



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 de la dégradation
de la néphropathie diabétique chez les patients au stade
de microalbuminurie : une revue de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 10 janvier 2025
à

10h00 au pôle formation

Par Jean-Sébastien MORIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *François GLOWACKI*

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Marc BAYEN

Directeur de thèse :

Madame le docteur Gabrielle LISEMBARD

AVERTISSEMENT

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

SIGLES

ISGLT2	GLIFLOZINES
DT2	DIABETE DE TYPE 2
IRC	Insuffisance rénale chronique
RAC	Rapport albuminurie sur créatinurie
UACR	Urinary albuminurie creatine ratio
MRC	Maladie rénale chronique

Table des matières

AVERTISSEMENT	2
REMERCIEMENTS	3
SIGLES	7
1. INTRODUCTION	10
1.1 Contexte	10
1.2 Le diabète de type 2	10
1.3 La néphropathie diabétique	11
1.4 Place des thérapeutiques dans la néphropathie diabétique	11
2. Matériel et méthode	13
2.1 Protocole : Base de données et équations de recherche	13
2.2 Analyse des données	14
3. RESULTATS	16
3.1 THE CANPIONE STUDY: A randomized, open-label, clinical trial examined the effects of canagliflozin on albuminuria and eGFR decline using an individual pre-intervention eGFR slope Satoshi Miyamoto ^{1,2} , Hiddo J.L.(24)	17
3.2 Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (25)	20
3.3 Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A randomized open-label prospective trial (26)	22
3.4 Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on proximal tubular function and injury in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial Bancha Satirapoj(27)	24
3.5 Value of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Versus Traditional Medication in microalbuminuric Diabetic patients (28)	26

3.6 Renal protective effect and safety of sodium glucose cotransporter2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review (29)	27
4. DISCUSSION	29
4.1 Principaux résultats	29
4.2 Forces et limites de cette thèse	33
CONCLUSION	35
REFERENCES	36
ANNEXES	39

1. INTRODUCTION

1.1 Contexte

Le diabète de type 2 (DT2) constitue plus de 90 % des diabétiques, l'ancienneté de cette pathologie n'est souvent pas connue au moment du diagnostic. La majorité des patients au début de la prise en charge présentant déjà une hypertension artérielle et une albuminurie augmentée au stade A2 voir A3. (1).

En Europe, le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale représentant entre 12 à 30% des cas. La prévalence croissante de cette pathologie combinée à l'espérance de vie prolongée des patients entraîne une augmentation de la proportion des patients diabétiques en centre de dialyse. (5)

L'enjeu de la prise en charge du diabète est d'éviter les nombreuses complications graves et invalidantes dont les complications cardiovasculaires ou rénales.

1.2 Le diabète de type 2

Le DT2 est souvent diagnostiqué à l'âge adulte, les principaux facteurs de risques identifiés à ce jour sont les anomalies du métabolisme glucidique, les antécédents familiaux de diabète de type 2, l'âge, l'obésité et la sédentarité. (5)

La physiopathologie de cette maladie est définie par le terme d'*insulinorésistance*, soit l'absence de réponse à l'insuline au niveau des cellules cibles. La souffrance vasculaire au cours du diabète de type 2 concerne l'ensemble des vaisseaux de l'organisme quels que soient leur taille et les tissus qu'ils irriguent. On distingue les complications microvasculaires et les complications macrovasculaires.

La physiopathologie des complications associe l'agression des vaisseaux et l'inhibition des mécanismes cellulaires de défense ou de réparation.

En fonction du tissu atteint ce trouble de l'homéostasie des vaisseaux induira des conséquences communes tel que l'épaississement des membranes basales ainsi qu'un trouble de la perméabilité vasculaire.

Des conséquences spécifiques selon les tissus touchés seront constatées comme la prolifération vasculaire dans la rétine ou encore la fibrose au niveau rénale.

Ainsi l'objet de cette thèse portant sur l'intervention des thérapeutiques en prévention de l'aggravation de la néphropathie diabétique, l'analyse de la physiopathologie des complications microvasculaires sera centrée au niveau rénal.

1.3 La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique touche notamment le glomérule, il s'agit de la conséquence d'une élévation de la pression intra glomérulaire secondaire à la souffrance endothéliale comme décrit précédemment. Il existe alors un déséquilibre de pression entre les artérioles afférentes et efférentes. Cette augmentation de pression dans les glomérules se traduit par une dilatation de ces derniers, le diabète faisant alors partie des causes d'insuffisance rénale chronique avec un rein de taille normale voire augmenté.

A court terme l'élévation de la pression avec cette dilation entraîne une hyperfiltration glomérulaire initiale, les reins filtrent mieux à ce stade.

A long terme on observe en revanche un épaississement des membranes basale et une prolifération des cellules mésangiales altérant ainsi les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire, laissant finalement passer l'albumine qui est toxique pour les segments distaux du néphron.

Progressivement les glomérules se sclérosent la filtration glomérulaire jusque-là élevée s'abaisse, il existe par la suite une relation entre l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine et le déclin du débit de filtration glomérulaire. Dans ce contexte les traitements néphroprotecteurs limitent cette évolution, le dépistage présentant ainsi une place fondamentale dans l'évolution de cette pathologie.

1.4 Place des thérapeutiques dans la néphropathie diabétique

Chez les diabétiques type 2 les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (IEC OU ARA2) sont indiqués à partir du stade de microalbuminurie (A2 et A3) y compris chez les sujets normo tendus. La preuve d'une efficacité sur le ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique est avérée. (1)

L'objectif à visé néphroprotecteur est une réduction de l'albuminurie en dessous de 30 mg/g de créatininurie soit une réduction de la protéinurie au-dessous de 0,5 g/24h (4).

De plus, la cible tensionnelle recommandée en France chez le diabétique avec signes de néphropathie (rapport [A/C] \geq 30 mg/g de créatininurie (KDIGO 2021) est \leq 130/80 mmHg. Une restriction sodée (5-6 g/j) associée est souhaitable pour tirer un bénéfice du traitement anti-hypertenseur.

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sont une nouvelle classe d'agents antidiabétiques, l'effet hypoglycémiant est obtenu principalement en réduisant la réabsorption du glucose dans le tubule proximal rénal, entraînant une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose.

SGLT2 étant un cotransporteur sodium-glucose il induit également une natriurèse. (2).

Actuellement le mécanisme physiopathologique à l'origine des effets cardioprotecteurs et néphroprotecteurs des SGLT2 n'est pas entièrement élucidé. Il existe plusieurs hypothèses explicatives potentielles de l'effet bénéfique. Ce bénéfice sur le plan rénal est indépendant de la diminution de la glycémie car constaté en dehors de la présence du diabète. (3 ; 9)

L'hypothèse principale retenue est que l'inhibition de l'hyper réabsorption tubulaire proximale du sodium par les SGLT2 peut réduire rapidement les pressions intra glomérulaires, améliorant ainsi la rétroaction tubuloglomérulaire. (6 ; 9)

Ainsi, les gliflozines initialement destinées au traitement des patients diabétiques de type 2 par l'effet hypoglycémiant, ont vu leurs indications s'étendre progressivement vers des patients ayant une insuffisance cardiaque ou ayant une maladie rénale chronique, qu'ils aient ou non un DT2.

À ce jour des essais thérapeutiques contrôlés (ETC) conduits en double aveugle contre placebo, ont démontré chez les patients ayant un diabète de type 2 (DT2) une diminution importante du risque d'insuffisance cardiaque (IC), des complications de l'IC et d'une diminution de la progression de la maladie rénale chronique (MRC). (10-11). Il s'agit d'essais réalisés sur une population à haut niveau de risque cardiovasculaire et rénale.

L'ensemble des recommandations préconisent la réalisation du rapport albuminurie sur créatinurie (RAC), marqueur pronostique d'atteinte rénale pour détecter un stade

précoce ou modéré de la maladie rénale chronique plus sensible que la protéinurie. (4).

La surveillance du RAC doit être faite lors du diagnostic initial de diabète de type 2 puis de façon annuelle. (4)

L'utilisation des gliflozines au stade d'albuminurie modéré (stade A2) ou microalbuminurie se pose donc en prévention secondaire par le médecin généraliste en soins primaires.

L'objet de cette revue de la littérature est de faire l'état des lieux des publications sur l'efficacité de cette classe thérapeutique à des stades précoces notamment au stade de microalbuminurie.

