

VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

Comment prescrire un médicament antidiabétique oral chez un patient diabétique de type 2 avec insuffisance rénale ?

A.J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2)

RÉSUMÉ : Les patients avec un diabète de type 2 (DT2) et une insuffisance rénale chronique (IRC) sont de plus en plus nombreux, notamment parmi les sujets âgés. De façon étonnante, ce problème est souvent méconnu, voire négligé, lors de la prise en charge en pratique clinique. Pourtant, la plupart des antidiabétiques oraux (ADO) ont des limites d'utilisation en cas de diminution de la fonction rénale, soit parce qu'ils nécessitent une réduction de la posologie, soit parce qu'ils sont contre-indiqués essentiellement pour des raisons de sécurité. Cette vignette clinique a pour but de discuter les modalités d'utilisation et précautions à prendre lors de la prescription des ADO les plus utilisés, la metformine, les insulinosécrétagogues (sulfamides, répaglinide), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptines) et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (gliflozines) chez un patient avec un DT2 et une IRC.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Insuffisance rénale - Metformine - Sulfamide - Inhibiteur de la DPP-4 - Inhibiteur des SGLT2

INTRODUCTION

Le patient avec un diabète de type 2 (DT2) est susceptible de développer une insuffisance rénale chronique (IRC) dont les causes peuvent être diverses et non mutuellement exclusives: aboutissement d'une néphropathie diabétique (1), contribution d'une néphroangiosclérose hypertensive (2), composante hémodynamique en cas d'insuffisance cardiaque (3) ou de déshydratation (avec risque accru d'insuffisance rénale aiguë) (4), participation de séquelles de pyélonéphrite, ... La prévalence de l'IRC est en augmentation et particulièrement élevée chez les patients DT2 âgés, ce qui aggrave le risque d'hypoglycémie avec certains traitements et ce, d'autant plus qu'ils sont fragiles (5). Il existe des restrictions d'utilisation des médicaments antidiabétiques oraux (ADO) chez les patients DT2 avec une IRC modérée à sévère (6-8). Cependant, elles sont loin d'être toujours res-

USE OF ORAL GLUCOSE-LOWERING AGENTS IN PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT

SUMMARY : Patients with type 2 diabetes (T2D) and chronic kidney disease (CKD) are increasingly numerous, especially in the elderly population. Surprisingly, this situation is often under-recognized or even neglected in clinical practice. Yet, most oral antidiabetic (OAD) agents have limitations in case of renal impairment, either because they require a dose reduction, or are contra-indicated mainly for safety reasons. This clinical case gives the opportunity to discuss the modalities of prescription and cautions to be taken when using most commonly prescribed OAD, metformin, insulin secretagogues (sulfonyleureas, repaglinide), DPP-4 inhibitors (gliptins) and SGLT2 inhibitors, in a patient with T2D and CKD.

KEYWORDS : DPP-4 inhibitor - Metformin - Renal insufficiency - SGLT2 inhibitor - Sulfonyleurea - Type 2 diabetes

pectées en pratique clinique (9), même si des progrès ont été enregistrés dans ce domaine au cours de la dernière décennie (10). Dans les cas les plus sévères, le passage à l'insuline est l'option thérapeutique qui s'impose généralement. Cependant, même l'insulinothérapie doit être manipulée avec prudence compte tenu du fait que la clairance rénale de l'hormone contribue pour environ 50 % à son élimination, ce qui doit amener, souvent, à réduire les doses quotidiennes d'insuline (11).

Les effets d'une amélioration du contrôle glycémique *per se* sur l'évolution de la fonction rénale restent mal connus selon une publication récente Cochrane, même si une réduction de la (micro) albuminurie est généralement observée (12). Cependant, diverses données suggèrent que les ADO peuvent avoir des effets contrastés sur l'évolution de la fonction rénale des patients DT2. Ainsi, une protection a été démontrée récemment avec les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), sans doute par un effet largement indépendant de l'amélioration du contrôle glycémique (13).

