

# Et ailleurs ...?

Antoine de Torrenté

## Empagliflozine (Jardiance®): finalement bon pour le rein?

### La question

La néphropathie diabétique se développe chez environ 35% des patients avec un diabète 2. L'utilisation d'un bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone ou un contrôle strict des valeurs glycémiques ont probablement un effet bénéfique limité sur cette complication redoutée qui peut conduire à l'insuffisance rénale terminale. Les inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose (inhibiteurs du canal SGLT-2) font partie des nouvelles armes antidiabétiques avec les gliptines et les glutides. Les inhibiteurs SGLT-2, dont fait partie l'empagliflozine, conduisent à une perte de poids et à un meilleur contrôle glycémique mais leur sécurité quant à la fonction rénale reste controversée. Quel est l'effet de l'empagliflozine sur les complications microvasculaires, en particulier l'initiation et la progression de la néphropathie diabétique?

### La méthode

Cette étude examine les issues secondaires de l'étude EMPA-REG-OUTCOME dont l'issue primaire déjà publiée, était l'effet de l'empagliflozine sur les événements cardiovasculaires.

Les patients concernés ont un diabète de type 2, une maladie cardiovasculaire avérée et un débit de filtration glomérulaire estimé  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ils ont été randomisés pour recevoir 10 ou 25 mg d'empagliflozine/j ou un placebo. L'issue microvasculaire rénale était le début de la néphropathie marquée par un rapport albuminurie/créatininurie mg/g  $>30$ , ou la péjoration de la néphropathie définie comme une albuminurie  $>300$  mg par g de créatinine, un doublement de la créatinine sérique accompagnée par un débit de filtration glomérulaire  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, une mise en dialyse ou un décès de cause rénale. La durée médiane de l'étude était de 2,6 ans.

### Les résultats

Les patients ont été stratifiés en 2 groupes: (1.) Débit de filtration glomérulaire  $<59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 607 ont reçu un placebo, 1212 l'empagliflozine. (2.) Débit de filtration glomérulaire  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 1726 ont reçu le placebo et 3473 l'empagliflozine. Le début de la néphropathie ou la péjoration de celle-ci est survenu chez 12,7% des patients sous empagliflozine et 18,8% des patients sous placebo, RR 0,61 p  $<0,001$ . La diminution relative du risque de doublement de la créatinine était de 44% (1,5% du groupe empagliflozine contre 2,6% du groupe placebo).

## Augmentation du risque de transmission mère-enfant de l'hépatite C

Aux USA (et probablement ailleurs) la possible transmission du HCV est en augmentation. En effet la détection du virus a augmenté de 22% entre 2011 et 2014 chez les femmes en âge de procréer et le % des enfants dont la mère est HCV+ a augmenté de 68%. Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recommande de tester les enfants dont les mères sont porteuses du virus. Pour le moment il n'existe pas de méthode recommandée pour prévenir la transmission mère-enfant.

Koneru A, et al. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:705-10.

doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6528a2>

## Déchirure méniscale: chirurgie ou exercice?

140 patients avec une déchirure méniscale médiane et sans arthrose du genou ont été randomisés pour subir une ménisectomie partielle ou entrer dans un programme de

renforcement musculaire pendant 12 semaines. A deux ans pas de différence entre les groupes pour la douleur, la fonction et la qualité de vie avec en gros 80% d'amélioration dans les deux groupes. On constate même un résultat meilleur du hop test de 6 minutes dans le groupe renforcement. Un éditeur parle, pour ces résultats, du dernier clou enfoncé dans le cercueil de la chirurgie pour ce type de lésions...

Kise NJ, et al. *BMJ* 2016;354:i3740.

doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3740>.

## FDA: nouvelle mise en garde concernant les fluoroquinolones

La FDA a mis à jour ses recommandations sur l'usage des fluoroquinolones au vu des nombreux effets secondaires: tendinites, ruptures tendineuses, neuropathies périphériques, psychoses. Selon la FDA ces molécules ne devraient pas être employées pour les infections urinaires simples, les bronchites et les sinusites sauf s'il n'y a pas d'autres alternatives.

## Problèmes et commentaires

L'effet bénéfique sur le rein de l'empagliflozine semble bien se confirmer, mieux que l'effet bénéfique sur les événements cardiovasculaires dans l'autre partie de l'étude (résumée dans Forum il y a quelques semaines). Les chiffres peuvent sembler assez modestes mais vu le nombre immense de diabétiques actuels et à venir la nouvelle est bonne à prendre. Le mécanisme d'action de l'empagliflozine pourrait résulter d'une baisse de la pression capillaire glomérulaire du au mécanisme de feed-back tubulo-glomérulaire. Cette baisse diminue l'hyperfiltration glomérulaire délétère fréquemment rencontrée chez les diabétiques. Comme dans d'autres études sur les SGLT-2 les infections génitales sont fréquentes et des cas de sepsis urinaires sont survenus plus fréquemment dans le groupe empagliflozine. A noter aussi dans les effets secondaires des SGLT-2 des cas d'acidocétose (en particulier chez les diabétiques de type 1, voir plus bas). Si l'empagliflozine n'est pas l'arme absolue on doit considérer son utilité chez les diabétiques avec une maladie cardiovasculaire avérée (dans cette étude ~80% des patients avaient une coronaropathie), ou chez des patients difficilement contrôlables par d'autres médicaments.

Wanner C, et al. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.

Ces recommandations de prudence ont entraîné des remarques négatives véhémentes de praticiens qui emploient des quinolones depuis des années sans avoir vu d'effet secondaires. Mais prudence tout de même...

Fairchild DG, et al. *FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program*.

Posted 07/26/2016.

## Diabète de type 1 et canagliflozine (Invokana®)

Chez 350 patients souffrant d'un diabète de type 1 l'usage de canagliflozine (inhibiteur de la réabsorption tubulaire du glucose) 6% ont présenté une acidocétose contre 0% pour les patients sous placebo. La canagliflozine (et les autres inhibiteurs SGLT-2) augmente la production des corps cétoniques par le foie. Le diagnostic est rendu difficile car il n'y a pas toujours d'hyperglycémie sévère associée. Donc attention aux autres signes: nausées, vomissements, douleurs abdominales...

Peters AL, et al. *Diabetes Care*. 2016;39(4):532-8.