Quelle est l'efficacité des gliflozines en prévention de la dégradation de la néphropathie diabétique au stade d'albuminurie modéré selon le rapport albuminurie sur créatinurie ?

2. Matériel et méthode

2.1 Protocole : Base de données et équations de recherche

Ce projet est une revue systématique de la littérature sur l'efficacité des gliflozines en prévention secondaire de la dégradation de la néphropathie diabétique au stade de microalbuminurie ou encore stade A2.

Le protocole d'étude a été rédigé selon la grille de recommandations PRISMA (cf annexe).

Pour étudier la littérature médicale à ce sujet, trois bases de données en sciences médicales ont été retenues : PUBMED, COCHRANE et WEB OF SCIENCE.

Le sujet regroupe *quatre grandes thématiques* : la prévention, les gliflozines, le diabète de type 2 et le rapport albuminurie sur créatinurie.

L'équation de recherche correspond aux mots-clés et équivalent mesh terme en Anglais sur la base de ces quatre thèmes.

Le recueil des données s'est étendu de la date de parution des premiers articles sur les gliflozines à octobre 2024.

Cf annexe pour équation de recherche

Les critères d'inclusion des articles étaient :

- Population: Diabétique de type 2
- Monitoring de l'UACR (rapport albuminurie sur créatinurie) en critère de jugement principal
- Insuffisant rénal
- Essai contrôlé randomisé ou méta analyse
- Langue: Français et Anglais

Les critères de non-inclusion étaient :

- Patients fragiles > 3 critères de Fried
- Patients greffés rénaux
- Femmes enceintes
- Essai portant sur l'effet indésirable du médicament
- Etude épidémiologique descriptive, cohorte, revue de la littérature

2.2 Analyse des données

L'étape d'analyse des résultats a sollicité trois chercheurs indépendants : Amal YACHKOUR, Dr LISEMBARD (directrice de thèse) et Jean-Sébastien MORIN.

Initialement, les articles ont été filtrés sur la lecture du titre puis par celle de l'abstract.

Dans un second temps, les doublons ont été retirés puis la sélection définitive des articles a été réalisée selon les critères d'inclusions ou de non-inclusions.

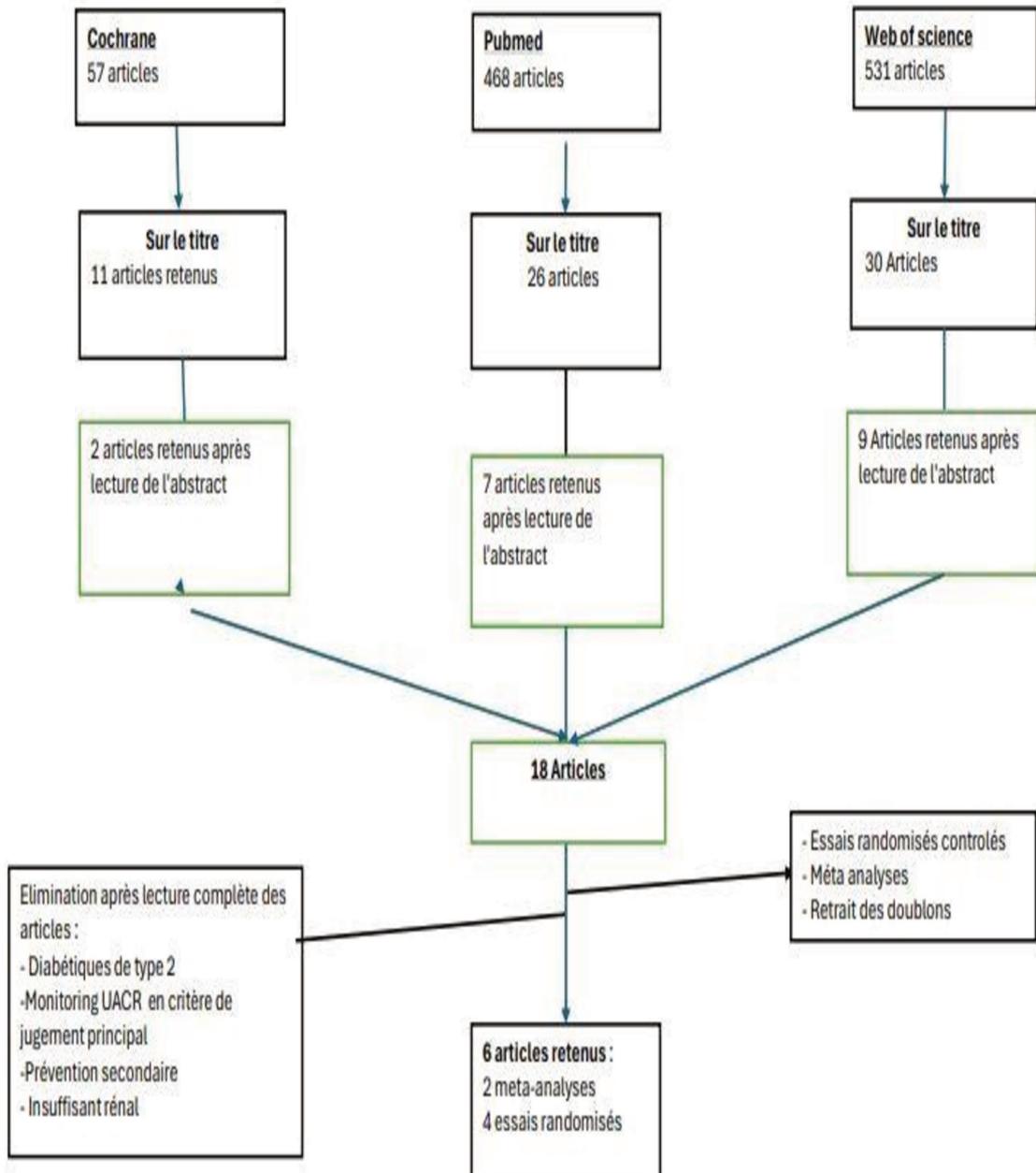
Une mise en commun des articles retenus via la base ZOTERO entre les deux chercheurs a ainsi été mis en place.

Les articles ont pu être analysés de manière standardisée via les grilles AMSTAR 2 pour les revues de la littérature et Rob2 pour les essais contrôlés randomisés afin de permettre une analyse rigoureuse des biais présent dans les articles intégrant une revue de la littérature.

Cadre réglementaire : La question de recherche a été enregistrée en Anglais sur Prospéro, code d'enregistrement : CRD42024618721. Il n'y a pas eu de CNIL ou CPP.

3. RESULTATS

FLOWCHART



3.1 THE CANPIONE STUDY: A randomized, open-label, clinical trial examined the effects of canagliflozin on albuminuria and eGFR decline using an individual pre-intervention eGFR slope Satoshi Miyamoto^{1,2}, Hiddo J.L.(24)

L'étude CANPIONE est une étude ouverte, randomisée en deux groupes parallèles, multicentrique réalisé au Japon entre Aout 2018 et mai 2021.

○ Population:

Patients âgés de 20 à 75 ans, diabétique de type 2, avec un rapport albuminurie sur créatinurie moyen entre 50 et 300mg/g, un débit de filtration glomérulaire > 45ml/min per1.73m², une HbA1c entre 6.5% et 11%.

○ Objectif

Montrer l'efficacité de la canagliflozine sur la régression de l'albuminurie et du débit de filtration glomérulaire en comparaison avec les thérapies recommandées à ce jour chez les patients au stade micro-albuminurie et avec un débit de filtration glomérulaire > 45ml/min dans la population japonaise.

○ Méthode:

La randomisation est effectuée par block de taille variable sur un logiciel informatique, stratifié par centre. L'étude présentait trois moments principaux : une phase de 24 semaines de pré intervention, une phase de 52 semaines de traitement et une phase de 4 semaines dite de « wash-out ».

Ainsi les patients éligibles étaient divisés en deux groupes : un groupe recevant le traitement par 100 mg de Canagliflozine et un groupe recevant les traitements hypoglycémians recommandés à ce jour.

Il y avait deux critères de jugement principaux, d'une part le changement du rapport albuminurie sur créatinurie durant toute la période d'intervention soit 52 semaines et d'autre part la courbe de régression du débit de filtration glomérulaire du début de la phase de pré intervention de l'étude à la fin de la période d'intervention.

