

Gliflozines : quel bilan en termes d'efficacité et de sécurité à partir des grands essais publiés ?

Référence

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 co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet 2022;400:1788-801. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8

Analyse de

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, Université Libre de Bruxelles
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelle est l'efficacité des inhibiteurs du SGLT2 dans des populations atteintes d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance cardiaque et de diabète de type 2 à risque cardiovasculaire élevé, en termes de progression de la maladie rénale, d'insuffisance rénale aiguë et d'autres résultats clés chez les patients diabétiques et non diabétiques ainsi que leur sécurité ?

Contexte

En 2015, un premier article de Minerva juge le rapport bénéfices – risques des gliflozines défavorable dans le traitement du diabète de type II (1,2). Cependant, en 2016, Minerva souligne une diminution significative (inattendue !) de la fréquence des événements cardiaques chez les diabétiques de type II traités par gliflozines, particulièrement chez les patients en décompensation cardiaque (3,4). En 2016 encore, une analyse des critères secondaires de la même étude permet à Minerva de souligner une potentielle action positive au niveau de l'insuffisance rénale du patient diabétique (5,6). Ces effets sont probablement indépendants de l'effet de long terme sur la glycémie : les bénéfices cardiaques sont attribués à l'effet diurétique (diurèse osmotique et natriurèse (7) ; de plus, la natriurèse, biologiquement liée à l'effet glycosurique (8), délivre un excès de sodium au niveau du tube contourné proximal, ce qui est possiblement le mécanisme sous-jacent aux effets rénaux favorables observés (9). Une méta-analyse de 2021 (11 essais), qui analyse séparément patients diabétiques et non diabétiques, montre un gain avec risque relatif (RR) identique pour le composite hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mort cardiovasculaire dans les deux groupes (10). L'étude analysée ci-après évalue les résultats relatifs à la progression d'une maladie rénale dans les grandes études déjà publiées chez les patients diabétiques et non diabétiques traités par inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse collaborative (11)

Sources consultées

- PubMed, Embase, jusqu'au 5 septembre 2022
- les investigateurs des études sélectionnées en cas de données manquantes.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion
 - RCTs, en double aveugle, évaluant l'efficacité des i-SGLT2
 - comparateur = placebo
 - population : doit inclure des adultes (≥ 18 ans)
 - les essais devaient inclure au minimum 500 participants par bras d'étude

- durée : minimum 6 mois
- critères de jugement et de sécurité présélectionnés (*cfr infra*)
- critères d'exclusion :
 - études en cross-over
- au total : 13 grands essais ont finalement été sélectionnés, incluant 90409 participants :
 - 4 essais recrutent des patients diabétiques à haut risque CV ou avec une histoire d'athéromatose,
 - 5 essais recrutent des patients en insuffisance cardiaque
 - 4 essais recrutent des patients en insuffisance rénale chronique
 - le suivi médian était le plus long pour les essais sur le diabète de type 2 et les essais à risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (2,4 à 4,2 ans), intermédiaire pour les essais sur les maladies rénales chroniques (1,3 à 2,6 ans) et le plus court pour les essais d'insuffisance cardiaque (0,8-2,2 ans).

Population étudiée

- il y a au total 74804 patients diabétiques (dont plus de 99% sont de type II)
- la proportion des patients avec insuffisance cardiaque varie en fonction des objectifs des essais inclus : 100% en cas d'essais portant sur l'insuffisance cardiaque, de 10 à 31% en cas d'essais portant sur les maladies rénales, de 10 à 24% en cas d'essais portant sur les patients diabétiques à hauts risques cardiovasculaires
- la proportion de patients diabétiques est de 100% en cas d'essais portant sur les patients diabétiques à hauts risques cardiovasculaires, varie de 45 à 100% en cas d'essais portant sur l'insuffisance cardiaque, de 46 à 100% en cas d'essais portant sur les maladies rénales
- l'éventail des valeurs du DFGe moyen de base au niveau des essais était de 74 à 85 ml/min/1,73 m² dans les essais sur le diabète de type 2 et les essais à risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, et de 51 à 66 ml/min/1,73 m² dans l'insuffisance cardiaque et de 37 à 56 ml/min/1,73 m² dans les essais sur les maladies rénales chroniques.

Mesures des résultats

- critère de jugement :
 - progression de la maladie rénale (= critère de jugement composite : diminution de l'eGFR de plus de 50% de la valeur à la randomisation, début de dialyse ou transplantation, eGFR < 15 ou 10 ml/min/1,73 m², selon les études, décès par insuffisance rénale). Ce critère de jugement est construit au départ des données individuelles, non disponibles pour une seule étude
 - épisode d'insuffisance rénale aiguë, défini selon les critères MedDRA
 - critère de jugement cardiovasculaire composite : décès cardiovasculaires et hospitalisation pour insuffisance cardiaque et chacun séparément
- effets indésirables
- les résultats sont présentés en RR ; les différents RR estimés sont comparés entre eux, sans formalisme particulier.
- une analyse est faite par nature de la maladie rénale.

