



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2025

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Efficacité des gliflozines en prévention secondaire de la
néphropathie diabétique en médecine générale : une revue
systématique de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 10/01/2025
à 10:00 au pôle formation

Par Amal YACHKOUR

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Assesseur :

Monsieur le Professeur Marc BAYEN

Directrice de thèse :

Madame la Docteure Gabrielle LISEMBARD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

DFG	Débit de filtration glomérulaire
IRC	Insuffisance rénale chronique
iSGLT2	Inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2
RAC	Rapport albuminurie sur créatininurie

Table des matières

Avertissement	2
Sigles	2
Table des matières	4
Introduction	5
1 Introduction générale	5
2 Le diabète de type 2	5
3 Les complications du diabète	5
4 La néphropathie diabétique	5
4.1 Physiopathologie	6
4.2 Facteurs de risque	6
4.3 Traitement	6
4.4 Evolution	7
4.5 Epidémiologie	8
5 La maladie rénale chronique	8
6 Objectif	8
Matériel et méthodes	9
1 Design de l'étude	9
2 Données	10
3 Analyse de données	10
4 Cadre réglementaire	10
Résultats	11
1 Flowchart	11
2 Caractéristiques générales	11
3 Analyse des résultats et biais	14
Discussion	22
1 Principaux résultats	22
2 Forces de l'étude	22
3 Limites de l'étude	23
4 Comparaison avec les articles de référence	24
Conclusion	27
Références	28
Annexes	31
1 Equations de recherche	31
2 Prisma 2020 Checklist	33
3 Grille RoB 2	36
4 Grille AMSTAR 2	41

Introduction

1 Introduction générale

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale nécessitant souvent une dialyse ou une transplantation rénale dans les cas avancés. Les récents essais sur les traitements du diabète sont principalement orientés vers la prévention des événements cardiovasculaires ^{1,2}. D'autres sont réalisés dans des populations à haut risque cardiovasculaire ^{3,4}. Les articles orientés sur l'insuffisance rénale se concentrent sur les événements avancés de la maladie rénale chronique tels que la dialyse, la transplantation ou le décès ^{5,6,7}.

2 Le diabète de type 2

Dans le diabète de type 2, les cellules du corps, principalement celles du muscle squelettique, du foie et des tissus adipeux, deviennent insulino résistantes. Avec le temps, les cellules β du pancréas s'épuisent et une hyperglycémie apparaît. L'insulinorésistance résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques, métaboliques et environnementaux.

3 Les complications du diabète

Les complications macrovasculaires sont principalement liées à l'athérosclérose : maladies cardiovasculaires, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Les complications microvasculaires affectent les capillaires, causant la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique et la neuropathie diabétique.

4 La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire secondaire à la souffrance endothéliale. Sous l'augmentation de la pression intraglomérulaire, les glomérules se dilatent et il y a une hyperfiltration initiale. Mais, progressivement, les qualités

fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent : il laisse passer de plus en plus d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules se sclérosent, la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, s'abaisse.⁸

4.1 Physiopathologie

En début de maladie, l'hyperglycémie augmente le débit sanguin dans les reins, provoquant une hyperfiltration au niveau des glomérules. Cela endommage progressivement la membrane basale glomérulaire. L'augmentation de la pression dans les capillaires glomérulaires cause un épaissement de la membrane basale, réduisant ainsi la capacité de filtration. En raison des dommages glomérulaires, des protéines, notamment l'albumine, commencent à passer dans l'urine. À mesure que la maladie progresse, le tissu rénal se fibrose, réduisant la fonction rénale.

4.2 Facteurs de risque

Les facteurs de risques suivants aggravent les lésions rénales : déséquilibre du diabète, hypertension artérielle, tabagisme, obésité.⁸

4.3 Traitement

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) préconisent les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), en tenant compte du statut cardiovasculaire et rénal du malade, pour la prévention d'événements cardiovasculaires, la prévention d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la prévention de l'insuffisance rénale terminale. Ceci indépendamment de l'utilisation de la metformine et de l'équilibre de l'HbA1c.⁹

Les gliflozines disponibles et remboursées sur le marché français sont la dapagliflozine (10 mg), l'empagliflozine (10 mg et 25 mg) et la canagliflozine (100 mg et 300 mg). Des associations avec la metformine sont également disponibles, notamment la dapagliflozine/metformine et empagliflozine/metformine.¹⁰

La première prescription de dapagliflozine ou empagliflozine peut être effectuée par les médecins généralistes. La canagliflozine nécessite une prescription initiale annuelle par certains spécialistes (diabétologue, endocrinologue, néphrologue), mais son renouvellement peut être effectué par le médecin généraliste.¹¹

Ces molécules sont indiquées dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie lorsque la metformine est mal tolérée, ou en combinaison avec d'autres antidiabétiques. La dapagliflozine est également indiquée dans le traitement de la maladie rénale chronique avec débit filtration glomérulaire compris entre 25 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, en association avec un traitement standard comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2. Ceci en concertation avec un spécialiste en néphrologie ou par un spécialiste en néphrologie pour les patients ayant un DFG entre 60 et 75 mL/min/1,73 m² et un RAC urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g.^{12 13} La canagliflozine est également indiquée pour les patients atteints de diabète de type 2 avec une maladie rénale chronique de stades 2 et 3 avec albuminurie, en association avec un traitement standard comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2.¹⁴

Ces indications reposent sur des études comme DECLARE-TIMI 58¹, EMPA-REG² et CANVAS³, qui ont évalué les risques cardiovasculaires et les effets rénaux dans des conditions hospitalières.

Bien que ces études apportent des preuves solides de l'efficacité des gliflozines dans certains contextes (insuffisance cardiaque, maladie rénale, prévention des événements cardiovasculaires), les autorisations de mise sur le marché dépassent les conclusions des essais cliniques, particulièrement en ce qui concerne les indications en ambulatoire et dans des populations non totalement représentées dans ces études.

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour permettre la prescription par le médecin généraliste en ambulatoire chez les patients avec une néphropathie diabétique au stade d'insuffisance rénale légère.

4.4 Evolution

Les patients atteints de néphropathie avancée ont un risque de mortalité cardiovasculaire 3 à 4 fois plus élevé que les patients sans complications rénales.⁸

La survie dépend de l'efficacité du traitement et de la gestion des facteurs de risque. Le taux de mortalité est de 10,6 % en France.^{[15](#)}

4.5 Epidémiologie

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe, à un niveau voisin de l'hypertension artérielle (12 à 30 %).^{[16](#)}

Aux États-Unis, il représente plus de la moitié des cas de dialyse.^{[16](#)}

Cette proportion de patients diabétiques dans les centres de dialyse va croissant, du fait de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 et de l'espérance de vie prolongée des diabétiques grâce à une meilleure prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

Les diabétiques de type 2 représentent environ trois quarts des diabétiques dialysés.^{[16](#)}

5 La maladie rénale chronique

Conformément à un consensus international, les maladies rénales chroniques sont définies par l'existence depuis plus de 3 mois : d'une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/ min/1,73 m², et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale.^{[17](#)}

6 Objectif

Les recommandations préconisent l'introduction des iSLGT indépendamment de la metformine dans la MRC. Les récentes études ont été réalisées en milieu hospitalier. Il semble donc intéressant de réaliser une revue actualisée concernant la prévention des conséquences rénales précoces chez les diabétiques de type 2, questionnant aussi pour l'usage ambulatoire. L'objectif de cette étude est donc de montrer l'intérêt de la prescription des gliflozines de façon précoce dans l'insuffisance rénale.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Ce travail est une revue systématique de la littérature sur la prévention secondaire de l'insuffisance rénale légère chez le patient diabétique de type 2.

Le protocole d'étude a été rédigé selon les recommandations PRISMA¹⁸.