Le recueil de l'échantillon urinaire et du bilan sanguin était analysé dans un laboratoire central.

De plus le déclin du DFG étant un paramètre hétérogène et variable, il y avait un doute concernant le caractère représentatif du DFG sur la période de 24 semaines de pré intervention. Les auteurs ont décidé d'utiliser le recueil des données rétrospectives du débit de filtration glomérulaire mesuré sur chaque site hospitalier respectif sur 180 semaines avant le début de l'étude et de combiner ces résultats avec ceux de la phase de pré intervention.

○ Résultats :

Concernant le critère de jugement principal représenté par l'UACR, on observe une différence significative entre le groupe contrôle et traitement de -30.8% (95% CI 42,6 to -16,8) avec $p=0.0002$) durant la période d'intervention.

A noter qu'une analyse en sous-groupe a été réalisé pour limiter les potentiels facteurs de confusions montrant des résultats similaires avec un effet constant de la canagliflozine sur la baisse de l'UACR dans l'ensemble des groupes

Concernant le co-critère de jugement principal :

La différence de déclin du débit de filtration glomérulaire dans le groupe traitement par rapport au groupe contrôle à la fin de la période d'intervention montrait une différence de 4.4ml/min per 1.73m² par an (95% CI (1,6-7, 3), $P=0.0022$). Soit une différence statistiquement significative.

Une analyse stratifiée a été réalisé en fonction de la rapidité du déclin du débit de filtration glomérulaire durant la période de 180 semaines avant le début de l'étude :

Cette analyse montre que les patients avec un déclin initial rapide (< -1 ml/min per 1,73 par an) du débit de filtration glomérulaire durant la période de pré intervention de 180 semaines présente une différence moyenne du DFG de 5.6 (95% CI :1, 3 to 9.8) à la fin de l'étude.

○ Les limites

Biais de sélection : Cette étude multicentrique a été menée uniquement au Japon, cette population pouvant avoir des caractéristiques sur le mode de vie ou la prise en charge médicale différente. Les résultats sont à extrapoler avec précautions à notre population cible en Europe.

Biais d'évaluation : Le caractère ouvert de cette étude implique un biais d'évaluation. Des facteurs externes subjectifs pouvant influencer l'évaluation des critères de jugements ou l'exposition au traitement. Les auteurs n'ont pas précisé dans le protocole les paramètres pouvant favoriser ce biais.

Biais de confusion : Des analyses en sous-groupes ont tout de même été réalisées pour les deux critères de jugement principaux, sans facteurs de confusions identifiés.

Les auteurs rapportent tout de même l'inégalité de l'utilisation des bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) à la base l'étude pouvant influencer les résultats. Les effets des ISLGT2 étant tout de même constant chez les patients traités ou non par bloqueurs du SRAA.

Biais d'attrition : Les auteurs ne précisent pas la gestion des perdus de vue, l'inobservance ou l'arrêt prématuré des traitements. Il semblerait que trois patients n'ayant pas fini l'étude dans son intégralité dans le groupe traitement ont été inclus dans l'analyse finale limitant les biais d'attrition.

Biais effet centre : Le recueil rétrospectif du DFG dans les différents centres combinés au recueil du DFG dans le laboratoire central pour la réalisation des courbes peut être soumis au biais effet centre. La prise en charge des différents établissements peut influencer sur les valeurs du débit de filtration initial.

Conflit d'intérêt : l'étude est financée par Mitsubishi tanabe pharma qui est l'une des principales sociétés pharmaceutiques japonaise fabricante de la canagliflozine, majorant ainsi le risque de conflit d'intérêt.

De plus, une réestimation de la taille de l'échantillon a été effectuée, le nombre de participants a été divisé par trois. Malgré la volonté de préserver une puissance statistique cette réduction de taille d'échantillon a un impact sur la validité des résultats.

3.2 Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (25)

Jae Hyun Bae 1, Eun-Gee park², Sunhee Kim 2, Sin Gon Kim 1, Seokyoung Hahn^{3,4} & Nam Hoon Kim

○ Objectif:

Il s'agit d'une revue de la littérature avec méta-analyse, l'objectif est l'étude de l'efficacité des gliflozines sur deux critères de jugement principaux que sont le rapport albuminurie sur créatinurie et le débit de filtration glomérulaire chez les patients diabétiques de type 2 versus placebo ou autres traitements hypoglycémiants.

○ Méthode:

Les essais randomisés contrôlés inclus évaluent l'efficacité des gliflozines contre placebo ou d'autres traitements hypoglycémiants sur une durée d'au moins 12 semaines.

Les trois principaux moteurs de recherche utilisés étaient Cochrane, EMBASE et MEDLINE.

Le recueil s'est ainsi fait jusqu'à septembre 2017 permettant ainsi l'inclusion de 48 articles avec un total de 58 165 participants.

Les critères de jugement des essais retenus étaient : le rapport albuminurie sur créatinurie, le débit de filtration glomérulaire, l'incidence de la microalbuminurie, de la macro-albuminurie, le doublement de la créatinémie, l'insuffisance rénale, les traitements de remplacements au niveau rénal, la dialyse, la transplantation rénale.

Des analyses groupées « pooled analyse » ont également été inclus en complément de ces principaux articles. L'extraction des articles a été réalisé par deux auteurs indépendants, pour les essais comparant les gliflozines contre placebo.

○ Contrôle des biais au préalable :

L'outil Cochrane risk of bias (Rob2) a été utilisé pour l'analyse des articles inclus.

Les deux auteurs indépendants ont ainsi pu classer en 3 groupes les essais en fonction du risque de biais : faible risque, risque modéré difficilement estimable, et risque élevé.

Les critères étudiés pour classer le risque de biais étaient : l'aveugle ou non des participants et des investigateurs, la génération de séquence, l'allocation, les données incomplètes et d'autres sources de biais. La gestion de tous ces biais était préalablement établie par un consensus entre les auteurs.

Ainsi la moyenne pondérée avec de nombreux test statistiques pour classer pour l'hétérogénéité des résultats a été utilisé.

○ Résultats:

Une différence significative de la baisse du rapport albuminurie sur créatinurie est constatée par rapport au groupe contrôle avec une moyenne pondérée à -14.64 mg/g (CI 95% CI, -25.15 to -4.12 ; P = 0.006). Un test statistique I2 pour le contrôle de l'hétérogénéité des résultats montre une hétérogénéité modérée (I2 = 53.1% ; P = 0.008)

Une analyse a également été réalisé sur le débit de filtration glomérulaire montrant l'absence de différence significative sur le DFG entre le groupe ISGLT2 et le groupe contrôle avec différence moyenne -0.19 ml/min/1.73m2(95%CI -0,44 to 0,82 ; P=0,552)

De plus une méta régression est réalisée pour les sous-groupes de rapport albuminurie sur créatinémie par rapport au rapport UACR de base.

Ainsi une augmentation de l'efficacité du traitement sur le rapport albuminurie sur créatinurie pour des valeurs plus élevées du rapport A/C et une augmentation de l'efficacité pour des valeurs plus élevés du débit de filtration glomérulaire.

Critères binaires

De plus une baisse du risque relatif de développer une macro-albuminurie des patients traité par ISGLT2 par rapport au groupe contrôle est observé (RR 0.49 ; 95 % CI 0.33 to 0.73, P<0.001) cependant le testI2 réalisé montre une hétérogénéité considérable entre les études.

○ Limites :

Biais d'attrition : de nombreuses études (14 sur 48) étaient incomplètes pour le suivi du critère de jugement principal dû à des perdus de vue favorisant ce biais, les auteurs ne précisent pas dans le protocole de stratégie pouvant le corriger.

Biais de publication : Concernant l'évaluation des critères de jugements de l'UACR et du DFG il n'y avait pas d'asymétrie notable dans le graphique dit « funnel plot ». La présence d'un biais de publication important étant peu probable.

Le choix de certaines études avec comme critères de jugement principaux : les stades terminaux de la fonction rénale, la dialyse, la transplantation rénale, l'effet hypoglycémiant suggère le fait que l'UACR était en critère de jugement secondaire. Le design de l'étude initial n'étant alors pas adapté pour ces critères constituant une limitation de l'étude.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent l'absence de conflit d'intérêt.

