

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Lucie MAIGRET

Née le 24/08/1995 à CAEN (14)

Gliflozines en Transplantation Rénale : une étude observationnelle
multicentrique (GREAT-ASTRE)

Présentée et soutenue publiquement le **29/06/2023** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI, Thérapeutique, Faculté de Médecine –Tours

Membres du Jury :

Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Elise MONGEOIS, Endocrinologie-Diabétologie, PH, CHR – Orléans

Professeur Philippe GATAULT, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

RÉSUMÉ

Introduction.

Les inhibiteurs de SGLT2 (iSGLT2) diminuent la mortalité toute cause et cardiovasculaire et ralentissent la progression de la maladie rénale chronique chez les patients présentant une albuminurie. L'AMM permet de les proposer aux patients transplantés rénaux (TR), bien qu'ils n'étaient pas inclus dans les grands essais randomisés (DAPA-CKD, CREDENCE, EMPA-KIDNEY). GREAT-ASTRE est une étude observationnelle multicentrique en vie réelle des TR traités par iSGLT2.

Méthode.

Nous avons recueilli les données de tous les TR suivis dans les 13 centres de transplantation rénale qui collectent des données sur la base ASTRE, avec des visites à l'initiation des iSGLT2, puis à 3 et 6 mois (M0, M3, M6). L'objectif était d'identifier tous les TR recevant un iSGLT2 pour décrire le profil de prescription, les données de sécurité, et l'évolution de la fonction rénale, de la protéinurie et de la pression artérielle.

Résultats.

Les iSGLT2 ont été prescrits à 347 patients TR (suivi 12,0 [0,1-44,8] mois). Parmi eux, 226 (34,9%) n'étaient pas diabétiques. 70,6% avaient un IEC et/ou un ARA2. Les iSGLT2 étaient prescrits après la première année dans 87,3% des cas avec un délai médian post-transplantation de 6,7 années. L'incidence cumulée des arrêts à 12 mois était de 16,2%, les principales causes d'arrêt étant les insuffisances rénales aiguës, les intolérances digestives et les causes infectieuses. La PAS diminuait de 5 mmHg et la PAD de 2 mmHg. La protéinurie diminuait significativement. Le DFG restait stable à M3 et M6.

Conclusions.

Les iSGLT2 sont prescrits en France chez les TR, qu'ils soient diabétiques ou non, dans le cadre de l'AMM. Aucune alerte sérieuse n'est rapportée, même si les iSGLT2 sont plus souvent arrêtés que chez les patients non transplantés, le plus souvent dans les 6 premiers mois. Les premiers résultats de réduction de la pression artérielle et de la protéinurie doivent encourager la poursuite de l'utilisation des iSGLT2 en transplantation rénale tout en évaluant à long terme les critères de jugement solides cardiovasculaire et de fonction rénale.

ABSTRACT

Background.

SGLT2 inhibitors (SGLT2i) decrease all-cause mortality, cardiovascular mortality and slow progression of kidney disease in patients with albuminuria. In agreement with the marketing authorization, SGLT2i can be prescribed in France to kidney transplant recipients (KTR), although these patients were not included in large randomized clinical trials. GREAT-ASTRE is a real-life multicentric study of KTRs treated with SGLT2i.

Methods.

We implemented an observational study of all KTRs followed in the 13 kidney transplant centres that collect transplantation-related data in ASTRE database, with visits at initiation of SGLT2i, at 3 and 6 months (M0, M3, M6). The aim was to identify all KTR receiving SGLT2i in order to describe the prescribing pattern, safety profile, and evolution of renal function, proteinuria and blood pressure.

Results.

SGLT2i were prescribed to 347 KTR (follow-up 12.0 [0.1-44.8] months). Of them, 226 (34.9%) did not have diabetes mellitus, 70.6% had an ACE inhibitor or ARB. SGLT2i were prescribed after the first year in 87.3% of the patients with a median time-to-initiation of 6.7 years. The cumulative incidence of treatment discontinuation at 12-months was of 16.2%, the main causes being AKI, digestive side effect, and infections. SBP and DBP were decreased by 5 mmHg and 2 mmHg, respectively. Proteinuria was significantly reduced. eGFR remained stable at M3 and M6.

Conclusions.

SGLT2i are prescribed to KTR in France, regardless of their diabetic status. No serious concern is brought to light, even though SGLT2i are more frequently discontinued than in the non-transplant patients, most often during the first six months. Current results in terms of reduction of blood pressure and proteinuria should support the prescription of SGLT2i in KTR, whilst evaluating long-term robust cardiovascular and renal endpoints.

Keywords: kidney transplantation, SGLT2 inhibitors, observational study

Mots clés : transplantation rénale, inhibiteurs du SGLT2, étude observationnelle

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET DonatienSoins palliatifs
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludvine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINOUE Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACC = American College of Cardiology

ACE = angiotensin converting enzyme

ADA = American Diabetes Association

AGE = advanced glycation-end products

AGLP1 = analogue du glucagon-like peptide 1

AHA = American Heart Association

AKI = acute kidney injury

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

AMPK = adenosine monophosphate-activated protein kinase

ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibodies = anticorps anti-cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARA2 = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

ARB = angiotensin-2 receptor blocker

ARC = attaché de recherche clinique

ARNi = inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine

ATP = adénosine triphosphate

ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation

CHR = Centre Hospitalier Régional

CI = intervalle de confiance

CNI = calcineurine inhibitors

DFG = débit de filtration glomérulaire

DSA = donor specific antibodies

DBP = diastolic blood pressure

ECBU = examen cytobactériologique des urines

ESOT = European Society for Organ Transplantation

ESC = European Society of Cardiology

FDA = Food and Drug Administration

HbA1c = hémoglobine glyquée

HFSA = Heart Failure Society of America

HIF = hypoxia inducible factors

HR = hazard ratio

IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion

i-DPP4 = inhibiteur de la dipeptylpeptidase-4

IgA = immunoglobuline A

IMC = indice de masse corporelle

IRA = insuffisance rénale aiguë

iSGLT2 = inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2

KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KTR = Kidney Transplant Recipient

MDRD = modification of diet in renal disease

PAS = pression artérielle systolique

PAD = pression artérielle diastolique

RAC = rapport albumine / créatinine urinaire

REIN = Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie

ROS = reactive oxygen species = espèces réactives de l'oxygène

RR = risque relatif

SBP = systolic blood pressure

SFNDT = Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation

SGLT = co-transporteur sodium-glucose

SIRT1 = low-energy sensors sirtuin-1 (Silent mating type information regulator two homolog)

SRA = système rénine angiotensine

USA = United States of America = États-Unis d'Amérique

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	13
I – Les inhibiteurs du SGLT2 : protection cardiovasculaire et néphrologique	13
1 - Les iSGLT2 améliorent le pronostic cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 et insuffisants cardiaques.....	13
2 - Les iSGLT2 freinent la progression de la maladie rénale chronique chez les patients albuminuriques et améliorent leur pronostic cardiovasculaire	15
3 – Les mécanismes d’action des inhibiteurs du SGLT2	17
II – Rationnel pour l’utilisation des iSGLT2 chez les transplantés rénaux.....	20
1 - La mortalité cardiovasculaire est la plus importante chez les transplantés rénaux	20
2 – La prévalence du diabète est élevée chez le patient transplanté rénal.....	21
3 - Les causes d’insuffisance rénale chez le transplanté rénal.....	22
4 – La protéinurie est un facteur de risque de perte de greffon et de mortalité chez le patient transplanté rénal.....	23
III- L’état des lieux de l’utilisation des iSGLT2 en transplantation rénale.....	23
1 – Les premières séries de cas.....	23
2 – Les premières études comparatives	24
3 – Les deux études de référence en transplantation rénale.....	25
4 – Les essais cliniques en cours	25
IV – Le profil de sécurité des iSGLT2	26
1 - Les infections génitales	27
2 - Les infections urinaires	27
3 - La gangrène de Fournier	28
4 - L’insuffisance rénale aiguë	28
5 - Les troubles ioniques.....	29
6 - L’acidocétose euglycémique	30
MATERIEL & METHODES.....	32

I - Description des centres et de la base de données ASTRE.....	32
II - Protocole et modalités de prescription	32
III - Recueil des données	34
1 - Particularités du recueil à Tours, exemple de fonctionnement	34
IV - Extractions préliminaires et analyses intermédiaires.....	35
V - Extraction finale et analyses statistiques.....	36
RESULTATS	38
I - Caractéristiques initiales de la population	38
II - Les arrêts de traitement et données de sécurité	41
1 – Description des arrêts	41
2 – Causes des arrêts.....	42
3 – Etude des facteurs favorisant l’arrêt des iSGLT2.....	43
III - Données du suivi.....	44
1 – L’évolution de la fonction rénale et de la protéinurie.....	44
2 – L’évolution de la pression artérielle	45
3 – L’évolution du poids.....	45
4 – L’évolution de l’HbA1c chez les patients diabétiques	48
DISCUSSION	49
1 – Données de sécurité	49
2- Données d’efficacité.....	50
CONCLUSION	52
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	53

INTRODUCTION

I – Les inhibiteurs du SGLT2 : protection cardiovasculaire et néphrologique

1 - Les iSGLT2 améliorent le pronostic cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 et insuffisants cardiaques

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2 (iSGLT2) ont été développés à visée anti-diabétique et mis sur le marché pour la première fois en Europe en 2012 (1). Le remboursement de la dapagliflozine dans l'indication du traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé a été obtenu en France le 01/04/2020 (2).

La FDA (Food and Drug Administration) a modifié en 2008 ses recommandations concernant les critères de jugement pour l'accès au marché américain des traitements antidiabétiques (3). La recommandation préconise la mise en place d'un comité indépendant pour adjudiquer prospectivement et en aveugle les événements cardiovasculaires dans tous les essais de phase 2 et 3 concernant de nouveaux agents anti-diabétiques. Ces événements doivent inclure la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, *a minima*. La population d'étude doit inclure des patients à haut risque cardiovasculaire y compris des patients âgés et ayant une maladie rénale chronique. De plus ces essais doivent être conduits avec une méthode détaillée de manière à assurer la possibilité d'une méta-analyse ultérieure.

Ces recommandations ont guidé des essais thérapeutiques randomisés contrôlés de haut niveau de preuve qui ont prouvé le bénéfice cardiovasculaire majeur des iSGLT2. **EMPAREG**, publié en 2015, a démontré la supériorité de l'empagliflozine vs. placebo chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, sur un critère composite de mortalité cardiovasculaire, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde (4). Cette étude se basait sur une population de 7020 patients suivis 3,1 ans entre 2010 et 2013. Elle retrouvait une diminution de la mortalité toute cause (HR, 0,68 ; 95% CI, 0,57 to 0,82, P < 0,001) et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR, 0,65 ; 95% CI, 0,50 to 0,85, P = 0,002). **DECLARE TIMI** en 2017 et **CANVAS** en 2019 sont venus conforter ces résultats chez les diabétiques de type 2 avec un probable effet de classe, respectivement avec la dapagliflozine et la canagliflozine (5,6).

Plusieurs essais ont ensuite été conduits dans des populations d'insuffisants cardiaques chroniques (**DAPA-HF** en 2019 et **EMPEROR-Reduced** en 2020). Ils ont mis en évidence que les iSGLT2 réduisent significativement les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire chez les patients ayant une FEVG < 40%, symptomatiques et avec des NT-pro-BNP élevés (7,8). Ces bénéfices ont été observés aussi bien chez les patients diabétiques que non (9). L'empagliflozine et la dapagliflozine se sont aussi avérées efficaces pour réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les symptômes rapportés chez les insuffisants cardiaques ayant une fraction d'éjection > 40% dans les essais **EMPEROR-Preserved** et **DELIVER** (10–12).

À la suite de ces nombreux essais aux résultats positifs et cohérents, les iSGLT2 ont été positionnés par les sociétés savantes au premier plan de la prise en charge des patients à risque cardiovasculaire dont les diabétiques de type 2 et insuffisants cardiaques. Ainsi les sociétés de diabétologie ADA (American Diabetes Association) et de néphrologie KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ont publié un consensus en décembre 2022 plaçant les iSGLT2 en première ligne du traitement du diabète de type 2. Plus précisément, ils doivent être initiés pour les patients avec un DFG estimé > 20 ml/min/1,73m² en association avec la metformine si la fonction rénale l'autorise, puis poursuivis en cas de dégradation de la fonction rénale y compris à des stades avancés c'est-à-dire jusqu'au recours éventuel au traitement de suppléance (13).

Les recommandations de 2021 de l'ESC (European Society of Cardiology) rejoignent les recommandations précédemment citées et préconisent le traitement par iSGLT2 en première ligne chez tous les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, qu'ils soient diabétiques ou non (en addition du standard of care par bloqueur du SRA, ARNi, β -bloquant, diurétique de l'anse) (Figure 1) (14). Depuis 2022, les sociétés ACC/AHA/HFSA (American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America) recommandent l'adjonction de l'iSGLT2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection « préservée » sur la base des résultats des essais **EMPEROR-Preserved** et **DELIVER** (15,16).

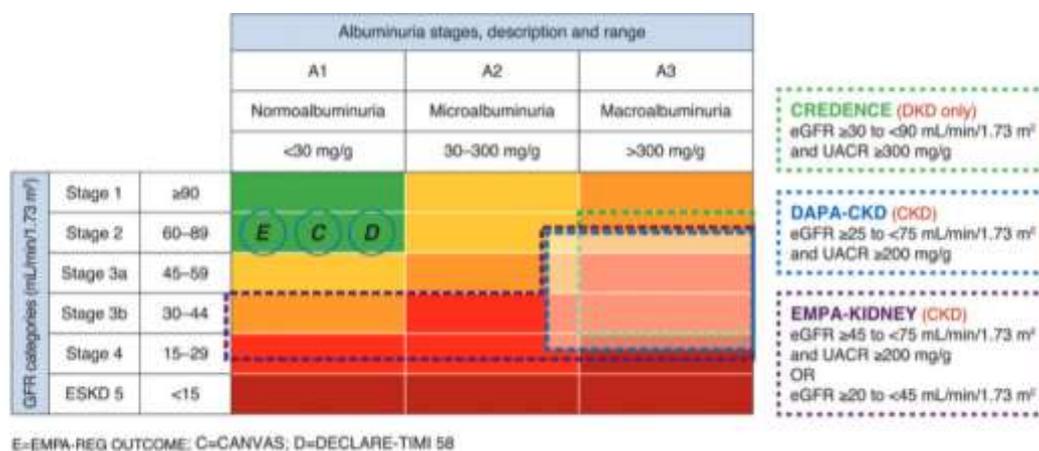
Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹¹⁰⁻¹¹³	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹¹⁴⁻¹²⁰	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B

ACE-I : angiotensin-converting-enzyme = inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; HF : heart failure = insuffisance cardiaque ; HFrEF : heart failure with reduced ejection fraction = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection abaissée ; MRA : mineralocorticoid receptor antagonist = antagoniste du récepteur minéralocorticoïde.

Figure 1 : extrait des recommandations de l'ESC sur le traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection < 40% (14)

2 - Les iSGLT2 freinent la progression de la maladie rénale chronique chez les patients albuminuriques et améliorent leur pronostic cardiovasculaire

Les études précédemment citées avaient pour objectifs secondaires des critères composites évaluant le déclin de la fonction rénale, et suggéraient un effet bénéfique en faveur des iSGLT2 chez les diabétiques de type 2 et les insuffisants cardiaques. En particulier, l'analyse pré-spécifiée d'**EMPAREG-Outcome** de 2016 a mis en évidence une baisse de 39% du critère composite de progression d'albuminurie > 300 mg/g, doublement de la créatininémie ou DFG < 45 ml/min/1,73m², initiation de l'épuration extra-rénale ou décès de cause rénale, avec l'empagliflozine vs. placebo chez les diabétiques de type 2 ayant un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73m² (17). De ce fait, des études dédiées aux patients ayant une maladie rénale chronique ont été menées afin d'évaluer spécifiquement l'efficacité de ces molécules sur la progression de l'insuffisance rénale en critère de jugement principal (Figure 2).



