

Médicaments antidiabétiques (gliflozines, agonistes GLP-1, co-agonistes GIP-GLP-1) et néphroprotection : ce qui sous-tend les recommandations 2025 de l'Association Américaine du Diabète

Martin Buysschaert¹, Vanessa Preumont², Nathalie Demoulin³, Benoît Buysschaert⁴

Antidiabetic drugs (gliflozins, GLP-1 agonists, GIP-GLP-1 co-agonists) and nephroprotection: what underlies the 2025 American Diabetes Association guidelines

Diabetic nephropathy is the leading cause of end stage renal disease. Its conventional prevention is based on glycemic and blood pressure optimization, including the use of renin-angiotensin axis blockers.

Recent trials have demonstrated a nephroprotective effect of new classes of antihyperglycemic agents, in particular gliflozins, GLP-1 agonists and, on basis of preliminary data, tirzepatide, in addition to their established antihyperglycemic and cardiovascular effects.

Therapeutic guidelines emerging from the American Diabetes Association (ADA) in 2025 are based upon these observations and results.

The aim of this article is to review the current strategy of renal complication in patients with type 2 diabetes focused on these new treatments.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, nephropathy, gliflozins, GLP-1 agonists, tirzepatide

La néphropathie est une complication redoutable du diabète sucré. Les essais cliniques récents ont mis en évidence que de nouvelles classes de médicaments, les gliflozines, les agonistes du GLP-1 et (de manière préliminaire) le tirzépate avaient en commun chez le diabétique de type 2 un effet potentiel de néphroprotection en termes de fonction rénale et/ou albuminurie.

L'ensemble des résultats de la littérature sous-tend ainsi très rationnellement les recommandations thérapeutiques publiées par les sociétés savantes, en particulier, en 2025, par l'Association Américaine du Diabète pour les patients diabétiques de type 2 avec néphropathie.

Le but de cet article est de proposer un cadastre de ces données qui doivent conduire le clinicien à une stratégie thérapeutique innovante en présence d'une néphropathie chez le diabétique de type 2.

What does this article bring up for us?

Conventionally, the therapeutic approach of diabetic nephropathy relies, alongside lifestyle measures, on glycemic and blood pressure optimization, with an emphasis on blockers of the renin-angiotensin axis.

A number of studies have recently highlighted the renal protective effect of new drug classes. They include gliflozins and GLP-1 agonists, and more recently, on the basis of preliminary data, tirzepatide. The aim of this article is to discuss the therapeutic algorithms recommended by the ADA in 2025 in the field of diabetic nephropathy.

Que nous apporte cet article ?

L'approche thérapeutique de la néphropathie chez le diabétique repose conventionnellement, à côté de mesures hygiéno-diététiques, sur l'optimisation glycémique et tensionnelle, avec une place privilégiée pour les bloqueurs de l'axe rénine-angiotensine.

Plusieurs essais ont récemment mis en évidence un effet de néphroprotection de certaines classes de médicaments. C'est le cas des gliflozines et des agonistes du GLP-1 et plus récemment, sur base de données préliminaires, du tirzépate. L'article a pour objectif de mentionner et légitimer les algorithmes thérapeutiques proposés par les sociétés savantes en 2025 sur base de ces résultats.

ABBREVIATIONS

AMPLITUDE-O Trial:	Effect of Efglenatide on Cardiovascular Outcomes
CANVAS:	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CREDENCE:	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation
DAPA-CKD:	DAPAgliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease
DECLARE-TIMI 58:	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58
EMPA-KIDNEY:	Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin
EMPA-REG OUTCOME:	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
FLOW:	Evaluate Renal Function With Semaglutide Once Weekly
NHANES III:	US Third National Health and Nutrition Examination Survey
REWIND:	Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes
VERTIS CV:	Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes
PIONEER 6:	Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6
SUSTAIN-6:	Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes
LEADER:	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results