3.3 Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A randomized open-label prospective trial (26)

Hiroyuki Takashima, Yoshinori Yoshida, Chinami Nagura, Tetsuya Furukawa, Ritsukou Tei, Takashi Maruyama, Noriaki Maruyama and Masanori Abe

○ Objectif

Cette étude évalue l'effet néphroprotecteur de la canagliflozine en mesurant l'albuminurie, le débit de filtration glomérulaire et d'autres marqueurs tubulo interstiel chez les patients diabétiques de type 2 traité par inhibiteur de l'enzyme de conversion.

○ Méthode:

Il s'agit d'une étude randomisée, monocentrique, prospective, ouverte, en groupe parallèle, réalisé entre juin 2016 et décembre 2017.

Critères d'inclusions de la population étudiée : diabète de type 2 avec néphropathie mais sous traitement hypoglycémiant stable défini par une hba1c < 10%, un rapport albuminurie sur créatinurie entre 30 et 2000 mg/g, un débit de filtration glomérulaire

entre 45 et 89 mL/min/1.73 m², avec HTA traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Les patients éligibles ont donc été randomisés en deux groupes l'un pour recevoir 100 mg de canagliflozine per os pendant 52 semaines et l'autre pour recevoir les thérapeutiques classiques hypoglycémiantes

Le critère de jugement principal était le changement de l'albuminurie défini par le rapport albuminurie sur créatinurie.

Le critère de jugement secondaire inclus le changement des signes vitaux.

○ Résultats :

La différence moyenne dans le rapport albuminurie sur créatinurie était de – 83 (-266 to -31) mg/g Cr dans le groupe canagliflozine et de 27 (-11 to 131) mg/gCr avec p= 0.004.

Ainsi concernant les critères de jugement secondaire, il existe une réduction significative dans les marqueurs urinaires tubulo interstitiels tel que le L6FABP, NAG, and beta 2 MG dans le groupe canagliflozine.

○ Biais et limitations:

Biais de sélection : évaluation de l'albuminurie chez des patients japonais.

Biais d'évaluation : L'assignation au traitement est réalisée en ouvert, majorant ainsi le risque d'effet placebo ou nocebo.

Biais d'attrition : un patient dans le groupe traitement et un patient dans le groupe contrôle ont été hospitalisés, ces derniers ont été exclus de l'analyse finale. Cette mesure favorisant ainsi un biais d'attrition.

Biais de confusion : les facteurs limitant l'évaluation du critère de jugement principal ne sont pas définis dans le protocole, les données de la littérature influençant la mesure du critère de jugement principal n'est pas rapporté.

La principale limitation est constituée par le caractère monocentrique de cette étude, réalisé sur un faible nombre de patients.

Conflit d'intérêt : Un des auteurs déclare avoir reçu des honoraires du laboratoire Mitsubishi Tanabe Pharma constituant un conflit d'intérêt majeur. Les autres auteurs déclarent l'absence de conflit d'intérêt.

3.4 Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on proximal tubular function and injury in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial Bancha Satirapoj(27)

Pattharamon Korkiatpitak and Ouppatham Supasyndh Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutkloao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

○ Objectif de l'étude:

Evaluation de l'efficacité de la dapagliflozine par rapport au traitement hypoglycémiant recommandé sur les marqueurs d'atteinte du tube contourné proximal au niveau rénal chez les patients diabétiques de type 2.

○ Méthode:

Il s'agit d'une étude randomisée, en ouvert, monocentrique, en groupe parallèle dans un hôpital thaïlandais entre janvier 2015 et décembre 2016.

Population étudiée : diabétique de type 2 avec un DFG > 60mL/min/1.73m², plus de 18ans, HbA1c entre 7 et 10% mesuré dans les 3 derniers mois et sans traitement antihypertenseur ajusté sur les trois derniers mois avant le début de l'étude.

Le critère de jugement principal étudié était la différence moyenne sur les marqueurs tubulaires proximaux tels que : urine albumin creatinine ratio UACR, UCCR (urine cystatine creatinine ratio), fractional excretion of sodium, fractionnal extrion of phosphate, fractionnal excretion of urine acid.

Les bilans biologiques sanguins et urinaires ont été collectés à jeun au début de l'étude et après 12 semaines d'inclusion dans le protocole.

Analyse statistique : La différence entre les groupes sur les caractéristiques de base était comparée en utilisant l'analyse de variance (ANOVA) afin de comparer une éventuelle influence de facteurs.

○ Résultats:

Après 12 semaines on observe ainsi une différence significative de la moyenne entre les groupes du rapport UACR avec -23.3mg/gCr (95% confidence intervalle -44.4 to 2.2) dans le groupe dapagliflozine vs +19.9 (95% intervalle de confiance (-4 – 43,8) mg/g Cr dans le groupe traitement hypoglycémiant ; **p= 0.010**

○ Limites:

Biais d'évaluation : le recueil des résultats en ouvert favorise le biais d'évaluation, le recueil des données ou de l'administration des traitements pouvant être influencé par des facteurs subjectifs.

Biais d'attrition : les patients inclus après la randomisation ont été analysés à la fin de l'étude, limitant ainsi le biais d'attrition.

Biais de mesure : analyse d'urine et bilan sanguin étant mesurés de façon objective dans le même laboratoire.

Biais de confusion : Environ 50 à 70 % des patients étaient traités par IEC ou ARA 2 dans chaque groupe, l'effet du traitement dans l'analyse finale peut être influencé par ce paramètre ; Les auteurs n'ont pas explicité le choix d'une stratégie type analyse stratifiée ou en sous-groupe pour limiter le risque de biais de confusion.

Dans les critères d'inclusions de l'étude, aucune limite seuil concernant l'UACR n'a été établie en critère d'inclusion. La moyenne calculée de chaque groupe étant soumise à de potentielles valeurs extrêmes.

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêt.

3.5 Value of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Versus

Traditional Medication in microalbuminuric Diabetic patients (28)

Nahla Hussein^{1, *}, Fatma Abdelrahman¹, Abdelrahman Khedr¹, Hayam Aref¹, Mohamed Reda Halawa² and Magdy ELSharkawy

- Objectif de l'étude:

Evaluation de l'efficacité des gliflozines sur l'UACR par rapport aux traitements néphroprotecteur (IEC ou ARA2) chez les patients diabétiques de type de 2 au stade de microalbuminurie

- Méthode

Type d'étude : Il s'agit d'une étude randomisée, prospective, monocentrique réalisé dans un hôpital égyptien durant 6 mois.

La population sélectionnée : 60 patients inclus, diabétique de type 2, UACR entre 30mg /g et 300mg/g, 32- 73ans ; avec une Hba1C entre 5.3 et 8.9% et un DFG> 60ml/min/1.73m²

Critères d'exclusion : Micro-albuminurie causée par d'autres pathologies, patient avec une insuffisance hépatique, patient avec taux élevé de créatinémie.

Le suivi des patients a été réalisé pendant 6 mois avec le changement du RAC comme critère de jugement principal.

- Résultats:

Après 6 mois de traitement on observe une diminution significative du RAC dans le groupe traitement groupe II traitement par rapport aux thérapeutiques de référence avec $p < 0.001$.

- Limites :

Biais de sélection : patient égyptien au stade de microalbuminurie

Biais d'évaluation : une randomisation est bien effectuée néanmoins les auteurs ne précisent pas le mode d'évaluation d'administration du traitement. Il est très probablement réalisé en ouvert.

Biais de mesure : le critère de jugement est objectif et reproductible, le recueil des urines étant réalisé sur échantillon. Cependant, les situations pouvant influencer ce paramètre ne sont pas précisées en amont dans le protocole.

Biais de confusion : les auteurs semblent avoir défini des critères d'exclusions pouvant constituer des facteurs de confusion quant à l'efficacité du traitement étudié.

Nous n'avons pas d'idées des caractéristiques de base de la population, certains paramètres pouvant influencer les résultats.

De plus, cette étude est monocentrique réalisée sur une durée de 6 mois uniquement avec un faible nombre de patients inclus, il est difficile d'extrapoler ces résultats à notre population cible.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent l'absence de conflit d'intérêt sur le plan financier ou autres.