* Les études à critères cardiovasculaires sont rattachées en lettres encadrées.

ESKD : end-stage kidney disease = insuffisance rénale de stade terminal ; CKD : chronic kidney disease = insuffisance rénale chronique ; eGFR : estimated glomerular filtration rate = débit de filtration glomérulaire estimé.

Figure 2 : critères d'inclusion des études à critères néphrologiques concernant les iSGLT2 selon la classification de la maladie rénale chronique en fonction du DFG et du RAC (18)

En 2019, l'essai **CREDESCENCE** comparait la canagliflozine vs. placebo chez le diabétique de type 2 ayant un DFG entre 30 et 90 ml/min/1,73m², une albuminurie > 300 mg/g et une dose maximale tolérée d'IEC/ARA2. Il retrouvait une diminution significative de 30% du critère principal composite de progression vers l'insuffisance rénale terminale, le doublement de la créatininémie ou le décès d'origine rénale (6).

En 2020, **DAPA-CKD** a étudié les patients atteints de maladie rénale chronique avec ou sans diabète, et a proposé des critères de jugement plus homogènes. 4304 patients atteints de maladie rénale protéinurique définie par un DFG entre 25 et 75 ml/min/1,73m², une albuminurie > 200 mg/g et une dose maximale d'IEC/ARA2, dont 32,5% n'avaient pas de diabète, ont été randomisés pour recevoir 10 mg de dapagliflozine ou un placebo (19). L'analyse a montré une diminution de 50% de survenue du critère principal composite, à savoir le déclin de 50% du DFG, une évolution vers l'insuffisance rénale terminale, ou un décès de cause rénale ou cardiovasculaire. L'étude a été interrompue précocement pour efficacité. Il est important de signaler une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité totale chez ces patients atteints de maladie rénale chronique protéinurique.

À la suite de ces études, l'AMM de la dapagliflozine a été élargie en France en août 2021 dans l'indication de la prise en charge de la maladie rénale chronique avec DFG > 25 ml/min/1,73m². Il n'est pas précisé de seuil d'albuminurie ni de nécessité d'avoir préalablement introduit un bloqueur du SRA dans le résumé des caractéristiques du produit. Il faut noter que cette extension de l'AMM n'a pas exclu les transplantés rénaux.

Enfin en 2022, **EMPA-KIDNEY** a étudié 6609 patients avec une maladie rénale chronique associée à un DFG estimé entre 20 et 45 ml/min/1,73m² ou un DFG estimé entre 45 et 90 ml/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine urinaire > 200 mg/g. Il a comparé l'empagliflozine 10 mg/j à un placebo. Le critère de jugement principal, composite de la progression de la maladie rénale chronique (progression vers le stade terminal, diminution du DFG de > 40% ou <10 ml/min/1,73m², décès de cause rénale) ou du décès de cause

cardiovasculaire, était diminué significativement sous empagliflozine (20). Il faut préciser dans cette étude l'absence de réduction significative de la mortalité cardiovasculaire prise isolément, peut-être en lien avec une population à moindre risque sur ce plan.

3 – Les mécanismes d'action des inhibiteurs du SGLT2

Même si la connaissance des mécanismes néphro- et cardioprotecteurs des iSGLT2 reste incomplète, certains d'entre eux sont bien établis.

Environ 97% du glucose librement filtré dans l'urine primitive est réabsorbé par le récepteur SGLT2 exprimé uniquement dans le tubule contourné proximal. Le glucose non réabsorbé l'est par le récepteur SGLT1 dans les segments plus distaux. Il s'agit d'une réabsorption concomitante du glucose et du sodium, permise par le gradient électrochimique du sodium (en partie lié à l'action de la Na-K ATPase exprimée au pôle basolatéral de la cellule tubulaire), qui entraîne le glucose contre son gradient. Dans la situation du diabète, le récepteur du SGLT2 est surexprimé, augmentant le seuil de réabsorption du glucose.

Les iSGLT2 bloquent jusqu'à 50% de sa réabsorption. Leur efficacité est indépendante de l'action de l'insuline, et moindre à des niveaux bas de glycémie, d'où l'absence de surrisque d'hypoglycémie avec ce traitement. Leur action entraîne une diminution de la concentration plasmatique de glucose qui se traduit par une diminution moyenne de l'hémoglobine glyquée de 0,6 à 0,8% (21). L'inhibition pharmacologique du SGLT2 entraîne une perte de 70 à 80 g de glucose par jour dans les urines, donc une perte d'énergie d'environ 300 kcal par jour. Elle entraîne une modification de la consommation d'énergie : l'oxydation des graisses et la kétogénèse sont majorées, l'utilisation du glucose est moins importante.

Le symport glucose sodium implique que le blocage du SGLT2 a aussi un effet natriurétique, diurétique-like, qui entraîne une réduction de 7% du volume plasmatique. Cela se traduit par une diminution de la pression artérielle de 5 mmHg de systolique et de 2 mmHg de diastolique. De plus, une diminution des marqueurs de rigidité artérielle a été observée. On constate du fait de la réduction volémique et de la modification de la consommation énergétique, une perte de poids rapide de 2 kg en moyenne, se stabilisant par la suite. Cette perte de poids reflète une réduction en masse grasse, notamment de la graisse viscérale et sous-cutanée, et améliore la sensibilité à l'insuline. La réduction du volume de graisse épigardique participe aux mécanismes cardioprotecteurs, accompagnée d'une baisse de l'inflammation locale et de la fibrose myocardique (22–24).

Alors que la réduction de l'HbA1c est moindre chez le patient diabétique ayant une maladie rénale chronique (< 0,4%) en lien avec la réduction de l'excrétion rénale du glucose, l'effet bénéfique sur la pression artérielle n'est pas amoindri. Ainsi, sans que cela soit à ce jour clairement expliqué, l'effet des iSGLT2 sur la natriurèse paraît dissocié de l'effet sur la glycémie, ce qui est intéressant chez le patient insuffisant rénal chronique dont l'hypertension artérielle est particulièrement sensible au sodium.

D'autres mécanismes accessoires de la protection cardiovasculaire sont également envisagés. On note par exemple une diminution des niveaux d'acide urique plasmatique de 10 à 15% après l'initiation des iSGLT2 par la glycosurie induite. Les niveaux d'acide urique plasmatiques élevés étant associés aux maladies cardiovasculaires et rénales, cette réduction pourrait être bénéfique. Il y a donc une réduction des facteurs de risque vasculaires (la perte de poids, le meilleur contrôle du diabète, la diminution de la pression artérielle,...) qui explique en partie le bénéfice cardiovasculaire et néphroprotecteur.

La modification hémodynamique au niveau du glomérule est sans doute le mécanisme le plus mis en avant en terme de protection des néphrons, réduisant l'hyperfiltration et donc la pression intra-glomérulaire, délétère sur le long terme dans toute maladie rénale chronique (plus de consommation d'oxygène, plus de filtration d'albumine, plus de lésions et d'inflammation....) (Figure 3). L'inhibition du SGLT2 augmente l'afflux de sodium dans le tubule distal et réactive le processus de feedback tubulo-glomérulaire, entraînant une constriction de l'artériole afférente et donc une réduction de la pression intraglomérulaire (25).

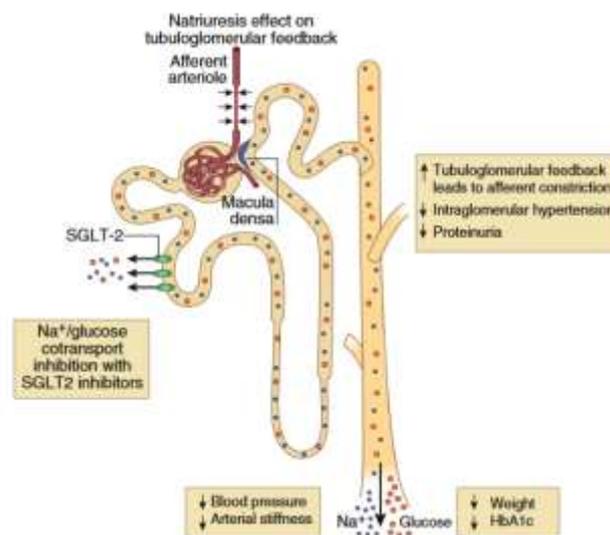
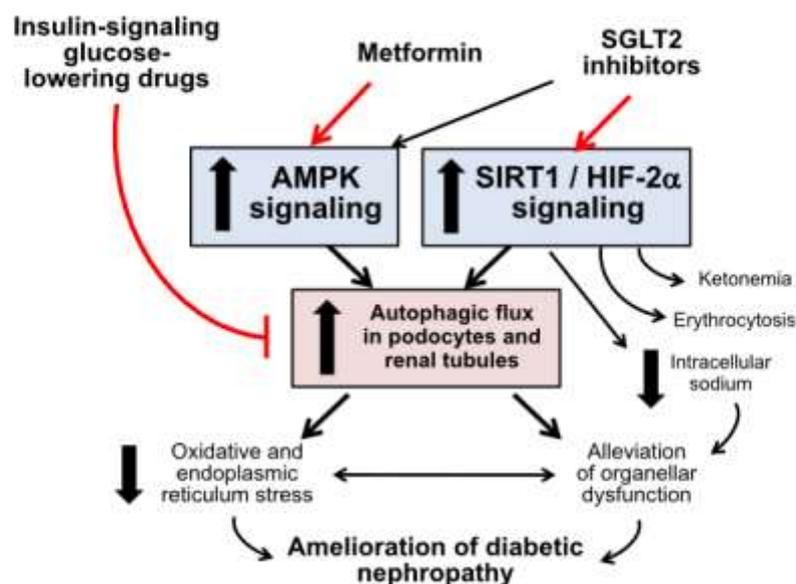


Figure 3 : mécanismes d'action des iSGLT2 (21)

D'autres mécanismes sont également impliqués. En inactivant un récepteur qui consomme indirectement de l'énergie, il y a une réduction de la consommation en oxygène au niveau tubulaire. Des données expérimentales suggèrent également une diminution de l'inflammation. La diminution du flux de glucose dans les cellules tubulaires proximales diminue la production d'espèces réactives de l'oxygène et la formation d'AGE (advanced glycation-end products), ce qui diminue l'inflammation et la fibrose tubulo-interstitielle (26). Il a été montré que les iSGLT2 interagissent avec SIRT1 (low-energy sensors sirtuin-1) et activent son expression dans le rein. SIRT1, tout comme l'AMPK (AMP-activated protein kinase), inhibe la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'inflammasome et régule l'autophagie éliminant les organelles cellulaires lésés par les espèces réactives de l'oxygène (Figure 4). L'effet de SIRT1 s'accompagne d'une amélioration des lésions tubulaires et glomérulaires dans des modèles de stress (ischémie, diabète, toxicité médicamenteuse). Cette voie est aussi connue pour activer les facteurs HIF1a et 2a (hypoxia inducible factors) pouvant expliquer l'effet indirect des iSGLT2 sur l'érythropoïèse (27). L'activation de HIF par la dapagliflozine a été mise en évidence chez l'animal, améliorant la réponse à l'ischémie-reperfusion (28).



AMPK : protéine kinase AMP-dépendante ; SIRT low-energy sensors sirtuin-1 ; HIF : hypoxia inducible factor

Figure 4 : action des iSGLT2 sur les systèmes autophagiques et sur les ROS

II – Rationnel pour l'utilisation des iSGLT2 chez les transplantés rénaux

1 - La mortalité cardiovasculaire est la plus importante chez les transplantés rénaux

La maladie rénale chronique est hautement prévalente à l'échelle mondiale et en hausse constante (29). La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale, offrant la meilleure survie et qualité de vie (30). La pénurie d'organe reste problématique : en France en 2018, 19625 patients étaient inscrits sur liste d'attente, avec un total de 3567 transplantations réalisées cette même année (31). L'amélioration de la survie des patients transplantés rénaux est donc un enjeu majeur, la mortalité restant de plus élevée dans les dix premières années de greffe. Cette mortalité est dominée par les causes cardiovasculaires, comme cela a été montré dans des études de registres américaines (Figure 5 (32)) et australiennes (33).

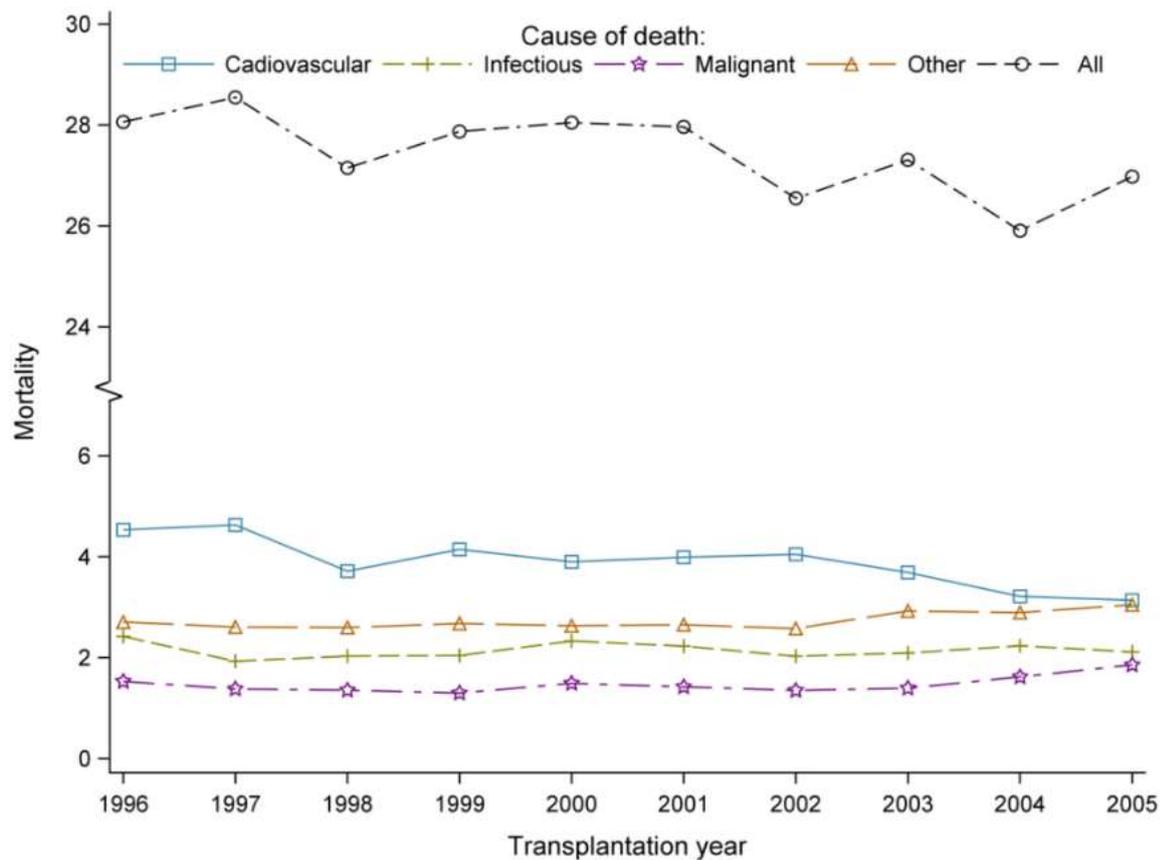


Figure 5 : évolution de la mortalité toute cause et des différentes causes de mortalité chez transplantés rénaux aux USA (32)

2 – La prévalence du diabète est élevée chez le patient transplanté rénal

Le diabète reste à l'heure actuelle une des premières causes d'insuffisance rénale terminale. En France, le registre REIN rapporte que 47% des patients insuffisants rénaux terminaux incidents sont diabétiques (31). Pour exemple, la proportion de diabétiques à Tours est de 18,4% depuis 1985, et même 25,1% en considérant les 1710 transplantations réalisées depuis janvier 2010. Aux USA, près d'un patient sur deux sur liste d'attente de transplantation rénale est diabétique, et la prévalence de patients inscrits du fait d'une néphropathie diabétique est en hausse (Figure 6) (34). Ainsi, les patients transplantés rénaux sont fréquemment diabétiques. A ces patients s'ajoutent ceux développant un diabète post-transplantation, du fait notamment de leurs facteurs de risque métaboliques et des traitements immunosuppresseurs (35,36). Leur prévalence est plus difficile à établir, essentiellement du fait d'une grande variabilité des définitions du diabète post-greffe, mais est estimée à plus de 15% à 10 ans de la transplantation. Il faut noter que les patients transplantés rénaux pour cause de néphropathie diabétique ont une moins bonne survie à 5 ans comparativement aux autres néphropathies initiales, du fait d'une fréquence accrue d'événements cardiovasculaires et infectieux (37).