Les critères d'inclusion étaient :

- Diabète de type 2
- Etudes quantitatives randomisées avec placebo
- Méta-analyses
- Langues : anglais et français
- Avec publication

Les critères d'exclusion étaient :

- Etude épidémiologique descriptive de suivi de cohorte des essais randomisés
- Revues systématiques
- Patients âgés de plus de 75 ans
- Patients fragiles (plus de 3 critères de Fried)
- Patients greffés rénaux
- Femmes enceintes
- Études de tolérance
- Essais sur modèle animaux

Deux axes de recherche étaient menés conjointement pour estimer le plus précisément la pertinence de ce traitement dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) légère. Le premier avait pour critère de jugement principal la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) . Le deuxième était mené par Jean-Sébastien MORIN sur l'amélioration du rapport albuminurie sur créatininurie (RAC).

2 Données

Les recherches étaient basées sur la littérature scientifique publiée entre la sortie des gliflozines 2010 jusqu'à octobre 2024. Les mots clés étaient : diabète de type 2, insuffisance rénale, iSLGT2, DFG. Les équations de recherche utilisaient les mots clés, leurs synonymes et leur équivalent MESH. Elles étaient menées sur les moteurs de recherches électroniques PubMed, Cochrane et Web of science. Les termes de recherche ont été ajustés en fonction des règles de chaque base de données.

3 Analyse de données

L'inclusion a été réalisée par deux chercheurs indépendants (Jean Sébastien MORIN et Amal YACHKOUR) avec mise en commun par le biais de Zotero, et pour les non-accords et les articles retenus, la Docteure Gabrielle LISEMBARD a été sollicitée. Elle a été réalisée en trois étapes : sélection à la lecture des titres, puis des résumés, puis des articles. Les études randomisées ont été évaluées selon les grilles RoB 2¹⁹ et les méta-analyses selon AMSTAR 2²⁰. L'évaluation des résultats a été réalisée par l'auteure de cette thèse. Une synthèse a été réalisée par comparaison et rapprochement des données recueillies dans un tableau synthétique. Ce travail n'avait pas pour objectif de mener une analyse quantitative des données extraites.

4 Cadre réglementaire

Le protocole était pré spécifié sur Prospero sous le numéro CRD42024612774. Il n'y avait pas de demande d'autorisation nécessaire auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés ou d'un Comité de Protection des Personnes.

Résultats

Les équations de recherche ont été menées sur les moteurs de recherche jusqu'au 15 octobre 2024.

1 Flowchart

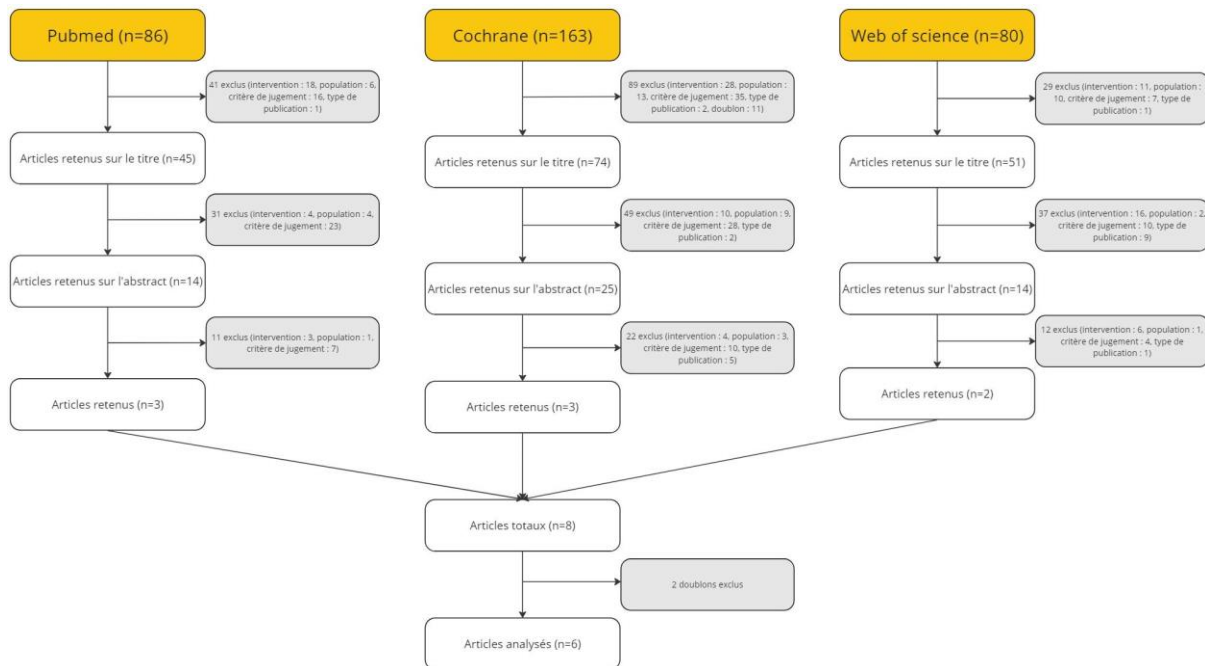


Figure 1 : diagramme de flux.

2 Caractéristiques générales

Référence	Type d'étude	Intervention	Traitement initial	Age (médian)	HbA1c (médian)	Statut rénal (médian)	Durée d'étude	Lieu	Nombre de participant (numbered to treat)	Critère de jugement principal
Lambers, 2013	Essai contrôlé randomisé	placebo - dapagliflozin 10 mg/jour - hydrochlorothiazide	metformine et/ou sulfamides hypoglycémisants	18 - 70 ans (63,4 - 52,7 - 53,8 ans)	≥6.6% et ≤9.5% (7,5 - 7,7 - 7,4 %)	GFR >60 ml/min/1.73m2 et <150 ml/min/1.73m2	Octobre 2009 - Juillet 2010	Canada, Pays-bas et Etats-Unis	75 (75)	Evolution de la tension artérielle, du poids, du

		25 mg/jour	pendant au moins 4 semaines avant l'étude. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine étaient poursuivis.			(106 - 106 - 101,9 mL/min/1.73m2) urine albumin : creatinine ratio <300 mg/g (76,9 - 76,9 - 72,5 mg/g)				volume plasmatique et du débit de filtration glomérulaire après 12 semaines de traitement.
Wada, 2022	Essai contrôlé randomisé	100 mg canagliflozine - placebo	inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine à dose maximale pendant au moins 5 semaines avant l'étude	≥30 ans (62.5 ans)	≥6.5% et ≤12.0% (7.76%)	eGFR ≥30 et <90 mL/min/1.73 m2 (55.7 mL/min/1.73 m2), UACR ≥300 et ≤5,000 mg/g creatinine (683 mg/g creatinine)	5 Février 2018 au 21 Janvier 2021	89 sites au Japon	308 (300)	Déclin de 30% du GFR au bout de 104 semaines de traitement.
Miyamoto 2022 et 2024	Essai contrôlé randomisé	canagliflozine - contrôle (traitement autre que les inhibiteurs SGLT2)	traitement conventionnels	20 - 75 ans (61.4 ans)	≥ 7.0% et <11.0% (7.9%)	GFR ≥ 45 mL/min/1.73m2 (74.1 mL/min/1.73m2), UACR ≥ 50 et <300 mg/g (104.2 mg/g)	21 août 2018 au 2 décembre 2020	21 sites au Japon	98 (110)	Le premier critère de jugement principal est l'évolution de l'UACR de la semaine 4 à 52. Le deuxième critère de

										jugement principal est le déclin du DFG de la semaines 4 à 52.
Chalmoukou, 2022	Méta-analyse	molécule active - placebo		médiane 63.8 ans	médiane 8%		1998-6 juin 2021	International	27 études : 198 532 patients	Critère de jugement composite d'évènements rénaux (doublement de la créatininémie ou réduction du GFR d'au moins 30%, décès d'origine rénale, insuffisance rénale terminale, dialyse, transplantation rénale ou macroalbuminurie)
Zhang, 2022	Essai contrôlé randomisé	irbesartan - canagliflozine/irbesartan	traitement conventionnel (régime, exercice, médicament oral et insuline) + IEC ou ARA au moins 4 semaines avant la randomisation	32 - 69 ans (54,8-54,7 ans)	7.0 - 11.5 % (8,59-8,72%)	GFR>60 mL/min/1.73 m ² (97,78-96,36 mL/min/1.73 m ²)	Avril 2017 - Octobre 2020	Chine	132	Les modifications de la glycémie, de la tension artérielle, du poids corporel, de la fonction rénale et de la protéinurie ont été mesurées dans les

			ation							deux groupes.
--	--	--	-------	--	--	--	--	--	--	---------------

Tableau 1 : Tableau résumé des caractéristiques générales.

