

La nouvelle révolution en néphrologie : la néphroprotection par les antihyperglycémiant

Michel Vallée MD, PhD, FRCPC
Néphrologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Professeur Agrégé , Faculté de Médecine
Université de Montréal
Président de la SSVQ
Membre d'hypertension Canada, sous-groupe rénal



Divulgation des conflits d'intérêts possibles par le conférencier

Conférenciers : Dr Michel Vallée

Relations avec des intérêts commerciaux :

Conseils consultatifs : Otsuka, Valeant, Janssen, Takeda, BI, Lilly, BMS, Pfizer, Merck

Bureau de conférenciers/honoraires : Valeant, Janssen, Takeda, BI, Lilly, BMS, Pfizer, Merck

Subventions/aide à la recherche : Servier, Valencia, Idorsia

Objectifs

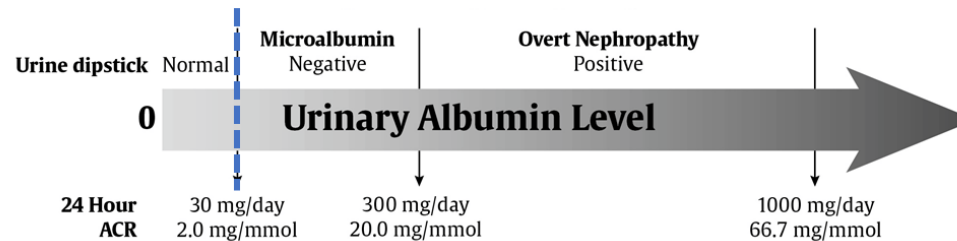
- Reconnaître l'épidémiologie et le fardeau de la néphropathie diabétique.
- Sélectionner les meilleurs traitements pour la protection rénale.
- Discuter de l'utilisation des traitements donnant une protection rénale en insuffisance rénale légère à avancée.

La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique (NDB) est un problème de santé publique majeur

- Atteinte micro vasculaire du DB
- 50% des DB ont une forme d'atteinte rénale
- 50% des nouveaux cas de dialyse = NDB
- Grandement diminuée par un traitement intensif ET 'multirisque'
- La NDB est une maladie réversible (si prise à temps)
 - Preuves: plusieurs case-report et séries de greffé pancréatique

CKD in Diabetes = ACR ≥ 2.0 mg/mmol and/or eGFR < 60 ml/min



Stages of CKD of all types		
Stage	Qualitative Description	GFR (mL/min/1.73 m ²)
1	Kidney damage – normal GFR	$> 90^*$
2	Kidney damage – mild \downarrow GFR	60-89*
3a	Moderate \downarrow GFR	45-59
3b	Moderate \downarrow GFR	30-44
4	Severe \downarrow GFR	15-29
5	End-stage renal disease	< 15

*A GFR > 60 mL/min/1.73 m² in isolation is not CKD, unless other evidence of kidney damage is present
 CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate

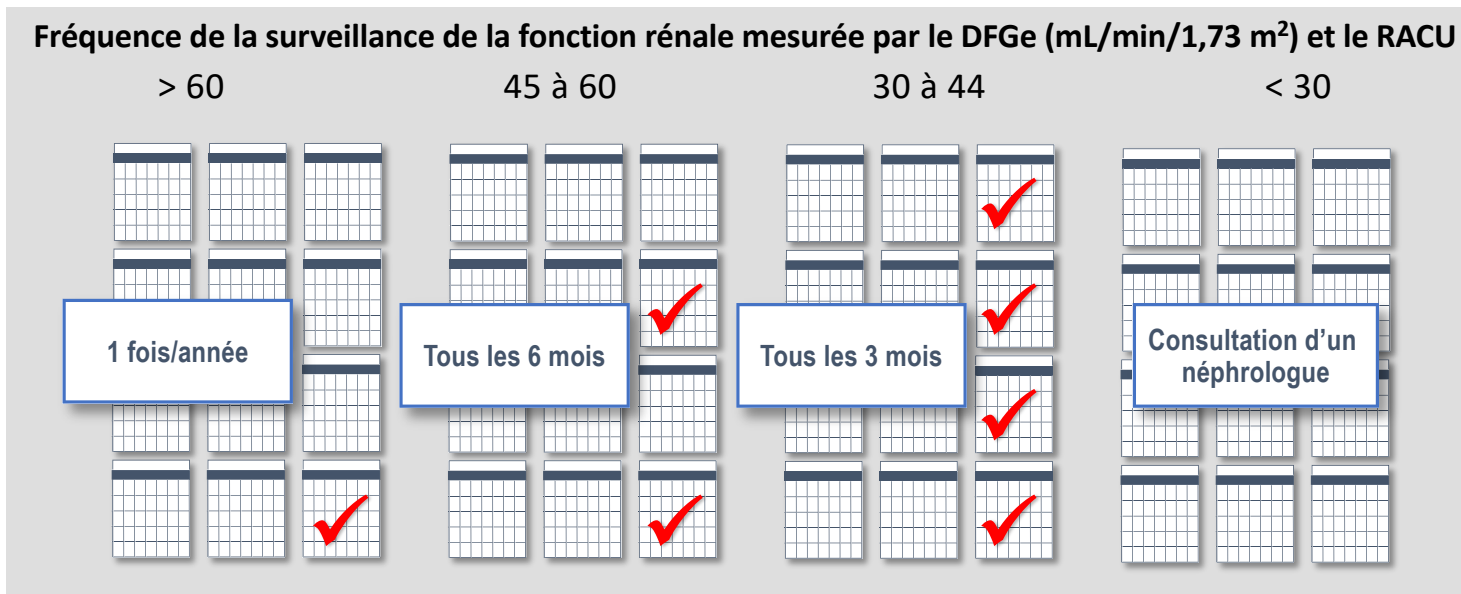
ACR, albumin to creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate

Adapted from: 2018 Diabetes Canada CPG – Chapter 29. Chronic Kidney Disease in Diabetes

Surveillance de la maladie rénale chronique

- Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale (par le DFG et le RACU) lors du diagnostic du DT2, puis 1 fois/année, ou plus souvent en présence de MRC¹⁻⁴

Surveillance de la MRC chez le patient diabétique¹



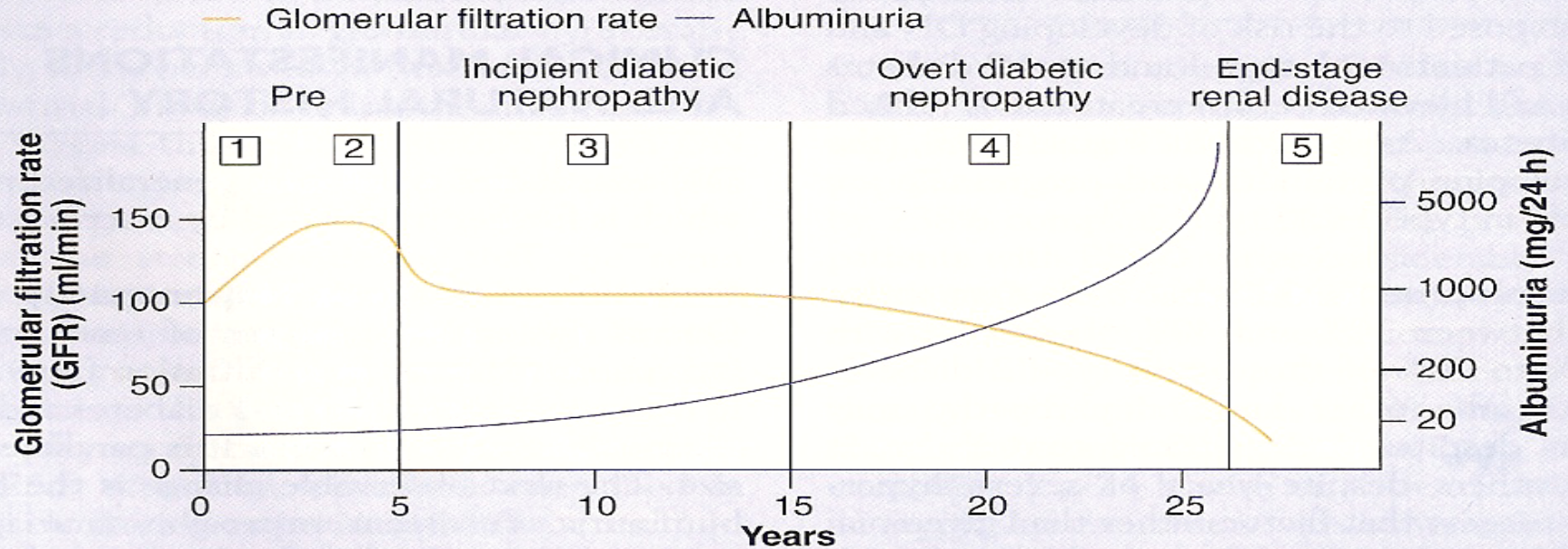
ADA : American Diabetes Association; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; DT2 : diabète de type 2; MRC : maladie rénale chronique.

1. ADA. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl 1):S1-S135. 2. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(suppl 2):S1-S180. 3. IDF Global Guideline for Type 2 Diabetes 2012. Adresse : <http://www.idf.org/guideline-type-2-diabetes>. Consulté le 4 décembre 2016. 4. National Institute for Health and Care Excellence Chronic Kidney Disease Guidelines. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg182/evidence/update-full-guideline-191905165>. Consulté le 4 décembre 2016.

Les 5 stades de la NDB*

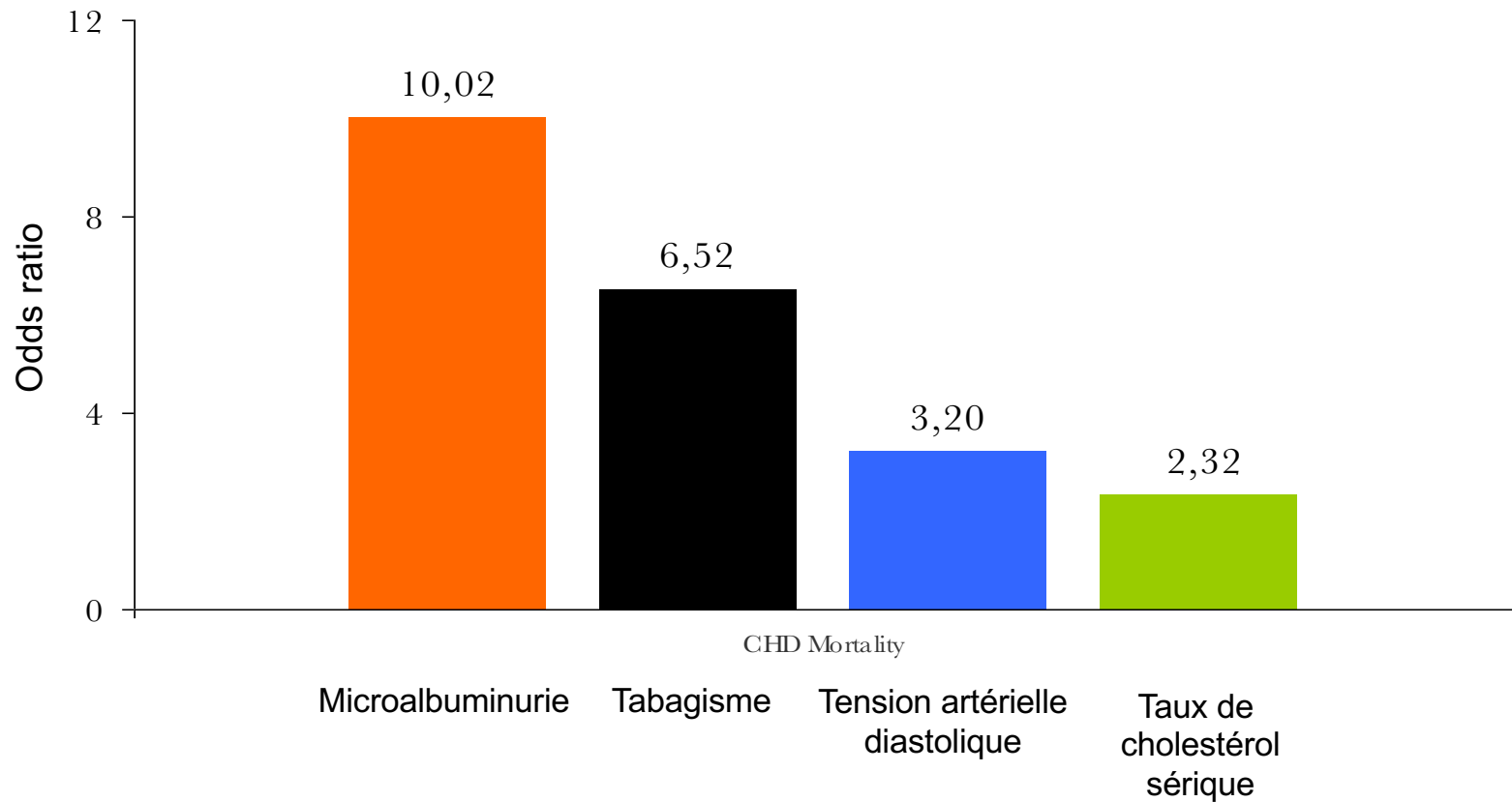
- 1) Hyperfiltration
- 2) Modifications histologiques
- 3) Microalbuminurie (MAU)
- 4) Protéinurie
- 5) Insuffisance rénale