La présence d'une IRC rend la prescription de la plupart des médicaments plus délicate (14), en ce compris celle des ADO. Cette vignette clinique a pour but de discuter les limitations d'utilisation des ADO chez le patient DT2 avec IRC modérée à sévère (stades 3-4, débit de filtration glomérulaire ou DFG : 15-60

(1) Professeur ordinaire Honoraire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

ml/min/1,73 m²), sachant que l'IRC légère (KDIGO stade 1 : DFG > 60-90 ml/min/1,73 m²) ne nécessite, en général, pas de précaution particulière (7, 8). Nous limiterons l'analyse aux quatre classes d'ADO les plus prescrits en Belgique, la metformine (seul représentant des biguanides encore commercialisé), les insulinosécrétagogues (sulfamides hypoglycémiant et répaglinide), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4 ou gliptines) et les inhibiteurs des SGLT2 (ou gliflozines). Les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose) et les thiazolidinediones (pioglitazone) de même que les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ou encore l'insulinothérapie ne seront pas discutés dans cet article.

Il faut noter que les données utilisées pour quantifier la fonction rénale restent disparates dans la littérature avec l'utilisation, selon les études et les molécules, de la clairance de créatinine ou du DFG estimé, généralement par la formule MDRD, ce qui peut rendre certaines comparaisons plus difficiles et perturber quelque peu le clinicien de terrain (15).

VIGNETTE CLINIQUE

Monsieur X, 63 ans, présente une hypertension artérielle et un DT2 connu depuis une dizaine d'années dans un contexte d'obésité abdominale. Il a d'abord été traité par un renforcement des mesures hygiéno-diététiques et par metformine à doses progressivement croissantes jusqu'à 3 x 850 mg/jour. Par la suite, un sulfamide hypoglycémiant (gliclazide à libération contrôlée, 60 mg/jour) a été introduit, ce qui a permis de maintenir le contrôle glycémique à un niveau acceptable, quoique encore imparfait, avec un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de 7,6 % (60 mmol/mol). A ce moment, la fonction rénale est quasi normale pour l'âge avec un DFG estimé à 75 ml/min/1,73 m², mais il existait déjà une microalbuminurie mesurée à 120 mg/g de créatinine. Un essai d'augmentation de la dose de gliclazide à 2 x 60 mg/jour a occasionné quelques malaises hypoglycémiques, sans gravité cependant. Néanmoins, comme le patient vit seul depuis le décès de son épouse et qu'il redoute les hypoglycémies, son médecin traitant décide d'arrêter le sulfamide et de le remplacer par un inhibiteur de la DPP-4, la sitagliptine 100 mg/jour. Deux années plus tard, le patient présente un infarctus du myocarde antérieur de type STEMI, compliqué d'une dysfonction ventriculaire gauche modérée, mais sans signe clinique évident d'insuffisance car-

diaque. Dans les suites, la fonction rénale s'est légèrement détériorée avec un DFG estimé à 62 ml/min/1,73 m² et le taux d'HbA_{1c} est un peu plus élevé, avec une valeur de 7,9 % (63 mmol/mol). Compte tenu de l'antécédent d'infarctus du myocarde avec dysfonction ventriculaire, un traitement par empagliflozine 10 mg/jour est instauré, en remplacement de la sitagliptine (la combinaison d'un inhibiteur des SGLT2 et d'un inhibiteur de la DPP-4 n'étant pas remboursé en Belgique pour des raisons budgétaires). Un nouveau contrôle de la fonction rénale 6 mois plus tard démontre une réduction du DFG, descendu à 55 ml/min/1,73 m². Par contre, le taux d'HbA_{1c} est amélioré à 7,5 % (58 mmol/mol). Le dosage de metformine est réduit à 850 mg 2 fois par jour. Deux années plus tard, la fonction rénale se détériore à nouveau avec un DFG estimé à 39 ml/min/1,73 m², pour une raison qui n'apparaît pas clairement, si ce n'est, sans doute, une composante hémodynamique. Il n'y a pas d'interférence par des médicaments potentiellement néphrotoxiques et la pression artérielle est bien contrôlée sous inhibiteur du système rénine-angiotensine associé à un bêta-bloquant et un diurétique. Un doppler artériel permet d'exclure une sténose des artères rénales et une échographie abdominale met en évidence des reins de petit volume, sans signe d'hydronéphrose. Au vu de la dégradation de la fonction rénale, la dose de metformine est réduite à 850 mg une fois par jour et le traitement par empagliflozine est interrompu. Un passage à l'insuline est décidé, tout en poursuivant la metformine à la même dose de 850 mg/jour. Le monitoring de la fonction rénale est renforcé avec consigne de solliciter un avis néphrologique si la situation continue à se détériorer.