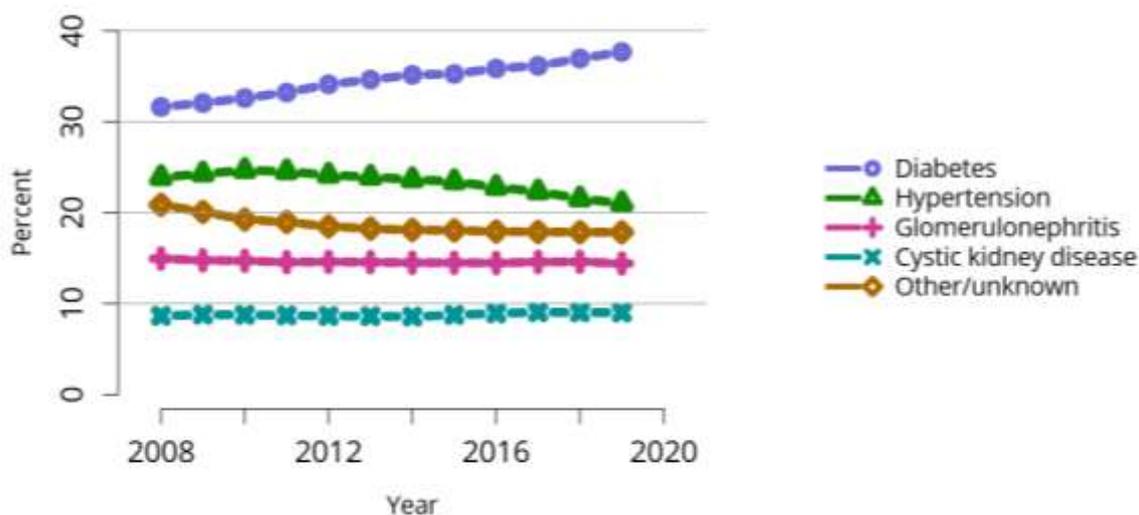


Figure 6 : distribution des causes de néphropathie chez les patients inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale aux USA

3 - Les causes d'insuffisance rénale chez le transplanté rénal

L'autorisation de mise sur le marché des iSGLT2 porte l'indication du traitement dans la maladie rénale chronique.

Les causes d'insuffisance rénale du patient transplanté rénal diffèrent du patient ayant une maladie rénale chronique. Il s'agit en premier lieu de l'alloréactivité responsable de lésions de rejets aigus et/ou chroniques d'origine cellulaire ou médiées par des anticorps spécifiques du donneur, de l'ischémie-reperfusion, de la toxicité des traitements immunosuppresseurs en particulier des anti-calcineurines, et des complications infectieuses spécifiques telles que la néphropathie à BK virus (Figure 7).

Cependant, des points en commun existent avec les causes d'insuffisance rénale du patient ayant une maladie rénale chronique. Citons particulièrement les glomérulopathies récidivantes et *de novo*, notamment la néphropathie à IgA pour laquelle les iSGLT2 ont fait preuve de leur efficacité (38).

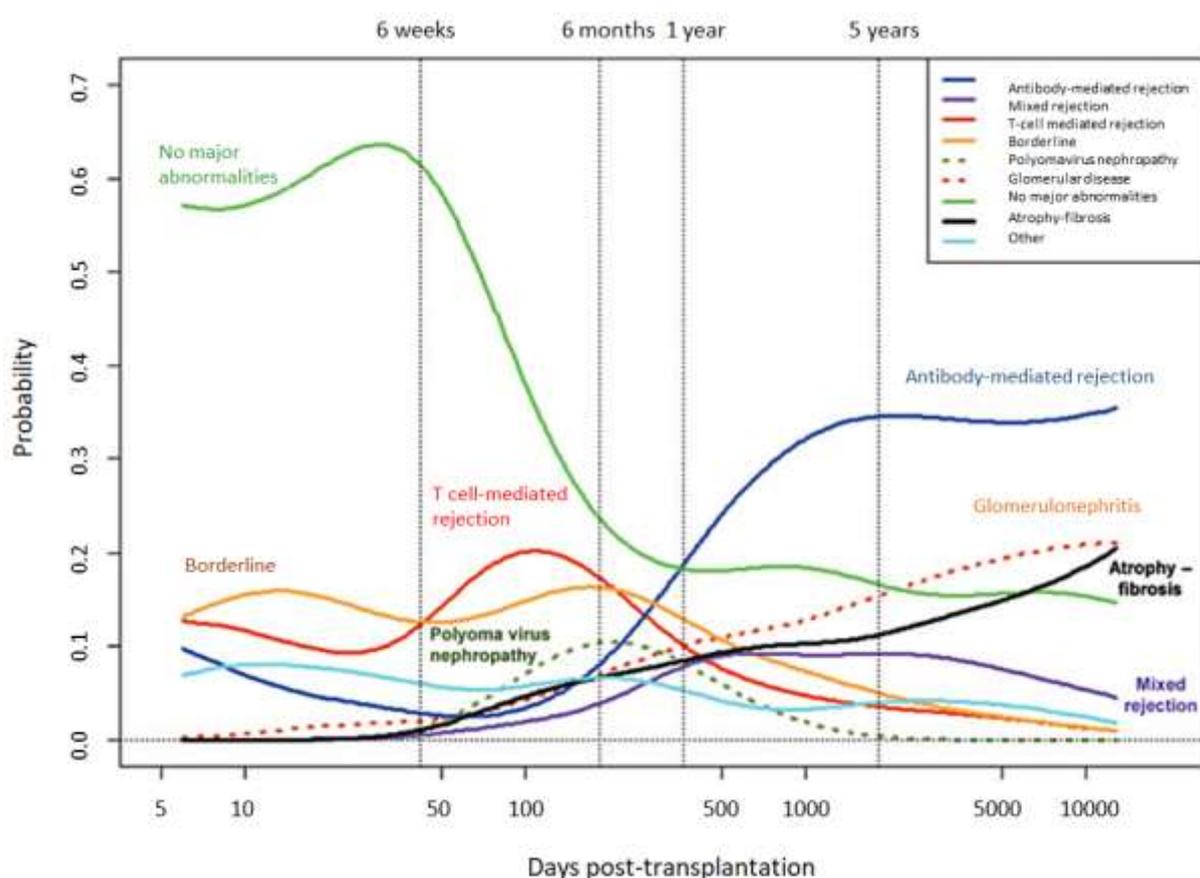


Figure 7 : causes de perte de fonction des greffons rénaux en fonction du délai post transplantation (39)

4 – La protéinurie est un facteur de risque de perte de greffon et de mortalité chez le patient transplanté rénal.

Près de 45% des patients transplantés rénaux présentent une protéinurie, qui est associée à une moins bonne survie du greffon et une moins bonne survie globale. C'est un facteur de risque indépendant de morbidité cardiovasculaire chez cette population (40–42).

III- L'état des lieux de l'utilisation des iSGLT2 en transplantation rénale

Bien que les essais thérapeutiques de haut niveau de preuve, dont l'essai DAPA-CKD, aient exclu les transplantés rénaux, les critères d'inclusion de DAPA-CKD sont retrouvés chez nombre des transplantés rénaux. Alors que la réduction de la morbidité cardiovasculaire est un enjeu majeur en transplantation rénale, l'utilisation des iSGLT2 apparaît comme une opportunité majeure. De plus, la perte de greffon est la 3^{ème} cause d'insuffisance rénale chronique terminale en France, alors même que la pénurie d'organe s'aggrave. Certains cliniciens peuvent donc être intéressés par les iSGLT2 pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chez le transplanté.

1 – Les premières séries de cas

Il existe à l'heure actuelle huit séries de cas ou petites cohortes publiées étudiant l'effet des iSGLT2 chez les transplantés rénaux diabétiques. Ces études ont été publiées entre 2017 et 2023 et concernent de petits effectifs de patients, trois seulement avec des effectifs de plus de 25 patients (42 patients sous dapagliflozine 5 mg/jour dans l'étude de Kong en 2019 et 50 patients essentiellement sous empagliflozine dans l'étude de Song en 2021, 39 dans l'étude de Lemke) (43–45).

Le premier article publié en 2017 est une série canadienne de 10 patients transplantés rénaux diabétiques, dont 4 transplantés rein-pancréas, ayant reçu de la canagliflozine. Un seul patient était traité par bloqueur du SRA. Les auteurs observaient une tendance à la diminution de la pression artérielle au cours de leur suivi et une diminution de 4 ml/min/1,73m² du DFG estimé sans insuffisance rénale aiguë ni effets indésirables notables (46).

En 2019 une équipe des Emirats Arabes Unis a rapporté les données de 8 patients transplantés rénaux diabétiques sous empagliflozine à visée anti-diabétique, et ayant tous un inhibiteur du SRA. Les résultats étaient similaires (47).

La même année, une équipe allemande a recensé les données de 10 transplantés rénaux chez qui l'empagliflozine avait été initiée pour diabète. Les critères d'inclusion incluaient un DFG > 45 ml/min/1,73m² et l'absence de tout antécédent d'infection urinaire. La méthodologie imposait l'arrêt des diurétiques, la diminution des doses d'anti-hypertenseurs et d'insuline lors l'initiation de l'empagliflozine. Deux infections urinaires étaient rapportées, sans sepsis. Aucune modification significative du DFG estimé n'était rapportée (48).

Cette même année 2019, des équipes autrichiennes et indiennes ont trouvé des résultats assez superposables chez 14 et 24 transplantés rénaux diabétiques traités respectivement par empagliflozine et canagliflozine pendant quelques mois (49) (50). L'étude coréenne de Kong objectivait une diminution significative du poids et de l'hémoglobine glyquée sans modification du ratio albumine/créatinine urinaire à 12 mois de traitement. Il était noté 19% d'arrêt de traitement, pour motif d'infection urinaire dans 1/3 des cas (43).

En 2021 – 2022, l'étude de Song et al. rétrospective monocentrique aux USA a analysé 50 transplantés rénaux diabétiques sous empagliflozine ou canagliflozine. Sur 1 an, 14% des patients traités par iSGLT2 ont développé une d'infection urinaire (43).

L'étude de Lemke et al. a étudié 39 transplantés rénaux diabétiques de manière rétrospective (51). Il en ressortait 25% d'effets indésirables, essentiellement des infections urinaires, et un taux d'arrêt de 43% surtout pour cause de dégradation de fonction rénale et de coût du traitement. Il n'était pas noté de modification significative de la fonction rénale chez les 27 patients restés sous traitement.

2 – Les premières études comparatives

En 2019, une équipe norvégienne a publié un petit essai clinique monocentrique dans lequel 44 patients transplantés rénaux diabétiques étaient randomisés pour recevoir 10 mg/jour d'empagliflozine ou un placebo pendant six mois. Il n'y avait pas de différence sur la fonction rénale en termes de DFG sur cette durée de suivi. La fréquence des effets indésirables n'était pas différente dans les deux groupes, mais deux patients ont présenté des infections urinaires sous empagliflozine et ont été exclus de l'étude. Il n'était décrit aucun rejet, ni de modification significative des doses d'immunosuppresseurs (51).

En 2021-2022, une étude monocentrique rétrospective japonaise a comparé 26 transplantés rénaux diabétiques sous divers iSGLT2 (canagliflozine, ipragliflozine, luseogliflozine, tofogliflozine pour la majorité, seulement 7 sous empagliflozine ou dapagliflozine) à un

groupe de patients transplantés rénaux diabétiques ayant eu l'introduction d'un autre anti-diabétique oral. Sur une période d'un peu moins d'un an, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le DFG, l'HbA1c et la survenue d'effets indésirables (deux infections urinaires dans le groupe iSGLT2, un rejet dans chaque bras) (52).

3 – Les deux études de référence en transplantation rénale

En juin 2022, 226 transplantés rénaux coréens diabétiques recevant de l'empagliflozine (66,7%) ou de la dapagliflozine (33,6%) ont été comparés à des patients appariés grâce à un score de propension, dans un essai clinique incluant au total 2112 patients. Le critère principal composite de mortalité toute cause ou événement rénal (doublement de la créatinémie ou perte de greffon) était significativement moins élevé dans le groupe iSGLT2 vs. contrôle ($p = 0,02$). Parmi les transplantés rénaux recevant un iSGLT2, 15,7% présentaient un « dip » > 10% du DFG dans le mois suivant l'introduction, avec une stabilisation au décours. Ce « dip » semblait essentiellement être associé à des résiduelles plus élevées de CNI (53).

Enfin, très récemment, en janvier 2023, une cohorte observationnelle multicentrique espagnole a étudié 339 patients transplantés rénaux eux-aussi tous diabétiques. L'objectif était de décrire l'efficacité et la sécurité à 6 mois de traitement. Il était recensé 26% d'effets indésirables, la majorité (14%) étant des infections urinaires. Dans 10% des cas, les iSGLT2 étaient suspendus, essentiellement à cause d'infection urinaire. Concernant les bénéfices, ils étaient similaires à ceux décrits précédemment : réduction du poids, de la pression artérielle, de l'HbA1c, de l'acide urique, de la protéinurie, et hausse de l'hémoglobine et de la magnésémie. On peut noter que 75,9% des patients recevaient de la canagliflozine ou empagliflozine (54).

4 – Les essais cliniques en cours

Trois essais cliniques comparatifs chez le patient transplanté rénal sont actuellement enregistrés sur le site clinical trials au 1^{er} juin 2023 :

- INFINITI2019 est une étude canadienne randomisée en double aveugle débutée en juillet 2021 qui comparera la dapagliflozine à un placebo sur un effectif de 52 patients transplantés rénaux diabétiques afin de déterminer si la dapagliflozine est supérieure au placebo pour la réduction de la pression artérielle. La date de fin de l'étude est estimée à juin 2024 (55).

- Crest CK est une étude monocentrique randomisée américaine qui a débuté en juillet 2022 et va comparer l'empagliflozine à un placebo chez 72 patients transplantés rénaux diabétiques ou non, en termes d'objectifs cardio-rénaux. La date de fin de recueil est estimée à juillet 2024 (56).
- Enfin, un essai randomisé contrôlé mené en double aveugle dans deux centres brésiliens est en cours afin de comparer l'effet de l'ajout de la dapagliflozine à un placebo sur une population de 220 patients transplantés rénaux diabétiques ou non présentant une dysfonction d'allogreffe. La fin du recueil est prévue pour août 2023 (57).

Il n'y a à l'heure actuelle pas de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité des iSGLT2 chez les patients transplantés rénaux non diabétiques.

IV – Le profil de sécurité des iSGLT2

Le profil de sécurité des iSGLT2 est globalement décrit comme favorable, les effets indésirables cliniques globaux n'étant pas plus fréquents que dans les groupes comparatifs sous placebo que ce soit chez les patients diabétiques ou non diabétiques. Une méta-analyse recensant des patients insuffisants cardiaques et/ou présentant une maladie rénale chronique n'a pas montré de différence vs. placebo, sauf en ce qui concerne les infections génitales et les acidocétoses (Figure 8 et 9) (57).

Trial	Year	Intervention arm	No. of participants
EMPA-REG OUTCOME	2015	Empagliflozin	7020
CANVAS	2017	Canagliflozin	10 142
DECLARE-TIMI 58	2019	Dapagliflozin	17 160
DAPA-HF	2019	Dapagliflozin	4744
CREDESCENCE	2019	Canagliflozin	4401
VERTIS CV	2020	Ertugliflozin	8246
DAPA-CKD	2020	Dapagliflozin	4304
EMPEROR-Reduced	2020	Empagliflozin	3730
SOLOIST-WHF	2020	Sotagliflozin	1222
SCORED	2020	Sotagliflozin	10 584

Figure 8 : études recensées dans la méta-analyse de Lin et al.