Une méta-analyse et cinq essais cliniques randomisés ont été retenus. Une étude a été réalisée en Chine, deux études ont été réalisées au Japon tandis que les autres études étaient multi-nationales. Les essais cliniques comprenaient entre 75 et 308 patients. Pour la méta-analyse, 198532 patients étaient inclus dans les 27 études. Le total était de 199 145 patients. Les critères d'inclusion étaient similaires et respectaient les critères de cette revue systématique de la littérature. L'âge médian variait de 52,7 à 63,8 ans. L'HbA1c médian variait de 7,4 à 8,72 %. Le DFG médian variait de 55.7 à 106 mL/min/1.73 m². Le suivi était réalisé de 2009 à 2021, après une intervention d'au moins 12 semaines, pouvant aller jusqu'à une dizaine d'années pour les études incluses dans la méta-analyse.

3 Analyse des résultats et biais

Référence	Résumé des résultats	Évaluation selon RoB 2	Évaluation selon AMSTAR 2
Lambers, 2013	Diminution moyenne du DFG dans tous les groupes de traitement : le groupe dapagliflozine (-10,8 % ; IC à 95 % -14,6 à -6,7), le groupe placebo (-2,9 % ; IC à 95 % -6,9 à +1,2) ou hydrochlorothiazide (-3,4 % ; IC à 95 % -7,3 à +0,6)	Risque faible de biais.	
Wada, 2022	L'incidence d'une baisse de 30 % du DFG à la semaine 104 était 18,2 % (IC 95 %, 11,7-24,8) dans le groupe canagliflozine et 29,5 % (IC 95 %, 21,9-37,2) dans le groupe placebo. L'estimation de la différence intergroupe (placebo - canagliflozine) était 11,3 % (IC à 95 % 1,2-21,5, P = 0,029) et était significative.	Faible risque de biais, biais d'attrition compensé par imputation multiple.	
Miyamoto, 2022 et 2024	La différence entre le déclin du DFG entre les groupes canagliflozine et	Risque de biais de performance (étude ouverte) modéré. Une déviation du protocole a été justifiée	

	témoin était de 4,4 ml/min pour 1,73 m ² par an (significative).	pour maintenir la puissance suite à un échantillon trop petit, sans différence d'analyse entre les groupes.	
Chalmoukou, 2022	Les inhibiteurs du SGLT2 par rapport au placebo, étaient associés à une réduction significative du critère de jugement rénal composite.		Bonne validité interne, analyse hétérogène discutée.
Zhang, 2022	Le DFG du groupe d'observation était significativement inférieur à celui du groupe contrôle après 4 et 8 semaines de traitement (P <0,05), il n'y avait pas de différence significative après 12 et 24 semaines de traitement.	Multiplicité des critères de jugement et des dates d'évaluation, qui étaient préspecifiés. Faible de risque d'autre biais.	

Tableau 2 : Tableau résumé des résultats et évaluation selon RoB 2 et AMSTAR 2.

Le premier essai contrôlé randomisé (Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes de Lambers et Al., 2013²¹) étudiait l'effet de la dapagliflozine sur l'évolution de la tension artérielle, du poids, du volume plasmatique et du DFG après 12 semaines de traitement.

Le protocole consistait en 14 jours de période de qualification, 7 jours de traitement en simple aveugle, puis 12 semaines de traitement en double aveugle par dapagliflozine 10 mg/jour, hydrochlorothiazide 25 mg/jour, ou placebo, 1 : 1 : 1 ratio. La randomisation a été stratifiée selon l'utilisation de médicaments antihypertenseurs de base (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine).

Une analyse de covariance a été réalisée pour ajuster les changements de pression artérielle et de filtration glomérulaire en fonction des valeurs de base et de l'utilisation d'antihypertenseurs.

À la fin de la période de traitement de 12 semaines, la diminution du DFG moyen a été observé dans tous les groupes de traitement : le groupe dapagliflozine (-10,8 % ; IC à 95 % -14,6 à -6,7), le groupe placebo (-2,9 % ; IC à 95 % -6,9 à +1,2) ou hydrochlorothiazide (-3,4 % ; IC à 95 % -7,3 à +0,6).

Le DFG n'a pas été mesuré après le traitement pour évaluer la réversibilité de la chute initiale avec la dapagliflozine ou l'hydrochlorothiazide.

La réduction initiale du DFG avec le traitement à la dapagliflozine a été mise en évidence dans d'autres études [2, 7](#), elle pourrait être la conséquence d'une augmentation de l'apport de sodium au niveau de la macula densa. En conséquence, la rétroaction tubulo-glomérulaire entraîne une chute du flux plasmatique rénal et une réduction de la pression intraglomérulaire et donc du DFG. Par ailleurs, des réductions de la tension artérielle ou du volume plasmatique (secondaires aux effets diurétiques de la dapagliflozine) pourraient conduire à des réductions de la pression intraglomérulaire.

- Biais de sélection : Critères d'inclusion stricts (HbA1c $\geq 6.6\%$ et $\leq 9.5\%$, traités par metformine et/ou sulfamides hypoglycémiants, C-peptide ≥ 0.27 nmol/l, GFR > 60 ml/min/1.73m² et < 150 ml/min/1.73m²), rapport albuminurie/créatininurie < 300 mg/g, IMC ≤ 45.0 kg/m², et tension artérielle non contrôlée
- Biais d'attrition : Bien qu'il y ait eu peu d'abandons, la petite taille de l'échantillon et le suivi de 12 semaines pourrait accentuer l'impact de toute perte de suivi. Certains participants du sous-groupe sur le volume plasmatique ont manqué les mesures finales, réduisant l'échantillon analysé.
- Biais de confusion : L'utilisation de médicaments antihypertenseurs (ACEI/ARB) pourrait interagir avec les effets observés de la dapagliflozine, ce qui a été anticipé par stratification.
- Conflits d'intérêts : L'étude est financée par Bristol-Myers Squibb et AstraZeneca, fabricants du dapagliflozin, avec certains auteurs employés ou consultants pour ces entreprises, créant un conflit d'intérêt potentiel.

Le deuxième essai contrôlé randomisé (Effect of canagliflozin on the decline of estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III study in Japan de Wada et Al., 2022^{[22](#)}) étudiait l'effet de la canagliflozine sur le critère de jugement principal : déclin de 30% du DFG au bout de 104 semaines de traitement.

Le protocole était divisé en une période de qualification : traitement par placebo puis 104 semaines de traitement en double aveugle par 100 mg canagliflozine ou par placebo, 1:1 ratio, de façon randomisée.

Les patients ont été stratifiés selon les catégories de DFG : 30–45, 45–60, et 60–90 ml/min/1,73 m², pour s'assurer d'une répartition équilibrée des niveaux de fonction rénale dans chaque groupe de traitement.

L'analyse en intention de traiter a été réalisée, en incluant tous les patients initialement randomisés dans l'analyse des résultats, même si certains n'ont pas complété le traitement. Des ajustements statistiques ont été appliqués pour les covariables lors de l'analyse des résultats secondaires, comme la pression artérielle et l'HbA1c, pour réduire l'effet de facteurs de confusion.