La néphropathie est une complication redoutable et redoutée du diabète sucré. Par sa fréquence, par sa gravité et sa morbi-mortalité. Elle est observée chez près de 50% des patients diabétiques de type 2 (et un tiers des diabétiques de type 1). En pratique, environ 20% des adultes diabétiques de type 2 développeront une néphropathie caractérisée par une filtration glomérulaire inférieure à 60 ml/min/1.73m² et 30 à 50% une albuminurie pathologique (1). Cette complication, pourtant encore trop souvent sous-diagnostiquée (2), est associée entre autres à une augmentation de la mortalité globale et des décès cardiovasculaires (3) comme aussi illustré par NHANES III qui rapporte des incidences cumulées de mortalité, toutes causes confondues, et de décès cardiovasculaires augmentées chez les diabétiques avec néphropathie (31.1% et 19,6%, respectivement) au cours d'un suivi de 10 ans par rapport à ceux indemnes de pathologie rénale (11.5% et 6.7%) (4). Dans ce contexte, il est licite de considérer que toute stratégie qui permettrait de ralentir l'évolution de ces lésions rénales – ou, mieux, de les prévenir – devrait occuper d'emblée, une place privilégiée dans l'algorithme thérapeutique, aux côtés de l'optimisation glycémique et de la normalisation tensionnelle (5). Ce furent hier les médicaments bloquants l'axe rénine-angiotensine (6). Ce sont aujourd'hui les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2 i ou gliflozines) ainsi que les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1 RA). Plusieurs études scientifiques d'excellence ont suggéré, puis confirmé que ces (nouvelles) classes médicamenteuses étaient associées chez les diabétiques de type 2 à une néphroprotection, comme nous l'avons d'ailleurs déjà rapporté dès 2020 (7). Le co-agoniste GIP (agoniste des récepteurs du GIP [glucose – dépendent

insulinotropic polypeptide]) – GLP-1 RA a également fait l'objet, dans ce champ, de quelques études préliminaires.

Le but de cet article est de proposer, dans cet esprit, à travers le prisme du diabétologue et du néphrologue, un état des lieux concernant cette néphroprotection – et ses conséquences cliniques – basé sur les recommandations 2025 des sociétés savantes américaines (ADA) et européennes (EASD) de diabétologie.

LES GLIFLOZINES

ACTE 1 (2016-2020)

Comme l'indique une méta-analyse publiée dans le Lancet en 2022, quatre grands essais cliniques incluant des diabétiques de type 2 à (très) haut risque cardiovasculaire, mais majoritairement indemnes de néphropathie (sur base de la filtration glomérulaire [GFR] et de l'albuminurie moyennes), ont rapporté « en pionnier » l'effet des gliflozines sur la fonction rénale (8). L'étude *princeps* EMPA-REG OUTCOME, qui avait inclus 75% de participants dont la GFR était > 60 ml/min/1.73m², démontrait, sous empagliflozine vs. placebo, une réduction de 39% d'un critère composite rénal (progression vers une macroalbuminurie, doublement de la créatinine, initiation d'une dialyse, greffe rénale ou décès d'origine rénale), au terme d'un suivi de quatre années (9).

Les études CANVAS et DECLARE-TIMI 58 ont montré des résultats très comparables avec une réduction de ce risque rénal de 40 et de 47% respectivement sous canagliflozine et dapagliflozine vs placebo (10,11). C'était aussi le cas de VERTIS CV qui avait objectivé une réduction de 19% sous

ertuglifozine vs placebo (12). Ces premiers essais historiques indiquaient donc déjà sans équivoque un bénéfice rénal potentiel des gliflozines chez des patients diabétiques de type 2.