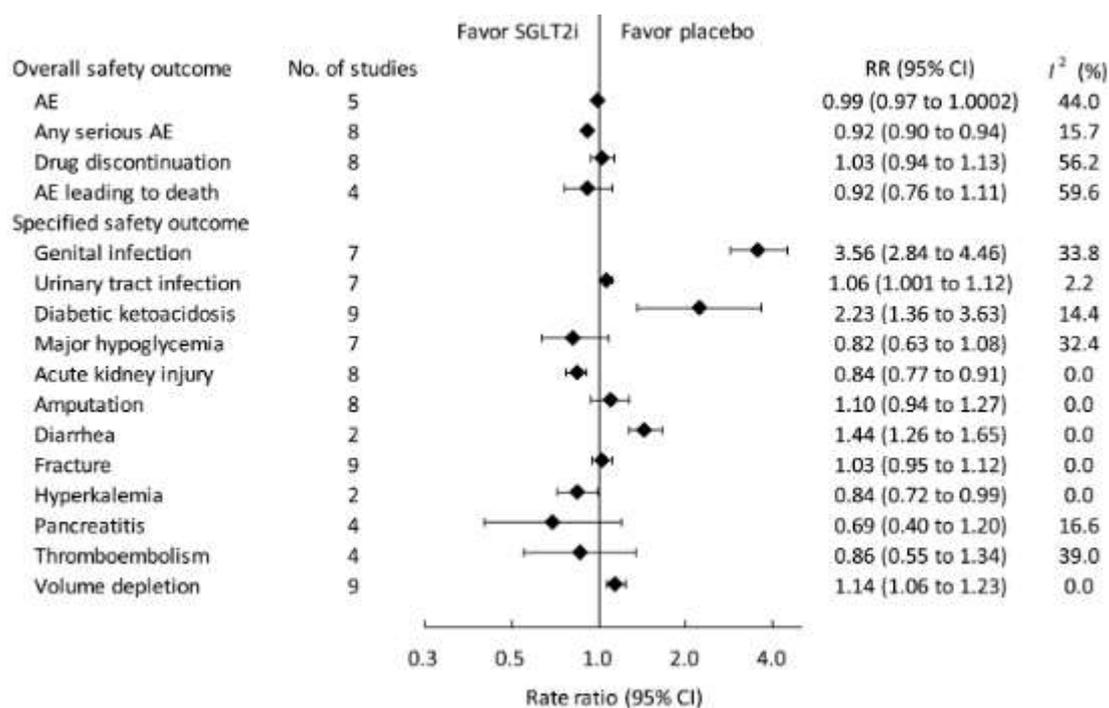


Figure 9 : comparaison des effets indésirables chez les patients recevant des iSGLT2 vs. un placebo (méta-analyse sur une population de patients diabétiques ou non) (58)

Ci-dessous sont détaillés plusieurs effets indésirables ayant pu être attribués aux iSGLT2.

1 - Les infections génitales

Il s'agit sans doute du principal effet indésirable rapporté dans la littérature, lié à l'effet glycosuriant des iSGLT2. Le risque d'infection génitale est entre 3,56 et 3,75 fois plus important sous iSGLT2 (58,59). Le risque d'infection génitale est majoré chez les patients diabétiques, les femmes, et les patients ayant des antécédents d'infections génitales récurrentes. Il doit être prévenu par des mesures d'hygiène corporelle qui doivent être expliquées à l'initiation du traitement. Ces infections génitales sont majoritairement peu sévères et résolutives sous traitement adapté, ne nécessitant pas d'arrêter le traitement par iSGLT2 (60,61).

2 - Les infections urinaires

Anticipé dès le développement des iSGLT2, le risque d'infection urinaire reste aujourd'hui controversé. Les essais DECLARE-TIMI et EMPAREG-Outcome ne montrent pas de différence de survenue d'infection urinaire avec la dapaflozine ou l'empagliflozine chez des patients diabétiques de type 2 (5,17). La méta-analyse déjà citée retrouve un RR de 1,06 (95% CI 1,00-1,12) chez les patients traités par iSGLT2 en comparaison au placebo (58).

3 - La gangrène de Fournier

La gangrène de Fournier est une complication infectieuse rare mais grave qui consiste en une fasciite nécrosante du périnée. La FDA a publié un rapport en 2018 concernant un potentiel signal en faveur d'un surrisque de ce type de complication avec les iSGLT2 (62). Il n'y a eu aucun cas rapporté dans les essais EMPAREG-Outcome et CANVAS, et un seul cas décrit dans DECLARE-TIMI 58 (vs. 1 cas dans le bras placebo) (4,63,5). Une méta-analyse de 2020 étudiant 42415 patients a été publiée en 2020, ne montrant aucune différence en termes de survenue de cet événement avec les iSGLT2 vs. placebo ou autre comparateur (64).

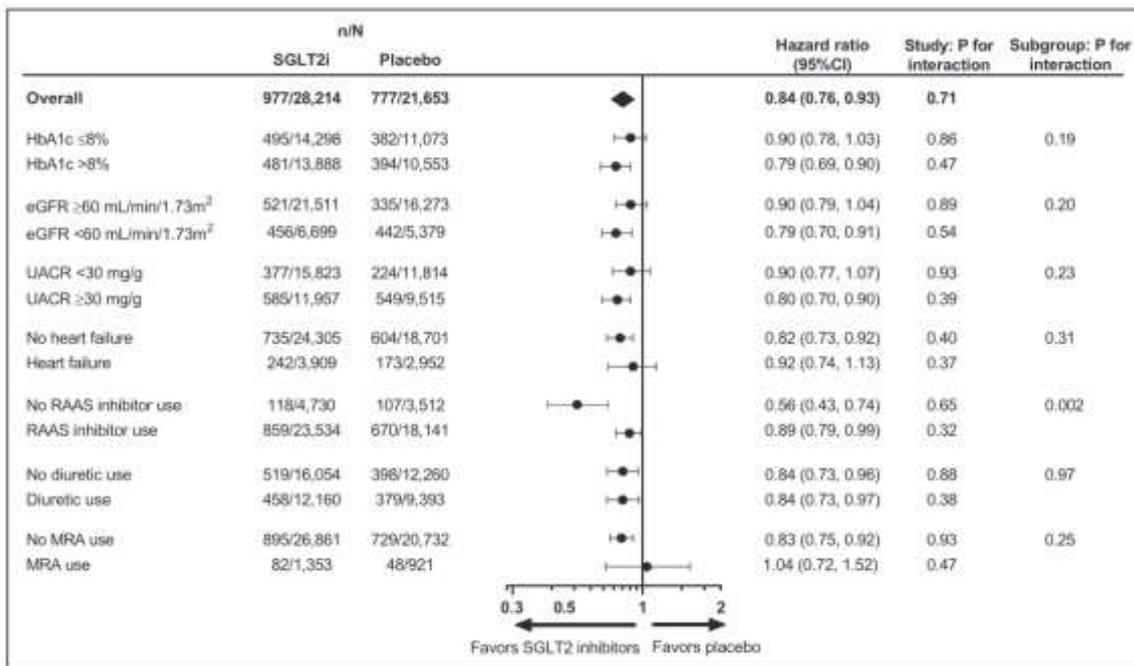
4 - L'insuffisance rénale aiguë

L'effet hémodynamique du blocage du SGLT2 induit une diminution réversible du DFG d'environ 5 ml/min/1,73m² dans les semaines suivant son introduction, essentiellement par son effet vasoconstricteur sur l'artériole afférente. Le constat de ce « dip », associé à un rapport de la FDA pointant les cas d'insuffisance rénale aiguë paraissant liés aux iSGLT2, a fait émerger des craintes d'effets indésirables de ce type (65).

Les résultats des essais de grande ampleur chez les patients diabétiques de type 2, dont EMPAREG-Outcome, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 et CREDENCE ont cependant mis en évidence des données de sécurité robustes sur ce plan, avec une réduction du risque d'IRA de 2,5% dans une méta-analyse de 2019 (66). D'autres méta-analyses regroupant plus de 30 essais randomisés ont également objectivé une diminution des épisodes d'IRA suite à l'initiation des iSGLT2, quelles que soient leur sévérité (67,68). Le profil de sécurité était comparable pour la dapagliflozine, l'empagliflozine et la canagliflozine dans ces études, en comparaison à un placebo ou à d'autres traitements antidiabétiques oraux. En « vie réelle », les résultats sont également très rassurants (69–71). Pour exemple, une équipe canadienne a comparé 4778 patients traités par iSGLT2 à des contrôles appariés et montré que le nombre d'insuffisance rénale aiguë tendait à être moindre suite à l'introduction des iSGLT2 (HR 0,64 ; IC 0,4-1,03 ; p = 0,06), y compris sur plusieurs analyses de sensibilité. Cette protection des épisodes d'IRA par les iSGLT2 a récemment été retrouvé chez les patients âgés (72). La réduction du risque d'IRA sous iSGLT2 pourrait être liée aux effets bénéfiques de prévention des lésions d'ischémie-reperfusion, de préservation de la vascularisation péri-tubulaire et de baisse de la fibrose rénale observés sur des modèles animaux (28,73–75).

5 - Les troubles ioniques

Une méta-analyse de 2022 étudiant 49875 patients diabétiques de type 2 issus d'études randomisées contrôlées vs placebo, à haut risque cardiovasculaire ou ayant une maladie rénale chronique, montrait une diminution significative du risque d'hyperkaliémie sévère, sans majoration du risque d'hypokaliémie sous iSGLT2 (76). Ces résultats montraient une diminution du risque d'hyperkaliémie sévère y compris en association aux IEC ou ARA2 (Figure 10).



HbA1c : hémoglobine glyquée ; eGFR : estimated glomerular filtration rate ; UACR : urinary albumin to creatinin ratio ; RAAS : système rénine angiotensine aldostérone

Figure 10 : effet des iSGLT2 sur les hyperkaliémies sévères (> 6 mmol/L) selon les caractéristiques initiales des patients diabétiques de type 2 de la méta-analyse de Neuen (76)

Une méta-analyse de 2022 a mis en évidence une augmentation de la magnésémie et de la phosphorémie avec les iSGLT2, peu importante (respectivement 0,07 et 0,03 mmol/L) mais significative. En revanche, la natrémie, la kaliémie et la calcémie ne variaient pas sous iSGLT2 (77).

La correction des hypomagnésémies chez des patients diabétiques de type 2 et chez des patients transplantés rénaux sous tacrolimus (78,44) pourrait être intéressante. En effet, une augmentation même modeste de la magnésémie a un impact clinique démontré avec des bénéfices cardiovasculaires notamment coronariens et une réduction de la fibrose myocardique (79–81).

6 - L'acidocétose euglycémique

La survenue d'une acidocétose est favorisée par la prise d'iSGLT2. Le risque est 3 fois plus important en comparaison à un traitement par inhibiteurs de DPP-4 dans un essai comparatif chez des patients diabétiques de type 2 (82). La fréquence de cette complication atteint 6% chez les diabétiques de type 1, ce qui a conduit à sa contre-indication chez cette population (83).

Les mécanismes favorisant la survenue d'acidocétose sous iSGLT2 sont multiples. Citons notamment la réduction de glucose et donc d'insuline plasmatique, l'augmentation de production de glucagon directe et indirecte et la modification du métabolisme vers une oxydation lipidique plutôt que glucidique. Ces modifications favorisent la production hépatique de corps cétoniques. D'autres mécanismes plus complexes ont été suggérés, comme une perte indirecte de bicarbonates favorisant l'acidose (Figure 11) (84).

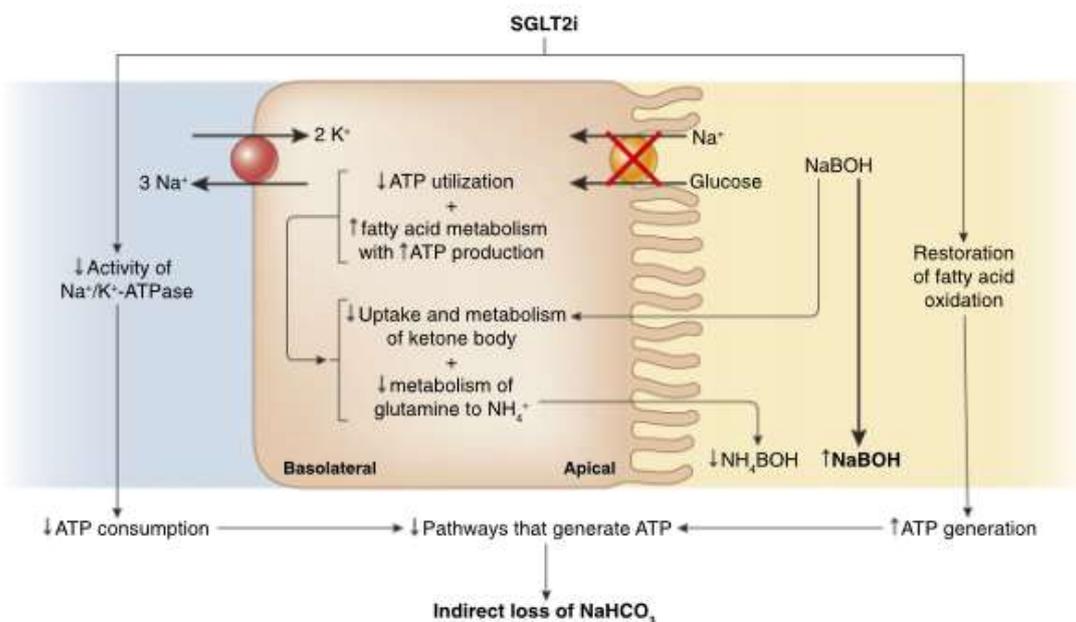


Figure 11 : altération du turnover de l'ATP prédisposant à l'acidocétose sous iSGLT2 (84)

L'acidocétose favorisée par les iSGLT2 est fréquemment euglycémique, du fait du blocage de la réabsorption de glucose rénale et d'un déficit en insuline moins sévère que dans l'acidocétose diabétique, qui limite la surproduction de glucose plasmatique (Figure 12). La survenue de nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales doit faire suspecter l'acidocétose y compris en cas de glycémie normale (85). Les iSGLT2 doivent être interrompu dans le contexte chirurgical.

Factor	Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor-Induced Diabetic Ketoacidosis	Diabetic Ketoacidosis
Endogenous glucose production	↑	↑↑
Insulin release	↓	↓↓
Insulin resistance	↑	↑↑
Tissue glucose disposal	↓	↓↓
Kidney glucose clearance	↑↑	↑
Plasma glucose levels	Normal or increased, often <250 mg/dl ^a	Typically 350-800 mg/dl
Extracellular fluid volume	↓	↓↓
Presenting symptoms	More nonspecific to include malaise, nausea, anorexia, abdominal pain	Polyuria and polydipsia due to osmotic diuresis, nausea, vomiting, shortness of breath

^aBecause the plasma glucose is either normal or only modestly increased in most patients, transcellular shift in water and K⁺ is minimal, making disturbances in plasma Na⁺ and K⁺ concentration less severe when compared with typical diabetic ketoacidosis (mechanisms are reviewed in ref. 31).

Figure 12 : comparaison des caractéristiques de l'acidocétose diabétique avec ou sans iSGLT2 (84)

Il est à noter que l'utilisation des traitements immunosuppresseurs, en particulier les corticostéroïdes, peut favoriser la résistance à l'insuline et prédisposer à un surrisque d'acidocétose (86).

MATÉRIEL & MÉTHODES

I - Description des centres et de la base de données ASTRE

Ce travail de thèse a commencé à l'été 2021.

Une première réunion a eu lieu en juin 2021 avec le groupe Spiesser, créé en 1997 pour promouvoir la recherche clinique en transplantation rénale. Ce groupe réunit 13 centres qui collectent des données en lien avec la transplantation rénale sur la base ASTRE (DR-2012-518), et représente un quart de l'activité française de transplantation rénale (plus de 13000 transplantations recensées). Les patients reçoivent une information concernant cette base et donnent leur consentement au recueil de leurs données de suivi au moment de l'inscription sur liste d'attente de transplantation rénale.