QUESTIONS POSÉES

1. Comment gérer un traitement par metformine en présence d'une insuffisance rénale ?
2. Quelles précautions prendre lors de la prescription d'un sulfamide hypoglycémiant chez un patient DT2 avec insuffisance rénale ?
3. Quelle est la place des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) chez les patients DT2 avec insuffisance rénale ?
4. Peut-on prescrire des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) chez les patients DT2 avec insuffisance rénale ?

RÉPONSES AUX QUESTIONS POSÉES

I. COMMENT GÉRER UN TRAITEMENT PAR METFORMINE EN PRÉSENCE D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE ?

La metformine est le premier choix médicamenteux pour traiter l'hyperglycémie du patient DT2 dans la plupart des recommandations internationales, en ce compris dans la prise de position publiée conjointement par l'ADA («American Diabetes Association») et l'EASD («European Association for the Study of Diabetes») (16). Il existe cependant un certain nombre de contre-indications à son utilisation, même si celles-ci ont été allégées les dernières années (17).

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la metformine sont connues de longue date (18). Comme la clairance rénale et la clairance totale apparente de la metformine diminuent plus ou moins proportionnellement avec la réduction de la clairance de la créatinine, la posologie doit être réduite chez les patients avec une IRC en fonction de la diminution du DFG (19). En effet, en cas d'IRC, la metformine peut s'accumuler et causer une acidose lactique. Cependant, d'une façon générale, ce risque a été surévalué (20). Le risque est surtout élevé lorsqu'il existe concomitamment une hypoperfusion hépatique (et donc, une moindre métabolisation du lactate via le cycle de Cori) et musculaire (et donc, une production accrue de lactate via la glycolyse anaérobie) (21).

L'IRC a longtemps été considérée comme une contre-indication à l'utilisation de la metformine chez les patients DT2. Cependant, des données récentes suggèrent que la metformine peut être administrée avec prudence chez des patients avec une IRC modérée (stade 3, DFG 30-60 ml/min), à condition d'intensifier la fréquence de contrôle de la fonction rénale et/ou de réduire de moitié la posologie (Tableau I) (22). Des conseils pratiques pour la prescription de metformine chez les patients DT2 avec une IRC de stades 3a et 3b ont été rappelés dans un précédent article consacré à ce sujet (23). Le traitement par metformine doit être interrompu si le DFG descend en-dessous de 30 ml/min (8, 23, 24). Il existe de plus en plus de données de vie réelle pour soutenir la prescription de metformine, de façon prudente et à dose ajustée, en cas d'IRC stable (25). Même s'il est relativement rare, il ne faut cependant pas occulter le risque d'acidose lactique (21). Aussi, chez les patients traités par metformine, *a fortiori*

TABLEAU I. PROPOSITIONS D'UTILISATION DE LA METFORMINE EN FONCTION DE LA CLAIRANCE DE CRÉATININE OU LA VALEUR ESTIMÉE DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRAULAIRE (DFG). A NOTER QUE CES PROPOSITIONS SONT D'APPLICATION EN CAS DE SITUATION STABLE, MAIS QU'ELLES DOIVENT, BIEN ENTENDU, ÊTRE REVUES EN CAS D'ÉVÉNEMENT MÉDICAL INTERCURRENT.
ADAPTÉ DES RÉFÉRENCES (8) ET (23)