ACTE 2 (2020-2024)

Inclusion

Trois principaux essais [CREDENCE, DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY] évaluent et rapportent l'évolution de la maladie rénale sous gliflozines (vs placebo) chez des sujets diabétiques de type 2 avec néphropathie préexistante (déjà traitée conventionnellement, entre autres par bloqueurs de l'axe rénine-angiotensine) (13-16). Le Tableau 1 indique

les principales caractéristiques cliniques. La majorité des participants présente une néphropathie de stade 3 (G3a et G3b) (GFR >30ml/min/1.73m²) avec macroalbuminurie (A3) (>300mg/g). EMPA-KIDNEY inclut deux groupes de participants, l'un avec une eGFR de 20 à 45 ml/min/1.73m², quelle que soit l'albuminurie et l'autre avec une filtration glomérulaire de 45 à 90 ml/min/1.73m² et un rapport albuminurie/ créatininurie (RAC) > 200mg/g. Cette « dichotomie » méthodologique aboutit à l'inclusion de 20.1 et 28.1% de patients respectivement normo-(<30mg/g) ou microalbuminuriques (30-300 mg/g) ainsi que de 34.2% de sujets avec néphropathie de stade 4 (16). Par delà, en termes de GFR, la sévérité croissante de la maladie rénale évolue dans les trois études « chronologiquement », comme illustré dans le Tableau 1.

TABLEAU 1. SYNOPSIS DES TROIS ÉTUDES PRINCIPALES GLIFLOZINES CHEZ LES DIABÉTIQUES AVEC NÉPHROPATHIE

	CREDENCE (2019)	DAPA-CKD (2020)	EMPA-KIDNEY (2023)
N	4401	4304	6609
durée étude (années) [°]	3,6	2,4	2,1
% diabétiques inclus	100	68	46
critères inclusion GFR*/RAC #	30-90 / 300-5000	25-75 / >200	20-45 ou 45-90 / >200
GFR* (moyenne ± 1 DS)	56 ±18	44 ±13	36 ±13
RAC# (μ/M)§ [°]	927 (M+)	949 (M+)	329 (μ+/M+)
réduction « objectif primaire »**	0,70 [0,59-0,82]	0,61 [0,51-0,72]	0,72 [0,64-0,82]
réduction « risque rénal spécifique »**	0,66 [0,53-0,81]	0,56 [0,45-0,68]	0,71 [0,62-0,81]
déclin annuel GFR placebo/gliflozine [gain annuel]	-4,71/-3,19 [+1,52]	-3,79/-2,86 [+0,43]	-2,92/-2,16 ⁺ [+0,75] -2,75/-1,77 ⁺⁺ [+1,38]

° médiane
* GFR; débit de filtration glomérulaire estimé (ml/min/1,73m²) / # RAC : rapport albuminurie/créatininurie (mg/g)
§ μ : microalbuminurie (A2) / M : macroalbuminurie (A3)
** HR : Hazard Ratio (95% Intervalle de Confiance). [l'objectif primaire est un composite de paramètres cardiovasculaires et rénaux (voir détails dans le texte)]
+ durée totale de l'étude
++ durée de l'étude à partir du 2^e mois

Résultats

L'étude CREDENCE montre une réduction de 30% du risque rénal (défini par un critère principal intégrant une insuffisance rénale terminale, un doublement de la créatinine ou un décès d'origine rénale ou cardiovasculaire) sous canagliflozine (100mg/j) vs. placebo (13). Dans l'essai DAPA-CKD, la dapagliflozine (10 mg/j) réduit de 39% le risque du critère primaire constitué par une diminution de la GFR >50%, par l'apparition d'une insuffisance rénale terminale ou par un décès cardiovasculaire ou rénal en cours d'étude

(15). Enfin, les auteurs d'EMPA-KIDNEY, ont observé une réduction de 28% du critère composite (progression de la maladie rénale ou décès d'origine cardiovasculaire) sous empagliflozine (10 mg/j) vs contrôle (16). Comme indiqué dans le Tableau 1, des bénéfices comparables sont observés dans ces trois études pour les critères rénaux spécifiques, avec réductions significatives de risque de 29 à 44% sous gliflozines par rapport au placebo.

Les trois essais mettent également en évidence, sous gliflozines, comme mentionné dans le Tableau 1, un rallen-

tissement du déclin annuel « physiologique » de la filtration glomérulaire avec, *in fine*, un « gain de pente » de 0.75 à 1.52 ml/min/an en fonction des études.