Les centres ayant implémenté l'étude GREAT-ASTRE via la base ASTRE sont : Amiens, Angers, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Limoges, Paris-Necker, Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Tours, Strasbourg (Figure 13).



Figure 13 : carte des centres participant à l'étude GREAT-ASTRE

II - Protocole et modalités de prescription

En juin 2021, la prescription des iSGLT2 n'était pas encore ouverte aux néphrologues par l'AMM. Il était nécessaire de remplir une fiche de demande d'accès au traitement dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte d'extension, afin d'obtenir la dapagliflozine. Cette fiche était accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire

ASTRAZENECA. Nous avons communiqué ces différents documents aux prescripteurs des centres. L'AMM a élargi la prescription initiale aux néphrologues le 31/08/2021, puis élargi le remboursement le 21/10/2021 à la prévention de la maladie rénale chronique.

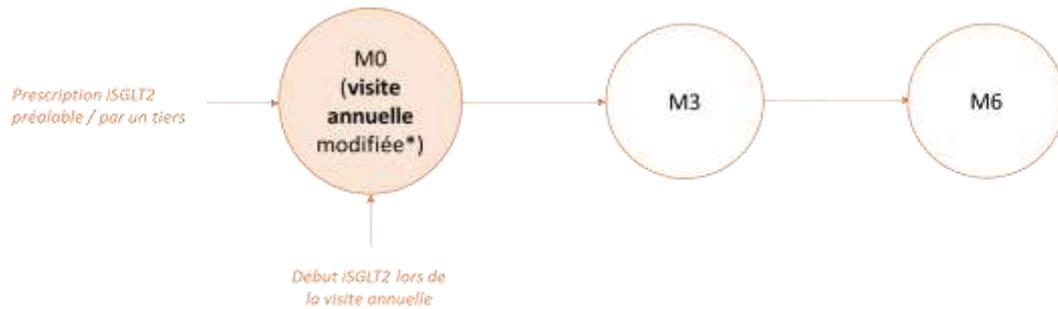
Un protocole de suivi simplifié a été communiqué en octobre 2021 aux médecins de tous les centres implémentant la base ASTRE. Ce protocole proposait d'ajouter une visite sur la base à l'introduction d'un iSGLT2, à 3 mois puis 6 mois, lorsque des données étaient disponibles à ces dates (étude observationnelle de soins courant). Les éléments d'intérêt qui avaient été retenus sont résumés ci-dessous (Table 1).

	A chaque consultation (M0, M3 et M6)
Clinique	Poids et pression artérielle en consultation, pression artérielle en auto-mesure
Traitement	Antihypertenseur, hypolipémiant, anti-diabétique, immuno-suppresseur
Biologies	Glycémie, HbA1c si diabétique, créatininémie/DFG, hémoglobine, protéinurie/créatininurie et albuminurie
Evénements de sécurité	Infection urinaire, mycose génitale, acidocétose, autre
Arrêt de traitement	Cause à renseigner le cas échéant

HbA1c : hémoglobine glyquée ; DFG : débit de filtration glomérulaire

Table 1 : protocole de suivi simplifié

La décision de la prescription aux patients était laissée à l'appréciation des cliniciens, qui avaient été informés de la nécessité de notifier l'introduction du traitement aux techniciens de recherche responsables du remplissage de la base ASTRE de leur centre. De même, lorsqu'un patient avait bénéficié de l'introduction de l'iSGLT2 par un autre prescripteur (le cardiologue ou l'endocrinologue par exemple), le néphrologue recevant le patient en consultation après cette introduction devait le notifier (Figure 14). Au décours, le recueil des données présentées ci-dessus se faisait prospectivement.



* Visite annuelle ou visite de suivi

Figure 14 : diagramme de suivi simplifié des patients inclus dans GREAT ASTRE

Nous avons utilisé préférentiellement les données à l'inclusion du traitement, mais avons toléré un délai jusqu'à trois mois avant l'introduction du traitement lorsque la donnée n'était pas disponible.

Nous avons stoppé les inclusions et fixé la cohorte le 31/03/2023, à plus d'un an et demi du début du recueil.

III - Recueil des données

Dans les centres d'Amiens, Angers, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Limoges, Poitiers, Rouen, Rennes, Strasbourg, les données étaient importées sur la base ASTRE par les Attachés de Recherche Clinique. Nous avons organisé une réunion en visioconférence le 07/02/2023 regroupant l'ensemble des personnes concernées, afin que je leur présente les résultats des extractions intermédiaires.

A Reims, les données étaient recueillies par Lucile Basle, interne de Néphrologie au CHU de Reims, qui étudiait le traitement antihypertenseur des patients transplantés rénaux sous iSGLT2. Nous avons, avec Lucile Basle, effectué le recueil des données des patients transplantés rénaux de l'hôpital Necker – Transplantation adulte en nous rendant sur place afin d'extraire les données des dossiers papiers et du logiciel Orbis[®], utilisant les données disponibles à M0, M3 et M6.

1 - Particularités du recueil à Tours, exemple de fonctionnement

A Tours, nous avons décidé que je me chargerais du recueil, également via la base ASTRE, pour laquelle des codes d'accès m'ont été créés.

Afin de faciliter la tâche des prescripteurs, j'avais préparé des ordonnances de biologie pré-imprimées pour le bilan de M3 et M6 ainsi que des prescriptions d'ECBU à remettre au patient en cas d'apparition de signes fonctionnels urinaires.

Les cliniciens me notifiaient lors de l'introduction d'un iSGLT2 par leurs soins ou par un autre praticien, par mail ou par téléphone essentiellement, avec plusieurs communications lors des réunions de service afin de ne pas méconnaître des patients. Le registre des patients transplantés rénaux recevant un iSGLT2 à Tours était ainsi consigné au fur et à mesure sur un tableur Excel[®] permettant de recueillir les visites et les biologies effectuées en externe.

Cela a nécessité d'appeler les laboratoires afin de recevoir les résultats des biologies effectuées et de ne pas méconnaître des données de suivi. Plusieurs patients (n=7) avaient été greffés dans un centre hors ASTRE et étaient désormais suivis à Tours, il a donc été nécessaire de leur créer un profil sur la base.

A l'occasion de mon semestre en Endocrinologie à Orléans, j'ai passé en revue tous les dossiers informatiques de patients transplantés rénaux suivis au CHR d'Orléans en Néphrologie, Cardiologie ou Endocrinologie. J'ai également communiqué au sujet de mon travail et du protocole de suivi en réunion de service d'Endocrinologie en octobre 2022. Cela a permis de recueillir des données supplémentaires.

Par ailleurs, un courrier a été adressé à tous les patients afin de leur préconiser la réalisation d'une auto-mesure de pression artérielle (sur un modèle standard de 3 jours). Ce courrier était constitué d'une lettre explicative et d'une fiche d'auto-mesure à compléter et à retourner à leur prochaine consultation, par mail ou par retour de courrier. Chaque courrier était envoyé approximativement 10 jours avant la date théorique du M3 et du M6.

Les dossiers informatisés via le logiciel DPP[®] du CHU de Tours et les dossiers papiers de chaque patient ont été utilisés pour le recueil des données, ainsi que des appels téléphoniques aux patients pour rechercher d'éventuels événements (à type d'infection urinaire/génitale ou autre).

IV - Extractions préliminaires et analyses intermédiaires

Première extraction le 19/08/2022 : recensement de 135 patients permettant d'analyser ces premières données pour un retour auprès des techniciens de recherche.

Deuxième extraction le 05/12/2022 : recensement de 265 patients, présentation des résultats lors d'une communication orale à Lyon à la Société Francophone de Transplantation. Soumission d'un résumé à la SFNDT et à l'ESOT.

Troisième extraction le 20/04/2023 : recensement de 330 patients, renvoi d'un tableur individuel à chaque ARC des centres après recherche des données manquantes.

Chaque extraction de la base était reçue sous forme de 5 tableurs Excel[®], concernant respectivement les visites de suivi, la visite avant introduction, les antécédents, les données de transplantation et les traitements. A chaque extraction, un travail de fusion et de vérification des données était réalisé.

V - Extraction finale et analyses statistiques

La dernière extraction a été réalisée le 25/05/2023 et a permis de recenser 347 patients. Des paramètres plus exhaustifs ont été étudiés, notamment les données des donneurs et les complications / événements au cours du suivi. Un travail de fusion des tables et de vérification de la cohérence des données a été fait.

Nous avons tout d'abord décrit les caractéristiques initiales de la population. Puis nous avons analysé les données de sécurité, en nous basant sur le recensement des effets indésirables et des arrêts du traitement. Nous avons ensuite analysé l'évolution de la fonction rénale, de la protéinurie et de la pression artérielle sur les 3 premiers mois et sur les 6 premiers mois de traitement par iSGLT2. Nous avons également analysé l'évolution du poids.

Pour l'estimation du DFG à partir de la créatininémie, nous avons utilisé la formule MDRD sans tenir compte de la couleur de peau puisque ce paramètre n'est pas renseigné dans la base ASTRE. Nous avons complété cette analyse en utilisant une formule récemment validée chez le patient transplanté rénal qui a l'avantage de ne pas prendre en compte l'ethnie (87). En ce qui concerne la protéinurie, nous avons utilisé le ratio protéinurie/créatininurie exprimé en mg/g, ou à défaut la protéinurie en mg/24h. Pour évaluer l'effet des iSGLT2 sur la protéinurie en transplantation, nous avons complété l'analyse de tous les patients avec des données disponibles par l'analyse des patients avec une protéinurie conforme aux critères d'inclusion de DAPA-CKD (200 mg/g ou 200 mg/24h à 5 000 mg/g ou mg/24h).

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT (Addinsoft 2023, Paris, France). Les données qualitatives sont exprimées en pourcentage et les données quantitatives en moyenne \pm écart-type ou médiane [min - max] selon que leur distribution respecte une loi normale ou non. Les proportions ont été comparées en utilisant un test Chi² ou un test exact de Fisher en fonction des effectifs dans les groupes. Les valeurs quantitatives ont été comparées par un test de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. L'incidence cumulée des arrêts a été estimée par méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des centres par Log-Rank. L'analyse des facteurs de risque d'arrêt s'est basé sur un modèle de Cox dépendant du temps en univarié. Dans un second temps les paramètres associés à l'arrêt des SGLT2 en univarié ont été analysés en multivarié. Un risque alpha de 5% a été retenu comme seuil de significativité.

RÉSULTATS

I - Caractéristiques initiales de la population

Les caractéristiques des patients à l'initiation de l'iSGLT2 sont décrites ici (Table 2).

	Cohorte GREAT-ASTRE
Maladie rénale initiale	
Glomérulopathie	101 (32 %)
Néphropathie diabétique	40 (12,7 %)
Néphropathie vasculaire	33 (10,4 %)
Néphropathie tubulo-interstitielle chronique	40 (12,7 %)
Polykystose rénale	39 (12,3 %)
Inconnue ou indéterminée	50 (15,8 %)
Autre	13 (4,1 %)
Transplantation*	
Femme	82 (23,6 %)
Diabète	99 (37,2 %)
Préemptive	33 (11,9 %)
Première Transplantation	244 (88,1%)
Donneur décédé	234 (87,6 %)
Combinée	3 (1,1 %)
Données clinico-biologiques à l'introduction des iSGLT2	
Age (années)	60,7 [24,4 – 86,5]
Diabète	226 (65,1 %)
Poids (kg)	82 [39 - 146]
IMC (kg/m ²)	27,8 [17.0 - 47.7]
PAS (mmHg)	143 [89 - 237]
PAD (mmHg)	81 [44 - 116]
Créatininémie (µmol/L)	142 [60 - 311]
DFG-MDRD (ml/min/1,73m ²)	43,4 [19,3 - 122,9]
DFG-Formule Raynaud <i>et al.</i> (ml/min/1,73m ²)	44,9 [21,6 - 99, 5]
HbA1c**	7,45 [4,4 - 15]
Traitement immunosuppresseur à l'introduction des iSGLT2	
Tacrolimus	179 (51,6 %)
Ciclosporine	85 (24,5 %)
Mycophénolate Mofétyl ou Sodique	326 (94 %)
Stéroïdes	185 (53,3 %)
Bélatacept	14 (4 %)
Inhibiteurs de mTor	38 (11 %)
Traitement antihypertenseur à l'introduction des iSGLT2	
IEC/ARA II	245 (70,6 %)
Diurétiques	139 (41,2 %)
Inhibiteurs calciques	202 (58,2 %)
Bétabloquants	223 (64,3 %)
Alphabloquants	59 (17 %)
Inhibiteurs centraux	33 (9,1 %)

Traitement hypolipémiant à l'introduction des iSGLT2

Statine	224 (64,6 %)
Ezetimibe	48 (13,8 %)
Fibrate	6 (1,7 %)

Traitement antidiabétique à l'introduction des iSGLT2**

Au moins un traitement	211 (93,4 %)
Metformine	84 (37,2 %)
Insuline	127 (56,2 %)
i-DPP4	59 (26,1 %)
Glinide	35 (15,5 %)
Analogue du GLP1	33 (14,6 %)
Sulfamide	15 (6,6 %)

Suivi (mois) 12,0 [0,1-44,8]

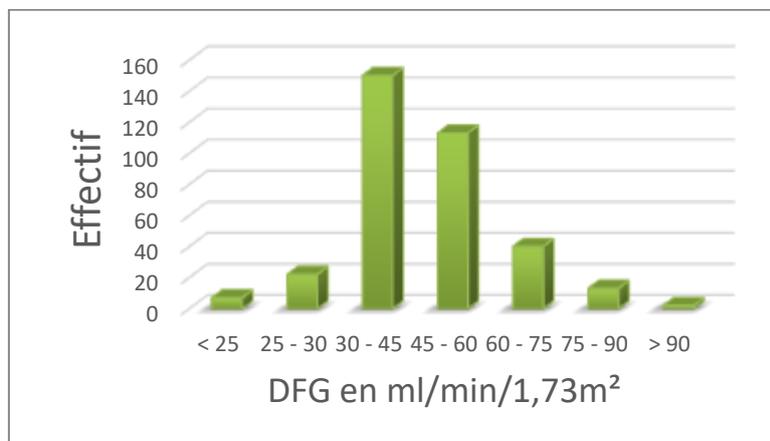
* Des données étaient manquantes chez 70 à 81 patients selon le paramètre.

**chez les patients diabétiques au moment de l'introduction des iSGLT2

IMC : indice de masse corporelle ; PAS ou PAD : pression artérielle systolique ou diastolique ; DFG-MDRD : débit de filtration glomérulaire selon la formule modified diet in renal disease ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; i-DPP4 : inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 ; GLP1 : glucagon-like peptide 1 ; iSGLT2 : inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose 2.

Table 2 : caractéristiques des patients à l'initiation de l'iSGLT2

En utilisant la formule de Raynaud *et al.* pour l'estimation du DFG, les patients avaient un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73m² dans 75,8% des cas au moment de l'initiation, qui les classait en maladie rénale chronique de stade 3A ou 3B en majorité (Figure 15). La proportion de patients avec DFG estimé entre 25 à 75 ml/min/1,73m², bornes retenues pour l'inclusion dans DAPA-CKD, était de 93,7%. En utilisant l'estimation du DFG selon la formule MDRD (sans prendre en compte l'ethnie), 64% étaient compris entre 30 et 60 ml/min/1,73m² et 86,5% entre 25 et 75 ml/min/1,73m².



*DFG : Débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de Raynaud *et al.*

Figure 15 : fonction rénale à l'initiation de l'iSGLT2

L'iSGLT2 prescrit était la dapagliflozine pour 96,5 % des patients, les autres recevant de l'empagliflozine.

Plus de deux tiers des patients avaient un bloqueur du SRA dans leur traitement de fond au moment de l'initiation de l'iSGLT2, réparti de manière égale entre les IEC (38,0%) et les ARA2 (36,3%), et quelques patients avaient un double blocage (3,75%).