Évolution de la Néphropathie Diabétique



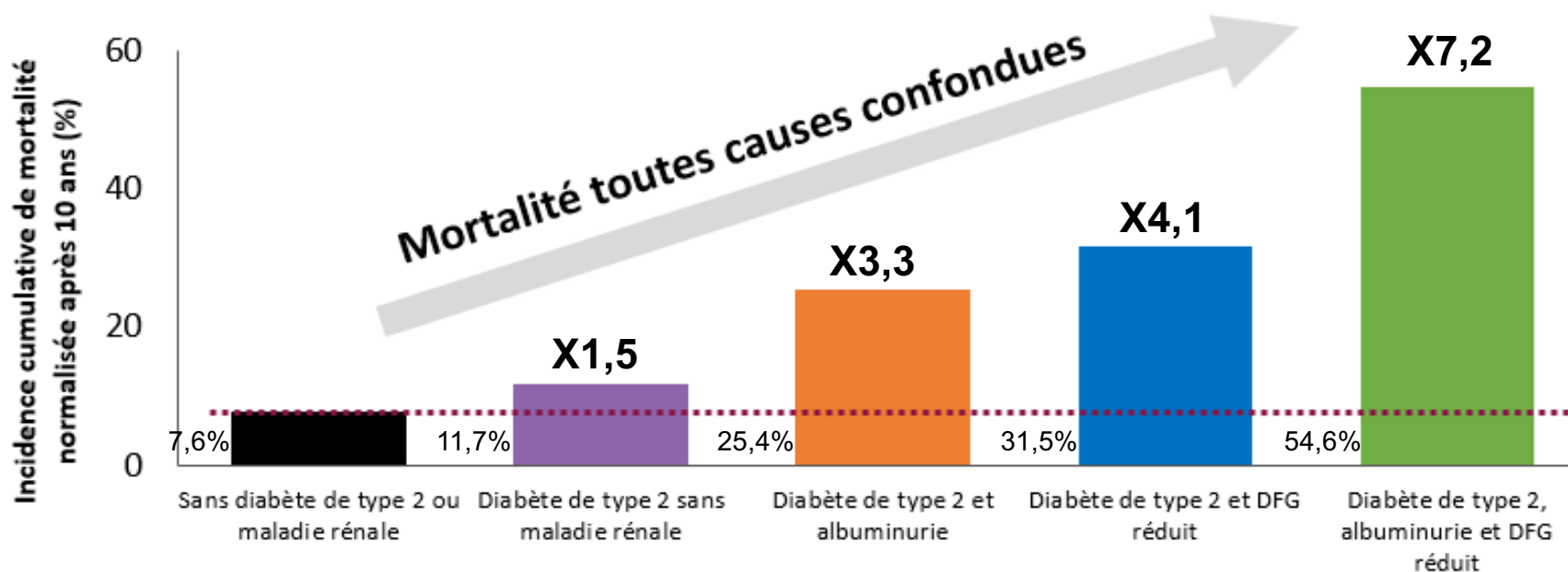
Stage	Pre	Incipient	Overt
Functional	GFR ↑ (25%–50%)	Microalbuminuria, hypertension	Proteinuria, nephrotic syndrome, GFR ↓
Structural	Renal hypertrophy	Mesangial expansion, glomerular basement membrane thickening, arteriolar hyalinosis	Mesangial nodules (Kimmelstiel-Wilson lesions) Tubulointerstitial fibrosis

Microalbuminurie et Mortalité associée à la coronaropathie dans le diabète



Chez les patients atteints de diabète, la MRC est associée à une augmentation importante du risque de mortalité (toutes causes confondues)

Taux de mortalité (toutes causes confondues) normalisé après 10 ans en fonction de l'état diabétique ou rénal (données du sondage NHANES III mené aux É.-U.)



L'incidence des pourcentages de mortalité révèle une mortalité supérieure à celle du groupe témoin (personnes sans diabète ni maladie rénale).

Cr : créatinine; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; É.-U. : États-Unis; NHANES III : troisième sondage de la National Health and Nutrition Examination; RAC : rapport albumine/créatinine

L'étude comprenait 15 046 participants âgés de plus de 20 ans qui avaient subi un examen de santé et pour lesquels il y avait des données au sujet de l'utilisation des médicaments, des taux de créatinine sérique, des concentrations d'albumine et de créatinine urinaires, ainsi que des données de suivi de la mortalité en 2006. La maladie rénale était définie par un RAC urinaire ≥ 30 mg/g ($\geq 3,4$ mg/mmol) et/ou un DFGe ≤ 60 mL/min/1,73 m²

Prévention et traitement de la NDB*: l'approche 'multirisque'

1. Contrôle de la glycémie
2. Traitement de l'hypertension
3. Utilisation des IECA et ARA
4. Modification des habitudes de vie
5. Traitement de la dyslipidémie
6. Utilisation des iSGLT2 et aGLP1

*NDB= Néphropathie Diabétique

Cibles d'A1C

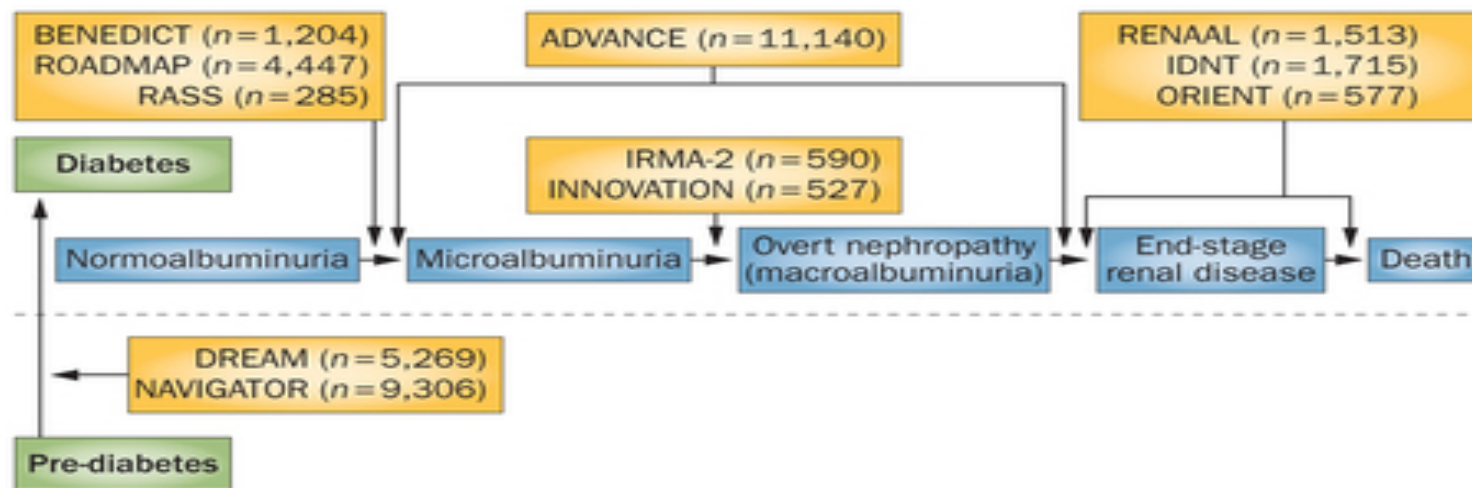
2018

≤6,5	Adultes avec diabète de type 2 afin de réduire le risque d'IRC et de rétinopathie si à faible risque d'hypoglycémie*
≤7,0	LA PLUPART DES ADULTES AVEC DIABÈTE DE TYPE 1 OU TYPE 2
7,1 ↓ 8,5	<p>7,1-8,0% : Dépendance fonctionnelle*</p> <p>7,1-8,5% :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie sévère récurrente et/ou non perception de l'hypoglycémie • Espérance de vie limitée • Personne âgée frêle et/ou avec démence**
Éviter A1C plus élevée pour minimiser le risque d'hyperglycémie symptomatique et les complications aiguës et chroniques	
Fin de vie	Mesure de l'A1C non recommandée. Éviter hyperglycémie symptomatique et toute hypoglycémie

*Selon la classe de médication antihyperglycémique utilisée et les caractéristiques de la personne

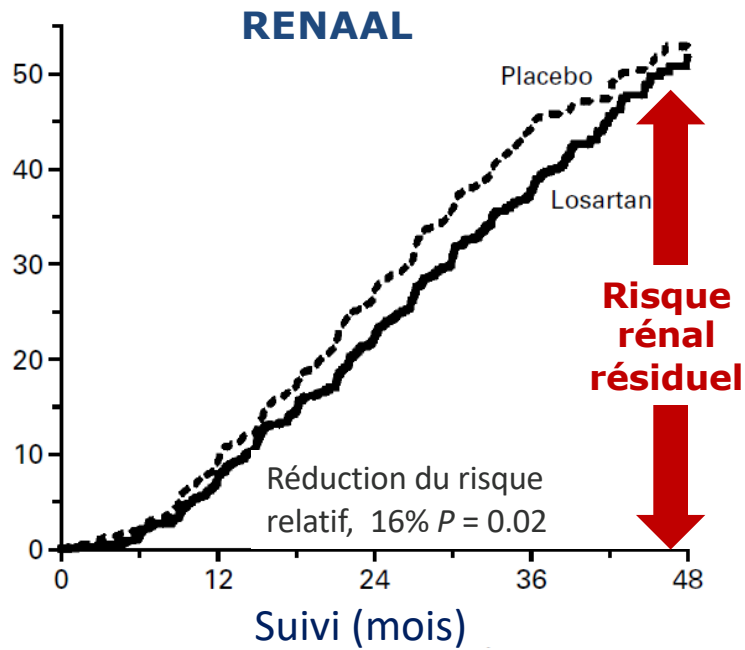
**Voir le chapitre sur le Diabète et les personnes âgées

Essais cliniques évaluant les effets des agents SRAA au cours de différents stades de la néphropathie diabétique: supériorité des IECA et ARA pour la protection rénale chez les diabétiques

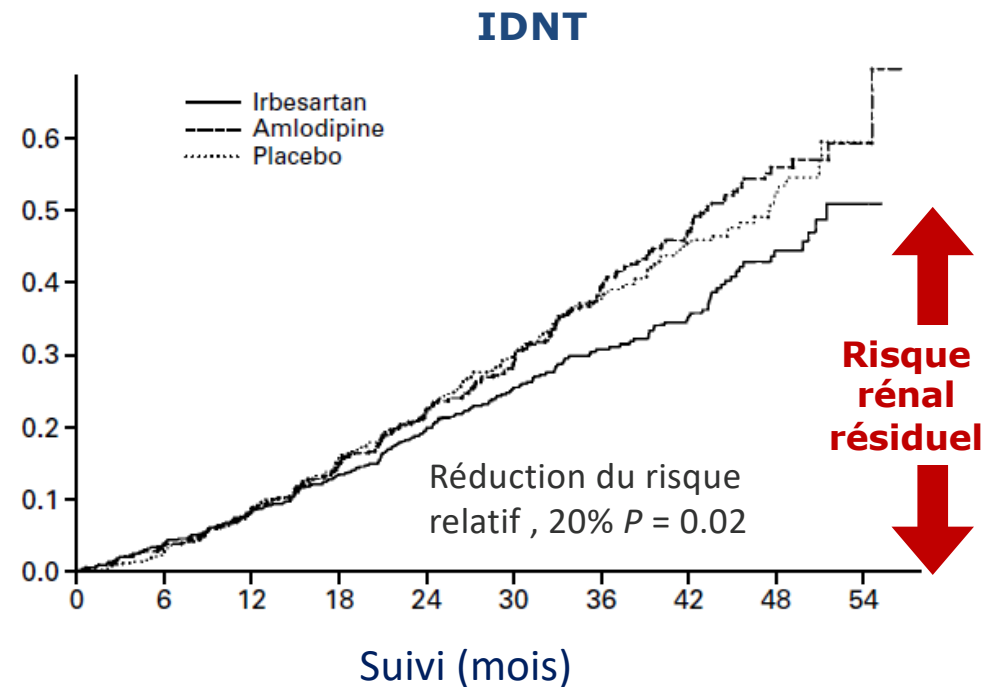


RENAAL & IDNT: Essais cliniques décisifs pour la néphroprotection chez les patients DMT2