L'incidence d'une baisse de 30 % du DFG à la semaine 104 était 18,2 % (IC 95 %, 11,7–24,8) dans le groupe canagliflozine et 29,5 % (IC 95 %, 21,9-37,2) dans le groupe placebo. L'estimation de la différence intergroupe (placebo - canagliflozine) était 11,3 % (IC à 95 % 1,2-21,5, P = 0,029) et était significative.

Un déclin initial du débit de filtration glomérulaire a été également constaté.

- Biais de sélection : Critères d'inclusion stricts (HbA1c entre 6,5 % et 12 %, eGFR entre 30 et 90 ml/min/1,73 m², albuminurie entre 300 et 5 000 mg/g de créatinine)
- Biais de mesure : Les mesures de l'eGFR et de l'albuminurie peuvent varier entre les laboratoires.
- Biais d'attrition : La taille de l'échantillon est faible. Parmi les 308 participants initiaux, seuls 251 ont complété la période de 104 semaines (18 % d'attrition). Les raisons de cette attrition ne sont pas détaillées. Les données manquantes ont été compensées par une méthode d'imputation multiple.
- Biais de confusion : Bien que les patients aient été stratifiés selon l'eGFR, des variables comme la durée du diabète et l'intensité de l'exercice n'ont pas été strictement contrôlées. De plus, tous les patients suivaient également des traitements diététiques, d'exercice, et médicamenteux (inhibiteurs ACE/ARB), pouvant influencer les résultats.

- Conflits d'intérêts : L'étude est financée par Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, avec une participation du sponsor dans la conception, la collecte et l'analyse des données. Certains auteurs sont affiliés à cette société, créant un conflit d'intérêt potentiel.

Le troisième et quatrième article (Rationale, design and baseline characteristics of the effect of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria in the Japanese population: The CANPIONE study et A randomized, open-label, clinical trial examined the effects of canagliflozin on albuminuria and eGFR decline using an individual pre-intervention eGFR slope de Miyamoto et Al., 2022 et 2024^{23, 24}) publiés traitaient du même essai contrôlé randomisé évaluant l'effet de la canagliflozine sur deux critères de jugement principaux : le premier critère de jugement principal était l'évolution du RAC de la semaine 4 à 52, le deuxième critère de jugement principal était le déclin du DFG de la semaines 4 à 52.

C'était une étude ouverte en groupes parallèles. Les participants ont été randomisés pour recevoir un traitement par canagliflozine ou le contrôle en blocs permutés avec une période de washout.

Les données de DFG et de RAC étaient recueillies par des laboratoires centraux, réduisant ainsi les biais de mesure.

La pandémie de COVID-19 a affecté le recrutement. Une ré estimation planifiée de la taille de l'échantillon a été réalisée pour conserver la puissance statistique, et les résultats primaires ont été modifiés en conséquence. Il n'y avait pas de différence d'analyse entre les groupes. Aucun participant n'a été infecté pendant l'étude, mais l'impact global de la pandémie reste incertain.

L'étude comportait deux critères de jugement principaux. Bien qu'une baisse de 30 % ou 40 % du DFG sur 2 à 3 ans soit un critère de substitution établi pour les essais sur l'IRC, son application est limitée dans les stades précoces de l'IRC. Ce critère nécessite un large échantillon et un suivi prolongé pour une puissance statistique adéquate.

La différence entre le déclin du DFG avant l'intervention et pendant le traitement était de 1,4 (IC à 95 %, -0,6 à 3,3) ml/min pour 1,73 m² par an dans le groupe canagliflozine et de -3,1 (IC à 95 %, -5,1 à -1,0) ml. /min pour 1,73 m² par an dans

le groupe témoin, correspondant à une différence entre les groupes de 4,4 ml/min pour 1,73 m² par an, qui était significative.

- Biais de sélection : Patients japonais atteints de microalbuminurie.
- Biais de performance : Les patients et les cliniciens connaissaient le traitement attribué, ce qui peut influencer les soins prodigués et la perception des effets, surtout pour les mesures subjectives comme les symptômes rapportés. Seuls les gestionnaires de données d'organismes de recherche sous contrat tiers avaient accès aux informations de randomisation avant le verrouillage de la base de données, ce qui atténue partiellement le biais.
- Biais d'attrition : Trois participants dans le groupe canagliflozine ont interrompu prématurément leur traitement. Ces participants ont toutefois été encouragés à continuer les visites de suivi, réduisant ainsi le risque de perdus de vue complets.
- Biais de confusion : L'absence de stratification multiple et la collecte rétrospective des données de créatinine sérique et de DFG_e augmentent le risque de confusion. De plus, un déséquilibre dans l'utilisation des inhibiteurs du SRA au début de l'étude pourrait affecter les résultats. Cependant, les effets de l'inhibiteur du SGLT2 restent comparables chez les utilisateurs et non-utilisateurs de ces inhibiteurs.
- Conflits d'intérêts : L'étude est financée par Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, fabricant du canagliflozin, ce qui constitue un conflit d'intérêt potentiel.

La méta-analyse (Renal outcomes associated with glucose-lowering agents: Systematic review and meta-analysis of randomized outcome trials de Chalmoukou et Al., 2022²⁵) incluait 27 études randomisées contrôlées avec la comparaison d'une molécule active contre placebo sur un critère de jugement composite d'événements rénaux : doublement de la créatininémie ou réduction du GFR d'au moins 30%, décès d'origine rénale, insuffisance rénale terminale, dialyse rénale, transplantation rénale ou macroalbuminurie.

L'analyse a stratifié les essais en fonction des classes de médicaments (ex : inhibiteurs GLP1, iSGLT2), des niveaux de HbA1c, et d'autres critères cliniques comme le risque cardiovasculaire de base.

Des analyses de sous-groupes et des méta-régressions ont été utilisées pour examiner les associations potentielles et réduire l'influence de variables confondantes.

Les agonistes du GLP1 (réduction de l'HbA1c, $0,57 \pm 0,27$ %) et les inhibiteurs du SGLT2 (réduction de HbA1c, $0,42 \pm 0,12$ %), considérés séparément, par rapport au placebo, étaient associés à une réduction significative du critère de jugement rénal composite, contrairement aux inhibiteurs de la DPP4 (réduction de l'HbA1c, $0,33 \pm 0,11$ %).

- Biais performance : La revue inclut principalement des essais contrôlés randomisés (ECR) en double aveugle analysés en ITT. Selon la procédure d'évaluation du risque Rob2, le risque de biais était généralement faible dans près de 70 % ($n = 19$) des essais. En revanche, dans huit essais, certains domaines de biais (surtout le biais de performance) ont donné lieu à un jugement non évaluable.
- Biais de publication (notification) : Les études qui ont montré une différence significative avaient plus de chance d'être publiées
Pour chaque résultat, deux essais ont été imputés pour atteindre une "symétrie statistique". Après cette imputation, la taille globale de l'effet pour chaque résultat est demeurée significative, ce qui exclut un biais de publication notable.
- Conflits d'intérêts : Bien que les auteurs ne signalent pas de conflits d'intérêts spécifiques, il serait souhaitable de préciser explicitement tout soutien financier, provenant d'entreprises pharmaceutiques ou d'autres sources, pour clarifier l'indépendance de l'étude.

Le dernier essai contrôlé randomisé (The efficacy and safety of canagliflozin in the treatment of patients with early diabetic nephropathy de Zhang et Al., 2022²⁶)

évaluait la canagliflozine sur les modifications de la glycémie, de la tension artérielle, du poids corporel, de la fonction rénale et de la protéinurie.

Le protocole consistait en deux groupes : 66 patients traités en aveugle par irbesartan et 66 patients traités par une combinaison de canagliflozine et irbesartan. Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été mentionné, ce qui peut limiter la puissance statistique de l'étude.

Le DFG du groupe d'observation était significativement inférieur à celui du groupe contrôle après 4 et 8 semaines de traitement ($P < 0,05$), il n'y avait pas de différence significative après 12 et 24 semaines de traitement.