Sur le plan clinique – et pratique – se pose logiquement la question d’une éventuelle hétérogénéité de réponse aux gliflozines en fonction de la filtration glomérulaire et/ou de l’albuminurie à l’inclusion. En termes d’objectif primaire, il n’a été recensé aucune hétérogénéité statistique eu égard à la GFR basale. Dans l’étude DAPA-CKD, la réduction de risque était en effet quasi identique en présence d’une GFR inférieure (47%) ou supérieure (51%) à 45 ml/min (15). C’est aussi le cas dans EMPA-KIDNEY où le bénéfice rénal était très comparable dans les sous-groupes de sujets avec GFR inférieure (<27%) ou supérieure à 30 ml/min (22 et -36% de risque respectivement si GFR entre 30-45 ou >45 ml/min/1.73m²) (16).

Les réductions de risque du critère principal dans DAPA-CKD étaient de 46 et de 38% en présence d’une albuminurie inférieure ou supérieure à 1000 mg/g. EMPA-KIDNEY mentionnait cependant un bénéfice plus marqué de l’empagliflozine en termes de critère principal s’il y avait macroalbuminurie (vs. normo [20.1% des sujets] – ou microalbuminurie [28.1%]), avec un Hazard Ratio respectivement de 0.67 (0.58-0.78) vs. 0.91 (0.65-1.26) et 1.01 (0.66-1.55) [HR; 95% Intervalle de Confiance]. Cela étant, l’impact de l’empagliflozine sur le déclin annuel de la filtration glomérulaire déjà mentionné dans notre article était retrouvé vs placebo même dans les sous-groupes de patients avec normo – ou microalbuminurie (-0.11 vs 0.89 ml/min/1.73m² si A2). Ces données sont en phase avec les résultats plus anciens de Mosenson *et al.* (17) et ceux, plus récents, de Tangri *et al* qui montraient dans une cohorte de patients diabétiques (USA et Japon) avec un RAC <200 mg/g, une différence de pente de GFR de 1.07 ml/min/1.73m²/an (0.40-1.74) sous dapagliflozine vs. contrôles (18).

Au vu de cet éventail de résultats, les Associations Américaine (ADA) et Européenne (EASD) du Diabète recommandent, à côté des optimisations glycémique et tensionnelle, l’utilisation systématique de gliflozines, indépendamment du taux d’hémoglobine glycatée (HbA_{1c}) et/ou de la prescription préalable de metformine dès lors qu’il y a, chez un diabétique de type 2, une néphropathie. Elle est définie par une filtration glomérulaire < 60 ml/min/1.73m² et/ou un RAC ≥ 30 mg/g (19,20). Le choix de ce médicament implique néanmoins que la GFR soit supérieure à 20 ml/min/1.73m². Il faut aussi rappeler que l’effet hypoglycémiant *per se* des gliflozines diminue dès lors que la GFR est inférieure à 45 ml/min/1.73m². Cette démarche thérapeutique (qui ne concerne pas le diabète de type 1) est aussi celle proposée aujourd’hui par nos collègues néphrologues au sein du KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) (21).

