". La canagliflozine a montré une réduction relative de ce critère d'évaluation primaire de 30%, en comparaison au placebo (HR = 0,70; IC à 95% de 0,59 à 0,82; P = 0,00001).

Notons que ce critère d'évaluation primaire n'est pas exclusivement rénal, vu qu'il inclut la mortalité cardiovasculaire. Un seul des 7 critères d'évaluation secondaires (pour rappel, un critère d'évaluation secondaire est uniquement générateur d'hypothèses, et ne peut constituer une preuve formelle de bénéfice) est composé exclusivement de critères rénaux (critère combiné composé de "néphropathie terminale, doublement persistant du taux de créatinine sérique, et décès d'origine rénale"). La canagliflozine montre une réduction relative de ce critère d'évaluation secondaire combiné de 34% par rapport au placebo (HR = 0,66; IC à 95% de 0,53 à 0,81; P<0,001).

Selon un éditorialiste dans le *New England Journal of Medicine*, ces résultats ne doivent pas être surévalués. Il souligne que les investigateurs ont calculé un NNT de 22 pour le critère d'évaluation primaire, ce qui revient à dire qu'il faut traiter 22 patients avec de la canagliflozine pendant 2,5 ans pour éviter un événement supplémentaire parmi les suivants: soit une néphropathie terminale, soit un doublement persistant du taux de créatinine sérique, soit un décès d'origine rénale, soit un décès d'origine cardiovasculaire [4]. Le NNT pour le critère rénal exclusif (critère d'évaluation secondaire) est de 28.

Ces résultats restent bien entendu encourageants, mais il ne faut pas non plus perdre de vue que la population incluse dans cette étude ne représente que les patients atteints de néphropathie diabétique au stade de macroalbuminurie. D'autres études sont nécessaires, évaluant d'autres catégories de patients diabétiques, afin de préciser les bénéfices rénaux de cette classe thérapeutique. Dans notre article des Folia de mai 2019, nous avions conclu que le bénéfice rénal n'était pas formellement prouvé, ni pour les analogues du GLP1 ni pour les gliflozines. Suite à la publication de l'étude CREDENCE, le bénéfice rénal des gliflozines semble se préciser, même si à ce stade, nous ne disposons de preuves que pour la canagliflozine chez des patients atteints de néphropathie diabétique au stade de macroalbuminurie.

Sources spécifiques

1 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S1-S2 https://doi.org/10.2337/dc19-

Sint01

2 Koeck, P. Bastiaens, H. Benhalima et al. Recommandation de Bonne Pratique: Diabète sucré de type 2. 2015. https://www.ssmg.be/wp-content/images/ssmg/files/Recommandations_de_bonne_pratique/Diabete_type_II.pdf

3 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019; 380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

4 Ingelfinger JR, Rosen CJ. Clinical Credence — SGLT2 Inhibitors, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2019; 380:2371-2373. DOI: 10.1056/NEJMe1904740

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.