

EMPA-KIDNEY : L'EMPAGLIFLOZINE DANS LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

DELANAYE P (1, 2), SCHEEN AJ (3)

RÉSUMÉ : L'inhibition du système rénine-angiotensine représente le premier traitement de prévention de la maladie rénale chronique (MRC), en particulier chez les patients avec albuminurie. Récemment, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2, gliflozines) ont démontré une néphroprotection, d'abord chez les patients avec un diabète de type 2 à risque cardiovasculaire, puis chez des patients avec MRC avec diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et albuminurie (CREDENCE avec la canagliflozine), puis chez des patients avec MRC albuminurique, avec ou sans diabète (DAPA-CKD avec la dapagliflozine). L'étude EMPA-KIDNEY a comparé les effets de l'empagliflozine 10 mg/jour à un placebo chez des patients avec MRC, avec ou sans diabète. Par comparaison aux deux études précédentes, cet essai a recruté des patients avec un DFG plus bas (78 % de patients avec un DFG < 45 mL/min/1,73 m²) et avec un niveau d'albuminurie plus faible (dont 20 % de patients sans albuminurie pathologique). EMPA-KIDNEY a démontré une réduction de 28 % ($p < 0,001$) du critère primaire composite (progression de la MRC ou mort cardiovasculaire) et de divers critères rénaux secondaires, dont l'évolution vers la MRC terminale (-33 %), indépendamment de la présence d'un diabète, et avec un profil de tolérance de l'empagliflozine comparable à celui déjà connu. EMPA-KIDNEY consolide l'utilisation des iSGLT2, en général, et de l'empagliflozine, en particulier, dans une population plus diversifiée en ce qui concerne la MRC et, donc, l'indication de cette classe pharmacologique en néphrologie en combinaison avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

MOTS-CLÉS : Albuminurie - Débit de filtration glomérulaire - Gliflozine - Inhibiteur des SGLT2 - Maladie rénale chronique - Néphrologie

EMPA-KIDNEY: EMPAGLIFLOZIN IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

SUMMARY : The inhibition of the renin-angiotensin system represents the first preventive treatment of the chronic kidney disease (CKD), especially in presence of albuminuria. Recently, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2i, gliflozins) demonstrated a nephroprotective effect, first in patients with type 2 diabetes at cardiovascular risk, then in diabetic patients with CKD assessed by a reduction of the glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria (CREDENCE with canagliflozin), and finally in patients with CKD and albuminuria, with or without diabetes (DAPA-CKD with dapagliflozin). EMPA-KIDNEY study compared the effects of empagliflozin 10 mg/day versus placebo in patients with CKD, with or without diabetes. In comparison with the two previous renal studies, this clinical trial randomised patients with a lower GFR (78 % of patients with GFR < 45 mL/min/1.73 m²) and a lower level of albuminuria (20 % of patients without pathological albuminuria). EMPA-KIDNEY demonstrated a reduction by 28 % ($p < 0.001$) of the primary composite outcome (progression of CKD or cardiovascular death) and of several renal endpoints, including the shift to terminal CKD (-33 %), independently of the presence of diabetes, and with a tolerance profile comparable to what is already known. EMPA-KIDNEY results reinforce the use of SGLT2is, in general, and of empagliflozin, in particular, in a broader population with CKD and, thus, the indication of this pharmacological class in nephrology in combination with inhibitors of the renin-angiotensin system.

KEYWORDS : Albuminuria - Chronic kidney disease - Gliflozin - Glomerular filtration rate - Nephrology - SGLT2 inhibitor