Le traitement immunosuppresseur comprenait essentiellement du mycoférolate mofétil ou sodique (94%) en association à un inhibiteur de calcineurine (76%). Un peu plus de la moitié des patients recevait des corticostéroïdes.

Dans notre cohorte, la proportion de patients non diabétiques atteignait 34,9%. L'hémoglobine glyquée médiane des patients diabétiques était de 7,5% lors de l'introduction de l'iSGLT2, et plus de la moitié étaient insulinoquérants. 6 patients étaient diabétiques de type 1.

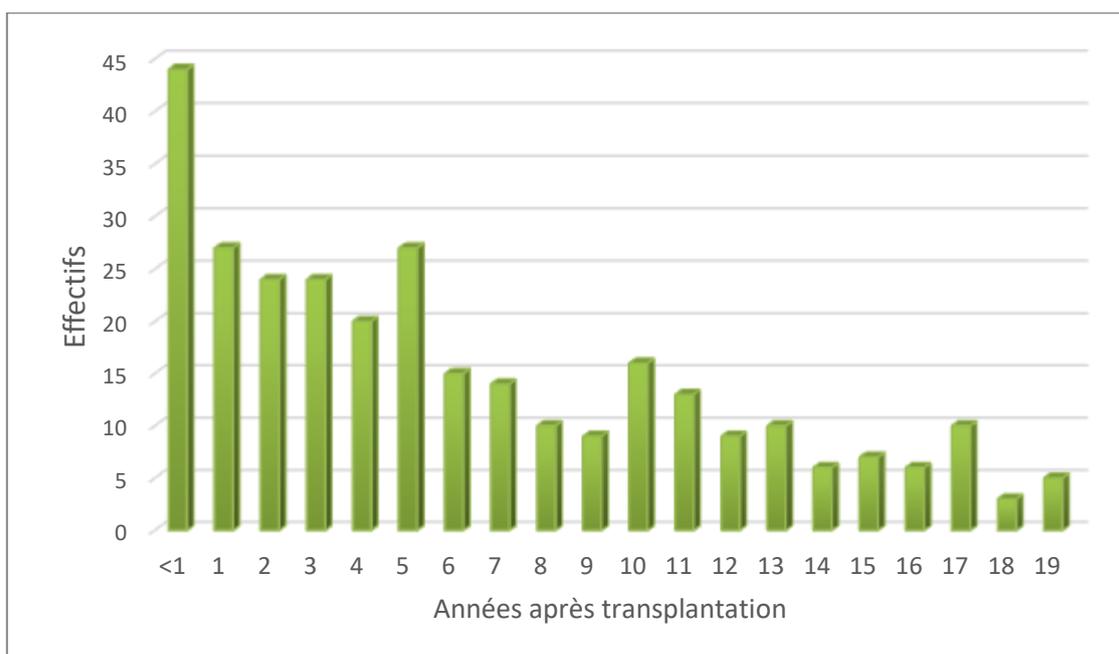


Figure 16 : délai de l'introduction des iSGLT2 post-transplantation

Le délai médian d'initiation du traitement était de 6,7 années après la transplantation. L'initiation survenait dans 87,3% des cas au-delà de la première année de greffe. Parmi les 44 patients traités dans la première année, 18 l'étaient dans les 3 premiers mois (Figure 16).

La chronologie des introductions du traitement dans le temps a été fortement influencée par l'obtention de l'AMM le 05/08/2021 puisque 326 (96,7%) patients ont reçu un iSGLT2 après cette date (Figure 17).

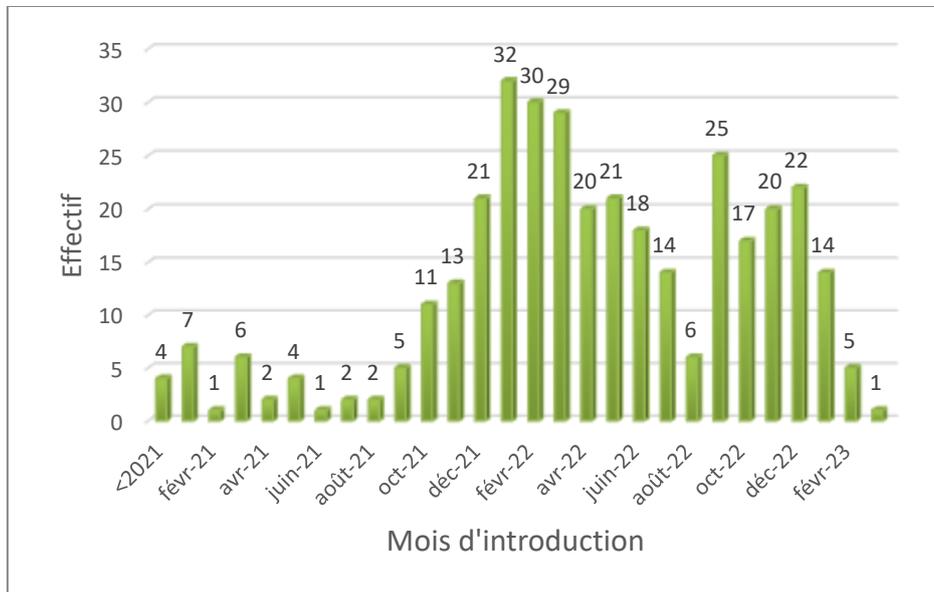


Figure 17 : chronologie de l'introduction des iSGLT2

II - Les arrêts de traitement et données de sécurité

1 – Description des arrêts

Le traitement a été arrêté chez 56 des 347 patients. Tous les arrêts recensés sont survenus dans les 18 premiers mois, avec une majorité dans les 6 premiers mois. En effet, les incidences cumulées à 6, 12 et 18 mois étaient de 12,8 % [IC 9,7 – 16,9], 16,2% [IC 12,6 – 20,8] et 18,4% [IC 14,2 – 23,9] (Figure 18).

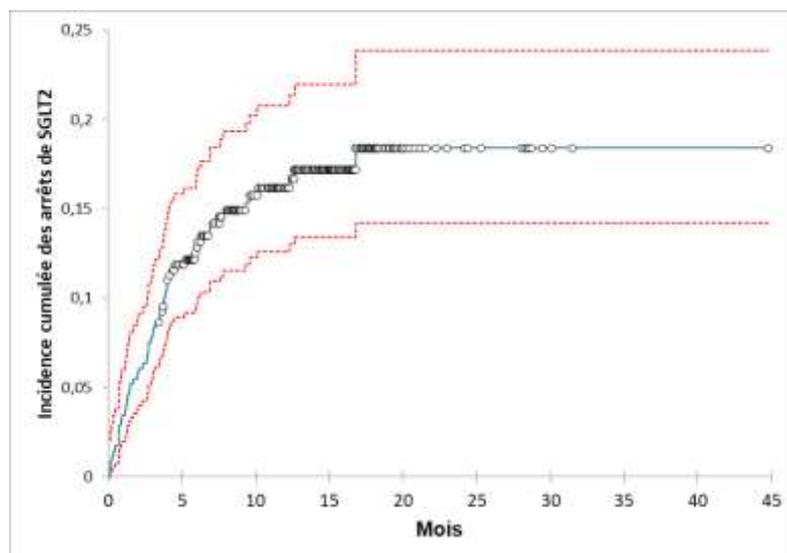


Figure 18 : incidence cumulée des arrêts des iSGLT2

2 – Causes des arrêts

Les arrêts de traitement étaient principalement justifiés par des infections (n = 17 soit 30,3%), dont 7 infections urinaires (4 pyélonéphrites aiguës), des insuffisances rénales aiguës (n = 13 soit 23,2%), et des intolérances (n = 12 soit 21,4%) dont plus de la moitié étaient digestives (Figure 19).

23 patients ont présenté une ou plusieurs infections urinaires soit 6,8% des patients, dont 7 pyélonéphrites aiguës, soit 2% des patients. Ces infections urinaires ont conduit à l'arrêt du traitement dans 30,4% des cas (dans 42,9% des cas lorsqu'il s'agissait d'une pyélonéphrite aiguë et dans 18,8% des cas d'infections urinaires basses). 78,3% des infections urinaires et 85,7% des arrêts de traitements pour infection urinaire (de toute sévérité confondue) concernaient des patients diabétiques. Seuls deux cas de mycoses génitales ont été rapportés (0,57% des patients), dont un qui a fait stopper le traitement. Aucune gangrène de Fournier n'a été rapportée.

Dans le détail, les causes d'arrêt de traitement infectieuses non urinaires étaient un cas de maladie à CMV, une infection à BKV, des diarrhées à Norovirus, une infection à Sars-Cov-2 et au moins 5 causes non spécifiées.

Les autres arrêts étaient justifiés à 7,1% par une erreur de prescription (à savoir arrêt par le clinicien car patient étant hors cadre de l'AMM, car diabétique de type 1 ou ayant un DFG à l'initiation < 25 ml/min/1,73m²), 5,4% pour d'autres causes (crise de goutte, œdèmes des membres inférieurs, hypotension artérielle). Un cas d'acidocétose et un cas de perte de greffon ont mené à l'arrêt du traitement. Le reste des arrêts n'était pas justifié par les cliniciens.

Un cas d'amputation a été décrit, dont l'imputabilité ne semble pas liée aux iSGLT2, sur un mécanisme d'ostéo-arthrite infectieuse évolutive d'un rayon de la main.

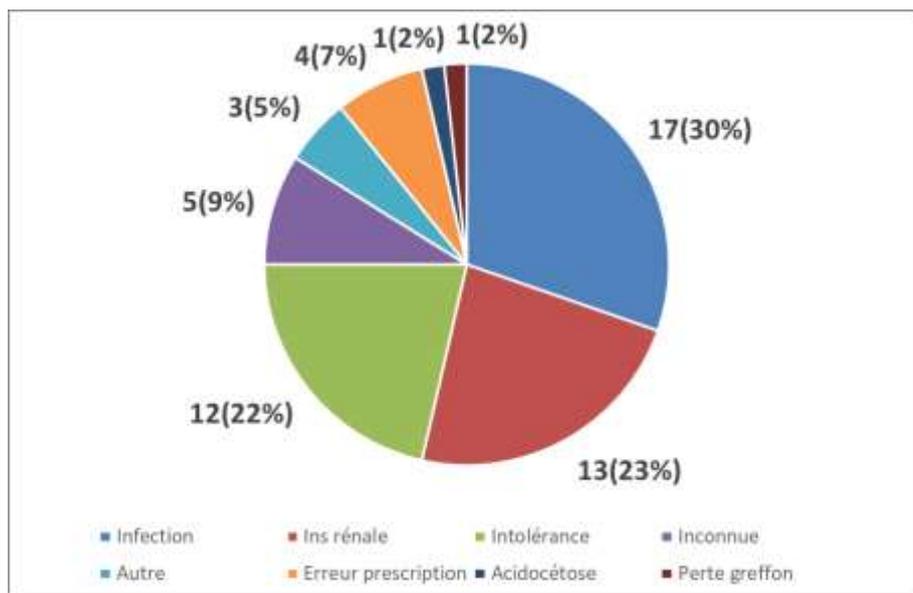


Figure 19 : Fréquences des causes d'arrêt des iSGLT2

3 – Etude des facteurs favorisant l'arrêt des iSGLT2

Nous n'avons pas mis en évidence de courbe d'apprentissage pour expliquer les arrêts précoces d'iSGLT2. En effet, le délai entre la première prescription des iSGLT2 dans le centre et le début de l'iSGLT2 chez les 56 patients avec arrêt de traitement n'était pas différent de celui des 291 restés sous traitement tout au long du suivi ($12,0 \pm 7,8$ mois vs. $12,8 \pm 8,0$ mois, $p=0,389$). Le résultat était comparable lorsque nous ne prenions en compte que les 326 patients dont la prescription des iSGLT2 avait été initiée après l'AMM ($6,7 \pm 4,6$ mois pour les 51 patients avec arrêts de traitement en comparaison à $6,8 \pm 4,8$ mois, $p = 0,922$). En considérant le rang de prescription dans le centre, nous n'avons donc pas constaté de réduction significative de la fréquence des arrêts d'iSGLT2 (Figures 20).

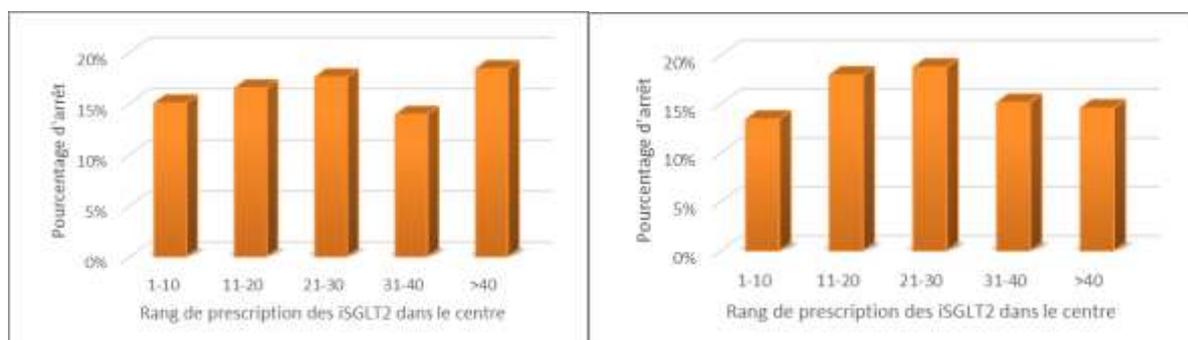


Figure 20 : pourcentage d'arrêt des iSGLT2 selon le rang de prescription dans le centre chez tous les patients (graphique à gauche, $n=347$) et ceux avec une prescription post AMM (graphique à droite, $n=326$)

Il n'y avait pas de différence significative dans les taux d'arrêts des iSGLT2 selon les centres (p=0,904).

Nous avons ensuite analysé différents paramètres pour déterminer s'ils étaient associés à l'arrêt des iSGLT2 (Table 3). Alors que l'âge, la créatininémie et le DFG estimé à l'introduction du traitement étaient associés au risque d'arrêt du traitement en analyse univariée, aucune association ne restait significative après ajustement.

	HR	IC (95%)	p	HR	IC (95%)	p
Délai post transplantation	0,999	0,996-1,002	0,666			
Diabète	1,143	0,646-2,022	0,646			
Age	1,025	1,001-1,049	0,038	1,015	0,991-1,039	0,233
Créatininémie	1,006	1,001-1,011	0,027	1,004	0,993-1,014	0,486
DFG	0,977	0,000-0,998	0,034	1,003	0,971-1,037	0,835
Blocage SRA	1,085	0,607-1,037	0,784			
PAS	1,002	0,989-1,016	0,736			

DFG : débit de filtration glomérulaire ; SRA : système rénine angiotensine ; PAS : pression artérielle systolique ; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance

Table 3 : analyse univariée (à gauche) et multivariée (à droite) des potentiels paramètres associés à l'arrêt de l'iSGLT2

III - Données du suivi

1 – L'évolution de la fonction rénale et de la protéinurie

Nous avons pu analyser 256 patients avec des valeurs de créatininémie à l'initiation des iSGLT2 et 3 mois après, ainsi que 184 patients avec des valeurs à 3 et 6 mois. Les données de créatininémie et de DFG estimé par deux formules sont rapportées dans la Table 4. La fonction rénale restait stable sous traitement.

La protéinurie n'a pu être étudiée que chez 154 patients avec des valeurs à l'initiation des iSGLT2 et 3 mois après, ainsi que chez 100 patients avec des valeurs à l'initiation puis à 3 et 6 mois du début du traitement. Alors que l'effet anti-protéinurique n'était pas mis en évidence chez l'ensemble des patients, une réduction significative de la protéinurie était observée à 3 mois avec une baisse de la médiane de 23% dans le groupe des patients avec une valeur initiale de protéinurie correspondant aux critères d'inclusion de DAPA-CKD (200 à 5 000 mg/g de créatininurie ou l'équivalent de 0,2 à 5 g/jour) (Table 5).