3.6 Renal protective effect and safety of sodium glucose cotransporter2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review (29)

Jiaxin Lin¹ · Shanshan Wang¹ · Tong Wen¹ · Xinzhou Zhang¹

○ Objectif:

Évaluer l'efficacité des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose-2 chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale chronique en évaluant deux critères de jugement principaux qui sont le débit de filtration glomérulaire et le rapport albuminurie sur créatinurie (UACR)

○ Méthode :

Les bases de données PubMed, Embase, Web of Science et Cochrane Library ont été consultées jusqu'au 5 Mars 2021. Les ECR inclus sont ceux évaluant les patients diabétiques de type 2 atteints d'IRC comparant les inhibiteurs du SGLT2, directement avec un placebo ou les soins habituels (type traitement hypoglycémiant ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion). 15 essais contrôlés randomisés ont donc été sélectionnés sur la grille Cochrane risk bias of tool.

○ Résultats:

Une différence moyenne significative est remarquée DM = - 240,43, IC à 95 % (- 414,13 à - 66,73) pour l'empagliflozine 100 mg par rapport au groupe contrôle. (p<0,05).

Une différence moyenne DM = - 94,15, IC à 95 % - 111,72 à - 76,59 pour la dapagliflozine 10 mg comparé au groupe contrôle. (p<0.05).

Une différence moyenne DM = - 193,25, IC à 95 % - 279,19 à - 107,34) est observé pour la canagliflozine 100 mg par rapport au groupe contrôle (p<0.05).

Ces résultats sont analysés à partir de 10 études ayant montré un changement sur le paramètre UACR.

○ Limites de cette étude:

Biais de publication : les auteurs ont réalisé un funnel plot pour l'analyse du biais de publication des différents paramètres. Une répartition asymétrique des résultats est constatée favorisant ce biais. Les quinze articles inclus montraient des résultats positifs, les articles avec des résultats significatifs ayant plus de chance d'être publiés.

Biais d'évaluation : le risque de biais d'évaluation de chaque article a été évalué par l'outil cochrane risk of bias Tool. Les articles ont par la suite été classés par niveau de risque de biais.

L'hétérogénéité des articles a été évaluée par le test I², cependant les auteurs ne communiquent pas le taux d'hétérogénéité entre les études pour le critère de jugement UACR.

De plus, en raison du petit nombre d'études originales incluses, il n'y a pas eu d'analyse stratifié supplémentaires sur les facteurs de confusions tels que les différents niveaux du RAC à la base et l'effet dépendant du temps n'a pas pu être évalué dans chaque étude.

Tous les auteurs déclarent l'absence de conflit d'intérêt.

4. DISCUSSION

4.1 Principaux résultats

Ainsi l'analyse des articles sélectionnés montre l'efficacité des gliflozines sur la dégradation du rapport albuminurie sur créatinurie à des stades précoces de la néphropathie diabétique en complément des traitements néphroprotecteurs ou hypoglycémisants recommandés à ce jour.

Ces résultats suggèrent la place significative des gliflozines dans la prise en charge de la dégradation de la maladie rénale chronique à des stades précoces, évalué par un marqueur pronostique fiable constitué par l'UACR.

Comparaison avec les articles de référence

Efficacité des ISGLT2 sur l'UACR

Comme souligné dans l'introduction, les essais randomisés de bon niveau de preuve évaluant l'efficacité des gliflozines étaient conçus en milieu hospitalier chez des patients à haut risque. Ces essais présentent comme critères de jugement principaux la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (14) ou l'évolution de la maladie rénale avancée (15). La preuve scientifique de l'efficacité des ISGLT2 à des stades précoces chez des patients à faible risque de la maladie rénale chronique en médecine générale reste incertaine.

Dans l'essai randomisé contrôlé EMPA KIDNEY (15), l'effet des ISGLT2 en milieu hospitalier est évalué chez des patients diabétiques de type 2 ou non avec un DFG > 20ml/min/1.73m² avec un RAC > 200 mg/g. Une réduction significative est observée par rapport au placebo sur le critère de jugement composite : baisse du DFG de 40 %, baisse du DFG < 10ml/min/1.73, dialyse ou transplantation, mort d'une cause cardiovasculaire.

L'étude CREDENCE (17) est un essai contrôlé randomisé de fort niveau de preuve montrant l'efficacité de la canagliflozine 100 mg par rapport au placebo chez des patients au stade de macroalbuminurie avec DFG compris entre 30 et 60ml/min/1.73 en milieu hospitalier. Une différence significative est observée dans le groupe canagliflozine sur un critère de jugement composite comprenant : passage en

insuffisance rénale terminale (dialyse ou transplantation), doublement du taux de créatinine plasmatique, mort de cause rénale ou cardiovasculaire.

Dans la meta analyse “association of SGLT2 Inhibitors with Cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes “ a meta analyses publié dans le JAMA (18), l’efficacité des gliflozines a été évaluée sur un critère de jugement composite comprenant des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès cardiovasculaire), hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HHF) et les événements graves au niveau rénal (dialyse ou transplantation). Les résultats de l’étude suggèrent une efficacité des SGLT2 sur les évènements cardiovasculaires et rénaux chez les patients atteints de diabète de type 2.

Ces résultats viennent appuyer les recommandations sur l’utilisation des ISGLT2 chez des patients à haut risque.

Dans la méta analyse “SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of cardiovascular outcome trials” publié dans the lancet (19)

L’efficacité des giflozines était évaluée sur un critère de jugement composite chez des patients à haut risque comprenant : événements cardiovasculaires indésirables majeurs, décès de causes cardiovasculaire et progression de la maladie rénale (aggravation du DFG, mort de cause rénale, passage en insuffisance rénale terminale).

L’analyse du critère de jugement principal a été stratifiée sur la présence ou non d’artériosclérose et les niveaux du DFGe de base. L’ampleur du bénéfice du SGLT2i variait en fonction de la fonction rénale initiale avec une réduction plus faible de la progression de la maladie rénale (p d’interaction = 0,0258) chez les patients atteints d’une maladie rénale plus grave au départ.

Les meta analyses avec un bon niveau de preuve sont étudiées pour évaluer l’effet des ISLGT2 chez des patients à haut risque cardiovasculaire ou rénale sur des évènements graves.

En revanche la meta analyse : “Renal Outcomes in Asian patients with type 2 daibetes melitus treated with SGLT2 inhibitors : a systematic review and meta-analysis of

randomized trials” (23) montre l’absence de différence significative dans le rapport albuminurie sur créatinurie entre le groupe traité par ISGLT2 et le groupe control avec une différence moyenne -8,87, (95% CI -19,8 to 2 .06 ; p= 0.11)

Cette absence de différence observée est tirée d’une méta analyse avec de nombreuses limites, l’analyse quantitative réalisée se base sur trois études sélectionnées au sein d’une population asiatique. Les résultats sont donc difficiles à extrapoler.

Ainsi durant la recherche d’articles pour cette revue il n’a pas été retrouvé de méta analyse avec une méthode bien conduite permettant de conclure à l’efficacité significative des Isglt2 à des stades précoces de la maladie rénale. Cela peut être expliqué par le manque de publication d’essais contrôlés randomisés répondant à cette question.

Implications cliniques et pratiques

À ce jour les trois gliflozines commercialisés et remboursés en France sont la canagliflozine, la dapagliflozine et l’empagliflozine. La prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) (16) sur les stratégies d’utilisation des traitements hypoglycémisants dans le diabète de type 2 de 2021 recommande dans le cadre d’un patient diabétique de type 2 avec une insuffisance rénale chronique (une baisse du DFG estimé au-dessous de 60 mL/min/1,73 m² et/ou d’une micro- ou d’une macroalbuminurie) l’introduction ou le maintien de la metformine (si DFG > 30mL/min/1.73m²) et l’adjonction d’un iSGLT2 ayant démontré un effet néphroprotecteur à ce jour.

Cette thèse avait pour objectif de chercher des articles en faveur de l’indication d’un traitement néphroprotecteur dans le traitement du diabète en médecine générale chez des patients à bas risque cardiovasculaire ou rénal.

La dapagliflozine est remboursée en France chez les patients traités depuis au moins quatre semaines par un bloqueur du système rénine angiotensine avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 - 75 mL/min/1,73m² et un (RAC) urinaire entre 200 et 5 000 mg/g. (20)

Les caractéristiques de cette population sont basées sur l'étude de fort niveau de preuve DAPA CKD compte tenu de la supériorité démontrée de la dapagliflozine par rapport au placebo chez des patients au stade de macroalbuminurie. (13)

L'empagliflozine est remboursée chez des patients traités par un inhibiteur du système rénine angiotensine avec un (DFGe) entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire \geq 200 mg/g (macroalbuminurie) (21)

Ce choix de population est basé compte tenu de la supériorité démontrée dans l'étude de haut niveau de preuve EMPA-KIDNEY de (empagliflozine) par rapport au placebo, en association au traitement standard optimisé par IEC ou ARA II. (15)

Concernant la canagliflozine, son indication concerne les patients diabétiques de type 2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie en association au traitement standard, comprenant un inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (22).