INTRODUCTION

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), appelés aussi gliflozines, constituent une nouvelle classe thérapeutique d'une importance majeure en néphrologie (1, 2). Ils semblent agir en complément, voire en synergie, avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (3). Ces médicaments glucosuriques, au départ utilisés comme agents anti-hyperglycémiant chez le patient diabétique de type 2, se sont révélés très efficaces en termes de cardioprotection (principalement chez le patient à risque car-

diovasculaire très élevé et/ou avec une insuffisance cardiaque) (4), mais aussi en termes de néphroprotection (5). Quatre grandes études randomisées ont étudié spécifiquement (critère de jugement principal) le devenir rénal des patients. Les deux premières études, SCORED (6) et CREDENCE (7) concernaient les patients diabétiques de type 2. L'étude SCORED a été menée avec la sotagliflozine (non commercialisée) qui est une molécule un peu particulière car elle inhibe les cotransporteurs sodium-glucose de type 2 mais également ceux de type 1 (6). L'interprétation des résultats de cette étude reste difficile car le nombre d'événements s'est avéré trop faible. L'étude CREDENCE, avec la canagliflozine (100 mg/jour), a étudié les patients diabétiques de type 2, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 90 mL/min/1,73 m² et une albuminurie supérieure à 300 mg/g (mg d'albumine par gramme de créatinine). Ces patients étaient déjà traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2) (7, 8). La première étude de

(1) Service de Néphrologie, Dialyse, Hypertension et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Néphrologie, Dialyse, Aphérèse, Hôpital Universitaire Carémieu, Nîmes, France.

(3) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

néphroprotection incluant des patients non diabétiques est l'étude DAPA-CKD avec la dapagliflozine (10 mg/jour) (9, 10). Les patients non diabétiques représentaient 32 % de l'échantillon et étaient atteints, principalement, de glomérulonéphrites (néphropathie à IgA et hyalinose segmentaire et focale) ou de néphropathies étiquetées hypertensives ou ischémiques. Les patients inclus devaient avoir un DFG entre 25 et 75 mL/min/1,73 m², une albuminurie supérieure à 200 mg/g et ils devaient aussi être traités par IEC ou ARA2 à doses maximales tolérées.

Ces trois études, et les méta-analyses publiées par la suite, ont montré des résultats positifs quant au devenir rénal des patients (11, 12). Les critères de jugement néphrologiques sont multiples : une diminution de l'albuminurie, une diminution du nombre de patients présentant une diminution de leur DFG de 40 ou 50 % (ou un doublement de leur taux de créatinine sérique), et une diminution de l'incidence de maladie rénale chronique terminale (MRCT), définie comme la nécessité d'un recours à la dialyse ou à la greffe rénale (7-10). En plus des bénéfices sur les critères néphrologiques, un effet positif est retrouvé, dans la plupart des études, en termes de cardioprotection, en particulier une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (9). Les bénéfices rénaux se confirment que le patient soit diabétique ou non, mais aussi quel que soit le niveau de DFG (8, 10). L'analyse des résultats en fonction du niveau d'albuminurie (pour rappel, stade A1 = albuminurie normale, soit < 30 mg/g; stade A2 = albuminurie entre 30 et 300 mg/g (correspondant à l'ancienne dénomination de microalbuminurie); et stade A3 = albuminurie > 300 mg/g) est plus délicate. En effet, selon les critères d'inclusion, les patients au stade A1 (albuminurie normale) n'étaient pas inclus, ni dans CREDENCE ni dans DAPA-CKD. Une analyse fine des résultats, combinée aux résultats des autres études où le devenir rénal figurait en critères secondaires, laissait cependant suspecter une efficacité supérieure des iSGLT2 chez les patients avec une albuminurie plus élevée (13).

L'étude, EMPA-KIDNEY, que nous allons détailler dans le présent article, a paru «online» en novembre 2022 dans le «New England Journal of Medicine» et concerne l'empagliflozine (10 mg/jour). Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, internationale, randomisée, en double-aveugle contre placebo (14).