LES AGONISTES DU GLP-1 RA ET LES DOUBLES AGONISTES GIP-GLP-1 RA

En présence de contre-indications ou d’effets secondaires des gliflozines, l’ADA et l’EASD recommandent comme alternative de traitement chez le diabétique de type 2 compliqué de néphropathie la prescription d’un GLP-1 RA qui maintient une efficacité en termes de contrôle glycémique, sans risque d’hypoglycémie, malgré la néphropathie, comme souligné par l’ADA (19). Cette stratégie est aujourd’hui légitimée par un ensemble d’études démontrant dans le diabète de type 2 un effet de néphroprotection pour cette classe de médicaments. Le premier essai suggérant un tel bénéfice est l’étude LEADER qui avait inclus des patients à haut risque cardiovasculaire. Comme indiqué dans le Tableau 2, 23.9% d’entre eux avaient une GFR inférieure à 60 ml/min/1.73 m² et 26.4% une albuminurie pathologique. L’objectif secondaire préspecifié de LEADER était l’évaluation au terme de l’essai d’un critère composite rénal constitué de la progression vers une macroalbuminurie, d’un doublement de la créatinine, d’un développement d’une insuffisance rénale terminale ou d’un décès d’origine rénale. Le liraglutide vs placebo réduisait significativement ce risque de 22%, essentiellement par une diminution de 26% des nouveaux cas de macroalbuminurie. Le déclin annuel de la GFR n’était freiné que dans un sous-groupe de sujets avec filtration glomérulaire à l’inclusion de 30 à 54 ml/min (22). Comme mentionné dans le Tableau 2, des résultats comparables ont été rapportés avec le semaglutide (vs placebo) dans l’essai SUSTAIN-6 qui objectivait une réduction de risque de 36% d’un critère défini par une néphropathie débutante ou évolutive (23). Les données regroupées de ces deux études montrent sous GLP-1 RA vs placebo une réduction de 24% de l’albuminurie au cours du suivi ainsi qu’une amélioration du déclin annuel de la GFR, en particulier chez les diabétiques dont la filtration glomérulaire était inférieure à 60 ml/min (24). Tuttle *et al.* en 2023, dans une analyse *post hoc* des données regroupées de SUSTAIN-6 et PIONEER-6 confirment un moindre déclin annuel de la GFR (avec un « gain » de 0.59 ml/min/an [0.29-0.89]) sous semaglutide vs. placebo (25). Dans l’essai REWIND, une GFR inférieure à 60 ml/min ou une albuminurie au-delà de 30 mg/g était observée respectivement chez 22.2 et 35.0% des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Sous dulaglutide vs. placebo, une réduction significative de 15% d’un critère composite (développement d’une macroalbuminurie, déclin supérieur à 30% de la GFR ou mise en place d’une thérapie de remplacement) était rapportée par les auteurs au cours d’un suivi de 5.4 ans, avec à nouveau un bénéfice dérivé pour l’essentiel d’une réduction de la macroalbuminurie (26).

Plusieurs méta-analyses vont confirmer ces résultats « rénaux » très positifs, dont celle de Sattar *et al.* en 2021

TABEAU 2. ÉVOLUTION DU RISQUE RÉNAL CHEZ LES DIABÉTIQUES AVEC NÉPHROPATHIE INCLUS DANS LES PRINCIPALES ÉTUDES (CARDIOVASCULAIRES°) GLP-1 ET DOUBLE AGONISTE GIP/GLP-1

Étude	n	durée étude (années)	médicament (dose)	% patients avec GFR < 60*	% patients avec albuminurie A2 – A3	réduction de risque : critère composite rénal #**	réduction de risque : albuminurie**
LEADER	9340	3,8	liraglutide vs placebo (1,78 mg/j)	23,9	26,4	0,78 [0,67-0,92]	0,74 [0,60-0,91]
SUSTAIN -6	3297	2,1	semaglutide vs placebo (0,5-1 mg/sem)	24,1	ND	0,64 [0,46-0,88]	0,75[0,66-0,85]+ 0,66[0,58-0,75] ++
REWIND	9901	5,4	dulaglutide vs placebo (1,5 mg/sem)	22,2	35,0	0,85 [0,77-0,93]	0,77 [0,68-0,87]
SURPASS-4	2002	1,6	tirzepatide vs glargine (5-10-15mg/sem)	17,0	37,0	0,58 [0,43-0,80]	-33% [-50,6 / -24,6]
FLOW°	3533	3,4	semaglutide vs placebo (1 mg/sem)	79,6	96,9	0,76 [0,66-0,88]	0,68 [0,62-0,75]