Doublement de la créatinine sérique, IRT et décès d'origine rénale

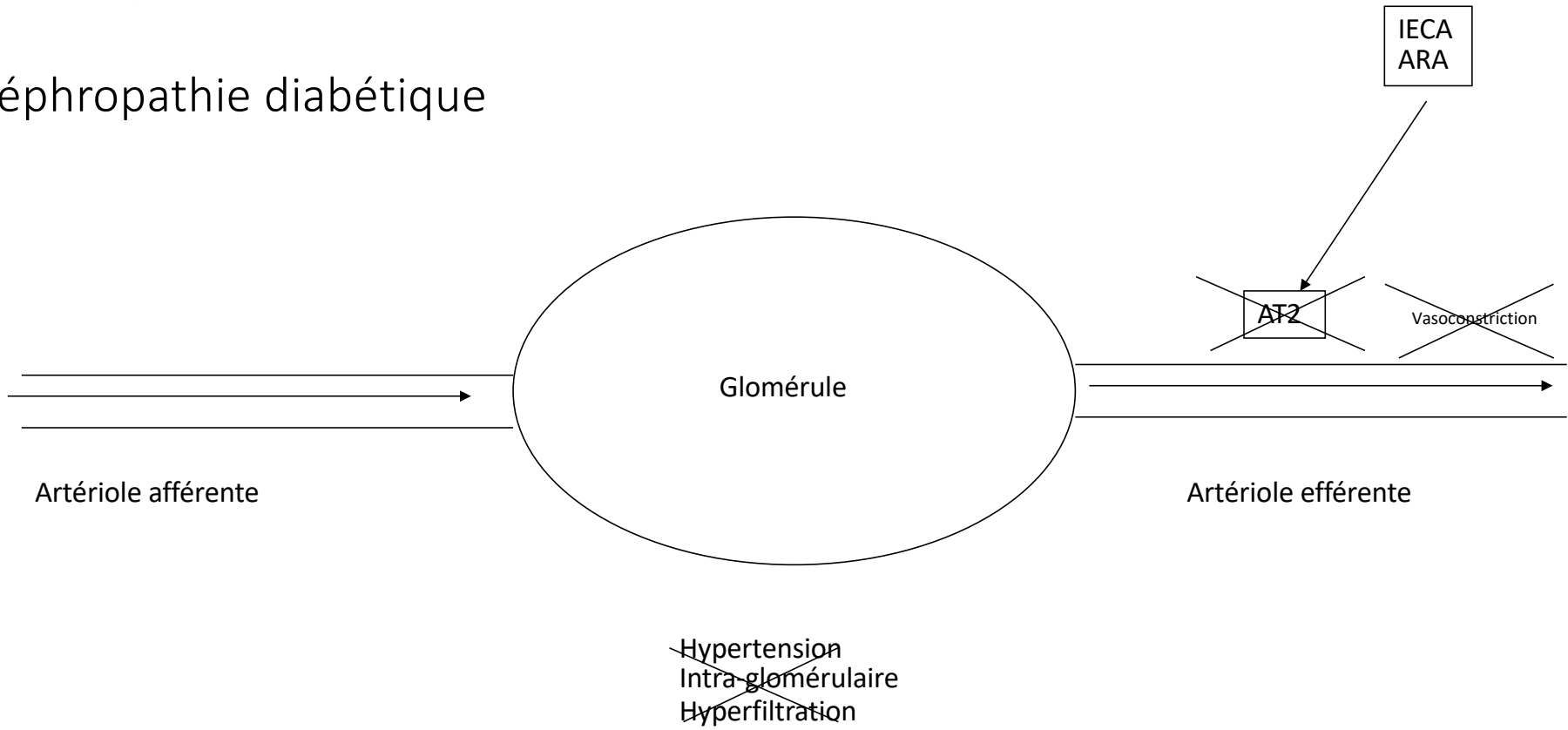


Brenner B, et al. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869.



Lewis EJ, et al. *N Eng J Med.* 2001;345(12):851-860.

Néphropathie diabétique



Contrôle de la TA avec IECA et ARA

- Accepter (VISER??) 15-25% d'augmentation de créatinine chez les patients avec NDB (hyperfiltrants: microalbuminuriques, protéinurique et les IRC).
- La seule preuve que l'on peut observer que l'on a vraiment renversé l'hyperfiltration est l'augmentation de la créat. (surtout par vasodilatation de l'artériole efférente)
- Si augmentation de $> 30\%$ de la créat. : suspecter des sténoses des artères rénales ou HTA surtraînée et relâcher l'intensité du traitement

Prévention et traitement de la NDB*: l'approche 'multirisque'

1. Contrôle de la glycémie
2. Traitement de l'hypertension
3. Utilisation des IECA et ARA
4. Modification des habitudes de vie
5. Traitement de la dyslipidémie
6. Utilisation des iSGLT2 et aGLP1

*NDB= Néphropathie Diabétique

Utilisation de iSGLT2 pour la protection rénale

Empareg-Renal: 100% prévention secondaire

Renal Outcome Measure	Empagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. with event/ no. analyzed (%)	rate/1000 patient-yr	no. with event/ no. analyzed (%)	rate/1000 patient-yr		
Incident or worsening nephropathy or cardiovascular death	675/4170 (16.2)	60.7	497/2102 (23.6)	95.9	0.61 (0.55–0.69)	<0.001
Incident or worsening nephropathy	525/4124 (12.7)	47.8	388/2061 (18.8)	76.0	0.61 (0.53–0.70)	<0.001
Progression to macroalbuminuria	459/4091 (11.2)	41.8	330/2033 (16.2)	64.9	0.62 (0.54–0.72)	<0.001
Doubling of serum creatinine level accompanied by eGFR of ≤ 45 ml/min/1.73 m ²	70/4645 (1.5)	5.5	60/2323 (2.6)	9.7	0.56 (0.39–0.79)	<0.001
Initiation of renal-replacement therapy	13/4687 (0.3)	1.0	14/2333 (0.6)	2.1	0.45 (0.21–0.97)	0.04
Doubling of serum creatinine level accompanied by eGFR of ≤ 45 ml/min/1.73 m ² , initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease	81/4645 (1.7)	6.3	71/2323 (3.1)	11.5	0.54 (0.40–0.75)	<0.001
Incident albuminuria in patients with a normal albumin level at baseline	1430/2779 (51.5)	252.5	703/1374 (51.2)	266.0	0.95 (0.87–1.04)	0.25

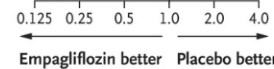


Figure 2. Risk Comparison for Seven Renal Outcomes.

All the analyses shown were performed with the use of Cox regression in patients who received at least one dose of either empagliflozin or placebo. All the analyses were prespecified except for the composite outcome of a doubling of the serum creatinine level, the initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease. The abbreviation eGFR denotes estimated glomerular filtration rate.

-46%

July 28, 2016

N Engl J Med 2016; 375:323-334

DOI: 10.1056/NEJMoa1515920

CANVAS: Primaire et surtout secondaire

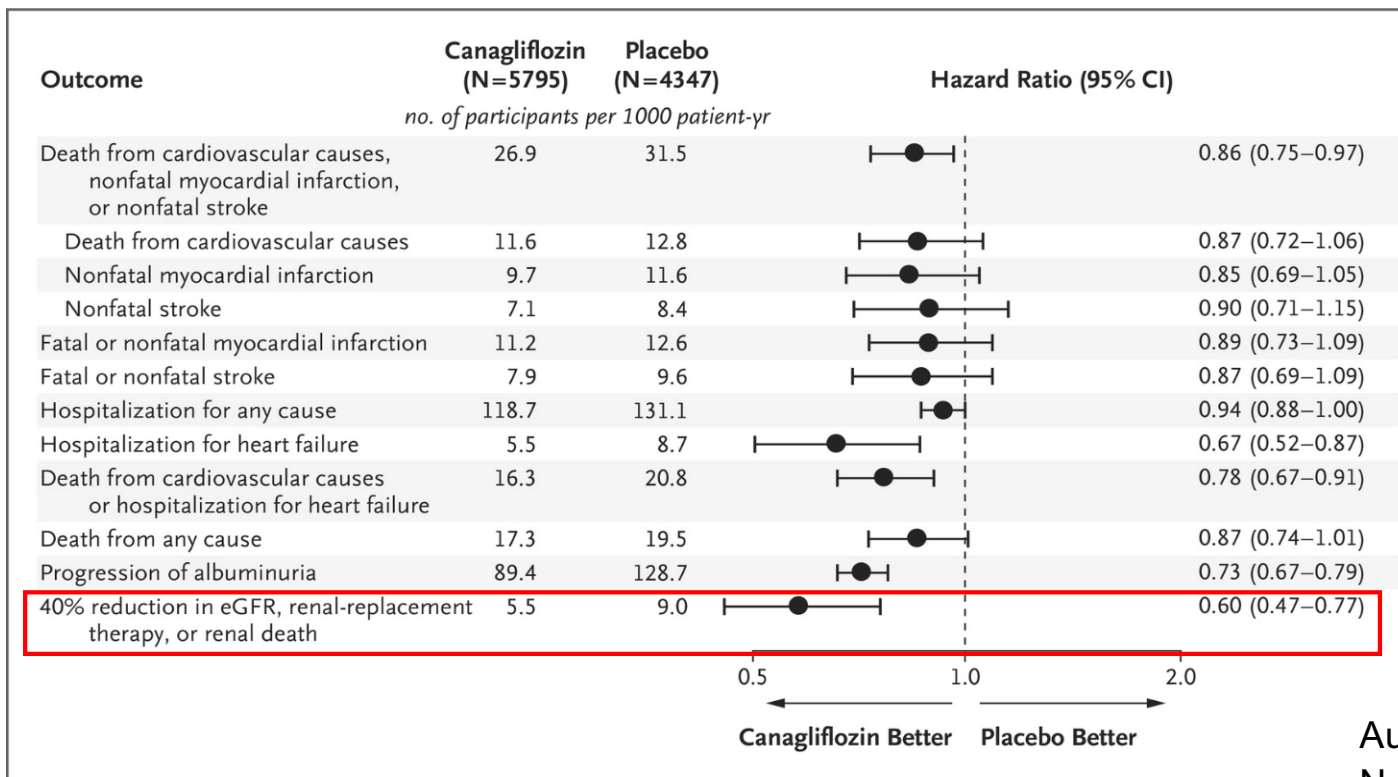


Figure 3. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular, Renal, Hospitalization, and Death Events in the Integrated CANVAS Program.

Hazard ratios and 95% confidence intervals were estimated with the use of Cox regression models, with stratification according to trial and history of cardiovascular disease for all canagliflozin groups combined versus placebo. For the primary outcome (the composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke), $P < 0.001$ for noninferiority and $P = 0.02$ for superiority. Progression of albuminuria was evaluated with data from the 9015 participants with normoalbuminuria or microalbuminuria at baseline. The composite renal outcome was a 40% reduction in the estimated glomerular filtration rate (eGFR), the need for renal-replacement therapy, or death from renal causes. The 40% reduction in eGFR was required to be sustained, which was defined as being present on at least two consecutive measurements more than 30 days apart, and adjudicated by an expert committee. The need for renal-replacement therapy owing to end-stage kidney disease was defined as a need for dialysis for at least 30 days or transplantation and was required to be adjudicated by an expert committee. Death from renal causes was defined as death for which the proximate cause was renal as defined by the end-point adjudication committee. There were three deaths from renal causes, all in the placebo group.

-40%

August 17, 2017
 N Engl J Med 2017; 377:644-657
 DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

DECLARE TIMI58: surtout primaire

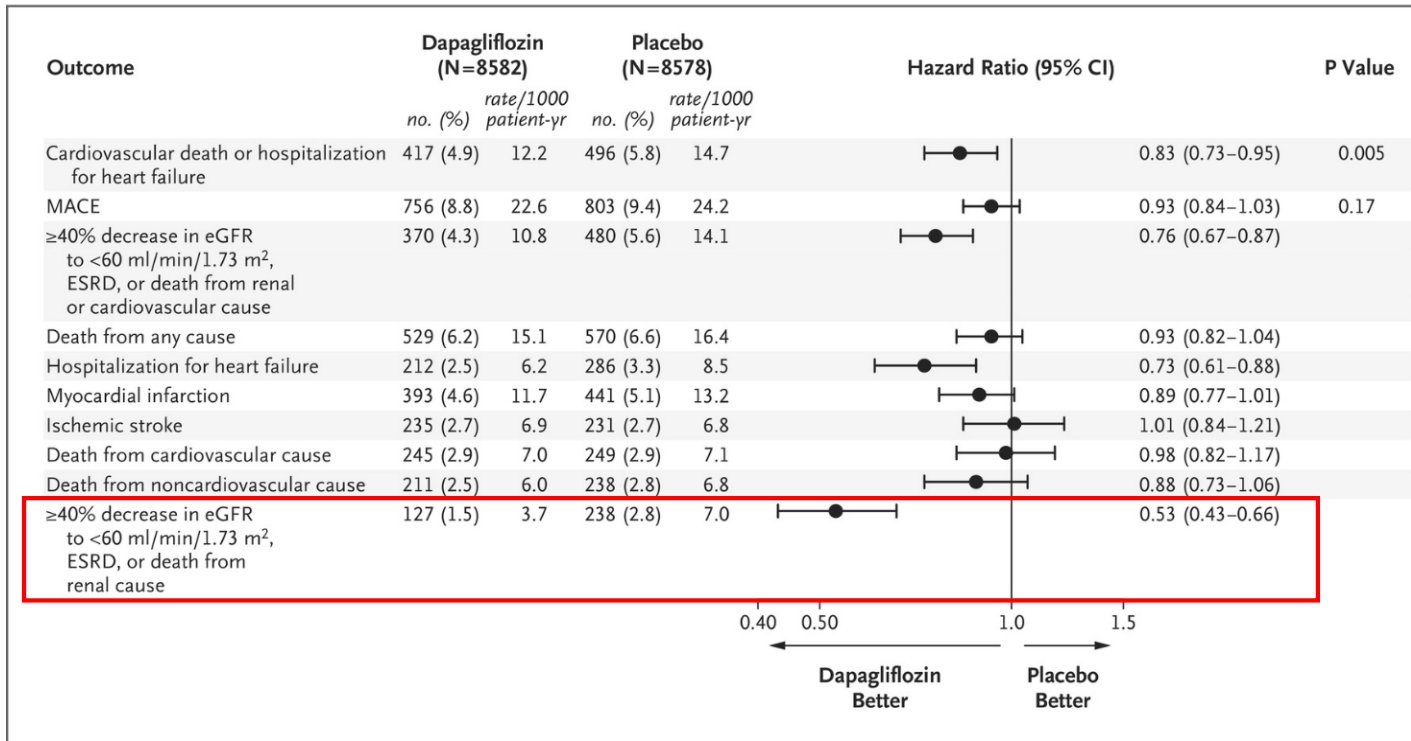


Figure 2. Key Efficacy Outcomes and Their Components.