POPULATION ÉTUDIÉE

Les critères d'inclusion et les caractéristiques des patients au départ de l'étude, ont été publiés séparément *in extenso* (15). En tout, 6.609 patients ont été inclus (dont 3.304 dans le groupe empagliflozine). La moyenne d'âge des patients inclus (64 ± 14 ans) et le pourcentage de femmes (33 %) étaient similaires à ce qu'on pouvait retrouver dans CREDENCE et DAPA-CKD. Les patients inclus dans EMPA-KIDNEY devaient, soit avoir un DFG entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² (quelle que soit leur albuminurie), soit avoir un DFG entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec une albuminurie supérieure à 200 mg/g. Il en résulte que le DFG moyen des patients, dans les deux bras, était de 37 mL/min/1,73 m² (34 % avec DFG < 30 mL/min/1,73 m², 44 % avec un DFG entre 30 et 45 mL/min/1,73 m² et 21 % avec un DFG ≥ 45 mL/min/1,73 m²). Pour ce qui est de l'albuminurie, la concentration médiane était de 330 mg/g dans chaque groupe, avec une majorité de stade A3 (52 %), mais un pourcentage non négligeable de stade A2 (28 %) et de stade A1 (20 %). EMPA-KIDNEY se distingue donc de DAPA-CKD et de CREDENCE par l'inclusion de patients avec un DFG plus bas, avec une large majorité (78 %) de patients avec une valeur à l'inclusion < 45 mL/min/1,73 m². Une autre différence majeure réside dans un niveau d'albuminurie moins important et un pourcentage intéressant de sujets sans albuminurie pathologique (20 %). Comme dans DAPA-CKD, le diabète n'était pas un critère d'inclusion nécessaire. Le pourcentage de patients non diabétiques dans EMPA-KIDNEY était plus élevé que dans DAPA-CKD (54 % *versus* 32 %). Ces patients non diabétiques présentaient une néphropathie hypertensive (ou réno-vasculaire) (un peu plus de 20 %), une pathologie glomérulaire (25 %, dont 49 % de néphropathie à IgA et 12 % de hyalinose segmentaire et focale), une pathologie autre (environ 12 %) ou inconnue (environ 10 %), sans différences entre le groupe empagliflozine et le groupe placebo. Par contre, comme dans DAPA-CKD, les greffés rénaux, les patients avec reins polykystiques et les sujets traités par immunosuppresseurs ne pouvaient pas être inclus. Notons que 69 patients diabétiques de type 1 ont été inclus au début de l'étude avant qu'un protocole révisé durant l'étude ne finisse par empêcher d'inclure plus de patients diabétiques de type 1. Une autre spécificité d'EMPA-KIDNEY réside dans le fait qu'un pourcentage non négligeable des patients inclus, à savoir 15 %, n'étaient pas traités par IEC ou ARA2, alors que la très grande majorité des

patients inclus dans les études précédentes l'étaient (14, 15).

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Le critère de jugement primaire d'EMPA-KIDNEY est un critère composite combinant la mortalité cardiovasculaire et la progression de la maladie rénale chronique (MRC) (définie comme le fait d'arriver au stade de MRCT, d'arriver à un DFG inférieur à 10 mL/min/1,73 m², de présenter une diminution du DFG d'au moins 40 %, ou de mourir d'une cause rénale) (14). Les critères de jugement secondaires reprenaient les critères de jugement primaires pris séparément et/ou des critères de cardioprotection. Le suivi médian a été de 2 ans. Le critère de jugement primaire était rencontré chez 13,1 % des patients du groupe empagliflozine *versus* 16,9 % dans le groupe placebo (soit une diminution relative de 28 %, HR (pour «Hazard Ratio») : 0,72 (0,64-0,82), *p* < 0,001). Pour ce qui est des critères secondaires (Tableau I), les résultats se sont révélés positifs pour : les hospitalisations toute cause,

le critère «progression de la MRC» pris isolément, la survenue d'une MRCT combinée à la mortalité cardiovasculaire ou à la mortalité toute cause, le critère «MRCT» pris isolément, une diminution du DFG sous les 10 mL/min/1,73 m² (soit considérée isolément ou combinée au critère MRCT) et une diminution soutenue du DFG d'au moins 40 %.