* GFR : débit de filtration glomérulaire estimée (mg/min/1,73m²)
le critère composite rénal de chaque essai est défini dans l'article
** HR [95% intervalle confiance) (ou %)
+ semaglutide 0,5 mg
++ semaglutide 1 mg
° Flow est une étude à critère primaire rénal

qui mettent en évidence une réduction de risque de 21% [HR:0.79; 95%CI 0.73-0.87] d'un critère composite constitué d'un développement d'une macroalbuminurie, d'un doublement de la créatinine, d'une perte de 40% de la filtration glomérulaire, d'une thérapie de remplacement ou d'un décès rénal (27). La méta-analyse de Yoshiji *et al.* reposant sur huit études GLP-1 RA (n=60.800) confirment cette réduction significative du risque rénal de 20% (HR= 0.80 [0.79-0.87]) vs contrôle (28). C'est également le message plus récent de Mima *et al.* dans une méta-analyse de 12 essais (n=75.346) GLP-1 RA ou GIP/GLP-1 RA (vs placebo ou autres hypoglycémiantes) qui démontrent une réduction de 21% d'un risque rénal composite (HR=0.79 [0.75-0.85]) et de 24% d'une aggravation de l'albuminurie (HR=0.76 [0.71-0.82]) (29). Les auteurs soulignent dans leur analyse la néphroprotection particulièrement marquée du co-agoniste GIP-GLP-1 RA tirzépate (vs insuline glargine) avec une réduction du risque rénal de 42% dans l'étude *post hoc* SURPASS 4 (30). Cette observation est indirectement renforcée dans une étude rétrospective américaine très récente évaluant les différents critères de risque cardiovasculaires et rénaux chez des sujets traités par GLP-1 RA ou par le tirzépate : le double agoniste était associé à une réduction du risque rénal de 48% (HR : 0.52[0.37-0.73]) par rapport au GLP-1 RA (31). Il pourrait donc, à l'avenir, rejoindre ou renforcer l'arsenal thérapeutique dans la néphropathie. À ce stade néanmoins, il n'y a pas encore

de données publiées définies par un « *outcome* » rénal primaire (« *under investigation* ») comme le rappelle l'ADA dans son approche pharmacologique 2025 (19).

C'est en 2024 que l'ensemble de ces données sera consolidé par l'essai FLOW mené chez des diabétiques de type 2 obèses (BMI :32 +/- 6.3 kg/m²) avec néphropathie préexistante recevant au cours de 3.4 années de suivi soit 1 mg/semaine de semaglutide, soit un placebo. L'étude a été interrompue anticipativement au vu des résultats intermédiaires déjà significatifs. Les critères d'inclusion rénaux étaient définis par une GFR [50-75 ml/min/1.73m²] et un RAC [>300 <5000 mg/g] ou par une GFR [25-50] et un RAC [>100 <5000]. Perkovic *et al.* démontrent dans l'essai que le risque du critère composite primaire (événements rénaux majeurs ou réduction d'au moins 50% de la GFR ou décès d'origine rénale ou cardiovasculaire) était réduit significativement de 24% sous semaglutide (Tableau 2). Une amélioration de la pente de déclin de la GFR avec un gain de 1.16 ml/min/1.73m²/an dans le groupe semaglutide vs placebo (-2.19 vs. 3.36 ml/min) était également objectivée au cours du suivi (32). À mentionner encore une perte pondérale plus marquée sous semaglutide (-4.6 kg vs placebo). Il y avait enfin un bénéfice statistique en termes de mortalité cardiovasculaire conduisant le semaglutide à occuper en 2025 une place privilégiée dans l'approche thérapeutique de la néphropathie diabétique (19).

COMBINAISON GLIFLOZINES/GLP-1

L'algorithme thérapeutique de l'ADA-EASD mentionne qu'une association gliflozines/GLP-1 (ou vice-versa) peut être envisagée dès lors que les objectifs glycémiques ne sont pas atteints. Quelques publications récentes suggèrent que cette stratégie duale amène également un bénéfice rénal potentiel. C'est le cas de l'essai AMPLITUDE-0 en 2022 qui montre que l'efpeglenatide vs placebo est associé dans le diabète de type 2 à une amélioration du pronostic rénal qu'il y a eu ou non une gliflozine déjà prescrite à l'inclusion (33). Simms-Williams *et al.* observent en 2024 que l'association à un GLP-1 RA (antérieur) d'une gliflozine amène une réduction du risque rénal de 57% (HR = 0.43 [0.23-0.80]). La démarche inverse combinant un GLP-1 RA à une gliflozine, de la même manière, est couplée à une diminution (non significative) des événements rénaux de 33% (HR : 0.67 [0.32-1.41]) (34). Neuen *et al.*, très récemment, confirment l'intérêt d'une telle bithérapie gliflozines/GLP-1 RA dans la néphropathie diabétique en observant un moindre risque de progression de la maladie rénale (HR : 0.54 [0.42-0.70]) vs une monothérapie isolée (gliflozines : HR : 0.63 [0.53-0.77]; GLP-1 RA : HR 0.86 [0.73-1.02]) (35). L'association de ces médicaments à la finérone, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs minéralocorticoïdes, rapportée par ces auteurs, ne fait pas l'objet de cet article.