Résultats

- en fonction de l'attribution au bras i-SGLT2 ou non, les résultats sur les critères rénaux montrent :
 - progression de l'insuffisance rénale (IR)

	Etudes (Nombre)	eGFR à la random	n Ev/Partic dans Groupe Intervention	n Ev/Partic dans Groupe Placebo	RR	IC à 95%
diabétiques	12	67	739/40041	1020/33489	0,62	0,56 à 0,68
non diabétiques	6	56	202/7792	387/7812	0,69	0,57 à 0,82

n Ev/Partic = nombre d'événements/participants ; RR : risque relatif

- insuffisance rénale aiguë (IRA)

	Etudes (Nombre)	n Ev/Partic dans Groupe Intervention	n Ev/Partic dans Groupe Placebo	RR	IC à 95%
diabétiques	13	766/40664	856/34087	0,79	0,72 à 0,88
non diabétiques	6	155/7789	233/7811	0,66	0,54 à 0,81

n Ev/Partic = nombre d'événements/participants ; RR : risque relatif

- progression de l'insuffisance rénale classée par maladie rénale présumée

Maladie rénale présumée	Etudes (Nombre)	eGFR moyen à la random	n Ev/Partic dans Groupe Intervention	n Ev/Partic dans Groupe Placebo	RR	IC à 95%
néphropathie diabétique	4	46	368/9797	572/9755	0,60	0,53 à 0,69
maladie rénale vasculaire	2	38	55/1030	78/1102	0,70	0,50 à 1,00
maladie glomérulaire	2	42	90/1196	141/1168	0,60	0,46 à 0,78
autres maladies rénales	2	38	45/927	66/923	0,74	0,51 à 1,08

n Ev/Partic = nombre d'événements/participants ; RR : risque relatif

- l'hétérogénéité est testée globalement, pour la présence ou non de diabète et pour les diverses maladies rénales ; l'influence de la fonction rénale de base est également testée, avec ou sans diabète ; une analyse de sensibilité exclut l'influence du ratio albumine/créatinine de base
- par rapport au placebo, l'attribution au groupe i-SGLT2 a réduit :
 - de 23% le risque lié au critère de jugement composite de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RR de 0,77 avec IC à 95% de 0,74 à 0,81) ; les RR étaient similaires quels que soient les antécédents de diabète : 0,77 (0,73-0,81) chez les patients diabétiques et 0,79 (0,72-0,87) chez les non diabétiques ; hétérogénéité $p = 0,67$
 - de 14% le risque de décès cardiovasculaire : RR de 0,86 (avec IC à 95% de 0,81 à 0,92), là encore avec des effets similaires observés chez les personnes diabétiques (0,86 [0,80-0,92]) versus non diabétiques (0,88 (0,78-1,01)) ; hétérogénéité $p = 0,68$
- l'attribution à un i-SGLT2 n'a pas réduit significativement le risque de décès non cardiovasculaire (0,94 (0,88-1,02)), avec des RR similaires chez les patients diabétiques ou non
- les effets sur l'insuffisance cardiaque ou le décès ne semblent pas varier lorsque les résultats des essais sont classés en fonction du DFGe moyen à l'inclusion
- effets indésirables : il y a une seule acidocétose observée chez les patients non diabétiques traités par gliflozine (30000 patients/années) ; le risque absolu d'amputations est faible chez les patients non diabétiques ; les infections urinaires (RR de 1,08 avec IC à 95% de 1,02 à 1,15) et les infections mycosiques de la sphère génitale (RR de 3,57 avec IC à 95% de 3,14 à 4,06) ne sont pas étudiées séparément selon les groupes diabétiques et non diabétiques.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que outre les effets cardiovasculaires favorables, déjà observés chez certains patients non diabétiques après traitement par gliflozines (10), les données randomisées de cette méta-

analyse apportent des arguments pour considérer les gliflozines comme susceptibles de modifier l'histoire naturelle de la maladie rénale non seulement de patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, mais aussi de patients non diabétiques, porteurs soit d'une maladie rénale chronique, soit en décompensation cardiaque, cela indépendamment de la nature de la maladie rénale ou de la fonction glomérulaire.

Financement de l'étude

On notera que si ce travail a été financé par des fonds publics ou du mécénat, la totalité des essais inclus ont été financés par l'industrie pharmaceutique.