A 6 mois, la réduction de la protéinurie était maintenue. A noter que la diminution de la protéinurie était également significative lorsqu'étudiée chez les patients suivis de M0 à M3 avec une protéinurie initiale de > 200 mg/g ou /24h sans borne supérieure. Elle diminuait de 1028,9 [200 – 28193] à 812,5 [63,2 – 12846] ($p = 0,023$).

2 – L'évolution de la pression artérielle

Les pressions artérielles systolique et diastolique étaient significativement réduites après l'introduction de l'iSGLT2, sur les données de suivi à 3 mois et à 6 mois. La pression artérielle diastolique est réduite de 5 mmHg entre M0 et M3 soit une réduction significative statistiquement et cliniquement, et tendait à se stabiliser à M6 (Table 6). La pression artérielle diastolique est également réduite significativement de 2 à 3 mmHg entre M0 et M3, avec ici également une tendance à la stabilisation à M6.

3 – L'évolution du poids

Le poids des patients après initiation des iSGLT2 ne présentait pas de variation significative à 3 mois de l'introduction (82,3 kg [39 – 146] vs. 80,5 kg [39 – 143], $p = 0,660$). Cela correspondait à une perte moyenne de poids de $0,56 \pm 3,1$ kg. La diminution du poids était significativement plus importante chez les patients diabétiques en comparaison aux patients non diabétiques ($-0,88 \pm 3,2$ vs. $0,05 \pm 2,5$, $p=0,016$). Puisque le poids des patients diabétiques et non diabétiques était différent à l'initiation des iSGLT2 ($86,4 \pm 16,9$ kg vs. $75,9 \pm 18,1$ kg, $p=$), nous avons analysé la variation absolue du poids en fonction de l'IMC à l'initiation des iSGLT2. La variation de poids chez les patients avec un IMC < 25 kg/m², entre 25 et 29,9 kg/m² et ≥ 30 kg/m² n'était pas différente ($-0,3 \pm 1,9$ vs. $-0,5 \pm 3,6$ vs. $-0,8 \pm 3,2$ kg, $p=0,480$).

		Délai iSGLT2			P-Value		
		Initiation	3 mois	6 mois	Init vs M3	M3-M6	Init-M6
Cohorte Init-M3 (n=256)	Créatinine (µmol/l)	145 [60 - 311]	151 [56 - 396]	.	0,140	.	.
	DFG (MDRD)	43,1 [19,3 - 114,5]	42,4 [13,6 - 113,1]	.	0,145	.	.
	DFG (Raynaud <i>et al.</i>)	44,4 [21,6 - 92,12]	43,4 [16,4 - 88,8]	.	0,149	.	.
Cohorte Init-M3-M6 (n=184)	Créatinine (µmol/l)	143 [60 - 311]	147 [56 - 396]	148 [64 - 409]	0,367	0,772	0,237
	DFG (MDRD)	43,7 [19,3 - 114,5]	44,1 [14,2 - 113,1]	42,2 [13,8 - 111,1]	0,365	0,738	0,213
	DFG (Raynaud <i>et al.</i>)	44,8 [21,6 - 92,1]	45,0 [16,4 - 88,8]	43,3 [15,5 - 88,5]	0,372	0,703	0,210

DFG: Débit de Filtration Glomérulaire estimé; iSGLT2: inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose-2

Les valeurs ont été comparées par le test de Mann-Whitney.

Table 4 : Créatininémie et DFG estimé chez les patients traités par SGLT2

	Effectif	Délai iSGLT2			P-Value		
		Initiation	3 mois	6 mois	Init vs M3	M3-M6	Init-M6
Cohorte Init-M3							
Tous patients	154	767 [0 - 28193]	669 [0 - 12846]	.	0,117	.	.
PU: 200 à 5000 mg/g	120	979 [200 - 2968]	750 [63 - 11182]	.	0,029	.	.
Cohorte Init-M3-M6							
Tous patients	100	701 [0 - 12071]	467 [0 - 12846]	565 [0 - 9433]	0,700	0,749	0,476
PU: 200 à 5000 mg/g	77	900 [200 - 4966]	632 [63 - 4934]	639 [113 - 7039]	0,044	0,555	0,063

iSGLT2: inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose-2; PU : protéinurie

Les valeurs ont été comparées par le test de Mann-Whitney.

Table 5 : Créatininémie et DFG estimé chez les patients traités par SGLT

		Délai iSGLT2			P-Value		
		Initiation	3 mois	6 mois	Init vs M3	M3-M6	Init-M6
Cohorte Init-M3 (n=216)	PAS (mmHg)	143 [89 – 237]	138 [94 – 198]	.	0,001	.	.
	PAD (mmHg)	81 [44 – 116]	78 [51 – 114]	.	0,001	.	.
Cohorte Init-M3-M6 (n=180)	PAS (mmHg)	144 [89 – 237]	139 [100 – 198]	140 [102 – 192]	0,005	0,224	0,101
	PAD (mmHg)	80 [47 – 116]	78 [52 – 114]	78 [43 – 115]	0,021	0,942	0,021

PAS ou PAD : Pression artérielle systolique ou diastolique ; iSGLT2: inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose-2

Les valeurs ont été comparées par le test de Mann-Whitney.

Table 6 : évolution de la pression artérielle (en mmHg) dans le temps

4 – L'évolution de l'HbA1c chez les patients diabétiques

L'HbA1c après initiation des iSGLT2 ne présentait pas de variation significative à 3 mois ou plus de l'introduction chez les patients diabétiques ($7,49 \pm 1,69$ vs. $7,87 \pm 1,16$ à l'introduction, $p=0,263$). La variation de l'HbA1c chez les patients ayant une HbA1c initiale $<7\%$, entre 7 et 8% ou $\geq 8\%$ était significativement différente ($0,44 \pm 0,86$ vs. $0,053 \pm 0,79$ vs. $-1,33 \pm 2,2$, $p < 0,0001$). Seul le groupe des patients qui avait une HbA1c initiale $> 8\%$ présentait une variation significative de l'HbA1c entre l'initiation de l'iSGLT2 et le suivi à plus de 3 mois ($8,1 \pm 1,6\%$ vs. $9,4 \pm 1,6\%$, $p=0,002$).

DISCUSSION

Le bénéfice des iSGLT2 est largement démontré sur les plans cardiovasculaires, métaboliques et néphrologiques, et il apparaît clairement que ces traitements sont proposés en vie réelle dans le cadre de l'AMM aux patients transplantés rénaux, même si ces derniers n'étaient pas inclus dans les essais industriels. L'effectif conséquent de cette étude en fait une des plus grandes cohortes de patients transplantés rénaux traités par iSGLT2 à l'échelle mondiale, avec la particularité d'être très largement dominée par la dapagliflozine et de comprendre de nombreux patients non diabétiques.

1 – Données de sécurité

Les infections urinaires sont les infections les plus fréquentes en post-transplantation rénale et sont associées à un risque accru de rejet et de dégradation de la fonction rénale. Les pyélonéphrites du greffon sont significativement associées à une moins bonne survie du patient et du greffon (88,89). Les études chez les patients transplantés rénaux « tout-venant » objectivent selon les séries des prévalences de 7 à 80%, surtout en période précoce post-transplantation. Les données de la littérature sont très variables quant au surrisque d'infection urinaire sous iSGLT2. La prévalence des arrêts de traitement dus à des infections urinaires dans notre étude était assez proche (2%) de celui rapporté dans la cohorte multicentrique espagnole étudiant 339 patients transplantés rénaux diabétique (3%) (54). Dans cette étude, une ou plusieurs infections urinaires survenait chez 14% des patients au cours des 12 premiers mois de suivi alors que nous rapportions 6,8% d'infections urinaires pour un délai médian de suivi comparable. La grande différence entre les cohortes réside dans le statut exclusivement diabétique des patients qu'ils ont étudié, alors que notre étude comprenait 34,9% de patients non diabétiques, qui présentaient moins d'infection urinaire dans notre cohorte. Globalement les transplantés rénaux apparaissent plus à risque que les patients diabétiques non transplantés puisque l'incidence des infections urinaires « compliquées » chez ces patients varie entre 1,5 et 1,7 % (DECLARE-TIMI 58 et d'EMPAREG-Outcome) (5,17).

Nous avons recueilli peu d'effets indésirables à type de mycose génitale comparé à ce qui est décrit dans la littérature chez les patients non transplantés. Pour exemple, l'étude EMPAREG-Outcome rapportait 6,4% d'infections génitales sous empagliflozine vs. 1,8% sous placebo dans une population exclusivement diabétique. Nous avons rapporté 0,6% de patients avec au moins une mycose génitale, et la cohorte espagnole en rapportait 1,5% sur 12 mois de suivi. Il est probable que les cliniciens aient fait preuve d'une grande vigilance sur les consignes

d'hygiène données aux patients transplantés rénaux lors de l'introduction de l'iSGLT2, par crainte de cet effet indésirable. Il a en effet été montré qu'une information adaptée limitait le surrisque d'infection génitale liée aux iSGLT2 (90). Une exclusion des patients avec antécédent de mycose génitale a aussi pu être réalisée. Il pourrait également exister un biais de déclaration par les patients, dans le contexte d'un effet indésirable possiblement peu abordé par les cliniciens et pris en charge en médecine de ville.

Nous aurions pu craindre un nombre d'acidocétose plus important au vu des 6 patients diabétiques de type 1 inclus dans l'étude, hors AMM. Le traitement a été stoppé chez deux de ces patients du fait de leur statut de type 1. Aucune acidocétose euglycémique n'a été rapportée, et la seule acidocétose hyperglycémique était chez un patient diabétique de type 2.

Il est intéressant de noter la prévalence importante d'arrêts de traitement pour intolérance digestive dans notre étude (12,5% des arrêts), qui n'a pas été rapportée dans les études chez le patient non transplanté à notre connaissance. La forte prévalence des troubles digestifs chez les patients transplantés est bien établie et multifactorielle (91). La prévalence des arrêts pour diarrhées était moindre dans l'étude espagnole précitée (54).

2- Données d'efficacité

Les résultats de l'étude GREAT-ASTRE sont globalement comparables aux effets constatés dans les essais de haut niveau de preuve chez le patient non transplanté ayant une maladie rénale chronique, en termes de diminution de la pression artérielle et de réduction de la protéinurie. Nous avons montré une diminution significative de la pression artérielle systolique de l'ordre de 5 mmHg et diastolique de 2 à 3 mmHg. Sur une même durée de suivi, des résultats identiques étaient constatés dans l'étude des patients transplantés rénaux espagnols. Cette réduction de la pression artérielle avait tendance à se stabiliser à 12 mois de suivi dans leur étude (54). En comparaison, l'essai DECLARE-TIMI 58 montrait une réduction de la pression artérielle systolique de 2,7 mmHg (IC95% 2,4 à 3,0), et diastolique de 0,7 mm Hg (IC95% 0,6 à 0,9) sur une durée de suivi médiane plus longue de 4,2 ans (5). Pour mieux explorer l'intérêt des iSGLT2 sur l'hypertension artérielle en transplantation rénale, nous avons collaboré avec l'équipe de Reims à un recueil systématique des auto-mesures tensionnelles avant traitement puis à 3 et 6 mois (111 patients inclus dans cette étude). Une analyse spécifique de ces données associées à l'évaluation des traitements anti-hypertenseurs (classes et posologies) est en cours.

Notre étude étant en vie réelle calquée sur un suivi habituel trimestriel conforme aux recommandations de la HAS, nous n'avons pas étudié le « dip » de DFG qui survient dans premières semaines après l'introduction de l'iSGLT2 (92). Néanmoins ce paramètre a déjà été étudié chez les transplantés rénaux diabétiques dans une étude sud-coréenne. Ce travail montrait un « dip » du DFG chez 15,6% des patients de leur cohorte avec retour à la valeur de base puis une amélioration au décours. Les deux facteurs favorisants indépendants de ce dip étaient dans cette étude une tacrolémie résiduelle élevée et une initiation précoce post-transplantation (53). Nos résultats sont cohérents puisque nous avons montré que la fonction rénale des patients restant sous traitement était stable à 3 et 6 mois.

Nous avons montré dans notre étude un effet anti-protéïnurique des iSGLT2 chez le patient transplanté rénal, de façon comparable à la réduction observée dans la cohorte espagnole chez les 73 patients avec un rapport protéïnurie/créatininurie ≥ 300 mg/g. La protéïnurie est un facteur de risque indépendant de mortalité et de perte de greffon (40), ce qui laisse envisager des bénéfices cardiovasculaires et de néphroprotection chez ces patients. Des études comparatives seront nécessaires afin d'évaluer l'efficacité chez le patient transplanté rénal en terme d'évolution de la fonction rénale et d'événements cardiovasculaires, sur le plus long terme. Les perspectives de l'étude GREAT ASTRE comprennent la poursuite du recueil des événements et l'analyse de l'évolution des paramètres à plus long terme, et la possibilité d'une comparaison avec un groupe contrôle. Il serait également intéressant d'étudier l'effet anti-protéïnurique en fonction des différentes causes, telles que la glomérulopathie d'allogreffe qui est une lésion essentielle du rejet chronique médié par anticorps, et les récurrences de maladie initiale. A noter que l'albuminurie est très peu mesurée en pratique clinique en transplantation rénale puisqu'une valeur d'albuminurie n'était disponible que chez 12% des patients à l'initiation des iSGLT2 dans notre cohorte.

Enfin, l'impact des iSGLT2 chez les patients transplantés rénaux ouvre des perspectives intéressantes de recherche fondamentale. Il a été souligné le bénéfice tout particulier du traitement en situation d'ischémie-reperfusion, situation fréquente en transplantation. Des études sont en cours afin d'améliorer la compréhension des mécanismes en jeu, à la fois sur les voies de l'inflammation et sur les voies de l'hypoxie.

CONCLUSION

Les iSGLT2 sont prescrits en France chez les patients transplantés rénaux, qu'ils soient diabétiques ou non, dans le cadre de l'AMM. Aucune alerte sérieuse n'est rapportée, même si les iSGLT2 sont plus souvent arrêtés que chez les patients non transplantés, le plus souvent dans les 6 premiers mois. Les premiers résultats de réduction de la pression artérielle et de la protéinurie doivent encourager la poursuite de l'utilisation des iSGLT2 en transplantation rénale, tout en évaluant à long terme les critères de jugement solides cardiovasculaire et de fonction rénale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. EMA. European Medicines Agency recommends authorisation of novel treatment for type-2 diabetes [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-authorisation-novel-treatment-type-2-diabetes>
2. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. NOR : SSAS2006996A. Sect. Texte n° 20, 0079 avr 1, 2020. Disponible sur: ELI : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2020/3/24/SSAS2006996A/jo/texte>
3. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [Internet]. 2008. Disponible sur: <https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic>
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 nov 2015;373(22):2117-28.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 janv 2019;380(4):347-57.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 juin 2019;380(24):2295-306.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 nov 2019;381(21):1995-2008.
8. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 8 oct 2020;383(15):1413-24.
9. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 14 avr 2020;323(14):1353-68.
10. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 22 sept 2022;387(12):1089-98.
11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 14 oct 2021;385(16):1451-61.
12. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. nov 2021;27(11):1954-60.
13. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 1 déc 2022;45(12):3075-90.

14. Authors/Task Force Members:, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* janv 2022;24(1):4-131.
15. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 3 mai 2022;145(18):e876-94.
16. Bayés-Genís A, Aimo A, Metra M, Anker S, Seferovic P, Rapezzi C, et al. Head-to-head comparison between recommendations by the ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure guidelines. *Eur J Heart Fail.* juin 2022;24(6):916-26.
17. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28 juill 2016;375(4):323-34.
18. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 1 févr 2020;35(2):274-82.
19. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 8 oct 2020;383(15):1436-46.
20. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 12 janv 2023;388(2):117-27.
21. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* juill 2018;94(1):26-39.
22. Zhang Y, Lin X, Chu Y, Chen X, Du H, Zhang H, et al. Dapagliflozin: a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrotic remodeling by regulating TGFβ1/Smad signaling. *Cardiovasc Diabetol.* 11 juin 2021;20(1):121.
23. Nakatsukasa T, Ishizu T, Ouchi M, Murakoshi N, Sato K, Yamamoto M, et al. Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors Improve Renal Congestion and Left Ventricular Fibrosis in Rats With Hypertensive Heart Failure. *Circ J.* 10 août 2022;
24. Yang Z, Li T, Xian J, Chen J, Huang Y, Zhang Q, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin attenuates cardiac fibrosis and inflammation by reverting the HIF-2α signaling pathway in arrhythmogenic cardiomyopathy. *FASEB J.* juill 2022;36(7):e22410.
25. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 6 sept 2016;134(10):752-72.
26. Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, Bakris GL, Brosius FC, Kolkhof P, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney International.* 1 août 2022;102(2):248-60.