DFG ml/min	Actions proposées
60	Pas de contre-indication à la metformine Contrôler la fonction rénale annuellement
< 60 à 45	Utilisation de la metformine peut être poursuivie Intensifier le contrôle de la fonction rénale (tous les 3-6 mois)
< 45 à 30	Prescrire la metformine avec précaution Réduire la posologie (par exemple, 50 % de la dose maximale) Contrôler régulièrement la fonction rénale (tous les 3 mois) Ne pas instaurer de nouveau traitement par metformine
< 30	Arrêter la metformine Contrôler la fonction rénale très régulièrement (toutes les 6 semaines)

s'ils présentent une IRC modérée, tout événement aigu de type fièvre importante, troubles digestifs (diarrhée, vomissements), déshydratation, ... imposera l'interruption transitoire du traitement par metformine qui ne sera repris que lorsque la situation sera stabilisée (4). Chez les patients devant subir un examen d'imagerie médicale avec injection de produit de contraste iodé, il n'est plus recommandé d'interrompre le traitement par metformine 48 heures avant l'examen. L'arrêt le jour même est suffisant et le traitement sera repris 48 heures plus tard, sauf si survient une insuffisance rénale aiguë post-charge iodée.

Les effets de la metformine sur la fonction rénale des patients DT2 est mal connue. Une étude observationnelle a rapporté que les patients DT2 traités par metformine ont vu leur fonction rénale se dégrader moins rapidement que ceux sous sulfamides (26).

2. QUELLES PRÉCAUTIONS PRENDRE LORS DE LA PRESCRIPTION D'UN SULFAMIDE HYPOGLYCÉMIANT CHEZ UN PATIENT DT2 AVEC INSUFFISANCE RÉNALE ?

Le risque principal des sulfamides est la survenue d'hypoglycémies dont certaines peuvent être sévères et prolongées (27). La plupart des sulfamides sont éliminés par voie rénale, soit en tant que molécule mère, soit en tant que métabolites (dont certains sont actifs) (Tableau II) (6). Dès lors, une IRC peut entraîner une accumulation de la substance hypoglycémiant

TABLEAU II. RECOMMANDATIONS POUR L'UTILISATION DES AGENTS INSULINOSÉCRÉTAGOGUES (SULFAMIDES ET RÉPAGLINIDE) CHEZ LES PATIENTS DT2 AVEC IRC

Molécules (spécialités)	Caractéristiques	Conseils si IRC
Glibenclamide (Daonil [®] , Euglucon [®])	Molécule-mère et métabolite actif éliminés par le rein Risque hypoglycémique élevé	A éviter
Glimépiride (Amarylle [®])	Élimination rénale	A prescrire avec prudence Réduire posologie
Glipizide (Glibenese [®] , Minidiab [®])	Pas de métabolite actif Risque hypoglycémique plus faible	Peut être prescrit Réduire éventuellement posologie
Gliclazide ((Uni)Diamicron [®])	Pas de métabolite actif Risque hypoglycémique plus faible	Peut être prescrit (*) Réduire éventuellement posologie
Gliquidone (Glurenorm [®])	Élimination hépatique et non rénale	En théorie, prescription préférentielle (**)
Répaglinide (Novonorm [®])	Courte demi-vie Pas d'élimination rénale	Prescription préférentielle (**)
(*) Réduction de l'albuminurie dans l'étude ADVANCE et de l'IRC terminale dans ADVANCE-ON (30). (**) Mais manque de grandes études cliniques dans la population avec DT2, en général, et avec IRC, en particulier		

et donc augmenter le risque d'hypoglycémie sévère, en particulier chez les patients âgés fragiles (5).