Two-sided P values are shown for the two primary efficacy outcomes of cardiovascular death or hospitalization for heart failure and MACE. The abbreviation eGFR denotes estimated glomerular filtration rate, and ESRD end-stage renal disease.

-47%

January 24, 2019
 N Engl J Med 2019; 380:347-357
 DOI: 10.1056/NEJMoa1812389

Étude en NDB avancée: 100% Protéïnuriques



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy

V. Perkovic, M.J. Jardine, B. Neal, S. Bompont, H.J.L. Heerspink, D.M. Charytan,
R. Edwards, R. Agarwal, G. Bakris, S. Bull, C.P. Cannon, G. Capuano, P.-L. Chu,
D. de Zeeuw, T. Greene, A. Levin, C. Pollock, D.C. Wheeler, Y. Yavin, H. Zhang,
B. Zinman, G. Meininger, B.M. Brenner, and K.W. Mahaffey,
for the CREDENCE Trial Investigators*

Publication disponible à www.nejm.org

CRENCE : Méthodologie

Principaux critères d'inclusion

- ≥ 30 ans
- Diabète de type 2 et taux d'HbA_{1c} de 6,5 à 12,0 %
- DFGe de 30 à 90 mL/min/1,73 m²
- RAC urinaire de 300 à 5 000 mg/g (de 33,9 à 565 mg/mmol)
- Avoir reçu une dose stable maximale tolérée ou conforme à l'indication d'un IECA ou d'un ARA pendant ≥ 4 semaines

4401 patients

Suivi médian de 2.62 ans

Arrêté prématurément pour efficacité

Période de préinclusion de
2 semaines sous placebo

R

Randomisation
à double insu
(1:1)

canagliflozine à 100 mg

Placebo

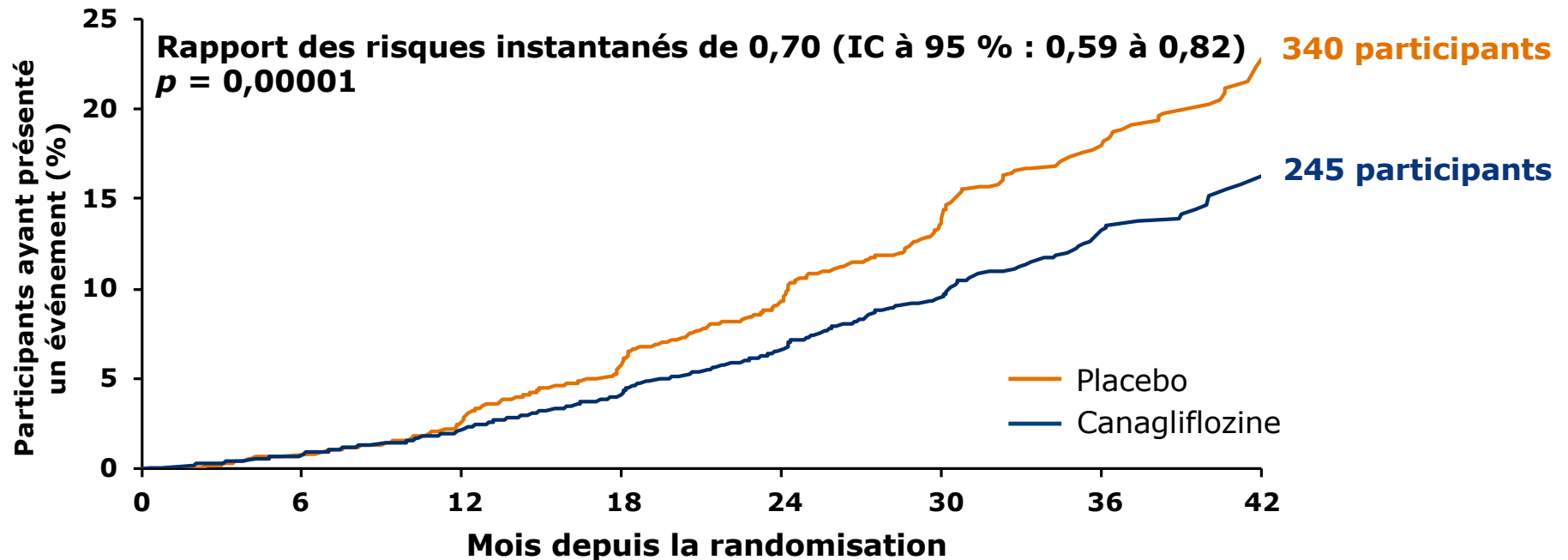
Suivi aux semaines 3, 13 et 26 (en personne), puis toutes les
13 semaines (alternance par téléphone/en personne)

Les participants ont continué à recevoir le traitement si le DFGe était < 30 mL/min/1,73 m² jusqu'au début de la dialyse chronique ou jusqu'à la transplantation rénale.

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; ARM : antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes; CV : cardiovasculaire; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; NYHA : New York Heart Association; RAC : rapport albumine/créatinine; TA : tension artérielle

D'après : Jardine MJ, et al. *Am J Nephrol* 2017;46:462–72.

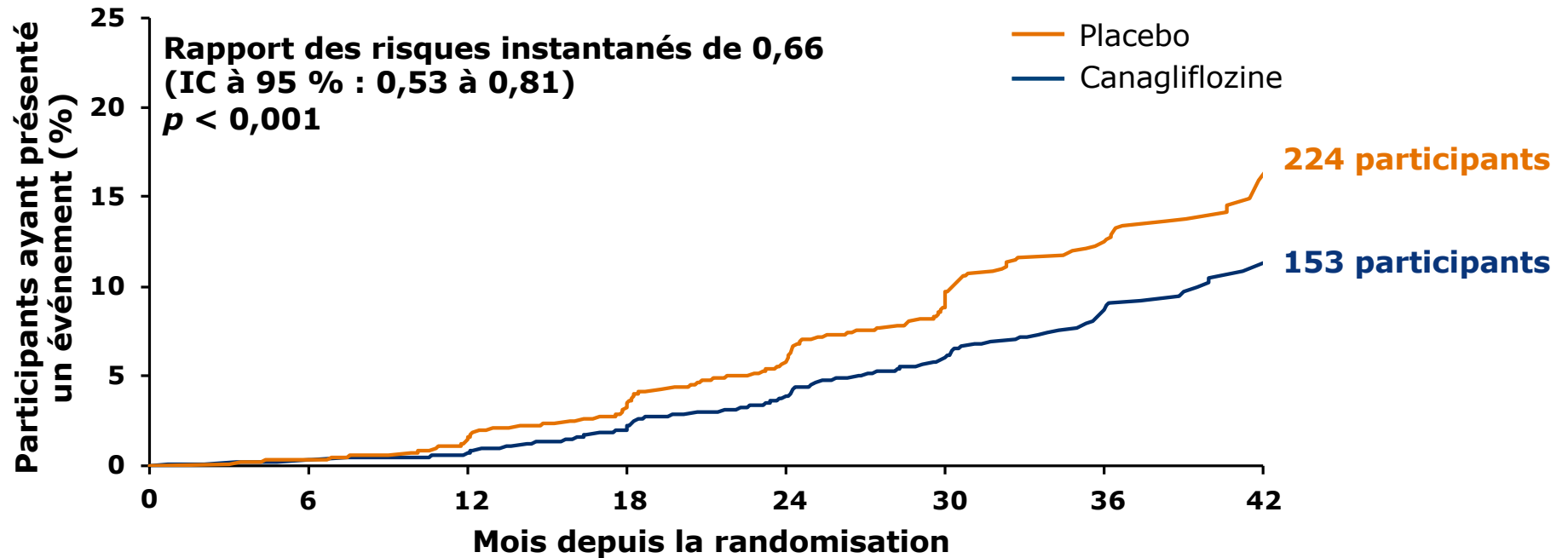
Critère d'évaluation principal : IRT, doublement du taux de créatinine sérique, décès d'origine rénale ou CV



N^{bre} de patients à
risque

Placebo	2 199	2 178	2 132	2 047	1 725	1 129	621	170
Canagliflozine	2 202	2 181	2 145	2 081	1 786	1 211	646	196

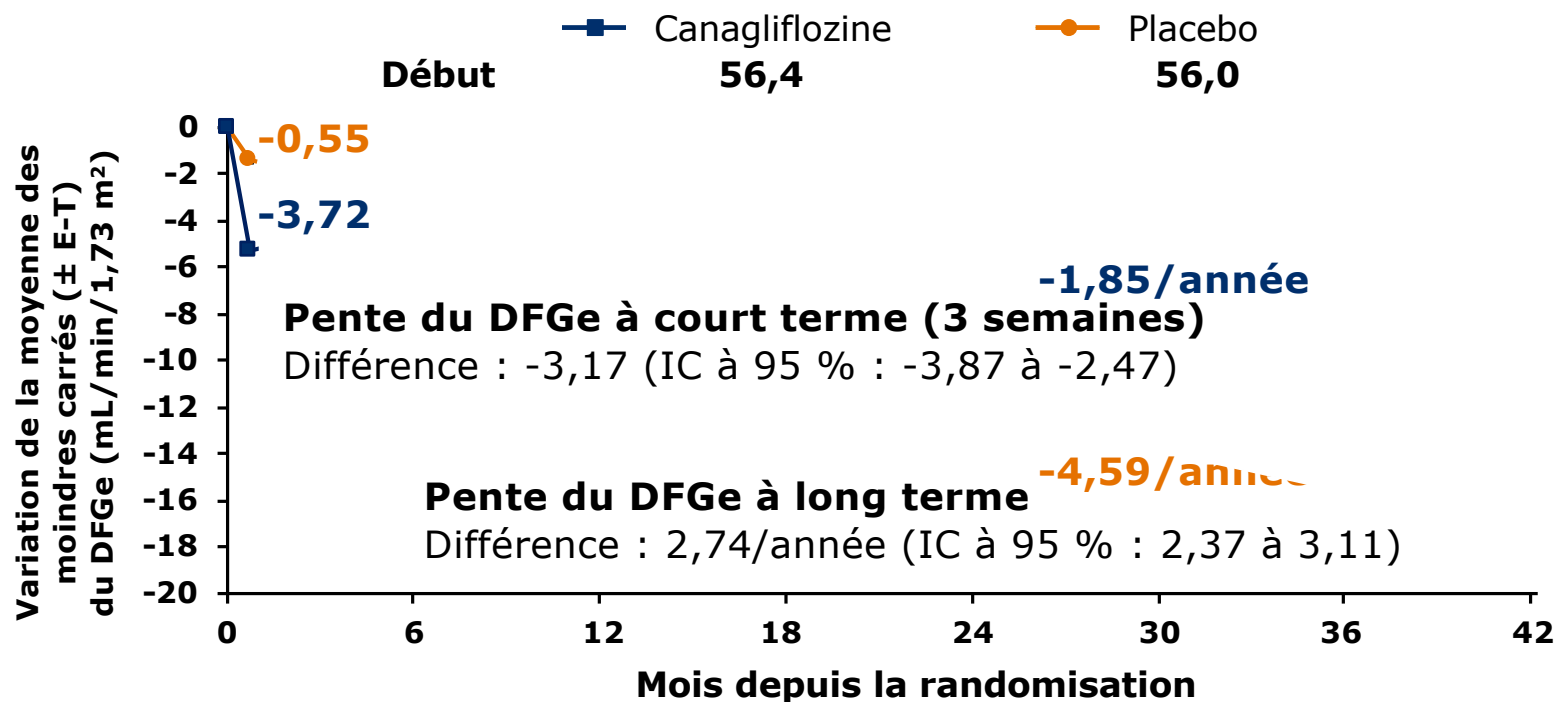
IRT, doublement du taux de créatinine sérique ou décès d'origine rénale



N^{bre} de patients à
risque

Placebo	2 199	2 178	2 131	2 046	1 724	1 129	621	170
Canagliflozine	2 202	2 181	2 144	2 080	1 786	1 211	646	196

Effets sur le DFGe





Nombre de participants

Placebo	2 178	2 084	1 985	1 882	1 720	1 536	1 006	583	210
Canagliflozine	2 179	2 074	2 005	1 919	1 782	1 648	1 116	652	241

