

Lu pour vous

Bénéfice rénal pour les aGLP-1 dans le diabète de type 2?

La maladie rénale chronique liée au diabète de type 2 reste un défi thérapeutique majeur, malgré les progrès récents apportés par les gliflozines (inhibiteurs du SGLT2) et la finérénone. Les agonistes du GLP-1 (aGLP-1) pourraient-ils également exercer un effet néphroprotecteur ? Une étude de grande ampleur avec le sémaglutide s'est penchée sur cette question.

En quoi cette étude est-elle importante?

La néphropathie chronique constitue un problème de santé majeur chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2). Elle impacte leur qualité de vie et leur espérance de vie.

Seules trois classes thérapeutiques ont à ce jour démontré un bénéfice rénal chez les patients atteints de DT2 avec maladie rénale chronique (MRC): les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IECA et sartans), et plus récemment, certaines gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) ainsi que la finérénone, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

Jusqu'à présent, les effets néphroprotecteurs des aGLP-1 n'étaient qu'indirectement suggérés par des analyses secondaires d'essais cardiovasculaires comme SUSTAIN-6¹ (avec le sémaglutide), LEADER² (avec le liraglutide) ou REWIND³ (avec le dulaglutide).

L'étude FLOW représente ainsi la première étude évaluant directement l'effet néphroprotecteur d'un aGLP-1, ici le sémaglutide, chez des patients avec un DT2 et une MRC à haut risque. Il s'agit d'une étude au protocole rigoureux qui s'appuie sur des critères cliniques pertinents.⁴

Protocole de l'étude

- Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, sponsorisé par la firme qui commercialise le sémaglutide.
- Population: 3 533 patients avec DT2 et MRC à haut risque de progression et de complications, IMC moyen de 32 Kg/m².
- Critères d'inclusion:
 - eGFR entre 25 et 75 ml/min/1,73 m² (eGFR exprimée en ml/min/1,73 m², abrégée ensuite en ml/min).
 - Rapport albumine/créatinine urinaire >300 mg/g et <5000 mg/g (si eGFR ≥ 50 ml/min).
 - Rapport albumine/créatinine urinaire >100 mg/g et <5000 mg/g (si eGFR ≥ 25 ml/min et < 50 ml/min).
 - Traitement inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA) à dose maximale et stable, si toléré.
 - Un co-traitement avec un inhibiteur du SGLT2 ou la finérénone n'était pas un critère d'exclusion.
 - Dans le tableau des caractéristiques des patients inclus, 35% prennent un IECA, 60 % un sartan et 15,6 % un inhibiteur du SGLT2. Il n'y a probablement pas de patients qui prennent de la finérénone.⁵
- Intervention: Sémaglutide s.c. 1 mg/semaine (n = 1767).
- Comparateur: Placebo (n = 1766).
- Durée médiane de suivi: 3,4 ans (arrêt prématuré de l'étude après analyse intermédiaire pré-spécifiée – voir plus loin).
- Critère d'évaluation primaire: Événement rénal majeur, composé de
 - insuffisance rénale terminale (dialyse, transplantation rénale ou eGFR <15 ml/min pendant plus de 28 jours).
 - réduction persistante (28 jours ou plus) de ≥50% de l'eGFR.
 - décès d'origine rénale/cardiovasculaire.*

*Ce critère composite inclut les décès d'origine cardiovasculaire, ce qui en réduit la spécificité en tant que critère

strictement rénal (voir commentaire ci-dessous).

- La détérioration annuelle de l'eGFR, les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) et les décès toutes causes sont évalués dans cet ordre en tant que critères secondaires confirmatoires (voir plus d'infos).