Les conclusions principales ne se basaient pas sur la mesure du taux de filtration glomérulaire (DFG), car la durée de l'étude était jugée trop courte pour observer des changements significatifs sur cet indicateur.

- Biais de sélection : Seuls les patients avec une fonction rénale normale ($eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et une albuminurie définie ont été inclus.
- Biais de performance : Pas de placebo (les patients du groupe d'observation recevaient la canagliflozine en combinaison avec de l'irbésartan, alors que le groupe de contrôle ne recevait que l'irbésartan).
- Biais de mesure : Les indicateurs ($eGFR$, créatinine, cystatine C, albuminurie) sont mesurés toutes les quatre semaines selon un protocole précis.
- Biais d'attrition : Aucune mention spécifique des pertes de suivi, mais la petite taille de l'échantillon peut accentuer l'impact de toute attrition. L'étude ne précise pas si une analyse en ITT a été réalisée ; les résultats semblent basés sur les patients qui ont suivi le traitement assigné, suggérant une potentielle absence d'ITT.
- Biais de confusion : Les types spécifiques de médicaments oraux pris par les participants ne sont pas identifiés, compliquant l'analyse des effets de la canagliflozine.

Aucun plan de stratification n'a été mis en place pour les patients avant l'assignation aux groupes de traitement.

Aucun ajustement statistique supplémentaire n'a été mentionné.

- Conflits d'intérêts : Aucun conflit d'intérêt n'est mentionné explicitement.

Discussion

1 Principaux résultats

L'analyse des articles a démontré que l'utilisation à long terme des gliflozines pour les patients atteints de diabète de type 2 aurait une place significative dans la prévention secondaire de l'insuffisance rénale chronique légère. Les résultats indiquent une réduction notable du risque de progression vers des stades plus avancés de la néphropathie diabétique, définis par le débit de filtration glomérulaire.

2 Forces de l'étude

Nous avons choisi de ne sélectionner que des études avec un niveau de preuve suffisant et de bonne qualité (essais cliniques randomisés et méta-analyses) et répondant exactement à notre critère de jugement principal, sans composite incluant les événements cardiovasculaires.

Notre étude n'a pas pris en compte les critères de jugement secondaire.

Il existe une pertinence clinique de cette revue : la population ne retenait pas les patients à haut risque cardiovasculaire. Dans le souhait de mieux correspondre à la patientèle la plus rencontrée en médecine générale, les études portant sur les patients à haut risque cardio-vasculaire ont été éliminées.

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence l'intérêt sur l'insuffisance rénale légère. Il n'y avait pas de biais de sélection car la population cible correspondait aux critères d'inclusion et d'exclusion.

Cette étude est réalisée en parallèle d'une étude ayant retenu comme critère de jugement principal le rapport albuminurie sur créatininurie (RAC).

La progression de la baisse du DFG peut être lente. Par conséquent, une grande taille d'échantillon et une durée de suivi prolongée sont nécessaires pour obtenir une puissance statistique adéquate. Le DFG fournit une vue d'ensemble de la fonction

rénale, tandis que le RAC détecte les dommages glomérulaires précoces, permettant ainsi une approche complète pour évaluer l'efficacité des gliflozines.

Dans l'étude de Lambers et Al.²¹, le DFG a été mesuré avec l'iohexol. Dans les autres études, il s'agissait d'une estimation du débit de filtration glomérulaire par les laboratoires.

Les lignes directrices de rédaction de revue de la littérature ont été respectées. 23 items sur 27 de la grille PRISMA sont complètement remplis (grille en annexe).

L'auteure n'a pas reçu de financement et ne déclare aucun conflit d'intérêt.

3 Limites de l'étude

Les patients présentant des pathologies secondaires du rein, une insuffisance cardiaque congestive ou des infections urinaires récentes ont été exclus, ce qui limite la généralisation des résultats mais était nécessaire pour l'objectif de cette étude.

Il existe un biais d'admission car les insuffisants rénaux même légers sont plus susceptibles d'être admis en milieu hospitalier que les non malades.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude réalisée avec des populations de médecine générale.

Il existe également un biais de publication car nous n'avons pas consulté la littérature grise (articles non publiés). La consultation de résultats non publiés peut être bénéfique pour une meilleure appréciation de la littérature. En effet, les études qui montrent des résultats favorables pour un traitement, un effet ou une association ont beaucoup plus de chances d'être publiées que des études ne montrant pas de différence.

D'autre part, nous avons inclus une méta-analyse pour laquelle ce biais de publication ne peut être exclu mais il avait été limité par imputation.

4 Comparaison avec les articles de référence

Comme indiqué dans l'introduction, les articles à haut niveau de preuve scientifique étudiaient l'effet sur les événements cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58¹, EMPA-REG²), étaient réalisés sur des populations à haut risque cardiovasculaire en milieu hospitalier (CANVAS³, SCORED⁴) ou avaient comme critère de jugement principal composite des événements rénaux avancés tels que l'insuffisance rénale terminale et les événements cardiovasculaires (DAPA-CDK⁵, EMPA-KIDNEY⁶, CREDENCE⁷). Il est donc difficile de conclure que l'effet sur la fonction rénale suggéré dans ces études est valable sur des populations à moindre risque cardiovasculaire ou généralisable pour l'insuffisance rénale légère.

L'étude CONFIDENCE²⁸ qui a également un haut niveau de preuve scientifique avait mis en évidence la supériorité de l'association finerenone/gliflozine par rapport à la finerenone seule ou la gliflozine seule en utilisant le rapport albuminurie/créatininurie comme critère de jugement principal.

La méta-analyse Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal risk factors in patients with abnormal glucose metabolism: a meta-analysis of randomized controlled trials de 2023 par Li et al.²⁹ analysait les effets des inhibiteurs SGLT2 sur les facteurs de risque rénal chez les patients ayant un métabolisme glucidique anormal. Elle n'a pas sélectionné un critère de jugement principal. En se basant sur des essais contrôlés randomisés, elle montrait que les inhibiteurs SGLT2 ralentissaient la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), l'acide urique sanguin, l'HbA1c et l'IMC.

La méta-analyse SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis de Neuen et al. (2019)³⁰ incluait des patients d'études explorant les événements cardiovasculaires et cardiaques. Le critère de jugement était composite et regroupait la dialyse, la transplantation ou le décès d'origine rénale. L'analyse en sous-groupe montrait des effets bénéfiques visibles dès les premiers stades de la maladie rénale.

La méta-analyse Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease de Heerspink et al. (2020)³¹ porte principalement sur les effets des inhibiteurs du SGLT2 dans la progression de la maladie rénale chronique. Le critère de jugement principal était un

composite d'un déclin du DFG de 50% au moins, d'une insuffisance rénale terminale, ou du décès d'origine cardiovasculaire ou rénal. Les résultats secondaires montrent que ces médicaments ralentissent le déclin de la fonction rénale, même dans les premiers stades de l'insuffisance rénale, ce qui suggère une efficacité chez les patients ayant une atteinte rénale minimale.

La méta-analyse *Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis* de Li et Al. (2021)³² explorait les effets des inhibiteurs de SGLT2 sur les résultats rénaux chez les patients atteints de maladie rénale chronique. Le critère de jugement principal était un composite du déclin de la fonction rénale, de l'insuffisance rénale terminale et du décès d'origine rénale. L'étude met en avant des effets bénéfiques sur les critères de jugement secondaire tels que déclin du débit de filtration glomérulaire.

Les résultats de cette étude s'inscrivent en partie dans la continuité des conclusions tirées des articles de référence, tout en mettant en évidence certaines divergences importantes. Les méta-analyses de Heerspink et Al. et Neuen et Al. confirment que les inhibiteurs du SGLT2 ralentissent le déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG) et réduisent les événements rénaux avancés tels que la dialyse ou le décès d'origine rénale. Ces observations sont cohérentes avec les résultats de cette revue systématique, qui mettent en évidence une utilité significative des gliflozines dans la prévention secondaire des atteintes rénales. De même, les études EMPA-KIDNEY et DAPA-CKD renforcent l'idée d'une protection rénale effective dès les stades précoces de l'insuffisance rénale chronique (IRC).