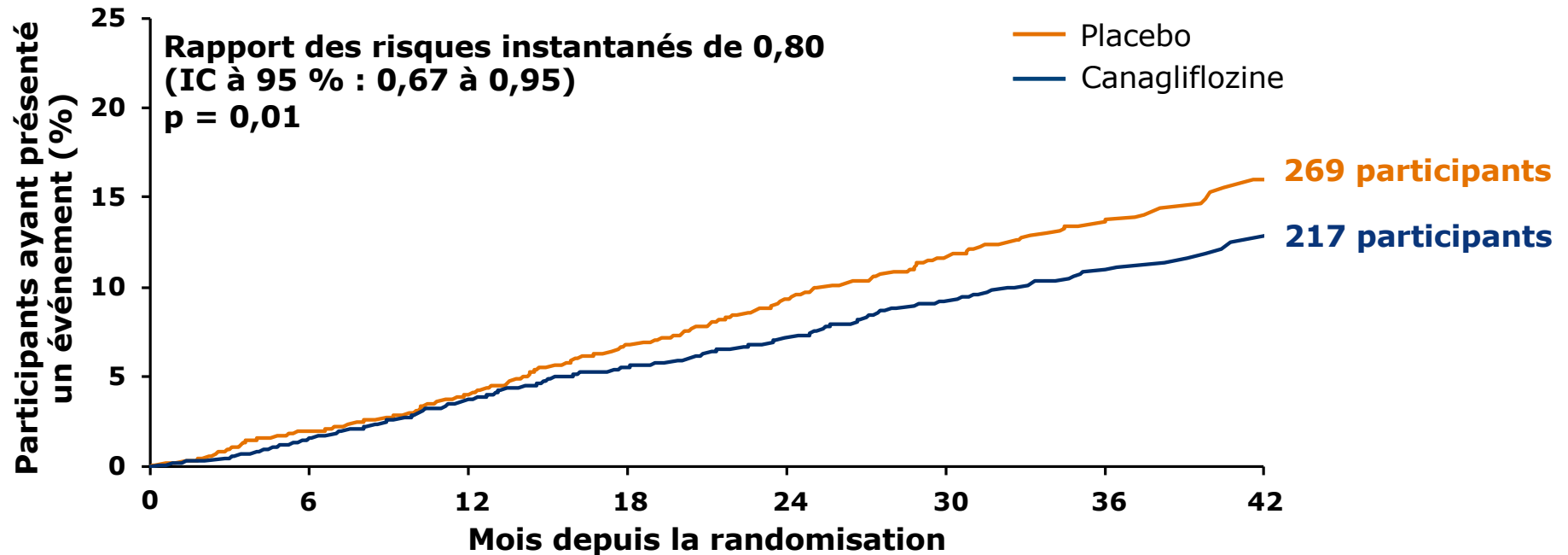
Pendant le traitement

Effet sur le DFGe*

Traitement	Âge	DFGe	Temps avant de débiter la dialyse (10 cc/min)	Âge au moment de débiter la dialyse (10 cc/min)
Étude CREDENCE				
Placebo	63	56	 10	73
Canagliflozine	63	56	 25	88

*Délais de l'atteinte de la dialyse, projection par calcul mathématique, délais non validé statistiquement
 Courtoisie Dr Michel Vallée

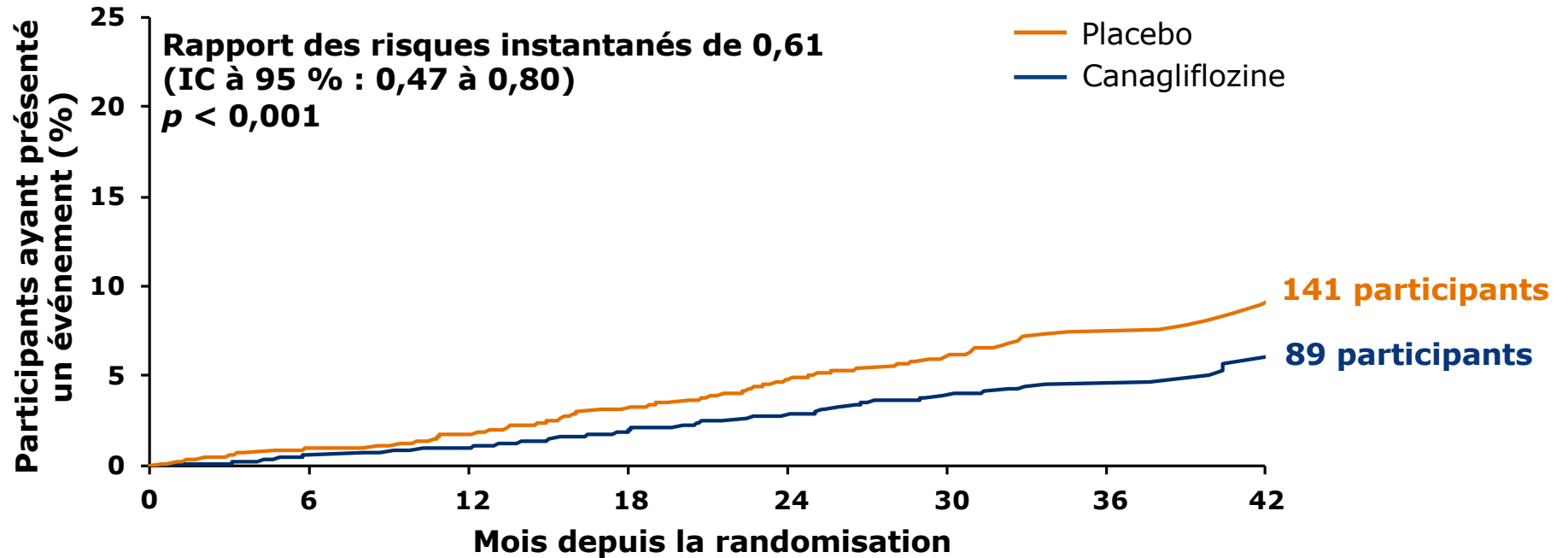
Événements cardiovasculaires majeurs MACE (ECIM): décès d'origine CV, IM ou AVC



N^{bre} de patients à
risque

Placebo	2 199	2 152	2 100	2 022	1 717	1 143	635	168
Canagliflozine	2 202	2 163	2 106	2 047	1 756	1 196	642	198

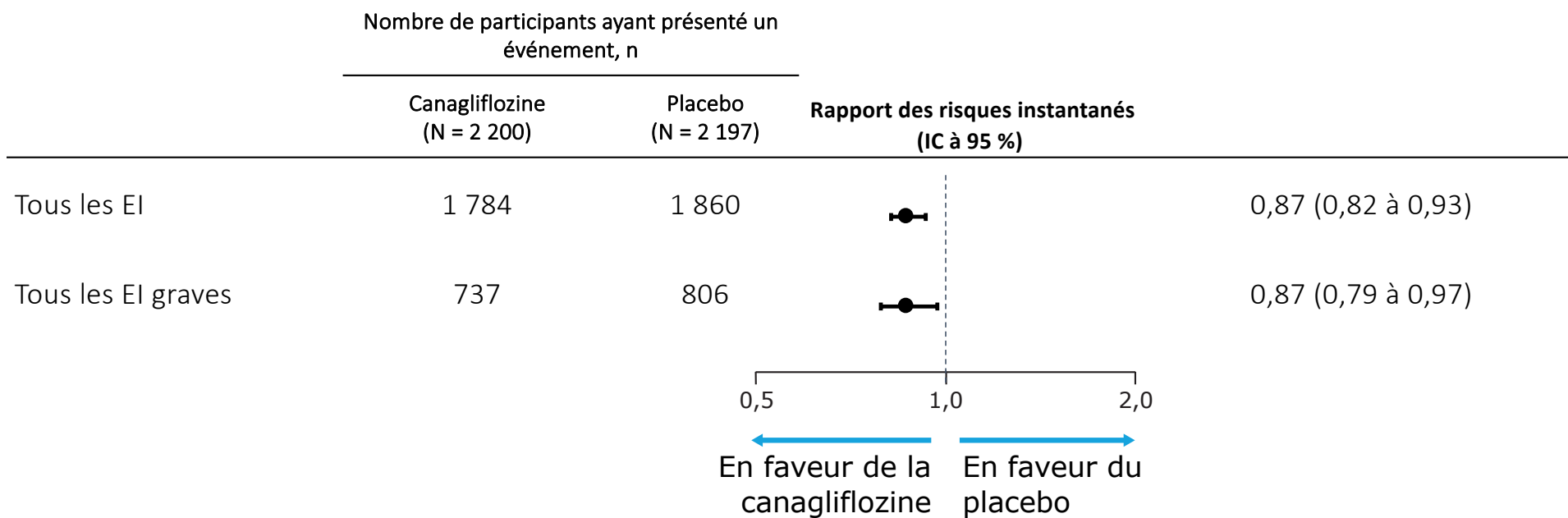
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



N^{bre} de patients à risque

Placebo	2 199	2 165	2 122	2 043	1 735	1 147	638	170
Canagliflozine	2 202	2 171	2 131	2 076	1 789	1 226	668	199

EI et EI graves



Comprend tous les participants traités jusqu'à 30 jours après l'administration de la dernière dose.

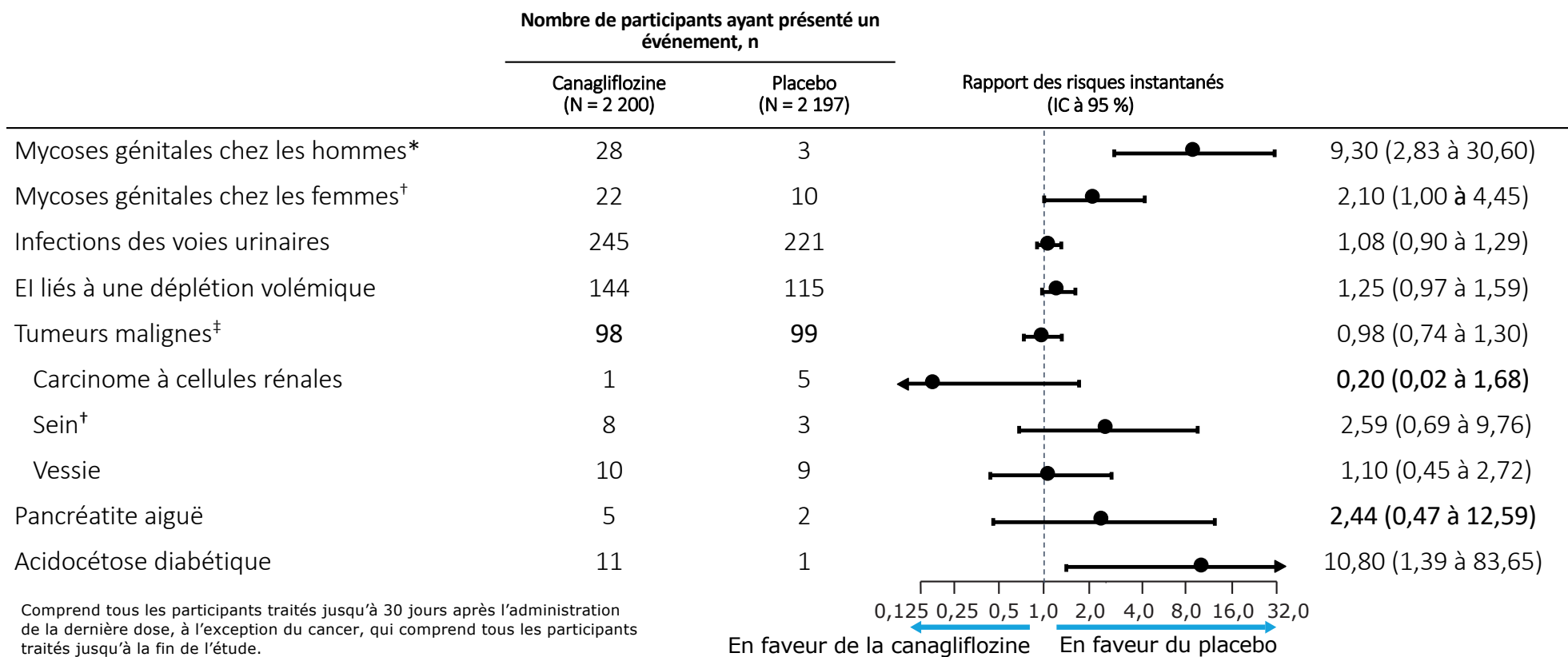
Innocuité rénale

Nombre de participants ayant présenté
un événement, n

	Canagliflozine (N = 2 200)	Placebo (N = 2 197)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)
Tous les EI liés à la fonction rénale	290	388	0,71 (0,61 à 0,82)
Hyperkaliémie	151	181	0,80 (0,65 à 1,00)
Lésion rénale aiguë	86	98	0,85 (0,64 à 1,13)