Effectivement dans l'étude CREDENCE (17) de haut niveau de preuve, la canagliflozine 100 mg/jour a montré un bénéfice dans le diabète de type 2 avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie $>$ 300mg/g sur un critère de jugement composite comprenant la réduction du doublement de la créatinine sérique, l'insuffisance rénale chronique terminale, la mortalité rénale et la mortalité cardiovasculaire.

Néanmoins ces études de haut niveau de preuve présentent tout de même quelques limites.

Comme on peut le voir dans l'étude EMPA KIDNEY, CREDENCE et DAPA CKD, du fait de l'efficacité du traitement sur un critère de jugement composite cardio-rénal ces études ont dû être suspendues de façon précoce. Ainsi il existe un risque de surestimation de taille d'effet de l'intervention du traitement.

De plus on observe un conflit d'intérêt majeur, dans l'étude EMPA KIDNEY l'un des auteurs principaux ayant reçu des subventions de nombreuses sociétés pharmaceutiques tel que Sanofi, AstraZeneca pouvant influencer les résultats.

L'étude DAPA CKD est supportée par ASTRAZENECA, l'un des principaux fabricants de dapagliflozines constituant un conflit d'intérêt majeur.

Dans l'étude CREDENCE, plusieurs auteurs ont reçu des honoraires de sociétés pharmaceutiques produisant la canagliflozine, ce conflit d'intérêt pouvant influencer les résultats de l'étude.

Actuellement en prévention secondaire de la maladie rénale chronique en France, les ISGLT2 ne sont théoriquement pas remboursés chez le diabétique de type 2 au stade de micro-albuminurie si l'équilibre glycémique est déjà obtenu.

Les études de haut niveau de preuve citées précédemment excluent les patients au stade de normo et micro-albuminurie, la conclusion de l'efficacité des ISGLT2 ne pouvant être généralisée à notre population à faible risque en médecine générale.

Ce travail suggère la nécessité de la réalisation de grands essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité des gliflozines chez les patients diabétiques de type 2 en soins primaires.

4.2 Forces et limites de cette thèse

Les forces :

La sélection d'articles de cette revue est constituée uniquement par des essais contrôlés randomisés et des méta analyses évaluant l'UACR comme critère de jugement principal.

Les patients à haut risque cardiovasculaire ont été exclus, afin d'obtenir des résultats d'articles correspondant au mieux à la population cible en médecine générale.

La réalisation du protocole a été réalisée en amont selon les recommandations de la grille PRISMA avec contrôle du respect des items du tableau après la rédaction du projet. (cf annexe)

La relecture des articles sélectionnés par un auteur indépendant réalisant une thèse en miroir sur le débit de filtration glomérulaire a permis de minimiser les biais de sélection.

Le critère de jugement principal défini par le rapport albuminurie sur créatinurie est un marqueur pronostique fiable, reproductible et objectif (4).

La pertinence de la réalisation de ce travail de recherche clinique est définie par l'absence d'étude de fort niveau de preuve réalisée à des stades précoces de la maladie rénale chronique justifiant le rôle de prévention des ISGLT2 en médecine générale.

L'évaluation des articles inclus s'est basée sur la grille AMSTAR et Rob 2, permettant une évaluation systématique et rigoureuse des différents biais observés dans chaque article.

Les limites :

Durant la recherche d'articles il n'a pas été retrouvé à ce jour d'étude réalisée sur une population en médecine générale, limitant ainsi la validité externe de ce projet.

Toutes les bases de données en sciences médicales n'ont pas été exploitées et la littérature grise n'a pas été explorée. La recherche des documents publiés à ce jour n'a donc pas été exhaustive. Un biais de publication est alors présent, les articles avec des résultats significatifs étant plus susceptibles d'être publiés. Les chercheurs n'effectuaient leur recherche qu'en langue anglaise et française.

De plus, de nombreux essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité du RAC étaient réalisés en ouvert entraînant un biais d'évaluation majeur.

De nombreuses analyses secondaires que ce soient des analyses groupées sur les populations ou post hoc des grands essais cliniques tels que DAPA CKD (13), ont dû être exclus par manque de puissance statistique réduisant fortement notre sélection d'articles.

Un bon nombre d'articles et de méta analyses ont été réalisés en Asie, pouvant impacter la validité externe des résultats sur la population européenne.

Idéalement, une analyse quantitative avec réalisation d'une méta analyse sur la sélection d'articles de notre revue de la littérature aurait permis une évaluation objective de l'efficacité sur l'effet des ISGLT2 sur l'UACR. Néanmoins, l'absence de nombreux essais cliniques randomisés de fort niveau de preuve rend difficile cette réalisation.

L'auteur déclare n'avoir reçu aucun financement, absence de conflit d'intérêt.

CONCLUSION

Ce travail souligne l'intérêt de l'utilisation des gliflozines dans la néphropathie diabétique sur les populations hospitalières.

A ce jour de nombreuses études avec des résultats significatifs en faveur de l'utilisation de cette classe à des stades précoces de la néphropathie sont publiées. Néanmoins devant le manque de puissance statistique, ces résultats ne peuvent être utilisés dans la finalité de prescription en pratique.

L'effet néphroprotecteur établi permettant de retenir l'indication thérapeutique est pour des stades avancés de l'insuffisance rénale chronique limitant la survenue d'évènements graves avec l'intervention de spécialiste.

La question de la prescription d'une gliflozine se pose en addition des traitements néphroprotecteurs à des stades précoces.

L'enjeu en médecine générale de la prescription au stade d'insuffisance rénale légère à modérée est la prévention sur la qualité de vie et les conséquences économiques dues à la survenue de l'insuffisance rénale terminale impliquant la dialyse ou la transplantation rénale.

Cette thèse renforce donc l'intérêt de réaliser un essai randomisé multicentrique à grande échelle pour démontrer l'effet des gliflozines à des stades précoces du rapport albuminurie sur créatinurie et du débit de filtration glomérulaire en soins primaires.

REFERENCES

- (1) <http://manuel3.cuen.fr/spip.php?article49> collège universitaire des anciens de néphrologie
- (2) 3. Jung, C. H., Jang, J. E. & Park, J. Y. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J* 38, 261–273, <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.4.261> (2014).
- (3) 8. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V: Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 28: 368–375, 2017
- (4) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3289324/fr/guide-du-parcours-de-soinshttps://www.has-sante.fr/jcms/p_3289324/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc
- (5) <https://www.sfendocrino.org/item-247-diabete-sucre-de-types-1-et-2-de><https://www.sfendocrino.org/item-247-diabete-sucre-de-types-1-et-2-de-lenfant-et-de-ladulte-complications/lenfant-et-de-ladulte-complications/>
- (6) Heerspink, Hiddo J.L., Bergur V. Stefánsson, Ricardo Correa-Rotter, Glenn M. Chertow, Tom Greene, Fan-Fan Hou, Johannes F.E. Mann, et al. « Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease ». *New England Journal of Medicine* 383, n° 15 (8 octobre 2020): 1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
- (7) <https://www.em-consulte.com/article/1590281/gliflozines-et-insuffisance><https://www.em-consulte.com/article/1590281/gliflozines-et-insuffisance-cardiaque>
- (8) Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7:128–139.
- (9) 35 • Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation* 2022 ; 14 (18) : 1383-1405. doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732.
- (10) Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022 ; 400 : 1788-1801. doi : 10.1016/S0140-6736(22)02074-8
- (11) McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Metaanalysis. *JAMA Cardiol* 2021 ; 6 : 148-158. doi : 10.1001/jamacardio.2020.4511.