Résultats en bref

- **Critère d'évaluation primaire:**
 - Nombre de premiers événements: 331 sous sémaglutide (5,8 pour 100 patients-années) vs 410 sous placebo (7,5 pour 100 patients-années).
 - Hazard ratio (HR): 0,76 (IC 95%: 0,66–0,88 ; $p = 0,0003$).
 - NNT (Nombre Nécessaire à traiter) sur 3 ans: 20 (IC 95%: 14–40)
 - Les résultats restent consistants dans les sous-groupes pré spécifiés, quel que soit l'âge, le sexe, l'IMC, la durée du diabète, la sévérité de la néphropathie, la présence d'antécédents cardiovasculaires ou d'insuffisance cardiaque.
 - Lorsque les décès cardiovasculaires sont exclus du critère composite, l'analyse de la composante rénale exclusive du critère primaire reste en faveur du sémaglutide (HR 0,79; IC95 %: 0,66–0,94; pas de valeur p).
- **Critères d'évaluation secondaires confirmatoires** (par ordre hiérarchique):
 - Détérioration annuelle de l'eGFR (indiquant la vitesse de réduction de la filtration glomérulaire): différence entre les groupes de +1,16 ml/min en faveur du sémaglutide ($P < 0,001$).
 - Événements cardiovasculaires majeurs (MACE): HR = 0,82 (IC à 95% de 0,68 à 0,98). Le NNT (3 ans) est de 45 (IC 95 %: 23–623).
 - Décès toutes causes: HR = 0,80 (IC à 95% de 0,67 à 0,95). Le NNT (3 ans) est de 39 (IC 95 %: 21–238).
- **Sécurité:** dans l'ensemble, il y a eu moins d'événements indésirables graves dans le groupe sémaglutide: 49,6% vs 53,8% (la différence porte principalement sur les infections, qui ont été plus fréquentes dans le groupe placebo). Par contre, le groupe sémaglutide a rencontré plus souvent des effets indésirables oculaires graves: 3% sous sémaglutide vs 1,7% (pas de test statistique). Ceci ne concerne pas la rétinopathie diabétique qui est équivalente dans les deux groupes (de l'ordre de 22,5 %).

Limites de l'étude

- **Arrêt prématuré pour bénéfice:** cette étude FLOW a été **interrompue de manière anticipée** en raison d'un bénéfice précoce observé sur le critère principal, ce qui peut donner lieu à une surestimation de l'ampleur du bénéfice.⁶
- **Très peu de patients (11%) ont un eGFR < 30 ml/min** et environ 7 patients sur 10 ont un eGFR entre 30 et 59 ml/min et un rapport albuminurie/créatininurie supérieur à 300 mg/g.
- **Sur-représentation de certaines populations:** 70 % des patients inclus sont des hommes, et 66% sont caucasiens, ce qui limite la généralisabilité des résultats.

Commentaire du CBIP

- Cette étude sponsorisée, menée à large échelle et sur des critères d'évaluation cliniquement pertinents, est la première démonstration directe que le sémaglutide exerce un effet favorable sur la progression de la néphropathie diabétique. Les patients inclus sont considérés à haut risque de progression de la maladie rénale et de complications, étant donné leur débit de filtration glomérulaire diminué (eGFR moyen de 47 ml/min) et leur taux d'albuminurie très élevé (le rapport albuminurie/créatininurie médian est de quasi 600 mg/g).
- Le critère d'évaluation primaire composite inclut des décès d'origine cardiovasculaire, ce qui en réduit la spécificité en tant que critère strictement rénal. Le résultat sur ce critère primaire reflète ainsi davantage un bénéfice cardio-rénal global que rénal isolé. L'analyse complémentaire des composantes rénales du critère primaire, excluant les décès d'origine cardiovasculaire, montre des résultats également favorables et cohérents. Néanmoins, en l'absence de puissance statistique dédiée à cette analyse, ces résultats restent exploratoires.
- Les résultats des critères d'évaluation secondaires confirmatoires suggèrent également un bénéfice du sémaglutide sur la mortalité totale et sur les événements cardiovasculaires majeurs. Cette évaluation est importante parce que la plupart des patients avec MRC sont considérés à haut risque voire à très haut risque cardiovasculaire. Plusieurs études randomisées contrôlées à large échelle ont déjà montré, chez des patients avec un DT2, un bénéfice sur les événements cardiovasculaires majeurs avec plusieurs aGLP-1 et évoqué un bénéfice sur la mortalité totale pour certains d'entre

eux.^{1,2,3,7}

- L'arrêt précoce de l'étude, prévu par le protocole, peut avoir surestimé l'ampleur du bénéfice et réduit la précision des estimations, en raison d'un nombre d'événements inférieur à celui attendu (cfr les intervalles de confiance très larges). Avec un suivi plus long, la durabilité du bénéfice rénal, le profil de sécurité à long terme et la robustesse des analyses en sous-groupes auraient pu être mieux évalués, bien que les résultats soient globalement cohérents dans les différentes analyses de sous-groupes selon l'âge, le sexe, l'IMC, la durée du diabète, la sévérité de la néphropathie, la présence d'antécédents cardiovasculaires ou d'insuffisance cardiaque.
- Environ 70% des patients inclus ont un eGFR entre 30 et 59 ml/min et un rapport albuminurie/créatininurie supérieur à 300 mg/g. Le bénéfice et la sécurité observés ici concernent donc surtout ces populations. L'efficacité et la sécurité de l'usage du sémaglutide chez des patients dont l'eGFR est < 30 ml/min ne sont pas encore suffisamment évaluées.⁵
- La plupart des patients (95%) recevaient également un inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA) à dose maximale et stable (répartition IECA/Sartan: 35% et 60%, respectivement). Ceci suggère un bénéfice supplémentaire du sémaglutide à celui déjà apporté par l'inhibiteur du SRA. C'est également le cas des études ayant évalué les gliflozines et la finérénone. En revanche, la place du sémaglutide dans une stratégie d'association plus intensive reste encore à préciser. Les données disponibles ne permettent pas encore d'identifier clairement quels patients avec MRC tireraient le plus grand bénéfice d'une combinaison incluant simultanément un inhibiteur du SRA, une gliflozine, la finérénone et/ou un aGLP-1. Sans compter l'impact de ces associations sur la polymédication et les risques qui y sont associés.
- Sur le plan de la sécurité, aucun nouveau signal de risque n'a été identifié.
- Le CBIP est d'avis que le bénéfice rénal observé avec le sémaglutide dans cette étude est prometteur et pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour les patients diabétiques atteints de maladie rénale chronique avancée. Ces données doivent toutefois être confirmées dans des populations plus diversifiées, chez des patients présentant différents stades de sévérité de la MRC, ainsi que chez des patients atteints de MRC sans diabète. Le bénéfice du sémaglutide s'ajoute à celui des inhibiteurs du SRA. En revanche, les données actuelles ne suffisent pas encore à évaluer l'association du sémaglutide avec les inhibiteurs du SGLT2 ou la finérénone, ni à déterminer sa place par rapport à ces autres traitements.
- Vous trouverez plus d'informations concernant la prise en charge de la maladie rénale chronique dans l'e-learning intitulé « Insuffisance rénale chronique – Ralentir la maladie avec les médicaments néphroprotecteurs ». Plusieurs articles Folia sont actuellement en préparation concernant la maladie rénale chronique. Leur publication est programmée dans les prochains mois.

Over welke specialiteiten gaat het? / Noms des spécialités concernées:

- Analogues du GLP-1 (aGLP-1)
 - Dulaglutide: Trulicity® (voir [Répertoire](#))
 - Liraglutide: Victoza® (voir [Répertoire](#))
 - Sémaglutide: Ozempic®, Rybelsus® (voir [Répertoire](#))
- Gliflozines (avec indication MRC)
 - Dapagliflozine: Forxiga® (voir [Répertoire](#))
 - Empagliflozine: Jardiance® (voir [Répertoire](#))
- Finérénone: Kerendia® (voir [Répertoire](#))
- IECA et Sartans: voir [1.7 Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine](#)

Bronnen/Sources

1. Marso SP, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: [10.1056/NEJMoa1607141](#). Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
2. Marso SP, et al ; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: [10.1056/NEJMoa1603827](#). Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.
3. Gerstein HC, et al ; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](#). Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
4. Perkovic V, et al; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: [10.1056/NEJMoa2403347](#). Epub 2024 May 24. PMID: 38785209.
5. Herrington WG, Haynes R. Diabetic Kidney Disease - Semaglutide Flows into the Mainstream. N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):178-179. doi:

[10.1056/NEJMe2406408](#). PMID: 38986062.

6. Collister D, Pannu N. In T2DM with CKD, semaglutide reduced major kidney disease events at 3 y. *Ann Intern Med*. 2024 Sep;177(9):JC98. doi: [10.7326/ANNALS-24-01579-JC](#). Epub 2024 Sep 3. PMID: 39222509.

7. McGuire DK, et al ; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025 May 29;392(20):2001-2012. doi: [10.1056/NEJMoa2501006](#). Epub 2025 Mar 29. PMID: 40162642.

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.