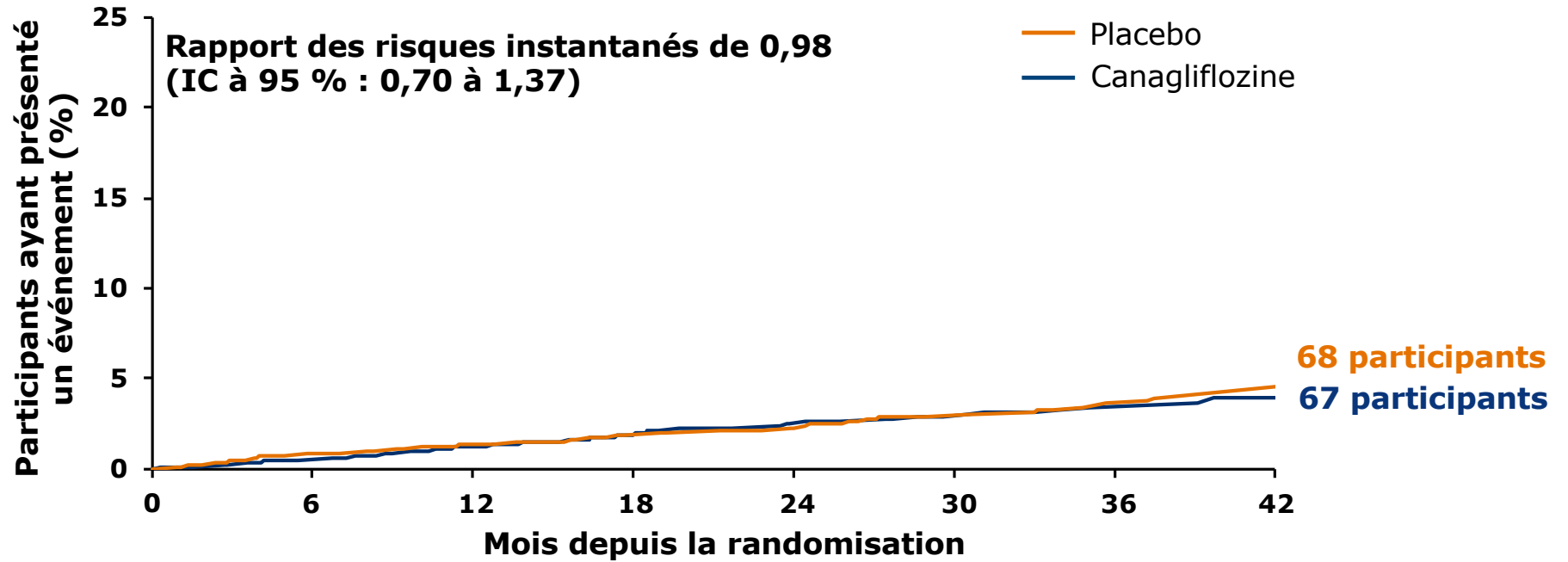
Comprend tous les participants traités jusqu'à 30 jours après l'administration de la dernière dose.

Autres EI d'intérêt



Comprend tous les participants traités jusqu'à 30 jours après l'administration de la dernière dose, à l'exception du cancer, qui comprend tous les participants traités jusqu'à la fin de l'étude.

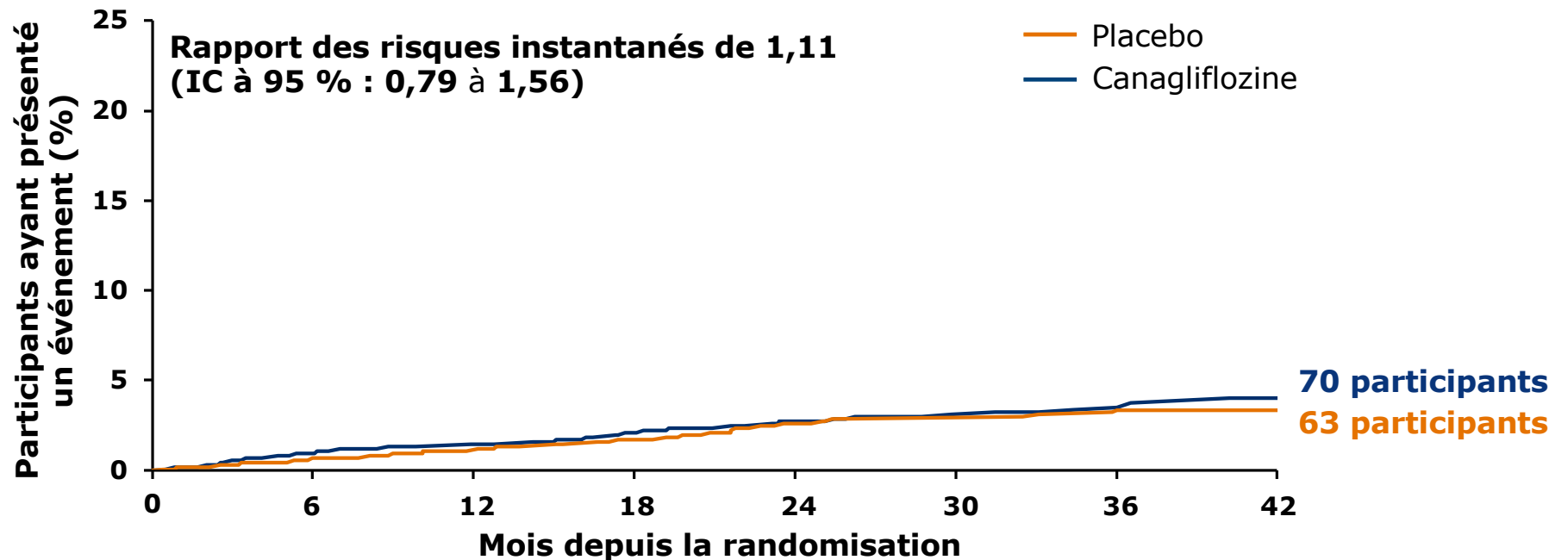
Fracture



N^{bre} de patients à
risque

Placebo	2 197	2 166	2 128	2 061	1 769	1 178	656	176
Canagliflozine	2 200	2 171	2 121	2 074	1 785	1 225	668	200

Amputation d'un membre inférieur



N^{bre} de patients a
risque

Placebo	2 197	2 169	2 131	2 065	1 766	1 177	658	182
Canagliflozine	2 200	2 163	2 118	2 071	1 788	1 228	667	202

Les bienfaits rénaux de la canagliflozine s'ajoutent à ceux des IECA et des ARA: efficacité, innocuité, protection vasculaire, ratio risque/bénéfice: mieux avec iSGLT2

	N	Albuminurie	Fonction rénale au départ	Médiane Suivi	2 x Cr, MRT, Décès d'origine rénale N ^{bre} d'événements	Réduction du risque relatif
IDNT ¹	1 715	Médiane : 1 900 mg/jour	Cr moyenne : 148 µmol/L	2,6 ans	644	20 %
RENAAL ²	1 513	RAC médian : 140 mg/mmol	Cr moyenne : 168 µmol/L	3,4 ans	686	16 %
ACEi Collaborative study group ³	409	Protéinurie moyenne : 2 500 mg/jour	Cr moyenne : 115 µmol/L	3,0 ans	2xCrS(FR) : 68 Décès ou MRT : 65	43 % 46 %
CREDESCENCE*^{4,5} (99,9 % recevant un inhibiteur du SRAA)	4 401	RAC urinaire médian : 105 mg/mmol	DFGe moyen : 56,2 mL/min/1,73 m ²	2,6 ans	377	34 %

* REMARQUE : Tous les patients inscrits à l'étude CREDESCENCE prenaient la dose quotidienne maximale tolérée ou indiquée d'un IECA ou d'un ARA en plus d'être traités pour atteindre des cibles relatives à la tension artérielle et au taux d'HbA_{1c} dans le cadre d'un traitement de référence⁴

1. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 2001;345:851-60. 2. Brenner BM et al. *New Engl J Med* 2001;345:861-69. 3. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462. 4. Jardine MJ, et al. *Am J Nephrol* 2017;46:462-72; 5. Perkovic et al., *N Engl J Med* 2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

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

Molécules	Limite DFG pour initiation ml/min/1,73 m ²	Limite DFG pour continuation ml/min/1,73 m ²	Protection rénale démontrée (*)	Essai clinique spécifique (**)
Canagliflozine 100 et 300 mg (Invokana®)	≥ 60 (***)	≥ 45	CANVAS	CREDESCENCE (en cours)
Dapagliflozine 10 mg (Forxiga®)	≥ 60	≥ 60	Essai en cours (DECLARE)	DAPA-CKD (en cours)
Empagliflozine 10 et 25 mg (Jardiance®)	≥ 60 (***)	≥ 45	EMPA-REG OUTCOME	EMPRESS-CKD (planifié)
(*) Critère d'évaluation secondaire préspecifié dans un essai de sécurité cardiovasculaire (**) Critère d'évaluation primaire dans un essai spécifiquement à visée rénale (***) Si < DFG 60 ml/min/1,73 m ² , réduire la posologie journalière : limiter la dose à 100 mg (ne pas utiliser 300 mg) pour la canagliflozine et à 10 mg (ne pas utiliser 25 mg) pour l'empagliflozine				



PRODUCT MONOGRAPH

Pr **JARDIANCE**®

empagliflozin tablets

10 mg and 25 mg

ATC Code: A10BK03

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd
5180 South Service Rd
Burlington, ON L7L 5H4

0278-10

Submission Control No: 193840

Date of Preparation:
April 16, 2018

Renal

JARDIANCE causes intravascular volume contraction and increases serum creatinine and decreases eGFR in a dose dependent fashion. Renal function abnormalities can occur after initiating JARDIANCE. Patients with hypovolemia are more susceptible to these changes (see [ADVERSE REACTIONS](#)).

The glucose-lowering benefit of JARDIANCE decreases with declining renal function and was not demonstrated to be statistically significant in subjects with eGFR less than 30 mL/min/1.73 m² (see [CLINICAL TRIALS, Use in Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment \[Study 1245.36\]](#)).

Renal function should be assessed prior to initiation of JARDIANCE and regularly thereafter.

→ Use of JARDIANCE is contraindicated in patients with eGFR less than 30 mL/min/1.73m².

In patients with eGFR less than 60 mL/min/1.73m², more intensive monitoring for glycemic and renal biomarkers and signs and symptoms of renal dysfunction is recommended, especially if the eGFR is less than 45 mL/min/1.73 m².

Discontinuation of JARDIANCE is recommended if the eGFR falls to less than 30 mL/min/1.73 m² during treatment (see [WARNINGS AND PRECAUTIONS, Monitoring and Laboratory Tests](#)).

Recommandations Canadiennes 2018 DB

CJD

Canadian Journal of Diabetes

A Publication of the Professional
Section of Diabetes Canada

Une publication de la Section professionnelle
de Diabète Canada

CONTENTS: April 2018 ■ Volume 42 ■ Supplement 1

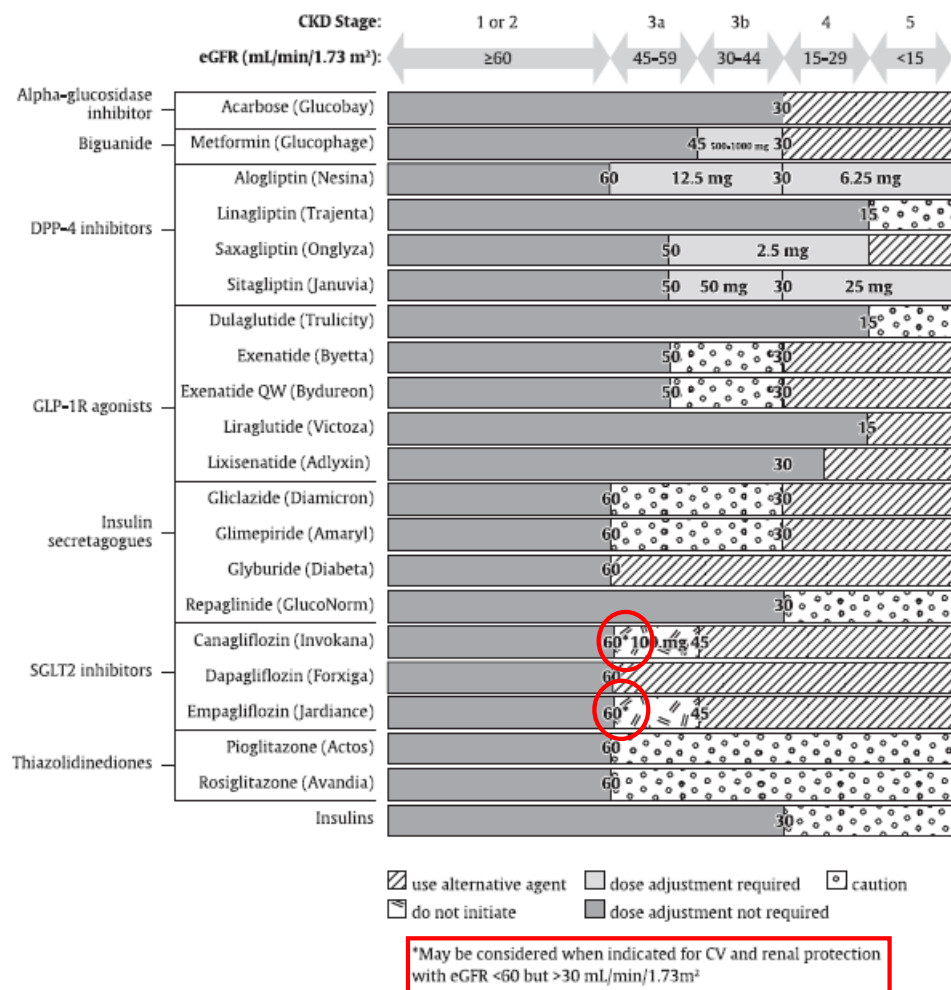


Figure 2. Antihyperglycemic medications and renal function. Based on product monograph precautions. CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; GFR, glomerular filtration rate; TZD, thiazolidinedione.