Tous les sulfamides exposent à un risque accru d'hypoglycémies en cas d'IRC. Ce risque augmente avec la dose prescrite et devient très élevé si le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73 m² (27). Le glibenclamide (appelé glyburide aux Etats-Unis) est associé au risque hypoglycémique le plus élevé et doit être évité en cas d'IRC, d'autant plus que ce sulfamide a un métabolite actif éliminé également par le rein (6, 7). De même, le glimépiride doit être administré avec prudence en cas d'IRC au vu de son élimination rénale et, s'il est prescrit, la posologie doit être ajustée en fonction de la diminution du DFG et titrée très prudemment (28). Le gliclazide et le glipizide peuvent être utilisés en cas d'IRC, car ils n'ont pas de métabolites actifs éliminés par le rein, même s'ils requièrent aussi une surveillance attentive, surtout chez les patients à risque d'hypoglycémie (6, 7). Quant à la gliquidone, elle n'est pas éliminée par voie rénale, mais par voie hépatique (6). Théoriquement, il s'agirait donc du sulfamide à préférer en cas d'IRC (Tableau II). Cependant,

il n'existe pas, dans la littérature, d'études cliniques bien faites validant la prescription de la gliquidone en termes d'efficacité et de sécurité dans une large population de patients DT2 avec différents stades d'IRC.

Les effets des sulfamides sur la fonction rénale sont mal connus. Comme déjà mentionné, une étude observationnelle a montré que les patients chez lesquels un traitement par sulfamides a été instauré ont présenté une plus forte réduction de la fonction rénale par comparaison aux patients placés d'emblée sous metformine (26). Dans une autre étude observationnelle comparative, le gliclazide semble avoir des effets plus favorables sur l'évolution de la fonction rénale que le glimépiride, au moins dans certains sous-groupes de patients DT2 (29). Dans le grand essai contrôlé d'intensification du contrôle glycémique ADVANCE («Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation») chez des patients DT2 sans IRC avérée (mais dont 27 % présentaient une microalbuminurie), une réduction relative de 21 % de la progression de la néphropathie (due surtout à une moindre progression vers la macroprotéinurie) a été rapportée dans le bras intensif gliclazide en fin d'étude; ces données ont été confirmées en termes d'événements cliniques (insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale) dans ADVANCE-ON après un suivi supplémentaire de quelque 5 années (30). Dans cet essai, il est cependant impossible de décider si l'effet favorable résulte du gliclazide ou simplement du meilleur contrôle glycémique.

À côté des sulfamides hypoglycémisants, les glinides (répaglinide, Novonorm[®]; natéglinide, non commercialisé en Belgique) représentent une autre classe d'agents insulinosécrétagogues. Ils sont dotés d'une plus courte demi-vie et ne sont pas éliminés par voie rénale (31). Dès lors, le répaglinide peut, en principe, être utilisé en cas d'IRC, sans ajustements posologiques (7, 8). On ne dispose cependant pas de grandes études ayant testé l'efficacité et la sécurité du répaglinide chez des patients DT2 avec IRC (31).

3. QUELLE EST LA PLACE DES INHIBITEURS DE LA DPP-4 (GLIPTINES) CHEZ LES PATIENTS DT2 AVEC INSUFFISANCE RÉNALE ?

Les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) améliorent le contrôle glycémique, sans induire d'hypoglycémie et sans entraîner de prise pondérale (contrairement aux sulfamides). De ce

TABLEAU III. AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES RECOMMANDÉS POUR LES DIFFÉRENTS INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 EN FONCTION DES DIFFÉRENTS STADES DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (IRC) EN FONCTION DU NIVEAU DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (DFG)