Cependant, des divergences notables apparaissent concernant les populations étudiées et les critères de jugement. Les articles de référence incluent majoritairement des patients à haut risque cardiovasculaire ou atteints d'atteintes rénales avancées. Par exemple, les études EMPA-REG et DECLARE-TIMI 58, centrées sur des critères composites intégrant des événements cardiovasculaires majeurs, limitent leur applicabilité à des patients suivis en médecine générale, souvent présentant une atteinte rénale précoce et un moindre risque cardiovasculaire. En revanche, cette étude s'intéresse à une population plus représentative des soins ambulatoires, en adoptant une approche axée sur le déclin du DFG comme critère principal. Cette différence méthodologique souligne une

lacune des études de référence pour fournir des données sur les stades précoces de l'IRC.

Malgré l'établissement de preuves solides sur les effets rénaux avancés des gliflozines dans les études comme CREDENCE, la portée des résultats pour les patients présentant une IRC légère reste limitée. La majorité des recherches se concentre sur des populations hospitalières ou à risque cardiovasculaire élevé, ce qui réduit leur pertinence pour les patients à profils moins sévères.

Les questions soulevées par cette étude touchent à l'applicabilité des données dans les soins ambulatoires et à la pertinence des critères de jugement. L'utilisation de critères composites par les études de référence, combinant des événements cardiovasculaires et rénaux, peut surestimer les bénéfices observés. En revanche, une approche centrée sur le déclin du DFG, comme dans cette étude, permet une évaluation plus précise de l'impact des gliflozines sur la fonction rénale. De plus, l'absence de données robustes concernant les patients atteints d'IRC légère souligne la nécessité de recherches complémentaires pour étayer les indications thérapeutiques des gliflozines dans ce contexte.

Conclusion

Les résultats obtenus soulignent l'importance de l'intégration des gliflozines dans le parcours de soins des patients diabétiques aux stades précoces de la néphropathie diabétique. Cependant des études complémentaires sont nécessaires, notamment en médecine générale, pour confirmer ces résultats dans des populations à moindre risque cardiovasculaire et avec des statuts rénaux variés.

Références

1. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
4. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZI, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Díaz R, Ray KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG; SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):129-139.
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
6. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127.
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
8. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Complications dégénératives et métaboliques du diabète. Septembre 2022.
9. Haute Autorité de la Santé. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Mai 2024.
10. Haute Autorité de Santé. Médicaments du diabète de type 2 : la HAS actualise son évaluation des gliflozines. 16 déc. 2020.

11. ANSM. Diabète, maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque : prescription initiale de dapagliflozine et d'empagliflozine étendue à tous les médecins. PUBLIÉ LE 18/11/2021 - MIS À JOUR LE 27/10/2022.
12. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Dapagliflozine FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé Nouvelle indication. AVIS 27 OCTOBRE 2021.
13. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Empagliflozine JARDIANCE 10 mg, 25 mg, comprimé pelliculé Réévaluation. AVIS 21 OCTOBRE 2020.
14. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. AVIS canagliflozine INVOKANA 100 mg, comprimé pelliculé Réévaluation. 21 octobre 2020.
15. INSERM. Insuffisance rénale. Décrypter les mécanismes de destruction du rein. 08/11/2017.
16. Le site de l'Endocrinologie, Diabétologie et des Maladies Métaboliques. Complications dégénératives et métaboliques du diabète. Septembre 2022.
17. Haute Autorité de Santé. Maladie rénale chronique. Guide parcours de soins. Mis à jour en sept. 2023.
18. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Aki, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S.,...Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLOS Medicine, 18(3), Article e1003583.
19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.
20. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
21. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013 Sep;15(9):853-62.
22. Wada T, Mori-Anai K, Takahashi A, Matsui T, Inagaki M, Iida M, Maruyama K, Tsuda H. Effect of canagliflozin on the decline of estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III study in Japan. J Diabetes Investig. 2022 Dec;13(12):1981-1989.
23. Miyamoto S, Heerspink HJL, de Zeeuw D, Toyoda M, Suzuki D, Hatanaka T, Nakamura T, Kamei S, Murao S, Hida K, Ando S, Akai H, Takahashi Y, Koya D, Kitada M, Sugano H, Nunoue T, Nakamura A, Sasaki M, Nakatou T, Fujimoto K, Kawanami D, Wada T, Miyatake N, Yoshida M, Shikata K; CANPIONE study Investigators. Rationale, design and baseline characteristics of the effect of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria in the Japanese population: The CANPIONE study. Diabetes Obes Metab. 2022 Aug;24(8):1429-1438.

24. Miyamoto S, Heerspink HJL, de Zeeuw D, Sakamoto K, Yoshida M, Toyoda M, Suzuki D, Hatanaka T, Nakamura T, Kamei S, Murao S, Hida K, Ando S, Akai H, Takahashi Y, Kitada M, Sugano H, Nunoue T, Nakamura A, Sasaki M, Nakatou T, Fujimoto K, Kawanami D, Wada T, Miyatake N, Kuramoto H, Shikata K; CANPIONE study Investigators. A randomized, open-label, clinical trial examined the effects of canagliflozin on albuminuria and eGFR decline using an individual pre-intervention eGFR slope. *Kidney Int.* 2024 Nov;106(5):972-984.
25. Chalmoukou K, Polyzos D, Manta E, Tatakis F, Konstantinidis D, Thomopoulos C, Costas T. Renal outcomes associated with glucose-lowering agents: Systematic review and meta-analysis of randomized outcome trials. *Eur J Intern Med.* 2022 Mar;97:78-85.
26. Zhang FP, Jiang X. The efficacy and safety of canagliflozin in the treatment of patients with early diabetic nephropathy. *J Physiol Pharmacol.* 2022 Feb;73(1).
27. Li M, Zhang J, Yang G, Zhang J, Han M, Zhang Y, Liu Y. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal risk factors in patients with abnormal glucose metabolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023 Jun;79(6):859-871.
28. Green JB, Mottl AK, Bakris G, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Nangaku M, Rossing P, Scott C, Gay A, Agarwal R. Design of the COMbination effect of FInerenone and EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Mar 31;38(4):894-903.
29. Li M, Zhang J, Yang G, Zhang J, Han M, Zhang Y, Liu Y. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal risk factors in patients with abnormal glucose metabolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023 Jun;79(6):859-871.
30. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompont S, Levin A, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Nov;7(11):845-854.
31. Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., et al. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436-1446.
32. Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, Zhou E, Zheng M, Zhou D, Zhang L. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 1;8:728089.