8. In adults with type 2 diabetes with clinical CVD in whom glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s) and with an eGFR > 30mL/min/1.73 m², an antihyperglycemic agent with demonstrated CV outcome benefit should be added to reduce the risk of major CV events [Grade A, Level 1A (47) for empagliflozin; Grade A, Level 1A for liraglutide (45); Grade C, Level 2 for canagliflozin (48) (see Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults chapter, p. S88).

Page S167

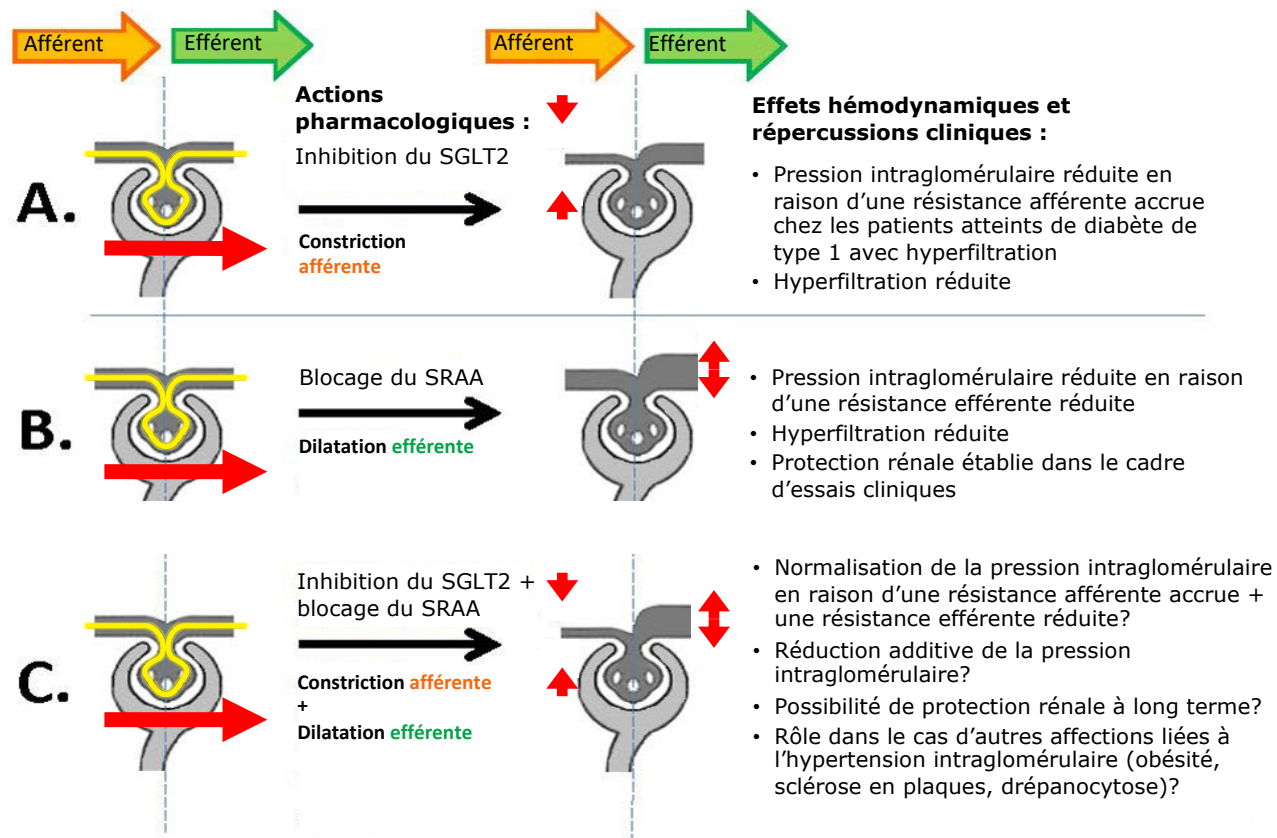
5. In adults with type 2 diabetes with clinical CVD in whom glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s) and with an eGFR > 30 mL/min/1.73 m², an SGLT2 inhibitor with demonstrated heart failure hospitalization reduction may be added to reduce the risk of heart failure hospitalization [Grade B, Level 2 (53) for empagliflozin; Grade C, Level 2 (54) for canagliflozin].

Page S199

10. In adults with type 2 diabetes with clinical CVD in whom glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s) and with an eGFR > 30 mL/min/1.73 m², an SGLT2 inhibitor with proven renal benefit may be considered to reduce the risk of progression of nephropathy [Grade B, Level 2 (106) for empagliflozin; Grade C, Level 3 (107) for canagliflozin].

Page S206

Action de différents agents



Skrtic//Cherney *et al.* Diabetologia 2014;57:2599-2602.

Weber *et al.* AHA 2013;2095-P.

Kojima *et al.* J Pharmacol Exp Ther 345:464-472, juin 2013.

Mécanismes potentiels par lesquels les iSGLT2 protègent les reins et le cœur

- Renversement de l'hyperfiltration
- Baisse de la TA
- Baisse de la microalbuminurie et de la protéinurie
- Baisse de l'acide urique
- Baisse du poids
- Baisse de la glycémie
- Autres: SGLT2 cardiaque, augmentation de l'hématocrite, ...

Utilisation de aGLP1 pour la protection rénale

Étude LEADER: surtout prévention secondaire

Table 1. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Liraglutide (N = 4668)	Incidence Rate	Placebo (N = 4672)	Incidence Rate	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)	no. of events/ 100 patient-yr	no. of patients (%)	no. of events/ 100 patient-yr		
Primary composite outcome†	608 (13.0)	3.4	694 (14.9)	3.9	0.87 (0.78–0.97)	0.01
Expanded composite outcome‡	948 (20.3)	5.3	1062 (22.7)	6.0	0.88 (0.81–0.96)	0.005
Death from any cause	381 (8.2)	2.1	447 (9.6)	2.5	0.85 (0.74–0.97)	0.02
Death from cardiovascular causes	219 (4.7)	1.2	278 (6.0)	1.6	0.78 (0.66–0.93)	0.007
Death from noncardiovascular causes	162 (3.5)	0.9	169 (3.6)	1.0	0.95 (0.77–1.18)	0.66
Myocardial infarction§	292 (6.3)	1.6	339 (7.3)	1.9	0.86 (0.73–1.00)	0.046
Fatal§	17 (0.4)	0.1	28 (0.6)	0.2	0.60 (0.33–1.10)	0.10
Nonfatal	281 (6.0)	1.6	317 (6.8)	1.8	0.88 (0.75–1.03)	0.11
Silent§	62 (1.3)	0.3	76 (1.6)	0.4	0.86 (0.61–1.20)	0.37
Stroke§	173 (3.7)	1.0	199 (4.3)	1.1	0.86 (0.71–1.06)	0.16
Fatal§	16 (0.3)	0.1	25 (0.5)	0.1	0.64 (0.34–1.19)	0.16
Nonfatal	159 (3.4)	0.9	177 (3.8)	1.0	0.89 (0.72–1.11)	0.30
Transient ischemic attack§	48 (1.0)	0.3	60 (1.3)	0.3	0.79 (0.54–1.16)	0.23
Coronary revascularization	405 (8.7)	2.3	441 (9.4)	2.5	0.91 (0.80–1.04)	0.18
Hospitalization for unstable angina pectoris	122 (2.6)	0.7	124 (2.7)	0.7	0.98 (0.76–1.26)	0.87
Hospitalization for heart failure	218 (4.7)	1.2	248 (5.3)	1.4	0.87 (0.73–1.05)	0.14
Microvascular event	355 (7.6)	2.0	416 (8.9)	2.3	0.84 (0.73–0.97)	0.02
Retinopathy	106 (2.3)	0.6	92 (2.0)	0.5	1.15 (0.87–1.52)	0.33
Nephropathy	268 (5.7)	1.5	337 (7.2)	1.9	0.78 (0.67–0.92)	0.003

Apparition de protéinurie, doublement de la créatinine, début de dialyse, mort rénale

-22%

N Engl J Med 2016;375:311-22.

Table 2. Primary and Secondary Cardiovascular and Microvascular Outcomes.

Outcome	Semaglutide (N = 1648)		Placebo (N = 1649)		Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
	no. (%)	no./100 person-yr	no. (%)	no./100 person-yr		
Primary composite outcome†	108 (6.6)	3.24	146 (8.9)	4.44	0.74 (0.58–0.95)	<0.001 for noninferiority; 0.02 for superiority
Expanded composite outcome‡	199 (12.1)	6.17	264 (16.0)	8.36	0.74 (0.62–0.89)	0.002
All-cause death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	122 (7.4)	3.66	158 (9.6)	4.81	0.77 (0.61–0.97)	0.03
Death						
From any cause	62 (3.8)	1.82	60 (3.6)	1.76	1.05 (0.74–1.50)	0.79
From cardiovascular cause	44 (2.7)	1.29	46 (2.8)	1.35	0.98 (0.65–1.48)	0.92
Nonfatal myocardial infarction	47 (2.9)	1.40	64 (3.9)	1.92	0.74 (0.51–1.08)	0.12
Nonfatal stroke	27 (1.6)	0.80	44 (2.7)	1.31	0.61 (0.38–0.99)	0.04
Hospitalization for unstable angina pectoris	22 (1.3)	0.65	27 (1.6)	0.80	0.82 (0.47–1.44)	0.49
Revascularization	83 (5.0)	2.50	126 (7.6)	3.85	0.65 (0.50–0.86)	0.003
Hospitalization for heart failure	59 (3.6)	1.76	54 (3.3)	1.61	1.11 (0.77–1.61)	0.57
Retinopathy complications§	50 (3.0)	1.49	29 (1.8)	0.86	1.76 (1.11–2.78)	0.02
New or worsening nephropathy¶	62 (3.8)	1.86	100 (6.1)	3.06-36%	0.64 (0.46–0.88)	0.005

doublement de la créatinine, début de dialyse

Étude REWIND surtout prévention primaire

	Dulaglutide (n=4949)		Placebo (n=4952)		Hazard ratio (95% CI)	p value
	Number of patients (%)	Incidence rate (number of events per 100 person-years)	Number of patients (%)	Incidence rate (number of events per 100 person-years)		
Primary composite outcome	594 (12.0%)	2.35	663 (13.4%)	2.66	0.88 (0.79-0.99)*	0.026
Myocardial infarction	223 (4.5%)	0.87	231 (4.7%)	0.91	0.96 (0.79-1.15)	0.63
Non-fatal myocardial infarction	205 (4.1%)	0.80	212 (4.3%)	0.84	0.96 (0.79-1.16)	0.65
Fatal myocardial infarction	26 (0.5%)	0.10	20 (0.4%)	0.08	1.29 (0.72-2.30)	0.40
Stroke	158 (3.2%)	0.61	205 (4.1%)	0.81	0.76 (0.62-0.94)	0.010
Non-fatal stroke	135 (2.7%)	0.52	175 (3.5%)	0.69	0.76 (0.61-0.95)	0.017
Fatal stroke	26 (0.5%)	0.10	33 (0.7%)	0.13	0.78 (0.47-1.30)	0.34
Cardiovascular death†	317 (6.4%)	1.22	346 (7.0%)	1.34	0.91 (0.78-1.06)	0.21
Non-cardiovascular death	219 (4.4%)	0.84	246 (5.0%)	0.95	0.88 (0.73-1.06)	0.18
All-cause death	536 (10.8%)	2.06	592 (12.0%)	2.29	0.90 (0.80-1.01)	0.067
Hospital admission for heart failure or urgent visit	213 (4.3%)	0.83	226 (4.6%)	0.89	0.93 (0.77-1.12)	0.46
Hospital admission for unstable angina	88 (1.8%)	0.34	77 (1.6%)	0.30	1.14 (0.84-1.54)	0.41
Composite microvascular outcome (eye or renal outcome)	910 (18.4%)	3.76	1019 (20.6%)	4.31	0.87 (0.79-0.95)	0.0020
Eye outcome‡	95 (1.9%)	0.37	76 (1.5%)	0.30	1.24 (0.92-1.68)	0.16
Renal outcome§	848 (17.1%)	3.47	970 (19.6%)	4.07	0.85 (0.77-0.93)	0.0004

All hazard ratios (HRs) were estimated with Cox proportional hazards models and p values are two-sided. *After accounting for $\alpha=0.009$ spent on the primary outcome for the interim analysis, the α for the final analysis is 0.0467, and the HR is 0.88 (95.33% CI 0.79-0.99). †Includes deaths of unknown cause. ‡Photocoagulation, anti-vascular endothelial growth factor therapy, or vitrectomy. §New macroalbuminuria, a sustained decline in estimated glomerular filtration rate of 30% or more from baseline, or chronic renal replacement therapy.

Table 2: Primary and secondary outcomes

-15%

Apparition de protéinurie, diminution du DFG de 30% et plus, début de dialyse

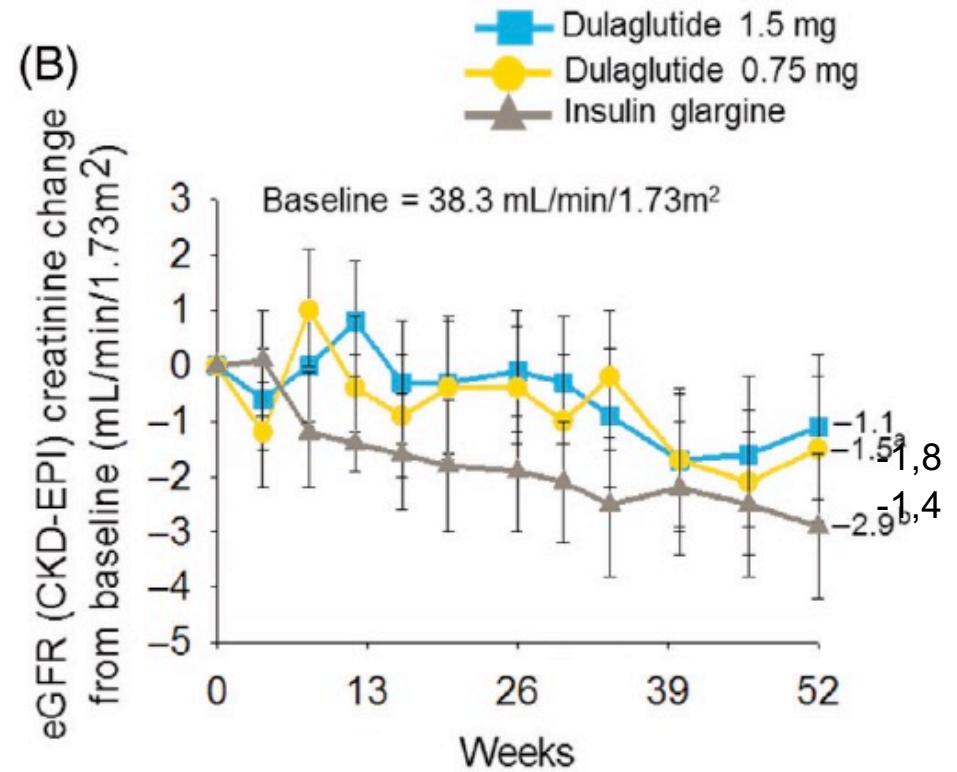
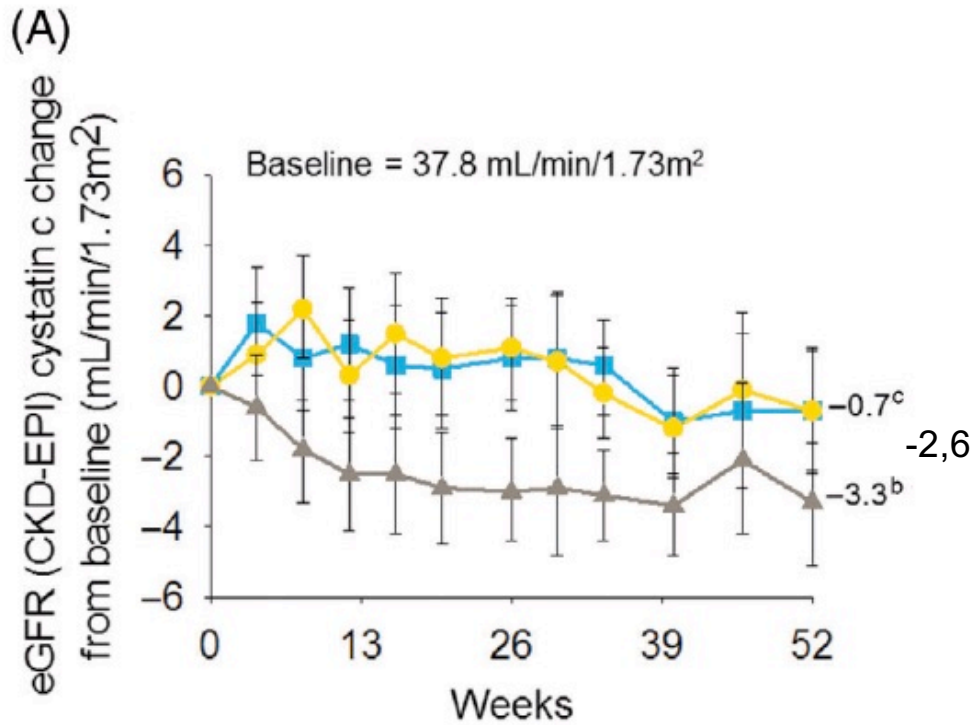


Étude en NDB avancée: IRC (DFG 38) 44%
protéïnurique, 577 patients, durée un an
Dulaglutide vs insuline glargine

Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial

Katherine R Tuttle, Mark C Lakshmanan, Brian Rayner, Robert S Busch, Alan G Zimmermann, D Bradley Woodward, Fady T Botros

*Lancet Diabetes Endocrinol
2018; 6: 605-17*



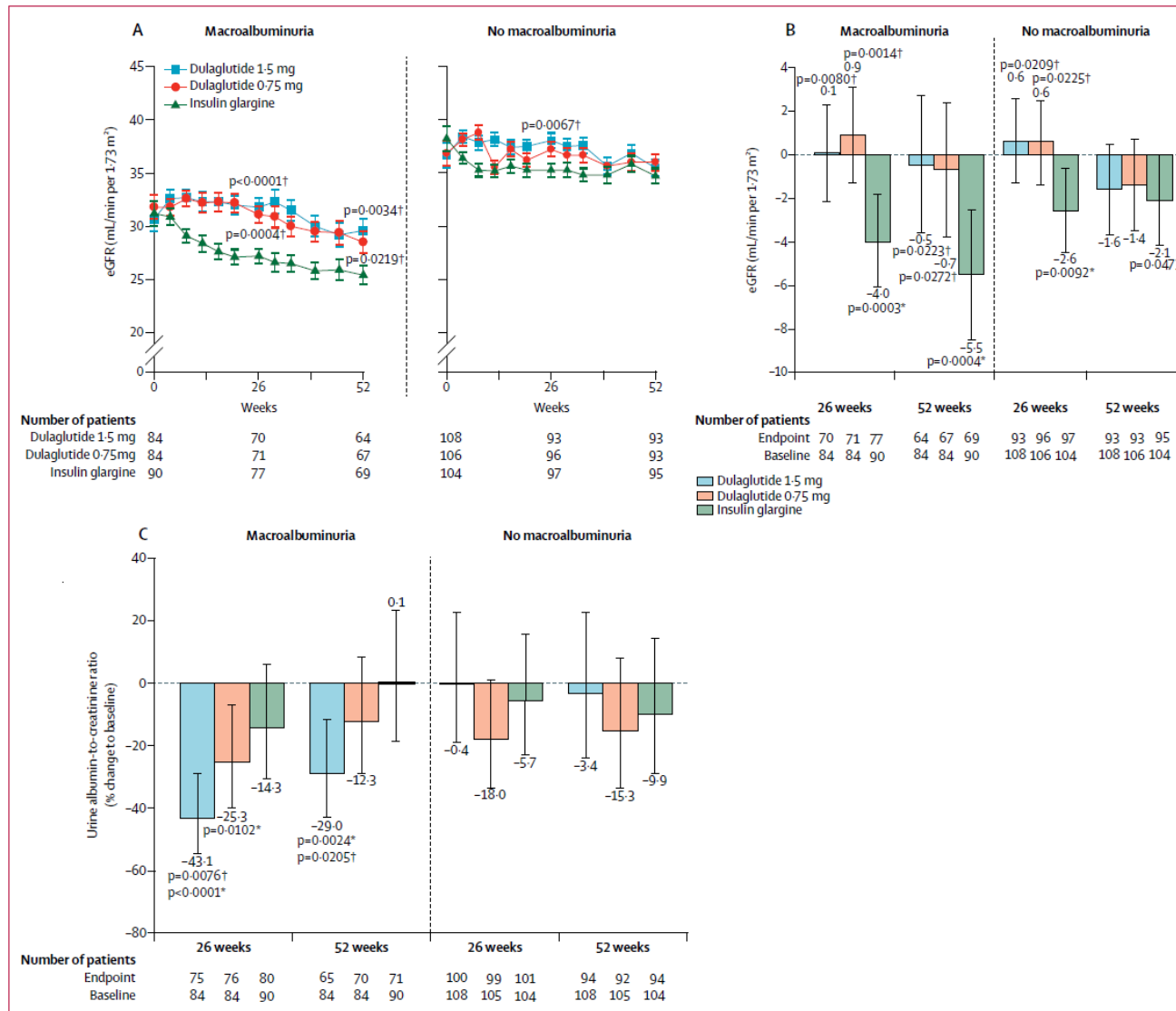


Figure 4: Changes in estimated glomerular filtration rate and albuminuria by macroalbuminuria status at baseline

Agents antihyperglycémiant et fonction rénale



Stade d'IRC	5 (<15)	4 (15-29)	3 (30-59)	2 (60-89)	1 (≥90)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase					
Acarbose (Glucobay)	25				100 mg tid
Biguanides					
Metformine (Glucophage)		500 mg die	30	500 mg bid	45
					850 mg tid
Inhibiteurs du DPP-4					
Alogliptine (Nesina)		6.25 mg	30	12.5 mg	50
					25 mg die
Linagliptine (Trajenta)	Peu d'expérience	15			
					5 mg die
Saxagliptine (Onglyza)	15	2.5 mg	50		
					5 mg die
Sitagliptine (Januvia)	25 mg	30	50 mg	50	
					100 mg die
Agonistes des récepteurs du GLP-1					
Dulaglutide (Trulicity)	Peu d'expérience	30	50		
					1.5 mg par semaine
Exenatide (Byetta)		30	50		
					10 ug bid
Exenatide QW (Bydureon)		30	50		
					2 mg par semaine
Liraglutide (Victoza)	15		50		
					1.8 mg die
Lixisenatide (Adlyxine)	15	30	50		
					20 ug die
Semaglutide (Ozempic)	15	Peu d'expérience	30	50	
					1.0 mg die
Sécrétagogues de l'insuline					
Gliclazide (Diamicon)	15	hypos	30		
					MR 120 mg die ou 160 mg bid
Glimepiride (Amaryl)		Hypos: débiter à 1 mg die	30		
					4 mg bid
Glyburide (Diabeta)		30	hypos	50	
					10 mg bid
Repaglinide (GlucoNorm)					
					4 mg tid
Inhibiteurs du SGLT2					
Canagliflozine (Invokana)		30	100 mg	60*	
					300 mg die
Dapagliflozine (Forxiga)			45		
					10 mg die
Empagliflozine (Jardiance)		30			
					25 mg die
Ertugliflozine (Steglatro)			45	Surv rénale	60*
					15 mg die
Thiazolidinediones					
Pioglitazone (Actos)		Insuffisance cardiaque	30		
					45 mg die
Rosiglitazone (Avandia)		Insuffisance cardiaque	30		
					8 mg die
Insulines					

■ Contreindiquée
 ▨ Non recommandée
 ■ Besoin d'ajustement de dose
 ■ Prudence: raison indiquée
 ▨ Titration prudente: éviter les nausées
 ■ Sécuritaire

* = Ne pas initier si le DFGe est < 60 ml/min

La dose indiquée est la dose maximale pouvant être utilisée à ce DFGe

Conclusions 1/2

- La NDB est un problème de santé publique majeur, mais c'est réversible!
- La NDB peut être prévenue et traitée (et même renversé) par l'approche multirisque
- Il y a un énorme bénéfice rénal et cardiovasculaire à utiliser les iSGLT2 chez un patient avec NDB avancé et faire la différence entre faire de la dialyse ou non dans sa vie.
 - Bénéfice aussi démontré en prévention primaire, secondaire, sans NDB et tout les stades de NDB (de l'ordre de 40-47%)
- Les iSGLT2 semblent mieux que les IECA ou ARA pour la protection rénale en NDB:
 - Efficacité: 2 x mieux (-34% par rapport à 16-20%)
 - Innocuité: beaucoup mieux
 - Cardiovasculaire: beaucoup mieux
 - Ratio risque/bénéfice: beaucoup plus grand
- La protection cardiovasculaire et rénale des iSGLT2 est indépendante de la fonction rénale et de leur effet sur l'HBA1C
- On peut maintenant donner les iSGLT2 spécifiquement pour la protection rénale (et CV) à partir de 30 cc/min de DFG

Conclusions 2/2

- Il semble y avoir un grand bénéfice à utiliser le aGLP1 pour la protection rénale
 - En prévention primaire et secondaire (surtout sans NDB): Protection de l'ordre de 15-36%
 - Une étude en IRC (AWARD7) DFG 38 avec 44% protéinurique petite étude avec peu de patients et courte durée, mais résultats très impressionnants
- Utilisés à grande échelle, le iSGLT2 et le aGLP1 (en association avec l'approche multirisque) peuvent aider à diminuer l'incidence et la progression de la NDB
- Ne pas oublier l'approche multirisque et les 3 cibles pour les diabétiques: HBA1C <7% (<6,5% si faible risque d'hypoglycémie), TA 130/80, LDL < 2

Messages à retenir

- **Prévention de la NDB**

- iSGLT2: DECLARE, EMPAREG, CANVAS
- aGLP1: LEADER, SUSTAIN6, REWIND

- **Traitement de la NDB**

- iSGLT2: CREDENCE
- aGLP1: AWARD7 (besoin de plus de données)

Merci pour votre attention!

Questions?