IRC Stade DFG (ml/min)	Légère 1-2 ≥ 50	Modérée 3 ≥ 30 - < 50	Sévère 4 < 30	Terminale 5 Dialyse (*)
Sitagliptine (Januvia®)	100 mg/jour	50 mg/jour	25 mg/jour	25 mg/jour
Vildagliptine (Galvus®)	2 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/ jour	1 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/jour
Saxagliptine (Onglyza®)	5 mg/jour	2,5 mg/jour	2,5 mg/jour	Non indiquée
Alogliptine (Vipidia®)	25 mg/jour	12,5 mg/jour	6,25 mg/jour	6,25 mg/jour
Linagliptine (Trajenta®)	5 mg/jour	5 mg/jour	5 mg/jour	5 mg/jour

(*) A utiliser avec précaution compte tenu du nombre limité de données disponibles dans ce sous-groupe spécifique.

point de vue, ils représentent donc une alternative intéressante aux sulfamides (16). Cette classe pharmacologique comporte plusieurs molécules qui se caractérisent par des propriétés pharmacocinétiques différentes (Tableau III) (32, 33).

Toutes les gliptines commercialisées en Belgique (sauf la linagliptine) sont éliminées, à plus de 75 %, par voie rénale, ce qui impose une réduction de la posologie en fonction de la diminution du DFG (Tableau III) (34). Diverses études ont montré que ces ajustements posologiques avec les différentes gliptines permettent de maintenir une bonne efficacité anti-hyper-

glycémiant, tout en garantissant un bon profil de tolérance chez des patients DT2 avec IRC (34), en ce compris chez des patients avec IRC sévère (35). Il faut noter, cependant, que les ajustements posologiques des gliptines en fonction du niveau de DFG sont recommandés pour garantir le même niveau d'exposition à la molécule plutôt que pour de véritables problèmes de sécurité d'emploi.

La linagliptine se distingue des autres inhibiteurs de la DPP-4 par le fait qu'elle est excrétée par voie biliaire et que son élimination rénale est négligeable (< 5 %) (36). Elle peut donc être utilisée, à la fois de façon efficace et sûre, chez les patients DT2 avec IRC, sans ajustement posologique en fonction de la diminution du DFG (Tableau III) (37).

Tous les inhibiteurs de la DPP-4 sont disponibles en combinaison fixe avec la metformine. La prescription de semblables associations impose évidemment de respecter les restrictions d'utilisation résultant de la présence d'une IRC, que ce soit pour la metformine ou la gliptine.

Les effets des inhibiteurs de la DPP-4 sur le pronostic rénal des patients DT2 ont été analysés récemment. Les effets sur le déclin du DFG semblent modestes, même si une réduction significative de la (micro)albuminurie a été rapportée dans diverses études (38).

4. PEUT-ON PRESCRIRE DES INHIBITEURS DES SGLT2 (GLIFLOZINES) CHEZ LES PATIENTS DT2 AVEC INSUFFISANCE RÉNALE ?

La dernière classe pharmacologique développée pour le traitement du DT2 est celle des inhibiteurs des SGLT2. Contrairement aux

TABLEAU IV. RECOMMANDATIONS POUR L'UTILISATION DES INHIBITEURS DES SGLT2 CHEZ LES PATIENTS DT2 AVEC IRC

Molécules	Limite DFG pour initiation ml/min/1,73 m ²	Limite DFG pour continuation ml/min/1,73 m ²	Protection rénale démontrée (*)	Essai clinique spécifique (**)
Canagliflozine 100 et 300 mg (Invokana®)	≥ 60 (***)	≥ 45	CANVAS	CRENCE (en cours)
Dapagliflozine 10 mg (Forxiga®)	≥ 60	≥ 60	Essai en cours (DECLARE)	DAPA-CKD (en cours)
Empagliflozine 10 et 25 mg (Jardiance®)	≥ 60 (***)	≥ 45	EMPA-REG OUTCOME	EMPRESS-CKD (planifié)

(*) Critère d'évaluation secondaire préspecifié dans un essai de sécurité cardiovasculaire
 (***) Critère d'évaluation primaire dans un essai spécifiquement à visée rénale
 (***) Si < DFG 60 ml/min/1,73 m², réduire la posologie journalière : limiter la dose à 100 mg (ne pas utiliser 300 mg) pour la canagliflozine et à 10 mg (ne pas utiliser 25 mg) pour l'empagliflozine

autres ADO, les gliflozines agissent spécifiquement dans le rein, indépendamment de l'insuline (16). Compte tenu de leur mode d'action, l'efficacité anti-hyperglycémiant des inhibiteurs des SGLT2 diminue avec la réduction de la fonction rénale. Ceci est déjà apparent lorsque le DFG est < 60 ml/min/1,73 m² et la perte d'efficacité anti-hyperglycémiant devient importante en-dessous de 45 ml/min/1,73 m² (39). Néanmoins, il est possible que la protection cardiovasculaire (et peut-être rénale) soit, au moins en partie, conservée chez les patients DT2 avec une IRC de stade 3, comme suggéré dans une analyse *post hoc* de l'étude EMPA-REG OUTCOME (40). Par ailleurs, la sécurité d'emploi des différentes gliflozines chez ce type de patients n'est pas encore bien établie. Dans ces conditions, ces médicaments ne doivent pas être recommandés chez les patients DT2 avec une IRC de classe 3b-4, avec des niveaux différents de DFG pour l'initiation ou le maintien de la thérapie (Tableau IV) (39). Si le DFG est < 60 ml/min/1,73 m², il est recommandé d'utiliser la plus faible dose pour l'empagliflozine (10 au lieu de 25 mg) et la canagliflozine (100 au lieu de 300 mg) (un seul dosage disponible en Belgique pour la dapagliflozine : 10 mg/jour) (Tableau IV).

Les inhibiteurs des SGLT2 ont apporté la preuve qu'ils peuvent avoir des effets favorables sur la fonction rénale des patients DT2, à la fois par des effets systémiques (réduction de la glycémie, de la pression artérielle et de l'uricémie) et des effets intra-rénaux (restauration du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire aboutissant à une vasoconstriction relative de l'artériole afférente et une réduction de la pression intra-glomérulaire) (13). Dans ce contexte, il est cependant habituel d'observer une réduction du DFG dans les premières semaines qui suivent le début du traitement, avec une stabilisation par la suite. Deux grandes études de sécurité cardiovasculaire ont rapporté, comme critère d'évaluation secondaire, un ralentissement de la diminution progressive du DFG et une réduction significative des événements rénaux chez les patients DT2 traités par un inhibiteur des SGLT2 par comparaison à un placebo, que ce soit dans EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine (40) ou dans CANVAS avec la canagliflozine (41). Des études rénales spécifiques ont débuté dont les résultats sont attendus avec intérêt (Tableau IV).

CONCLUSION

Une proportion non négligeable de patients DT2, de l'ordre de 20-25 % actuellement, ont une IRC de grades 3-5. Compte tenu du vieillissement de la population, le praticien sera de plus en plus confronté à des patients DT2 présentant une IRC. Ce constat impose donc une réflexion spécifique quant à l'utilisation des ADO en présence d'une IRC. Selon le stade de celle-ci, soit la posologie journalière de l'ADO devra être ajustée à la baisse en fonction de la diminution du DFG, soit l'utilisation de l'ADO sera contre-indiquée. L'expérience clinique démontre que de nombreux patients reçoivent des ADO dans des conditions non officiellement recommandées aux différents stades de l'IRC. Les résultats préliminaires prometteurs d'une protection rénale par les inhibiteurs des SGLT2 doivent être confirmés dans des études spécifiques actuellement en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weekers L, Krzesinski JM.— La néphropathie diabétique. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 479-486.
2. Scheen AJ, Philips J-C, Krzesinski JM.— Hypertension et diabète : à propos d'une association commune mais complexe. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 133-138.
3. Scheen AJ, Paquot N.— La vignette thérapeutique de l'étudiant. Quel médicament antidiabétique choisir chez un patient diabétique de type 2 avec insuffisance cardiaque ? *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 423-428.
4. Krzesinski JM, Scheen AJ.— Importance d'interrompre certains médicaments en cas de troubles digestifs et de déshydratation. *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 266-271.
5. Detournay B, Simon D, Guillausseau PJ, et al.— Chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in France: prevalence, influence of glycaemic control and implications for the pharmacological management of diabetes. *Diabetes Metab*, 2012, **38**, 102-112.
6. Harrower AD.— Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet*, 1996, **31**, 111-119.
7. Scheen AJ.— Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, **9**, 529-550.
8. Scheen AJ.— Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale. *Rev Med Suisse*, 2012, **8**, 1614-1620.
9. Roussel R, Lorraine J, Rodriguez A, et al.— Overview of data concerning the safe use of antihyperglycemic medications in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv Ther*, 2015, **32**, 1029-1064.
10. Clemens KK, Liu K, Shariff S, et al.— Secular trends in antihyperglycaemic medication prescriptions in older adults with diabetes and chronic kidney disease: 2004-2013. *Diabetes Obes Metab*, 2016, **18**, 607-614.

11. Rajput R, Sinha B, Majumdar S, et al.— Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, **127**, 10-20.
12. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al.— Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, **6**, CD010137.
13. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, et al.— SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care*, 2016, **39** (Suppl 2), S165-171.
14. Scheen AJ.— Medications in the kidney. *Acta Clin Belg*, 2008, **63**, 76-80.
15. Delanaye P, Krzesinski JM.— Estimation du débit de filtration glomérulaire en 2014. *Rev Med Liege*, 2014, **69** (N° spécial), 47-52.
16. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 122-128.
17. Scheen AJ, Paquot N.— Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2013, **39**, 179-190.
18. Scheen AJ.— Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*, 1996, **30**, 359-371.
19. Graham GG, Punt J, Arora M, et al.— Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*, 2011, **50**, 81-98.
20. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, et al.— Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*, 2016, **65**, 20-29.
21. Scheen AJ.— Metformin and lactic acidosis. *Acta Clin Belg*, 2011, **66**, 329-331.
22. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE.— Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*, 2011, **34**, 1431-1437.
23. Scheen AJ.— Comment je traite ... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 190-195.
24. Imam TH.— Changes in metformin use in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*, 2017, **10**, 301-304.
25. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. — Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*, 2014, **312**, 2668-2675.
26. Hung AM, Roumie CL, Greevy RA, et al.— Kidney function decline in metformin versus sulfonylurea initiators: assessment of time-dependent contribution of weight, blood pressure, and glycemic control. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013, **22**, 623-631.
27. van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, et al.— Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ*, 2016, **354**, i3625.
28. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, et al.— Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia*, 1996, **39**, 1617-1624.
29. Lee YH, Lee CJ, Lee HS, et al.— Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice. *Diabetes Metab*, 2015, **41**, 208-215.
30. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al.— Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*, 2016, **39**, 694-700.
31. Scott LJ.— Repaglinide : a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2012, **72**, 249-272.
32. Scheen AJ.— Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 2010, **12**, 648-658.
33. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT.— Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*, 2012, **51**, 501-514.
34. Scheen AJ.— Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet*, 2015, **54**, 1-21.
35. Chen M, Liu Y, Jin J, et al.— The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus patients with severe renal impairment: a meta-analysis. *Ren Fail*, 2016, **38**, 581-587.
36. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Linagliptine (Trajenta®): un inhibiteur sélectif de la DPP-4 à élimination rénale négligeable. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 91-97.
37. Gallwitz B.— Management of patients with type 2 diabetes and mild/moderate renal impairment: profile of linagliptin. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, **11**, 799-805.
38. Scheen AJ, Delanaye P.— Renal outcomes with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Metab*, 2017, in press.
39. Scheen AJ.— Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet*, 2015, **54**, 691-708.
40. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.— Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 323-334.
41. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.— Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, **377**, 644-657.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be