- (12) 1. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021 ; 6(2) : 148-58. Doi :10.1001/jamacardio.2020.4511
- (13) Heerspink HJL, Stefánsson BV, CorreaRotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1436-46. Doi : 10.1056/NEJMoa2024816.
- (14) Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):606-617. Doi
- (15) Fernández-Fernandez, Beatriz, Pantelis Sarafidis, Maria José Soler, et Alberto Ortiz. « EMPA-KIDNEY: Expanding the Range of Kidney Protection by SGLT2 Inhibitors ». *Clinical Kidney Journal* 16, n° 8 (31 juillet 2023): 1187-98. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad082>.
- (16) https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_dt2_sfd_2021.pdf
- (17) [Perkovic V, Jardine MJ, Neal Bet al. . Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295–2306 \[DOI\] \[PubMed\] \[Google Scholar\]](#)
- (18) McGuire, Darren K., Weichung J. Shih, Francesco Cosentino, Bernard Charbonnel, David Z. I. Cherney, Samuel Dagogo-Jack, Richard Pratley, et al.
« Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis ». *JAMA Cardiology* 6, n° 2 (1 février 2021): 148. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>.
- (19) Zelniker, Thomas A, Stephen D Wiviott, Itamar Raz, Kyungah Im, Erica L Goodrich, Marc P Bonaca, Ofri Mosenzon, et al. « SGLT2 Inhibitors for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials ». *The Lancet* 393, n° 10166 (janvier 2019): 31-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X).
- (20) : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19370_FORXIGA_PIC_EI_Avis%20def_CT19370.pdf
- (21) https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20533_JARDIANCE_PIC_EI_AvisDef_CT20533.pdf
- (22) https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18344_INVOKANA_PIC_REEV_AvisDef_CT18344_EPI706.pdf

- (23) « Renal outcomes in Asian patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials | International Journal of Diabetes in Developing Countries »..
- (24) Miyamoto, Satoshi, Hiddo J. L. Heerspink, Dick de Zeeuw, Kota Sakamoto, Michihiro Yoshida, Masao Toyoda, Daisuke Suzuki, et al. « A Randomized, Open-Label, Clinical Trial Examined the Effects of Canagliflozin on Albuminuria and eGFR Decline Using an Individual Pre-Intervention eGFR Slope ». *Kidney International* 0, n° 0 (29 août 2024).
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.08.019>.
- (25) Bae, Jae Hyun, Eun-Gee Park, Sunhee Kim, Sin Gon Kim, Seokyung Hahn, et Nam Hoon Kim.
« Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Scientific Reports* 9 (10 septembre 2019): 13009.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-49525-y>.
- (26) « Renoprotective Effects of Canagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, in Type 2 Diabetes Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Open-Label Prospective Trial ». Consulté le 17 mars 2024.
<https://doi.org/10.1177/1479164118782872>.
- (27) Satirapoj, Bancha, Pattharamon Korkiatpitak, et Ouppatham Supasynhdh. « Effect of SodiumGlucose Cotransporter 2 Inhibitor on Proximal Tubular Function and Injury in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial ». *Clinical Kidney Journal* 12, n° 3 (1 juin 2019): 326-32. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy122>.
- (28) Hussein, Nahla, Fatma Abdelrahman, Abdelrahman Khedr, Hayam Aref, Mohamed Reda Halawa, et Magdy ELSharkawy. « Value of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Versus Traditional Medication in Microalbuminuric Diabetic Patients ». *Current Diabetes Reviews* 17, n° 6 (s. d.): 10-15.
- (29) Lin, J., Wang, S., Wen, T. *et al.* Renal protective effect and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review. *Int Urol Nephrol* 54, 2305–2316 (2022).
<https://doi.org/10.1007/s11255-022-03117-4>

ANNEXES

1. Résumé des caractéristiques

Référence	Type d'étude	Population étudiée	Traitement testé	Durée de l'étude	Critères d'évaluation principaux	Résultats principaux	Effets secondaires/complications
Miyamoto et al. (2024) « CANPIONE STUDY »	Essai clinique randomisé, ouvert, en groupes parallèles	98 patients diabétiques de type 2, microalbuminurie	Canagliflozine vs traitement recommandé (sans iSGLT2)	52 semaines	Changement du ratio albumine/créatinine urinaire (UACR), pente de la dégradation de la fonction rénale (eGFR)	Canagliflozine a réduit de manière significative l'albuminurie et ralenti la dégradation de l'eGFR	Aucun effet secondaire grave signalé
Jiaxin Lin1 . Shanshan Wang1	Revue systématique et métaanalyse	10 articles inclus	iSGLT2 vs placebo ou bloqueurs du SRAA	NA (métaanalyse)	Changement de l'UACR, du DFG, des infections urinaires, effets indésirables, effets indésirables sévères	Diminution de l'UACR, amélioration de la fonction rénale	Augmentation du risque d'infections urinaires chez certaines gliflozines
Satirapoj et al. (2019) Effet of SGLT2 on proximal factors	Essai clinique randomisé, ouvert	57 patients diabétiques de type 2	Dapagliflozine vs traitement standard	12 semaines	Biomarqueurs de lésion tubulaire (UKIM1, UACR)	Dapagliflozine a réduit de manière significative les Marqueurs de lésion tubulaire et l'UACR	Aucun effet secondaire rénal grave observé
Takashima et al. (2018) « Renoprotective effect of canagliflozine »	Essai prospectif, ouvert	40 patients diabétiques de type 2 avec IRC	Canagliflozine vs soins habituels	52 semaines	UACR, biomarqueurs tubulo-interstitiels, eGFR	Canagliflozine a réduit l'albuminurie et ralenti la progression de la maladie rénale	Aucun effet secondaire notable rapporté

Bae et al. (2019): Effect of SGLT2 on renal outcomes	Revue systématique et métaanalyse	48 études avec 58 165 patients diabétiques de type 2	iSGLT2 vs placebo ou autres médicaments antidiabétiques	NA (métaanalyse)	UACR, eGFR, Risque de microalbuminurie, macroalbuminurie	Réduction significative du risque de progression de l'albuminurie et de l'ESRD	Augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë chez les patients à risque
Hussein et al. (2020) “Value of SGLT2 Vs traditional”	Essai clinique randomisé, ouvert	60 patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie	Dapagliflozine + traitement standard vs traitement standard seul	6 mois	UACR, eGFR, Poids, tension artérielle	Réduction significative de l'UACR et du poids avec dapagliflozine, sans changement de l'eGFR	Aucun effet secondaire grave observé

2. Tableau récapitulatif des biais et des limites selon ROB2 et AMSTAR

Articles:	Type d'étude:	ROB2: Limites et biais	AMSTAR: Limites et biais	Résultats
THE CANPIONE STUDY	Essai clinique randomisé (ECR)	<ul style="list-style-type: none"> - Biais d'évaluation : essai open label - Biais de sélection : population japonaise - Taille d'échantillon limitée pour détecter certains Effets - Biais de confusion : Manque D'analyse de sous-groupes détaillée. - conflit d'intérêt : une société Pharmaceutique finance l'étude, producteur de canagliflozine 	Non applicable (pas une revue systématique).	Efficacité significative de la canagliflozine par rapport aux thérapies recommandées à Ce jour sur l'UACR et le DFG
Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes	Revue systématique et méta-analyse (RS)	Non applicable (pas un essai randomisé).	<ul style="list-style-type: none"> - Biais dans la sélection des études incluses, UACR étudié comme critères de jugement secondaire - Hétérogénéité possible des essais inclus (différences méthodologiques sur période de suivi). 	Diminution significative du RAC dans le groupe traitement par rapport au groupe contrôle avec hétérogénéité modéré
Renoprotective effects of canagliflozin in type 2 diabetes patients with CDK	Essai clinique randomisé (ECR)	<ul style="list-style-type: none"> - Taille d'échantillon restreinte. - Étude ouverte (biais d'évaluation). - biais de 	Non applicable.	Différence significative de la moyenne de l'UACR dans le groupe canagliflozin par rapport au groupe

		sélection : population japonaise - conflit d'intérêt : un des auteurs a reçu un financement		traité par les traitements recommandés
Effect of SGLT2 inhibitor on proximal tubular function (Banca Satirapoj)	Essai clinique randomisé (ECR)	- Taille de l'échantillon limitée - Biais d'évaluation : étude réalisée en ouvert - biais de confusion : environ 50 à 70% des patients traité par IEC	Non applicable.	Différence significative de la moyenne du rapport UACR dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe traitement hypoglycémiant de référence
Value of SGLT2 Inhibitor Versus Traditional Medication in Macroalbuminuric Diabetic Patients	Essai clinique randomisé (ECR)	- Biais d'évaluation : étude en ouvert - Biais de sélection : patient égyptien - Biais de confusion : caractéristiques de la population de base non renseigné	Non applicable.	Diminution significative du RAC dans le groupe ISGLT2 par rapport aux bloqueurs du SRAA
Renal protective effect and safety of SGLT2 inhibitors (Jiaxin Lin et al.)	Revue systématique et méta-analyse (RS)	Non applicable.	- Risque d'hétérogénéité importante entre les essais inclus. - Peu d'études incluses - Risque de biais de publication. - limite constitué par le temps de suivi différent dans chaque étude	- Différence moyenne significative dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe contrôle, - Différence significative dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe contrôle - Différence significative dans le groupe cangliflozine par rapport au groupe contrôle