Conflit d'intérêts des auteurs

Certains des membres du Groupe Collaboratif sont salariés de l'industrie.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

D'un point de vue méthodologique, on gardera à l'esprit que cette synthèse méthodique a pour objectif d'intégrer les preuves disponibles concernant les i-SGLT2 dans les grands essais déjà disponibles. Les populations étudiées sont donc hétérogènes et les critères de jugement ne sont cohérents que pour les études initiales. La présente analyse complète la MA de 2021 (10) ayant rapporté les effets cardiovasculaires. Cette méta-analyse collaborative présente quelques faiblesses méthodologiques, les auteurs n'ayant pas scrupuleusement suivi les recommandations PRISMA. Un seul chercheur a fait les recherches pour la sélection des études. Seules 2 bases de données ont été consultées. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont cohérents mais excluent les études de petites tailles. La littérature grise n'a pas été consultée. Le choix des langues n'est pas précisé mais on se doute que les auteurs se sont limités aux essais publiés en anglais. Les études sélectionnées sont toutes de bonne qualité ; le risque de biais de chacune de ces études est faible. Ceux-ci ont été évalués par 2 chercheurs de façon indépendante à l'aide de l'outil RoB-2 de la Cochrane avec recherche d'un consensus en cas de désaccord. Les molécules étudiées sont la canagliflozine (N = 2), la dapagliflozine (N = 4), l'empagliflozine (N = 4), la sotagliflozine (N = 2) et l'ertugliflozine (N = 1). Il faut reconnaître le travail remarquable de récolte des données individuelles des études originales auprès des investigateurs principaux pour pouvoir répondre correctement à la question posée.

Évaluation des résultats

En sélectionnant 3 groupes d'études recrutant des patients différents d'un point de vue du risque rénal, certaines recrutant 100% de diabétiques, d'autres non stratifiées pour le diabète, les auteurs oblitèrent la randomisation pour ce critère. Même si l'hétérogénéité sur le statut du diabète est non significative, la comparaison précise des RR calculés par la MA reste fragile. La généralisation à l'ensemble des insuffisances rénales, indépendamment de la cause, est risquée : les RR calculés ne sont significatifs que pour la néphropathie diabétique et pour les maladies glomérulaires non diabétiques. De plus, deux essais seulement contribuent à l'analyse des maladies rénales non diabétiques (12,13) ; une de ces études (dapagliflozine) recrute uniquement des patients albuminuriques (alb/créat ratio entre 200 et 5000) (12) ; pour la seconde étude, l'effet de l'empagliflozine n'est pas significatif dans une analyse en sous-groupe chez les patients sans albuminurie (13,14).

Enfin, la majorité des patients des essais (12,13) sont sous IEC ou sartan : dans l'étude (13), une analyse en sous-groupe montre que l'empagliflozine est inefficace en l'absence d'IEC/sartan. Ces arguments fragilisent la généralisation soutenue par les auteurs dans leur conclusion. Au niveau du groupe des insuffisants rénaux non diabétiques, pour 1000 patients traités pendant un an, le gain moyen estimé est de 15 patients dont l'IR ne progresse pas et 5 épisodes d'IRA sont épargnés, cela sans risque d'acidocétose ou d'amputation. Le risque d'infection urinaire ou d'infection mycotique doit être interprété comme le même chez les patients diabétiques ou non diabétiques. Tous les essais inclus ont été publiés dans une seule revue (N Engl J Med). En inspectant les données de façon plus rigoureuse, on peut conclure que seules la dapagliflozine et l'empagliflozine ont été montrées efficaces avec un niveau de preuve suffisant chez les patients en IRC albuminuriques, dont la fonction rénale est entre 25

et 75 ml/min/1,73 m² de clearance, et traités par IEC ou sartan, cela avec un rapport bénéfices/ risques jugé favorable. En ce qui concerne les résultats observés sur les critères de jugement cardiovasculaires, seul le composite (mort cardiovasculaire ou hospitalisation pour décompensation cardiaque), est significatif chez les patients diabétiques et non diabétiques. L'indépendance par rapport à la fonction rénale de base n'est pas testée formellement.

Que disent les guides pour la pratique clinique

Les guides de pratique publiés à ce jour, pour les patients non diabétiques en IRC, sont restrictifs :

- l'AP-HP recommande la dapagliflozine comme traitement de l'IRC entre 25 et 75ml/min/1,73 m² et un ratio alb/créat entre 200 et 5000 (15)
- il en est de même pour NICE (16)
- le CBIP recommande la dapagliflozine et l'empagliflozine pour une eGfr < 60 ml avec un ratio alb/creat > 200 (17).

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse collaborative n'apporte aucun élément nouveau quant à l'effet des gliflozines sur les critères de jugement cardiovasculaires. Par contre, elle apporte des arguments pour considérer que versus placebo, chez les patients en insuffisance rénale chronique avec albuminurie, dont la fonction rénale est entre 25 et 75 ml/min/1,73 m² de clairance, et traités par IEC ou sartan, les gliflozines, et plus particulièrement la dapagliflozine et l'empagliflozine, sont susceptibles de modifier (i.e. améliorer) l'histoire naturelle de la maladie rénale de patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, mais aussi de patients non diabétiques porteurs soit d'une maladie rénale chronique, soit en décompensation cardiaque, cela indépendamment de la nature de la maladie rénale ou de la fonction glomérulaire. En raison des faiblesses méthodologiques relevées, la comparaison précise des RR calculés par la méta-analyse reste fragile et la généralisation à l'ensemble des insuffisances rénales, indépendamment de la cause, est risquée.

Références voir site web.