Les analyses des principaux sous-groupes sont intéressantes. Le traitement s'est révélé bénéfique sur le critère de jugement primaire que le patient soit diabétique ou non, et quel que soit le niveau de DFG au départ. Par contre, on retrouve une efficacité qui semble moindre sur les critères de néphroprotection chez les sujets avec une albuminurie au stade A1 ou A2 (critère de jugement primaire ou critère de «progression rénale» considéré isolément). Ces patients présentaient, comme attendu, un nombre d'événements moins élevé. Les auteurs suggèrent cependant que la pente de décroissance du DFG était plus faible dans le groupe traité par empagliflozine par rapport au placebo, y compris pour ces patients au stade A1 ou A2 d'albuminurie. Un suivi plus long aurait donc pu démontrer, également chez des patients A1 ou

Tableau I. Principaux résultats de l'étude EMPA-KIDNEY

Critères de jugement	Nombre d'événements (/100 patient-année) dans le groupe empagliflozine	Nombre d'événements (/100 patients-année) dans le groupe placebo	Hazard Ratio (Intervalle de confiance 95 %)	Valeur p
Progression de la MRC ou mort cardiovasculaire (critère primaire)	6,85	8,96	0,72 (0,64-0,82)*	< 0,001
Hospitalisation pour DC ou mort cardiovasculaire	2,04	2,37	0,84 (0,67-1,07)	0,015
Hospitalisation toute cause	24,8	29,2	0,86 (0,78-0,95)*	0,003
Mortalité toute cause	2,28	2,58	0,87 (0,70-1,08)	0,21
Progression de la MRC	6,09	8,09	0,71 (0,62-0,81)*	ND
Progression de la MRC ou mort toute cause	ND	ND	0,75 (0,67-0,84)*	ND
Mort cardiovasculaire	0,91	1,06	0,84 (0,60-1,19)	ND
Événements cardiovasculaires majeurs	ND	ND	0,93 (0,76-1,12)	ND
MRCT ou mort cardiovasculaire	2,54	3,40	0,73 (0,59-0,89)*	ND
MRCT ou mort toute cause	ND	ND	0,80 (0,67-0,94)*	ND
MRCT, DFG < 10mL/min/1,73 m ² ou mort d'origine rénale	ND	ND	0,69 (0,56-0,85)*	ND
MRCT	ND	ND	0,67 (0,52-0,85)*	ND
DFG < 10 mL/min/1,73 m ²	ND	ND	0,69 (0,54-0,87)*	ND
Diminution du DFG ≥ 40 %	ND	ND	0,70 (0,61-0,81)*	ND
Mort d'origine rénale	ND	ND	0,90 (0,22-3,66)	ND

DC: décompensation cardiaque, DFG: débit de filtration glomérulaire, MRC: maladie rénale chronique, MRCT: maladie rénale chronique terminale, ND: non disponible, *: résultat significatif.

A2, un bénéfice sur les critères de jugement clinique plus durs comme la mortalité ou l'évolution vers la MRCT. Dans le sous-groupe de patients non traités par IEC ou ARA2 (15 %), l'efficacité de l'empagliflozine ne semble pas significative, mais la prudence s'impose avant de conclure compte tenu du faible effectif. L'interprétation de ce résultat doit être affinée dans de futures analyses, notamment en fonction du niveau d'albuminurie de ces patients.

La description de l'effet de l'empagliflozine sur la pente du DFG est semblable à ce qui avait été décrit dans les précédentes études. On note une diminution aiguë de quelques mL/min/1,73 m² du DFG dans les premières semaines de traitement par l'empagliflozine, puis une pente de déclin qui devient nettement moins forte que dans le groupe placebo. En fait, les deux courbes se «croisent» après 12 à 18 mois de traitement et la valeur de DFG en fin d'étude est plus élevée sous empagliflozine que sous placebo.

L'utilisation de l'empagliflozine dans cette dernière étude n'a rien révélé de très nouveau pour ce qui est de la sécurité d'emploi de cette classe de médicaments (16). Le nombre d'amputations de membre inférieur (majorité d'amputations d'orteils) était un peu plus élevée dans le groupe traité (28 *versus* 19), mais cette différence n'était pas significative (HR : 1,43; 0,80-2,57). Notons également la survenue, rare, mais toujours possible d'acidocétose euglycémique (6 dans le groupe traité *versus* 1 dans le groupe placebo), cette complication survenant surtout chez le patient diabétique (un seul cas d'acidocétose, dans le groupe empagliflozine, chez un sujet non diabétique) (14).