Equation PUBMED

((Adult-onset diabetes mellitus) OR (type 2 diabetes mellitus) OR (diabete mellitus) OR (Diabetes type II) OR (Type 2 Diabetes)) OR (type 2 diabetes mellitus)) OR (noninsulin-dependent diabetes mellitus) OR (Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus) OR (Noninsulin-Dependent diabetes mellitus) OR (Type 2 Diabetes) OR (type 2 diabetes mellitus) OR (niddm) OR (Diabetes de type II) **AND** ((chronic renal insufficiencies) OR (renal insufficiency) OR (insufficiency, kidney) OR (renal insufficiencies) OR (renal insufficiency) OR (insufficiency kidney) OR (kidney insufficiency) OR (chronic renal insufficiency) OR (chronic kidney insufficiency) OR (renal insufficiency chronic) OR (chronic kidney insufficiencies))**AND** ((SodiumGlucose Transporter 2 Inhibitors) OR (SGLT 2 Inhibitors) OR ((Gliflozin) OR (Gliflozins) OR (gliflozine) OR (Inhibitor, SGLT2) OR (Inhibitor, SGLT-2) OR (SGLT2 Inhibitor) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor)) **AND** ((prevention) OR (preventive measure) OR (primary prevention) OR (preventive therapy) OR (prophylaxis)) OR (preventive measures)) OR (Disease Prevention) OR (harm minimization)) **AND** ((Albuminuria) OR (macroalbuminuria) OR (microalbuminuria)) OR (UACR) OR (Urinary albumin to creatinine ratio) **NOT** ((Adverse Cardiac Events) OR (Cardiac Event) OR (Cardiac Event, Adverse) OR (Cardiac Events, Adverse) OR (cardiovascular risk)) **AND** (clinicaltrial[Filter])

Equation COCHRANE:

-	+	#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	MeSH ▼	27017
-	+	#2	(Adult onset diabetes mellitus) OR (type 2 diabetes mellitus) OR (diabete mellitus) OR (diabetes mellitus, non insulin dependent) OR (Diabetes mellitus,type II) OR (non insulin dependent diabetes mellitus) OR (diabetes mellitus, maturity onset) OR (maturity onset diabetes mellitus) OR (adult onset diabetes mellitus) OR (Diabetes, type II) OR (Type 2 Diabetes) OR (type 2 diabetes mellitus) OR (niddm)	Limits	101105
-	+	#3	#1 OR #2	Limits	101106
-	+	#4	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors] explode all trees	MeSH ▼	1135
-	+	#5	(Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors) OR (SGLT 2 Inhibitors) OR (Gliflozin) OR (Gliflozins) OR (gliflozine*) OR (Inhibitor, SGLT2) OR (Inhibitor, SGLT-2) OR (SGLT2 Inhibitor) OR (SGLT2 Inhibitors) OR (SGLT 2 Inhibitor) OR (SGLT 2 Inhibitors) OR (SGLT-2 Inhibitor) OR (SGLT-2 Inhibitors) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor) OR (Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors) OR (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitor)	Limits	3373
-	+	#6	#4 OR #5	Limits	3373
-	+	#7	(Albuminuria) OR (microalbuminuria) OR (microalbumin) OR (macroalbuminuria) OR (UACR) or (ACR) OR (Albumin creatinine ratio) OR (Urinary albumin creatinine ratio)	Limits	16227
-	+	#8	("urinary albumin-to-creatinine ratio"):ti,ab,kw	S ▼	493
-	+	#9	#7 OR #8	Limits	16227
-	+	#10	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	MeSH ▼	9962
-	+	#11	(chronic renal insufficiencies) OR (renal insufficiency) OR (insufficiency, kidney) OR (kidney insufficiencies) OR (kidney insufficiency) OR (renal insufficiencies) OR (renal insufficiency, chronic) 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)	Limits	9149
-	+	#12	#10 OR #11	Limits	14254
-	+	#13	(Adverse Cardiac Event) NOT (Adverse Cardiac Events)	Limits	1560
-	+	#14	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	MeSH ▼	159479
-	+	#15	#3 AND #12 AND #9 AND #6 NOT #14	Limits	57

4. Tableau PRISMA 2020 Checklist

paSection 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.12
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	P.13
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	P.14
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.14
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.15
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.15
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.	/
	10b	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.15
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	13a	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.14
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	/
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	/
	13d	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.	/
	13e	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	16a	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.16
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	p.16
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	P. 17-27
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	P.15
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.17-27
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	P.17-27
	20b	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.	/
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	p.17-27
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	p.17-27
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	p.17-27
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	p.28
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	P.32-33
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	P.32
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	P.30-31
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	P.15
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	p.14-15
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	P14-15
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.33
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	p.33
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.	

5. Grille d'évaluation ROB2

Study details

Reference

Study design

Individually-randomized parallel-group trial

Cluster-randomized parallel-group trial

Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: Comparator:

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Is the review team's aim for this result...?

to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)

to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one

must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s) with results of the trial
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

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
1.1 Was the allocation sequence random?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / <u>PN</u> / N / 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</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 Y/PY/NI 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</u> / N / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.7 If N/PN/NI 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</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 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 / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.3. [If applicable:] <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6. <u>If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5:</u> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA / Y / PY / PN / 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?		Y / PY / PN / N / NI
3.2. <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.3. <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4. <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> 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 / <u>PN</u> / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / 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</u> / PY / PN / N / NI
Is 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?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / <u>PN</u> / N / 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

AUTEUR(E) : Nom : MORIN

Prénom : Jean-Sébastien

Date de soutenance : 10/01/2025

Titre de la thèse : Efficacité des gliflozines en prévention de la dégradation de la néphropathie diabétique chez les patients au stade de microalbuminurie

Thèse - Médecine - Lille

Cadre de classement : Médecine générale

DES + FST/option : Médecine générale

Mots-clés : Gliflozines-Prévention- Néphropathie diabétique- insuffisance rénale chronique- albuminurie

Résumé :

Introduction : La néphropathie diabétique est l'une des premières causes d'insuffisance rénale terminale, elle se manifeste par une albuminurie lentement évolutive avec aggravation de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale. Des effets néphroprotecteurs des gliflozines ont été mise en avant, justifiant leur indication à des stades déjà bien avancés de la maladie rénale chronique sur une population hospitalière. L'objet de cette revue de la littérature est de faire l'état des lieux des publications sur l'efficacité de cette classe thérapeutique à des stades précoces notamment au stade de microalbuminurie (A2).

Méthode : Le protocole de ce projet a été réalisé selon la grille de recommandation des revues de la littérature PRISMA. Le recueil des données s'est étendu de la date de parution des premiers articles sur les gliflozines à octobre 2024. Le critère de jugement principal retenu dans les articles était le rapport albuminurie sur créatinurie

Résultats : Ainsi les articles sélectionnés comportent deux méta analyses et quatre essais randomisés. Ces articles montrent l'efficacité significative des gliflozines sur la dégradation du rapport albuminurie sur créatinurie à des stades précoces de la néphropathie diabétique sur une population hospitalière. Ainsi la preuve scientifique de l'efficacité des ISGLT2 chez des patients à faible risque de la maladie rénale chronique en soins primaires reste incertaine. Actuellement en prévention secondaire de la maladie rénale chronique en France , les ISGLT2 ne sont théoriquement pas remboursés chez le diabétique de type 2 au stade de micro-albuminurie si l'équilibre glycémique est déjà obtenu.

Conclusion : Cette thèse suscite l'intérêt de la réalisation d'essais contrôlés randomisés multicentrique à grande échelle pour démontrer l'effet des gliflozines à des stades précoces du rapport albuminurie sur créatinurie et du débit de filtration glomérulaire en soins primaires.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Directeur de thèse : Madame la docteure Gabrielle LISEMBARD

Assesseurs : Monsieur le Professeur Marc BAYEN