Ces données, y compris les premiers travaux concernant le tirzépatide, renforcent l'intérêt systémique d'une combinaison précoce [gliflozines-GLP-1 RA] ou [gliflozines-double agoniste], comme nous l'avons rapporté avec Vale *et al.* en 2024 (36), consolidant et élargissant ainsi un paradigme thérapeutique holistique précédemment développé dans

Louvain Médical (37). Il est intéressant de mentionner par ailleurs un article publié en 2025 ne montrant aucune différence en termes d'évolution rénale, au sein des gliflozines, entre empagliflozine et dapagliflozine (38).

CONCLUSIONS

L'ensemble des données recueillies dans la littérature sous-tend et justifie, très rationnellement, les algorithmes thérapeutiques proposés par les sociétés savantes, en particulier en 2025 par l'Association Américaine du Diabète. Dans ce cadre, l'avancée majeure que représentent les gliflozines et les agonistes du GLP-1 illustrée par le cadastre de nombreuses études scientifiques d'excellence, contribue – et il y a consensus – à améliorer le pronostic de la maladie rénale du diabétique de type 2. Les premières analyses semblent aussi indiquer que le tirzépatide pourrait également exercer un effet néphroprotecteur. Ces nouveaux médicaments, en association avec l'optimisation glycémique et tensionnelle et l'administration des bloqueurs du système rénine angiotensine, permettent en effet, couplé aux indispensables mesures hygiéno-diététiques, de prévenir ou de ralentir l'évolution de la néphropathie. Le coût reste néanmoins une limitante importante.

Cet objectif clinique implique une sensibilisation à cette pathologie ainsi qu'un partenariat étroit – une expertise conjugée – entre le médecin généraliste – dont le rôle est essentiel pour un diagnostic précoce –, le diabétologue et le néphrologue dans la prise en charge au long cours de cette complication vasculaire encore trop fréquente – et de ses retombées cliniques, humaines et sociétales.

RÉFÉRENCES

1. Hoogeveen E. The epidemiology of diabetic kidney disease. *Kidney Dial.* 2022;(2) : 433-442.
2. Pirbuccus M, Van Regemorter E, Jadoul M, Demoulin N. Du dépistage à la prise en charge de la maladie rénale chronique, on peut et doit mieux faire. *Louvain Med* 2024;143 (8) :479-485
3. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM *et al.* Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373 :1720-1732
4. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B. *et al.* Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 :302-308
5. Bauduceau B, Bordier L, Monnier L. Prise en charge médicamenteuse de la néphropathie diabétique. *Med Mal Metab* 2023; 17: 644–653.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, *et al.* RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
7. Buyschaert M, Preumont V, Buyschaert B. Médicaments hypoglycémisants dans le diabète de type 2 et néphroprotection : un nouvel axe thérapeutique ? *Med Mal Metab* 2020 ; 14 : 7-84.
8. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
9. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, *et al.* EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, *et al.* CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.