Annexes

1 Equations de recherche

Pub Med

((diabetes mellitus, type 2[MeSH Major Topic]) OR (diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]) OR (diabetes mellitus) OR (diabetes) OR (type 2 diabetes) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent) OR (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Type II) OR (NIDDM) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent) OR (Type 2 Diabetes Mellitus) OR (Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR (Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus) OR (Diabetes, Type 2) OR (Diabetes Mellitus, Adult-Onset) OR (Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Adult Onset) OR (DM) OR (DT2M) OR (T2D)) AND ((renal insufficiency[MeSH Terms]) OR (insufficiency, kidney[MeSH Terms]) OR (kidney insufficiencies[MeSH Terms]) OR (kidney insufficiency[MeSH Terms]) OR (renal insufficiencies[MeSH Terms]) OR (renal insufficiency, chronic[MeSH Terms]) OR (chronic kidney insufficiencies[MeSH Terms]) OR (chronic kidney insufficiency[MeSH Terms]) OR (chronic renal insufficiencies[MeSH Terms]) OR (chronic renal insufficiency[MeSH Terms]) OR (kidney insufficiencies, chronic[MeSH Terms]) OR (kidney insufficiency, chronic[MeSH Terms]) OR (renal insufficiencies, chronic[MeSH Terms]) OR (kidney function) OR (Renal Insufficiency) OR (Insufficiency, Kidney) OR (Insufficiency, Renal) OR (diabetic nephropathy)) AND ((Glomerular Filtration Rate[MeSH Terms]) OR (Filtration Rates) OR (Filtration Rate, Glomerular) OR (Glomerular Filtration Rates) OR (Filtration Rates, Glomerular) OR (Rate, Glomerular Filtration) OR (Rates, Glomerular Filtration) OR (eGFR) OR (estimated glomerular filtration rate) OR (GFR)) AND ((Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors[MeSH Terms]) OR (SGLT 2 Inhibitors[MeSH Terms]) OR (Gliflozin[MeSH Terms]) OR (Gliflozins[MeSH Terms]) OR (Inhibitor, SGLT2[MeSH Terms]) OR (Inhibitor, SGLT-2[MeSH Terms]) OR (SGLT2 Inhibitor[MeSH Terms]) OR (SGLT2 Inhibitors[MeSH Terms]) OR (SGLT 2 Inhibitor[MeSH Terms]) OR (SGLT 2 Inhibitors[MeSH Terms]) OR (SGLT-2 Inhibitor[MeSH Terms]) OR (SGLT-2 Inhibitors[MeSH Terms]) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor[MeSH Terms]) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors[MeSH Terms]) OR (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor[MeSH Terms]) OR (gliflozin*) OR (Inhibitor, SGLT2) OR (Inhibitor, SGLT-2) OR (SGLT2 Inhibitor*) OR (SGLT 2 Inhibitor*) OR (SGLT-2 Inhibitor*) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor*) OR (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor*)) NOT ((dialysis[MeSH Terms]) OR (kidney failure, chronic[MeSH Terms]) OR (Kidney Failure*) OR (Failure*, Kidney) OR (Renal Failure*) OR (Failure*, Renal) OR (transplantation*[MeSH Terms]) OR (diabetes mellitus, type 1[MeSH Terms]) OR (heart failure[MeSH Terms]) OR (Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation) OR (Decompensation, Heart) OR (Adverse Cardiac Events) OR (Cardiac Event) OR (Cardiac Event, Adverse) OR (Cardiac Events, Adverse)) AND (clinicaltrial[Filter])

Cochrane

<https://www-cochranelibrary-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/advanced-search/search-manager?search=7556630>

-	+	#1	(diabetes mellitus) OR (diabetes) OR (type 2 diabetes) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent) OR (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Type II) OR (NIDDM) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent) OR (Type 2 Diabetes Mellitus) OR (Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR (Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus) OR (Diabetes, Type 2) OR (Diabetes Mellitus, Adult-Onset) OR (Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Adult Onset) OR (DM) OR (DT2M) OR (T2D)	Limits	140150
-	+	#2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	MeSH	26718
-	+	#3	#1 OR #2	Limits	140150
-	+	#4	(kidney function) OR (Renal Insufficiency) OR (Insufficiency, Kidney) OR (Insufficiency, Renal) OR (diabetic nephropathy)	Limits	35746
-	+	#5	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency] explode all trees	MeSH	13366
-	+	#6	#4 OR #5	Limits	40796
-	+	#7	(Filtration Rates) OR (Filtration Rate, Glomerular) OR (Glomerular Filtration Rates) OR (Filtration Rates, Glomerular) OR (Rate, Glomerular Filtration) OR (Rates, Glomerular Filtration) OR (eGFR) OR (estimated glomerular filtration rate) OR (GFR)	Limits	24641
-	+	#8	MeSH descriptor: [Glomerular Filtration Rate] explode all trees	MeSH	3971
-	+	#9	#7 OR #8	Limits	24641
-	+	#10	(gliflozin*) OR (Inhibitor, SGLT2) OR (Inhibitor, SGLT-2) OR (SGLT2 Inhibitor*) OR (SGLT 2 Inhibitor*) OR (SGLT-2 Inhibitor*) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor*) OR (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor*)	Limits	3280
-	+	#11	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors] explode all trees	MeSH	1081
-	+	#12	#10 OR #11	Limits	3280
-	+	#13	(Kidney Failure*) OR (Failure*, Kidney) OR (Renal Failure*) OR (Failure*, Renal)	Limits	34674
-	+	#14	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	MeSH	16984
-	+	#15	MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees	MeSH	6113
-	+	#16	MeSH descriptor: [Dialysis] explode all trees	MeSH	304
-	+	#17	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	MeSH	7686
-	+	#18	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	MeSH	14764
-	+	#19	(Cardiac Failure) OR (Heart Decompensation) OR (Decompensation, Heart) OR (Adverse Cardiac Events) OR (Cardiac Event) OR (Cardiac Event, Adverse) OR (Cardiac Events, Adverse)	Limits	35767
-	+	#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16	Limits	50502
-	+	#21	#18 OR #19	Limits	44564
-	+	#22	#3 AND #6 AND #9 AND #12 NOT #17 NOT #20 NOT #21	Limits	163

WOS (filtre articles)

ALL=("diabetes mellitus, type 2" OR "diabetes mellitus" OR "diabetes" OR "type 2 diabetes" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "NIDDM" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Adult-Onset" OR "Adult-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Adult Onset" OR "DM" OR "DT2M" OR "T2D") AND ALL=("kidney function" OR "Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency" OR "Insufficiency, Kidney" OR "Kidney Insufficiencies" OR "Insufficiency, Renal" OR "chronic kidney insufficiencies" OR "chronic kidney insufficiency" OR "chronic renal insufficiencies" OR "chronic renal insufficiency" OR "kidney insufficiencies, chronic" OR "kidney insufficiency, chronic" OR "renal insufficiencies, chronic" OR "renal insufficiency, chronic" OR "diabetic nephropathy") AND ALL =("Filtration Rate*" OR "Filtration Rate, Glomerular" OR "Filtration Rates, Glomerular" OR "Glomerular Filtration Rates" OR "Rate, Glomerular Filtration" OR "Rates, Glomerular Filtration" OR "eGFR" OR "estimated glomerular filtration rate" OR "GFR" OR "glomerular filtration rate") AND ALL=("gliflozin*" OR "Inhibitor, SGLT2" OR "Inhibitor, SGLT-2" OR "SGLT2 Inhibitor*" OR "SGLT 2 Inhibitor*" OR "SGLT-2 Inhibitor*" OR "Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor*" OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor*") NOT ALL =("dialysis" OR "kidney failure, chronic" OR "Kidney Failure*" OR "Failure*, Kidney" OR "Renal Failure*" OR "Failure*, Renal" OR "transplantation*" OR "diabetes mellitus, type 1" OR "Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Adverse Cardiac Events" OR "Cardiac Event" OR "Cardiac Event, Adverse" OR "Cardiac Events, Adverse")

2 Prisma 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	p.1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	/
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	p.9
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	p.12
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	p.13
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	p.14
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	p.36
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p.14
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p.14
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were	/

		sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10 b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	/
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p.14
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	/
Synthesis methods	13 a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	p.13
	13 b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	/
	13 c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	p.14
	13 d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	/
	13 e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	/
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	/
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	p.14
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	/
RESULTS			
Study selection	16 a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	p.15

	16 b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	p.15
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	p.15-17
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	p.21-24
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	p.18-21
Results of syntheses	20 a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	p.21-24
	20 b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	p.18-21
	20 c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	p.21-24
	20 d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	p.18-21
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	p.21-24
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	p.18-21
DISCUSSION			
Discussion	23 a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	p.25
	23 b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	p.26
	23 c	Discuss any limitations of the review processes used.	p.26
	23 d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	p.27-29
OTHER INFORMATION			

Registration and protocol	24 a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	p.14
	24 b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	p.14
	24 c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	p.14
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	p.29
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	p.29
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	p.14, p.26

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

3 Grille RoB 2

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
..1 Was the allocation sequence random?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
..2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
..3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.4. If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		<u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
2.7. If <u>N/PN/NI</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.3. [If applicable:] If <u>Y/PY/NI to 2.1</u> or <u>2.2</u> : Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.6. If <u>N/PN/NI to 2.3</u> , or <u>Y/PY/NI to 2.4</u> or <u>2.5</u> : Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		<u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
3.2 If <u>N/PN/NI to 3.1</u> : Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / N

3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / PN / N / NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		<u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
5.2 Was the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

4 Grille AMSTAR 2

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes: ☐ Population ☐ Intervention ☐ Comparator group ☐ Outcome	Optional (recommended) ☐ Timeframe for follow-up	☐ Yes ☐ No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: ☐ review question(s) ☐ a search strategy ☐ inclusion/exclusion criteria ☐ a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity ☐ justification for any deviations from the protocol	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following: ☐ <i>Explanation for including only RCTs</i> ☐ OR <i>Explanation for including only NRSI</i> ☐ OR <i>Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		☐ Yes ☐ No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following): ☐ searched at least 2 databases (relevant to research question) ☐ provided key word and/or search strategy ☐ justified publication restrictions (e.g. language)	For Yes, should also have (all the following): ☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies ☐ searched trial/study registries ☐ included/consulted content experts in the field ☐ where relevant, searched for grey literature ☐ conducted search within 24 months of completion of the review	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		☐ Yes ☐ No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? For Yes, either ONE of the following: <table border="0"> <tr> <td>☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.</td> <td>☐ No</td> </tr> </table>			☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	☐ Yes	☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.	☐ No																																
☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	☐ Yes																																					
☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.	☐ No																																					
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? <table border="0"> <tr> <td>For Partial Yes:</td> <td>For Yes, must also have:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review</td> <td>☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study</td> <td> ☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No </td> </tr> </table>			For Partial Yes:	For Yes, must also have:		☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No																														
For Partial Yes:	For Yes, must also have:																																					
☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No																																				
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? <table border="0"> <tr> <td>For Partial Yes (ALL the following):</td> <td>For Yes, should also have ALL the following:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ described populations</td> <td>☐ described population in detail</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ described interventions</td> <td>☐ described intervention in detail (including doses where relevant)</td> <td>☐ Partial Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ described comparators</td> <td>☐ described comparator in detail (including doses where relevant)</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>☐ described outcomes</td> <td>☐ described study's setting</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ described research designs</td> <td>☐ timeframe for follow-up</td> <td></td> </tr> </table>			For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:		☐ described populations	☐ described population in detail	☐ Yes	☐ described interventions	☐ described intervention in detail (including doses where relevant)	☐ Partial Yes	☐ described comparators	☐ described comparator in detail (including doses where relevant)	☐ No	☐ described outcomes	☐ described study's setting		☐ described research designs	☐ timeframe for follow-up																			
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:																																					
☐ described populations	☐ described population in detail	☐ Yes																																				
☐ described interventions	☐ described intervention in detail (including doses where relevant)	☐ Partial Yes																																				
☐ described comparators	☐ described comparator in detail (including doses where relevant)	☐ No																																				
☐ described outcomes	☐ described study's setting																																					
☐ described research designs	☐ timeframe for follow-up																																					
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? <table border="0"> <tr> <td colspan="3">RCTs</td> </tr> <tr> <td>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</td> <td>For Yes, must also have assessed RoB from:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ unconcealed allocation, <i>and</i></td> <td>☐ allocation sequence that was not truly random, <i>and</i></td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</td> <td>☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</td> <td>☐ Partial Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>☐ Includes only NRSI</td> </tr> <tr> <td colspan="3">NRSI</td> </tr> <tr> <td>For Partial Yes, must have assessed RoB:</td> <td>For Yes, must also have assessed RoB:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ from confounding, <i>and</i></td> <td>☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i></td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ from selection bias</td> <td>☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</td> <td>☐ Partial Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>☐ Includes only RCTs</td> </tr> </table>			RCTs			For Partial Yes, must have assessed RoB from:	For Yes, must also have assessed RoB from:		☐ unconcealed allocation, <i>and</i>	☐ allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	☐ Yes	☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Partial Yes			☐ No			☐ Includes only NRSI	NRSI			For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:		☐ from confounding, <i>and</i>	☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	☐ Yes	☐ from selection bias	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Partial Yes			☐ No			☐ Includes only RCTs
RCTs																																						
For Partial Yes, must have assessed RoB from:	For Yes, must also have assessed RoB from:																																					
☐ unconcealed allocation, <i>and</i>	☐ allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	☐ Yes																																				
☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Partial Yes																																				
		☐ No																																				
		☐ Includes only NRSI																																				
NRSI																																						
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:																																					
☐ from confounding, <i>and</i>	☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	☐ Yes																																				
☐ from selection bias	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Partial Yes																																				
		☐ No																																				
		☐ Includes only RCTs																																				
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? For Yes <table border="0"> <tr> <td>☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies</td> <td> ☐ Yes ☐ No </td> </tr> </table>			☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	☐ Yes ☐ No																																		
☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	☐ Yes ☐ No																																					

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCTs For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. ☐ AND investigated the causes of any heterogeneity ☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted	
For NRSI For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present ☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available ☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review ☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	
For Yes: ☐ included only low risk of bias RCTs ☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. ☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted	
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	
For Yes: ☐ included only low risk of bias RCTs ☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results ☐ Yes ☐ No	
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	
For Yes: ☐ There was no significant heterogeneity in the results ☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review ☐ Yes ☐ No	
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	
For Yes: ☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias ☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted	
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	
For Yes: ☐ The authors reported no competing interests OR ☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest ☐ Yes ☐ No	

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

AUTEURE : Nom : YACHKOUR

Prénom : Amal

Date de soutenance : 10/01/2025

Titre de la thèse : Efficacité des gliflozines en prévention secondaire de la néphropathie diabétique en médecine générale : une revue systématique de la littérature

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Médecine générale

DES + FST/option : Médecine générale

Mots-clés : diabète de type 2, insuffisance rénale, iSLGT2, DFG

Résumé :

Introduction : Les récents essais cliniques hospitaliers sur les traitements du diabète suggèrent que les inhibiteurs du transporteur sodium-glucose de type 2 (gliflozines) peuvent prévenir l'évolution des stades avancés de la maladie rénale chronique. Ces molécules sont déjà indiquées en médecine générale pour le traitement du diabète et de la maladie rénale. L'objectif de cette étude est de démontrer l'intérêt de la prescription précoce des gliflozines dans le cadre de l'insuffisance rénale en soins ambulatoires.

Méthode : Cette revue systématique de la littérature a été réalisée à partir des moteurs de recherche PubMed, Cochrane et Web of Science. La recherche a couvert les études publiées depuis l'introduction des gliflozines en 2010 jusqu'au 15 octobre 2024. Le critère principal d'évaluation était le déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Résultats : Une méta-analyse et cinq essais cliniques randomisés ont été retenus (n=199 145 patients). Dans l'un des essais contrôlés randomisés de 12 semaines, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes traité et placebo concernant le débit de filtration glomérulaire. Un autre essai de petite taille et de courte durée n'a pas non plus montré de différence significative. Cependant, les autres études et la méta-analyse ont révélé une amélioration significative du DFG dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

Conclusion : Cette étude met en évidence l'intérêt des gliflozines dans les formes légères d'insuffisance rénale, bien que les recherches restent encore limitées à de petites populations et à des durées relativement courtes. Il n'existe pas, à ce jour, d'études de grande envergure évaluant l'impact de ces traitements sur le déclin du débit de filtration glomérulaire en phase précoce dans la pratique ambulatoire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur GLOWACKI François

Assesseur : Monsieur le Professeur BAYEN Marc

Directrice de thèse : Madame la Docteure LISEMBARD Gabrielle