UNE PREMIÈRE MÉTA-ANALYSE INCLUANT EMPA-KIDNEY

Simultanément à la publication d'EMPA-KIDNEY, une première méta-analyse incluant cette étude (en plus de douze autres essais) était publiée dans la revue «The Lancet». Nous ne détaillerons pas dans le présent article les résultats qui ne font que confirmer le bénéfice rénal très significatif de cette classe thérapeutique, avec une réduction du risque de progression de la MRC (définie comme une diminution du DFG $\geq$ 50 %, passage en MRCT, ou l'arrivée à une DFG sous 15 ou 10 mL/min/1,73 m²) de 37 % (HR : 0,63 (0,58-0,69)). La diminution du risque est d'un niveau identique que le sujet soit diabétique ou non. De même, cette méta-analyse rappelle le risque relatif augmenté avec

cette classe de traitement pour ce qui est des amputations (le risque observé dans la méta-analyse étant lié au sur-risque observé avec la canagliflozine dans l'étude CANVAS uniquement) et des acidocétoses. Le risque absolu de ces deux complications reste cependant très bas, et dans tous les cas, la balance risque/bénéfice demeure largement positive en faveur des iSGLT2 (17).

CONCLUSIONS

L'étude EMPA-KIDNEY confirme l'efficacité néphroprotectrice des iSGLT2. Elle apporte de nouveaux arguments en faveur d'une priorisation du traitement chez les patients avec une albuminurie supérieure à 200 mg/g, pour ce qui est de la néphroprotection. De prochaines sous-analyses en fonction de la sévérité de l'albuminurie, ciblant des niveaux inférieurs, vont sans doute être publiées dans un avenir proche.

La détection d'une albuminurie pathologique est d'une importance capitale dans une stratégie de néphroprotection (18). Cela n'empêche cependant pas que les patients à haut risque cardiovasculaire et/ou en prévention secondaire puissent aussi se voir prescrire ces médicaments (même s'ils n'ont pas d'albuminurie pathologique) dans un objectif de cardioprotection.

EMPA-KIDNEY confirme le rôle néphroprotecteur des iSGLT2 que le patient soit diabétique ou non, avec un traitement qui peut être débuté jusqu'à des niveaux très bas de DFG (20 mL/min/1,73 m²). Le traitement doit être poursuivi même sous cette «barre» des 20 mL/min/1,73 m² (pour le moment, il reste conseillé d'arrêter le traitement uniquement si le patient arrive au stade de dialyse ou de greffe). Enfin, EMPA-KIDNEY confirme le bon profil de tolérance des iSGLT2, y compris chez des patients avec MRC avancée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 : focus sur le rein et la néphroprotection. *Rev Med Suisse* 2021;17:1397-403.
2. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais cliniques aux recommandations et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege* 2021;76:186-94.
3. Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:277-94.

4. Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2021;**76**:248-55.
5. Scheen AJ, Delanaye P. Understanding the protective effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022;**17**:35-46.
6. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;**384**:129-39.
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;**380**:2295-306.
8. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, et al. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: a secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2020;**31**:1128-39.
9. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1436-46.
10. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:22-31.
11. Bae JH, Park EG, Kim S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2019;**9**:13009.
12. Neuen BL, Young T, Heerspink HJ, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:845-54.
13. Delanaye P, Wissing KM, Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: renal outcomes according to baseline albuminuria. *Clin Kidney J* 2021;**14**:2463-71.
14. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022;1-11. Doi: 10.1056/NEJMoa2204233
15. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022;**37**:1317-29.
16. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2019;**18**:295-311.
17. 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**:1788-1801.
18. Delanaye P, Dubois B, Cavalier E, Jouret F. Approche diagnostique de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2022;**77**:249-52.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Delanaye P, Service de Néphrologie CHU Liège, Belgique.
Email : pdelanaye@chuliege.be