27. Packer M. Role of Impaired Nutrient and Oxygen Deprivation Signaling and Deficient Autophagic Flux in Diabetic CKD Development: Implications for Understanding the Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2-Inhibitors. *JASN*. 1 mai 2020;31(5):907-19.
28. Chang YK, Choi H, Jeong JY, Na KR, Lee KW, Lim BJ, et al. Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitor, Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158810.
29. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 7 nov 2007;298(17):2038-47.
30. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. oct 2011;11(10):2093-109.
31. Rapport annuel 2018 du registre REIN (Réseau Epidemiologie et Information en Néphrologie). 2018.
32. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol*. 2018;48(6):472-81.
33. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant. *J Am Soc Nephrol*. déc 2020;31(12):2887-99.
34. Hart A, Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Skeans MA, Prentice M, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. févr 2021;21 Suppl 2:21-137.
35. Roland M, Gatault P, Doute C, Büchler M, Al-Najjar A, Barbet C, et al. Immunosuppressive medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transpl Int*. juin 2008;21(6):523-30.
36. Roland M, Gatault P, Al-Najjar A, Doute C, Barbet C, Chatelet V, et al. Early pulse pressure and low-grade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant*. août 2008;8(8):1719-28.
37. Lim WH, Wong G, Pilmore HL, McDonald SP, Chadban SJ. Long-term outcomes of kidney transplantation in people with type 2 diabetes: a population cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. janv 2017;5(1):26-33.
38. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. juill 2021;100(1):215-24.
39. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. févr 2012;12(2):388-99.
40. Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis*. déc 2009;54(6):1131-44.
41. Tsampalieros A, Knoll GA. Evaluation and Management of Proteinuria After Kidney Transplantation. *Transplantation*. oct 2015;99(10):2049-60.

42. Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière JF, et al. Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant.* mars 2007;7(3):618-25.
43. kong jin, Joon J, Chul Y, Eun W, Hyuk K, Sung Hyun S. SP770SODIUM/GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF DIABETES IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1 juin 2019;34(Supplement_1):gfz103.SP770.
44. Song CC, Brown A, Winstead R, Yakubu I, Demehin M, Kumar D, et al. Early initiation of sodium-glucose linked transporter inhibitors (SGLT-2i) and associated metabolic and electrolyte outcomes in diabetic kidney transplant recipients. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism.* 2021;4(2):e00185.
45. Lemke A, Brokmeier HM, Leung SB, Mara KC, Mour GK, Wadei HM, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for treatment of diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin Transplant.* août 2022;36(8):e14718.
46. Rajasekeran H, Kim SJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattral M, Cherney DZI, et al. Use of Canagliflozin in Kidney Transplant Recipients for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Case Series. *Diabetes Care.* juill 2017;40(7):e75-6.
47. Attallah N, Yassine L. Use of Empagliflozin in Recipients of Kidney Transplant: A Report of 8 Cases. *Transplant Proc.* déc 2019;51(10):3275-80.
48. Mahling M, Schork A, Nadalin S, Fritsche A, Heyne N, Guthoff M. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibition in Kidney Transplant Recipients with Diabetes Mellitus. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):984-92.
49. Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, Ristl R, Kopecky C, Tura A, et al. Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: A prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. *Am J Transplant.* mars 2019;19(3):907-19.
50. Shah M, Virani Z, Rajput P, Shah B. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Kidney Transplant Patients. *Indian J Nephrol.* août 2019;29(4):278-81.
51. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, Rajakumar L, Robertsen I, Brox J, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* juin 2019;42(6):1067-74.
52. Hisadome Y, Mei T, Noguchi H, Ohkuma T, Sato Y, Kaku K, et al. Safety and Efficacy of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Kidney Transplant Recipients With Pretransplant Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective, Single-center, Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis of 85 Transplant Patients. *Transplant Direct.* nov 2021;7(11):e772.
53. Lim JH, Kwon S, Jeon Y, Kim YH, Kwon H, Kim YS, et al. The Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 30 juin 2022;
54. Sánchez Fructuoso AI, Bedia Raba A, Banegas Deras E, Vigara Sánchez LA, Valero San Cecilio R, Franco Esteve A, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy in kidney transplant patients with type 2 or post-transplant diabetes: an observational multicentre study. *Clin Kidney J.* juin 2023;16(6):1022-34.
55. University Health Network, Toronto. Efficacy, Mechanisms and Safety of SGLT2 Inhibitors in Kidney Transplant Recipients: The INFINITI Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 mai [cité 2

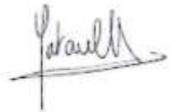
- juin 2023]. Report No.: NCT04965935. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04965935>
56. Duke University. CardioRenal Effects of SGLT2 Inhibition in Kidney Transplant Recipients [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 févr [cité 2 juin 2023]. Report No.: NCT04906213. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04906213>
 57. University of Sao Paulo General Hospital. EFFECT OF ADDING DAPAGLIFLOZIN TO ALLOGRAFT DYSFUNCTION OF RENAL TRANSPLANTED PATIENTS: A Prospective, Randomized, Single-blinded, Placebo- Controlled Study. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 févr [cité 2 juin 2023]. Report No.: NCT04743453. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04743453>
 58. Lin DSH, Lee JK, Chen WJ. Clinical Adverse Events Associated with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis Involving 10 Randomized Clinical Trials and 71 553 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 16 juin 2021;106(7):2133-45.
 59. Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(2):14791641211011016.
 60. Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and Management of Genital Mycotic Infections in the Setting of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Ann Pharmacother*. 1 avr 2021;55(4):543-8.
 61. Njomnang Soh P, Vidal F, Huyghe E, Gourdy P, Halimi JM, Bouhanick B. Urinary and genital infections in patients with diabetes: How to diagnose and how to treat. *Diabetes Metab*. févr 2016;42(1):16-24.
 62. Research C for DE and. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. FDA [Internet]. 2 sept 2019 [cité 21 juin 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sglt2-inhibitors-diabetes>
 63. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 17 août 2017;377(7):644-57.
 64. Silverii GA, Dicembrini I, Monami M, Mannucci E. Fournier's gangrene and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(2):272-5.
 65. Perlman A, Heyman SN, Matok I, Stokar J, Muszkat M, Szalat A. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: Analysis of the FDA adverse event report system database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. déc 2017;27(12):1108-13.
 66. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. nov 2019;7(11):845-54.
 67. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. déc 2019;16(12):e1002983.
 68. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 1 févr 2019;9(1):e022577.

69. Cahn A, Melzer-Cohen C, Pollack R, Chodick G, Shalev V. Acute renal outcomes with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Real-world data analysis. *Diabetes Obes Metab.* févr 2019;21(2):340-8.
70. Rampersad C, Kraut E, Whitlock RH, Komenda P, Woo V, Rigatto C, et al. Acute Kidney Injury Events in Patients With Type 2 Diabetes Using SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* oct 2020;76(4):471-479.
71. Iskander C, Cherney DZ, Clemens KK, Dixon SN, Harel Z, Jeyakumar N, et al. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of acute kidney injury in older adults with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ.* 6 avr 2020;192(14):E351-60.
72. Zhuo M, Paik JM, Wexler DJ, Bonventre JV, Kim SC, Patorno E. SGLT2 Inhibitors and the Risk of Acute Kidney Injury in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Am J Kidney Dis.* juin 2022;79(6):858-867.
73. Zhang Y, Nakano D, Guan Y, Hitomi H, Uemura A, Masaki T, et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int.* sept 2018;94(3):524-35.
74. Ito M, Tanaka T. The Anticipated Renoprotective Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Intern Med.* 1 août 2018;57(15):2105-14.
75. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2018;20(8):1988-93.
76. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. *Circulation.* 10 mai 2022;145(19):1460-70.
77. Zhang J, Huan Y, Leibensperger M, Seo B, Song Y. Comparative Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Serum Electrolyte Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney360.* 31 mars 2022;3(3):477-87.
78. Toto RD, Goldenberg R, Chertow GM, Cain V, Stefánsson BV, Sjöström CD, et al. Correction of hypomagnesemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis of 10 randomized, placebo-controlled trials. *J Diabetes Complications.* oct 2019;33(10):107402.
79. Ray EC. Evolving understanding of cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors: focus on renal protection, myocardial effects, uric acid, and magnesium balance. *Curr Opin Pharmacol.* oct 2020;54:11-7.
80. Yee J. Magnesium: An Important Orphan. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 1 mai 2018;25(3):217-21.
81. Kieboom BCT, Niemeijer MN, Leening MJG, van den Berg ME, Franco OH, Deckers JW, et al. Serum Magnesium and the Risk of Death From Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc.* 22 janv 2016;5(1):e002707.
82. Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell'Aniello S, Shah BR, Ronksley PE, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis: A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med.* 15 sept 2020;173(6):417-25.

83. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care*. déc 2018;41(12):2552-9.
84. Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *CJASN*. 1 août 2021;16(8):1284-91.
85. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy*. févr 2017;37(2):187-94.
86. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 9 janv 2021;22(2):623.
87. Raynaud M, Al-Awadhi S, Juric I, Divard G, Lombardi Y, Basic-Jukic N, et al. Race-free estimated glomerular filtration rate equation in kidney transplant recipients: development and validation study. *BMJ*. 31 mai 2023;381:e073654.
88. Fiorentino M, Pesce F, Schena A, Simone S, Castellano G, Gesualdo L. Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *J Nephrol*. oct 2019;32(5):751-61.
89. Papisotiriou M, Savvidaki E, Kalliakmani P, Papachristou E, Marangos M, Fokaefs E, et al. Predisposing factors to the development of urinary tract infections in renal transplant recipients and the impact on the long-term graft function. *Ren Fail*. 2011;33(4):405-10.
90. Thong KY, Yadagiri M, Barnes DJ, Morris DS, Chowdhury TA, Chuah LL, et al. Clinical risk factors predicting genital fungal infections with sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The ABCD nationwide dapagliflozin audit. *Primary Care Diabetes*. 1 févr 2018;12(1):45-50.
91. Gioco R, Corona D, Ekser B, Puzzo L, Inserra G, Pinto F, et al. Gastrointestinal complications after kidney transplantation. *World J Gastroenterol*. 14 oct 2020;26(38):5797-811.
92. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1525740/fr/suivi-ambulatoire-de-l-adulte-transplante-renal-au-dela-de-3-mois-apres-transplantation

Vu, le Directeur de Thèse,

Pr Philippe GATAULT, 3 mai 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Gatault', with a horizontal line extending to the right from the end of the signature.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

RÉSUMÉ

Introduction.

Les inhibiteurs de SGLT2 (iSGLT2) diminuent la mortalité toute cause et cardiovasculaire et ralentissent la progression de la maladie rénale chronique chez les patients présentant une albuminurie. L'AMM permet de les proposer aux patients transplantés rénaux (TR), bien qu'ils n'étaient pas inclus dans les grands essais randomisés (DAPA-CKD, CREDENCE, EMPA-KIDNEY). GREAT-ASTRE est une étude observationnelle multicentrique en vie réelle des TR traités par iSGLT2.

Méthode.

Nous avons recueilli les données de tous les TR suivis dans les 13 centres de transplantation rénale qui collectent des données sur la base ASTRE, avec des visites à l'initiation des iSGLT2, puis à 3 et 6 mois (M0, M3, M6). L'objectif était d'identifier tous les TR recevant un iSGLT2 pour décrire le profil de prescription, les données de sécurité, et l'évolution de la fonction rénale, de la protéinurie et de la pression artérielle.

Résultats.

Les iSGLT2 ont été prescrits à 347 patients TR (suivi 12,0 [0,1-44,8] mois). Parmi eux, 226 (34,9%) n'étaient pas diabétiques. 70,6% avaient un IEC et/ou un ARA2. Les iSGLT2 étaient prescrits après la première année dans 87,3% des cas avec un délai médian post-transplantation de 6,7 années. L'incidence cumulée des arrêts à 12 mois était de 16,2%, les principales causes d'arrêt étant les insuffisances rénales aiguës, les intolérances digestives et les causes infectieuses. La PAS diminuait de 5 mmHg et la PAD de 2 mmHg. La protéinurie diminuait significativement. Le DFG restait stable à M3 et M6.

Conclusions.

Les iSGLT2 sont prescrits en France chez les TR, qu'ils soient diabétiques ou non, dans le cadre de l'AMM. Aucune alerte sérieuse n'est rapportée, même si les iSGLT2 sont plus souvent arrêtés que chez les patients non transplantés, le plus souvent dans les 6 premiers mois. Les premiers résultats de réduction de la pression artérielle et de la protéinurie doivent encourager la poursuite de l'utilisation des iSGLT2 en transplantation rénale tout en évaluant à long terme les critères de jugement solides cardiovasculaire et de fonction rénale.

MAIGRET Lucie

Nombre de pages : 62 – tableaux : 6 – figures : 20

Résumé :

Introduction.

Les inhibiteurs de SGLT2 (iSGLT2) diminuent la mortalité toute cause et cardiovasculaire et ralentissent la progression de la maladie rénale chronique chez les patients présentant une albuminurie. L'AMM permet de les proposer aux patients transplantés rénaux (TR), bien qu'ils n'étaient pas inclus dans les grands essais randomisés (DAPA-CKD, CREDENCE, EMPA-KIDNEY). GREAT-ASTRE est une étude observationnelle multicentrique en vie réelle des TR traités par iSGLT2.

Méthode.

Nous avons recueilli les données de tous les TR suivis dans les 13 centres de transplantation rénale qui collectent des données sur la base ASTRE, avec des visites à l'initiation des iSGLT2, puis à 3 et 6 mois (M0, M3, M6). L'objectif était d'identifier tous les TR recevant un iSGLT2 pour décrire le profil de prescription, les données de sécurité, et l'évolution de la fonction rénale, de la protéinurie et de la pression artérielle.

Résultats.

Les iSGLT2 ont été prescrits à 347 patients TR (suivi 12,0 [0,1-44,8] mois). Parmi eux, 226 (34,9%) n'étaient pas diabétiques. 70,6% avaient un IEC et/ou un ARA2. Les iSGLT2 étaient prescrits après la première année dans 87,3% des cas avec un délai médian post-transplantation de 6,7 années. L'incidence cumulée des arrêts à 12 mois était de 16,2%, les principales causes d'arrêt étant les insuffisances rénales aiguës, les intolérances digestives et les causes infectieuses. La PAS diminuait de 5 mmHg et la PAD de 2 mmHg. La protéinurie diminuait significativement. Le DFG restait stable à M3 et M6.

Conclusions.

Les iSGLT2 sont prescrits en France chez les TR, qu'ils soient diabétiques ou non, dans le cadre de l'AMM. Aucune alerte sérieuse n'est rapportée, même si les iSGLT2 sont plus souvent arrêtés que chez les patients non transplantés, le plus souvent dans les 6 premiers mois. Les premiers résultats de réduction de la pression artérielle et de la protéinurie doivent encourager la poursuite de l'utilisation des iSGLT2 en transplantation rénale tout en évaluant à long terme les critères de jugement solides cardiovasculaire et de fonction rénale.

Mots clés : *transplantation rénale, inhibiteurs du SGLT2, étude observationnelle*

Jury :

Président du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI
 Directeur de thèse : Professeur Philippe GATAULT
 Membres du Jury : Professeur Denis ANGOULVANT
 Docteur Elise MONGEOIS

Date de soutenance : 29/06/2023