11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
12. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
14. Buysschaert M. La canagliflozine (Invokana®) est associée à une néphro – cardioprotection exemplaire dans le diabète de type 2. Synopsis de l'étude CREDENCE. *Louvain Med* 2019; 139 (5): 255-260.
15. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
16. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
17. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, et al. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021 Aug;44(8):1805-1815. doi: 10.2337/dc21-0076.
18. Tangri N, Rastogi A, Nekeman-Nan C, Hong LS, Ozaki A, Franzén S, Sofue T. Dapagliflozin Utilization in Chronic Kidney Disease and Its Real-World Effectiveness Among Patients with Lower Levels of Albuminuria in the USA and Japan. *Adv Ther*. 2024 Mar;41(3):1151-1167. doi: 10.1007/s12325-023-02773-x.
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025;48(Supplement_1):S181–S206.
20. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
21. 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). *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5):974-989. doi: 10.1016/j.kint.2022.08.012.
22. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S et al; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
24. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, Buse JB, Idorn T, Mahaffey KW, et al. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):575-585. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055459.
25. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZI, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIO-NEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int*. 2023 Apr;103(4):772-781. doi: 10.1016/j.kint.2022.12.028.
26. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):131-138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X.
27. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Oct;9(10):653-662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
28. Yoshiji S, Minamino H, Tanaka D, Yamane S, Harada N, Inagaki N. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jun;24(6):1029-1037. doi: 10.1111/dom.14666.
29. Mima A, Gotoda H, Lee R, Murakami A, Akai R, Lee S. Effects of incretin-based therapeutic agents including tirzepatide on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Metabol Open*. 2023 Feb 24;17:100236. doi: 10.1016/j.metop.2023.100236.
30. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Nov;10(11):774-785. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00243-1.
31. Chuang MH, Chen JY, Wang HY, Jiang ZH, Wu VC. Clinical Outcomes of Tirzepatide or GLP-1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2024 Aug 1;7(8):e2427258. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.27258.
32. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G et al; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
33. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R, et al. Epeglenatide and Clinical Outcomes With and Without Concomitant Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition Use in Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):565-574. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934.
34. Simms-Williams N, Treves N, Yin H, Lu S, Yu O, Pradhan R, et al. Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: population-based cohort study. *BMJ*. 2024 Apr 25;385:e078242. doi: 10.1136/bmj-2023-078242.
35. Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, Claggett BL, Fletcher RA, Arnott C, et al. Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared With Conventional Care in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation*. 2024 Feb 6;149(6):450-462. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.06758434.
36. Vale C, Lourenço IM, Jordan G, Golovaty I, Torres H, Moin T et al. Early combination therapy with SGLT2i and GLP-1 RA or dual GIP/GLP-1 RA in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 1-14.
37. Buysschaert M, Buysschaert B, Paris I, Medina JL, Bergman M, Preumont V. Nouveaux traitements du diabète de type 2 : de leur sécurité/bénéfice cardiovasculaire à la néphroprotection. *Louvain Med* 2020; 139 (01): 2-10.
38. Bonnesen K, Heide-Jorgensen U, Christensen D, Christiansen C, Lash T, Hennessy S et al. Effectiveness of empagliflozin vs dapagliflozin for kidney outcomes in type 2 diabetes. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2024.7381, online January 2025.

Conflits d'intérêt

MB n'a aucun conflit d'intérêt à mentionner. VP a été impliquée dans des études cliniques avec NovoNordisk. VP a été orateur pour NovoNordisk. VP a participé à des advisory boards pour NovoNordisk et Sanofi. ND déclare des honoraires de conférence de CSL Vifor, des honoraires de consultance d'Otsuka Pharmaceuticals et GlaxoSmithKline; un support financier pour la participation à des congrès de CSL Vifor, GlaxoSmithKline, Bayer et AstraZeneca; et des subventions de recherche de Otsuka Pharmaceuticals. BB ne mentionne aucun conflit d'intérêt.

AFFILIATIONS

1. Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Endocrinologie et Nutrition (médecin émérite), B-1200 Bruxelles
2. Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Endocrinologie et Nutrition, B-1200 Bruxelles
3. Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Néphrologie, B-1200 Bruxelles
4. CHR de Huy, Néphrologie-Dialyse, B-4500 Huy; Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Néphrologie, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr (ém.) Martin Buysschaert
Service d'Endocrinologie et Nutrition,
Cliniques universitaires Saint-Luc – UCLouvain
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles