

Les nouveautés en protection cardio-rénale



mercredi le 23 novembre 2022

Normand Proulx

MD, FRCPC

Néphrologue, CISSS de l'Outaouais
Chargé de cours université de McGill

Divulgations du conférencier

**NOM DE L'ANIMATEUR
et titres**

Dr Normand Proulx, MD, FRCPC

Relations avec le(s) commanditaire(s) financier(s)

**HONORAIRES DE CONSULTATION/
MEMBRE DU COMITÉ CONSULTATIF :**

Janssen, Otsuka, Astra Zeneca, Bayer, GSK, Novo Nordisk

**BUREAU DE CONFÉRENCIERS/
HONORAIRES :**

Janssen, Otsuka, Astra Zeneca, CPD Network, GSK, Bayer

**SUBVENTIONS/SOUTIEN
À LA RECHERCHE :**

Nil

AUTRE :

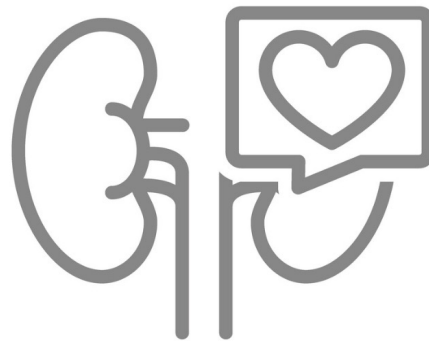
Nil

Les nouveautés en protection cardio-rénale

Objectifs

Définir l'impact du diabète sur le risque cardio-rénal

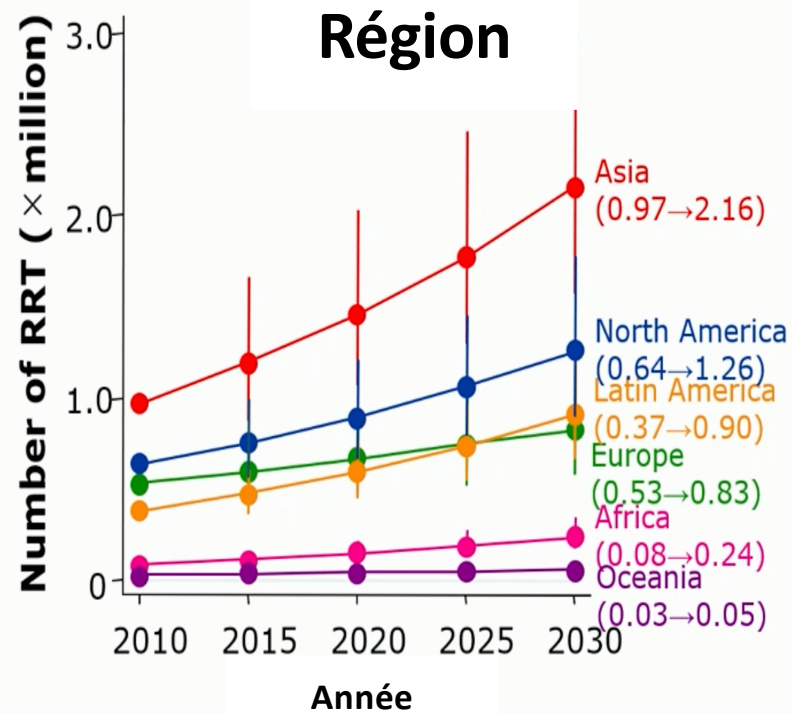
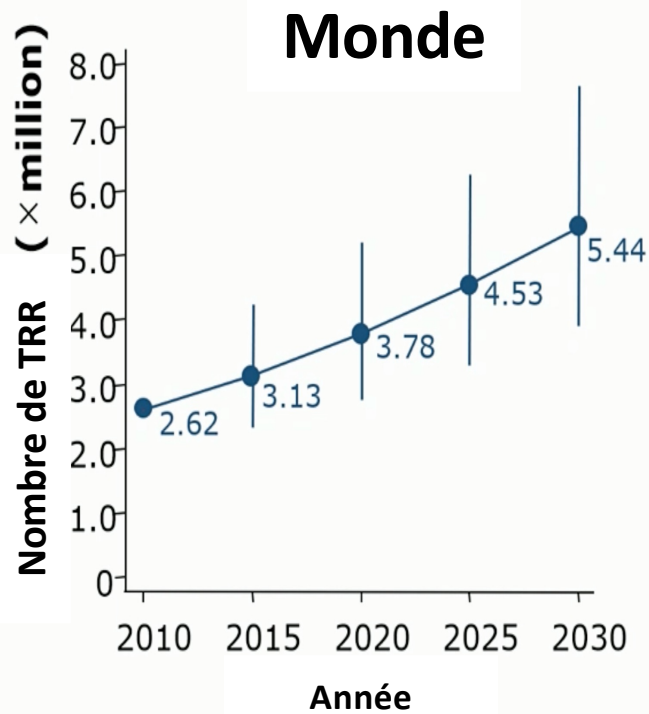
Reconnaître et gérer le suivi du patient atteint d'insuffisance rénale chronique



Connaître les nouveautés en protection cardio-rénale chez les patients diabétiques

Revoir les médicaments néphroprotecteurs

Il est prévu que la population recevant une thérapie de remplacement rénal (TRR) va doubler...



Liyanage T, et al. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-1982.

... au delà
des chiffres
il y a un
patient...

Étude de cas: Francine



Caractéristiques du patient :

- 59 ans,
- ex-tabagisme
- Dyslipidémie, Obésité classe 1
- *Hypertension x 20 ans +/- contrôlée*
- *Diabétique type II X 15 ans*

- Agente immobilière: pas prête pour la retraite
- « *comment est-ce que je vais faire la dialyse alors que je dois travailler* »
- « *pourquoi personne ne m'a parlé de ma maladie rénale avant?* »

Médicaments

- Irbesartan 300 mg die
- HCTZ 25 mg die
- Amlodipine 10 mg die
- Atorvastatine 10 mg die
- Sitagliptine 25 mg die
- Insuline-Degludec 24 u die

Examen

- IMC:32
- MPAC Bptru: 140/84
- RCR 74 bpm
- OMI 1+ bilatérale

Laboratoire

- DFGe: **15 ml/min**
(perte de 3-4 ml/min/an)
- RACU: **110 mg/mmol**
- K⁺ : normal
- HbA1c: 7.8 %

Mythe: la maladie rénale terminale nécessitant la dialyse *est rare* et survient toujours *très tard* dans la vie d'une personne.

Réalité: la maladie rénale frappe tous les groupes d'âge. Elle est sournoise, silencieuse, généralement lentement progressive et le plus souvent irréversible.

Que s'est-il passé dans le cas de Francine au fil des ans?
Ensemble pouvons-nous faire mieux?



Francine...retournons en arrière à il y a 10 ans



Caractéristiques du patient :

- 49 ans
- Tabagisme actif (1-2 pq/jour)
- *Obésité classe I*
- *Hypertension x 10 ans non contrôlée*
- *Diabète type II X 5 ans*
- Prééclampsie 1^{ère} grossesse avec atteinte rénale aiguë

Médicaments

- Amlodipine 5 mg die
- Atorvastatine 10 mg die
- Metformine 1000 mg die

Examen

- IMC:30
- MPAC Bptru:150/85

Laboratoire

- Devrions nous dépister pour la maladie rénale chronique chez cette patiente?

Populations à risque de maladie rénale chronique

Qui dépister?

- Diabète*^Δ
- Hypertension*^Δ
- Âge > 60 ans^Δ
- Maladie cardiovasculaire*
- Antécédent d'atteinte rénale aiguë*^Δ
- Antécédent familial de maladie rénale (parent ou fratrie)*^Δ
- Groupe ethnique à haut risque*:
 - Première nation
 - Africain, Asiatique, Hispanique, Insulaire du pacifique (Fidji, îles Cook)

* *BC guideline.ca*, ^Δ *National Kidney Foundation*

Quand faut-il dépister pour la MRC?



Chaque année
(minimum)

Comment dépister?



DFGe



RAC
urinaire

Francine...retournons en arrière à il y a 10 ans



Caractéristiques du patient :

- 49 ans
- Tabagisme actif (1-2 pq/jour)
- *Obésité classe I*
- *Hypertension x 10 ans non contrôlée*
- *Diabète type II X 5 ans*
- Prééclampsie 1^{ère} grossesse avec atteinte rénale aiguë

Médicaments

- Amlodipine 5 mg die
- Atorvastatine 10 mg die
- Metformine 1000 mg die

Examen

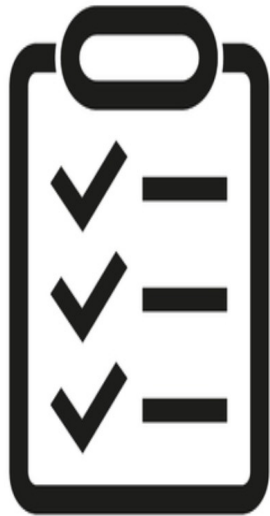
- IMC:30
- MPAC Bptru:150/85

Laboratoire

- DFGe: **65** ml/min
- RACU:
 - # 1: **5** mg/mmol
 - # 2: **7** mg/mmol
 - # 3: **5** mg/mmol
- HbA1c: **7.3** %

Francine a t-elle la MRC en diabète ?

Francine a-t-elle la MRC en diabète? Aussi simple que 1, 2 ou 3



Francine: DFGe = 65 ml/min
et RACU = 5, 7 & 5 mg/mmol

$DFGe \leq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2^*$

$RACU > 20 \text{ mg/mmol}$

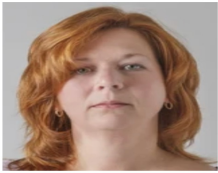
$RACU \geq 2 \text{ mg/mmol}^{**}$

*doit être présent sur 2 mesures consecutives sur 3 mois

** deux de trois mesures sur 3 mois doivent être $\geq 2 \text{ mg/mmol}$

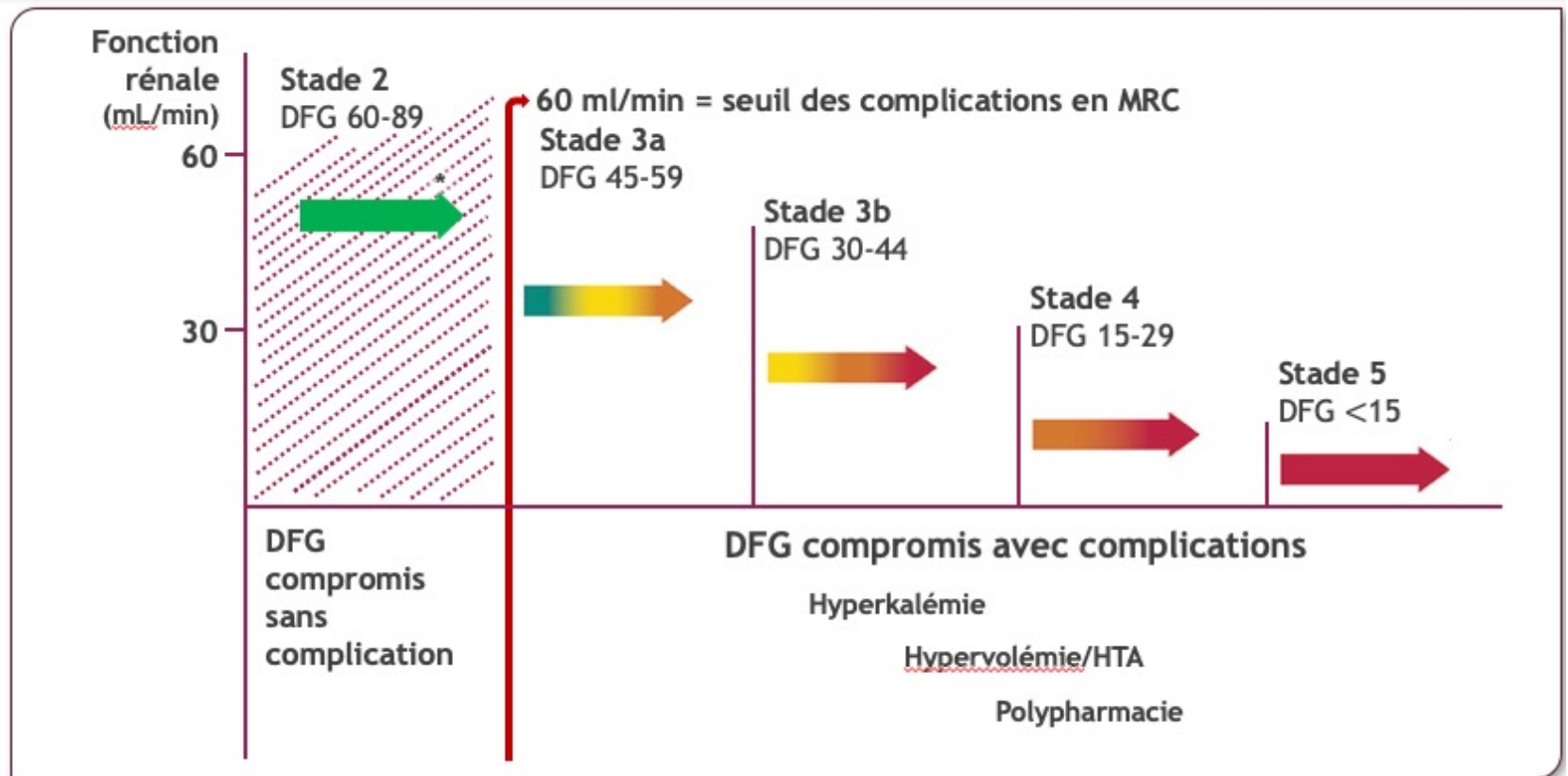
Adapté Diabète Canada

Complications de la MRC selon les stades de DFG



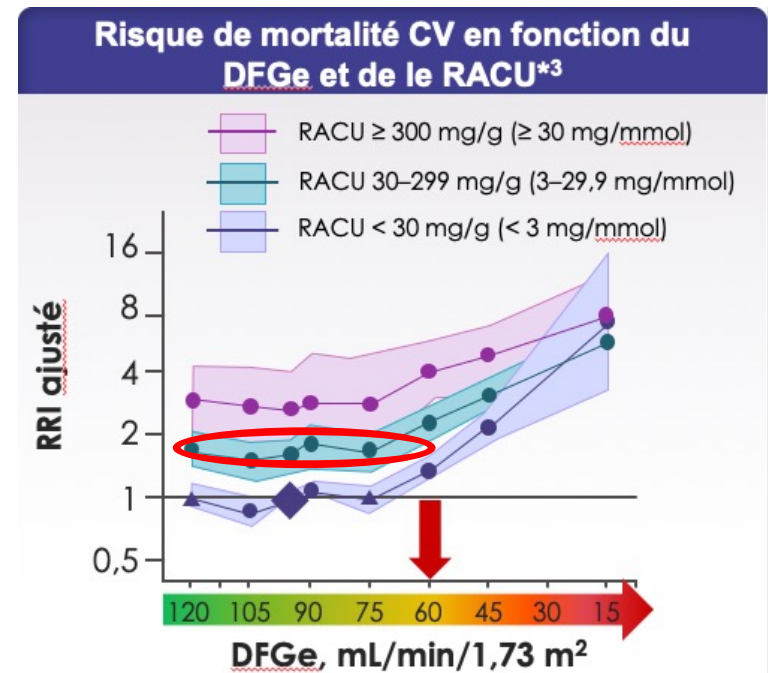
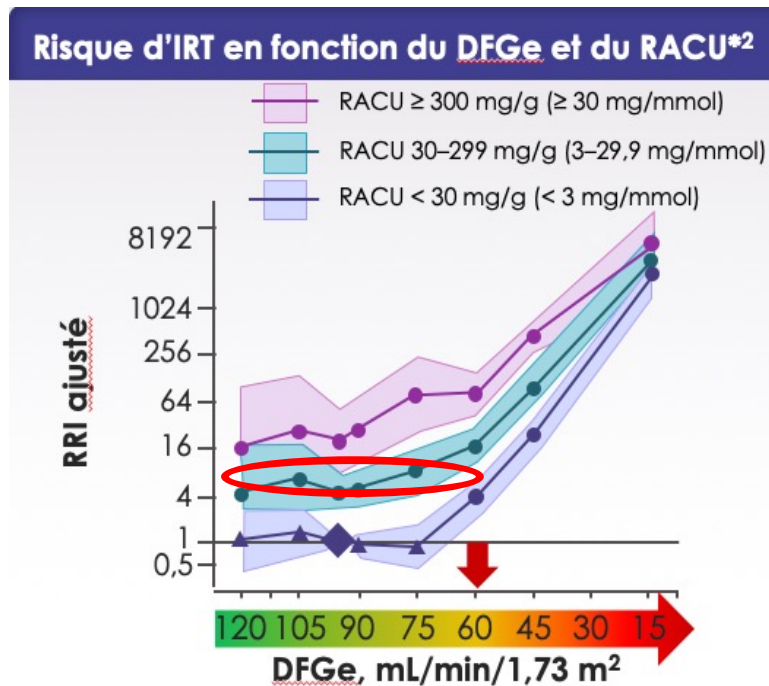
Francine a pas la MRC par le critère du DFGe mais elle a perdu beaucoup de réserve rénale

Quel est son risque cardio-rénal?



* Les flèches thermiques représentent le risque relatif d'apparition de complications

Le DFGe et le RAC urinaire sont des prédicteurs indépendants de l'IRT et la mortalité CV

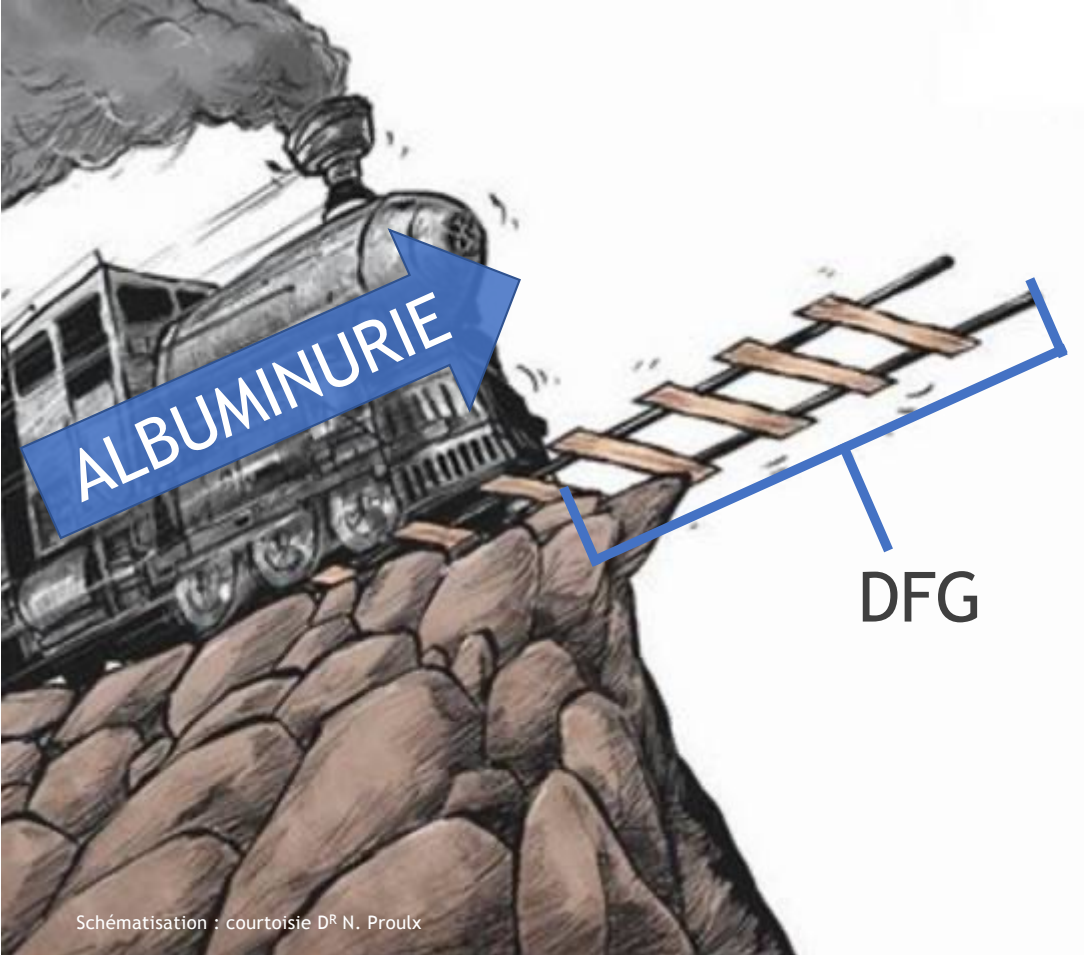


Les cercles pleins indiquent la signification statistique comparativement au point de référence ($p < 0,05$); les triangles indiquent l'absence de signification.

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IRT : insuffisance rénale terminale; ND : néphropathie diabétique; RACU : rapport albumine/créatinine de l'urine; RRI : rapport des risques instantanés.

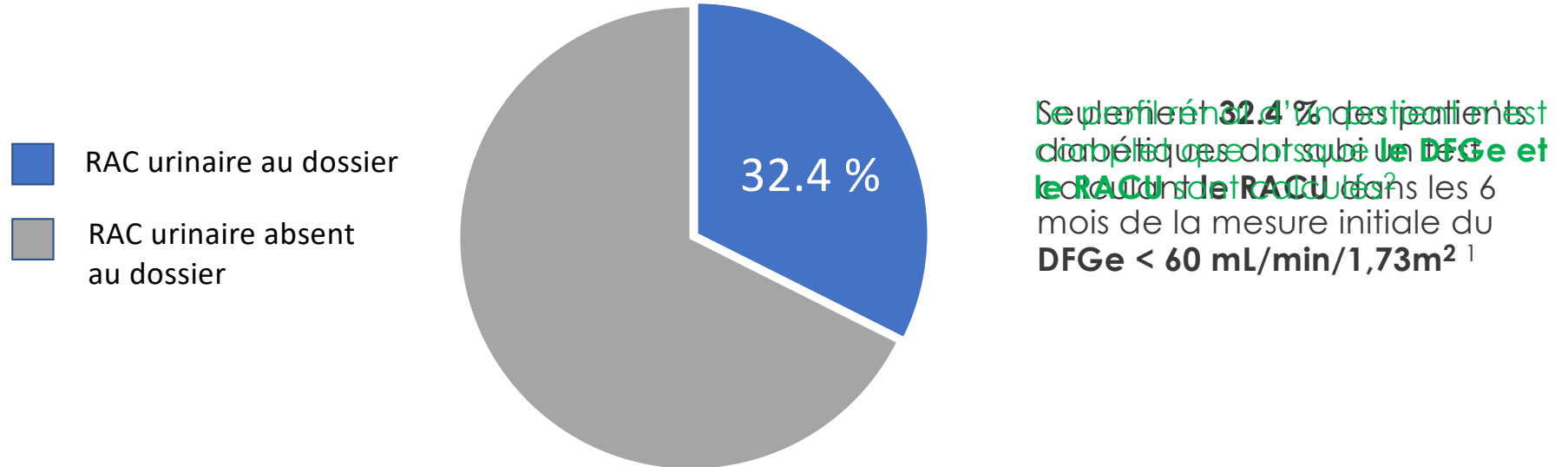
1. Agence de la santé publique du Canada. Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres. Disponible à : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-fra.pdf>; 2. Levey et al. Kidney Int. 2011;80:17-28.

Albuminurie et DFGe : de puissants indicateurs d'aboutissements fermes



Schématisation : courtoisie Dr N. Proulx

Malgré l'importance du dépistage de la MRC à l'aide du RAC urinaire, au Canada, la situation n'est pas optimale



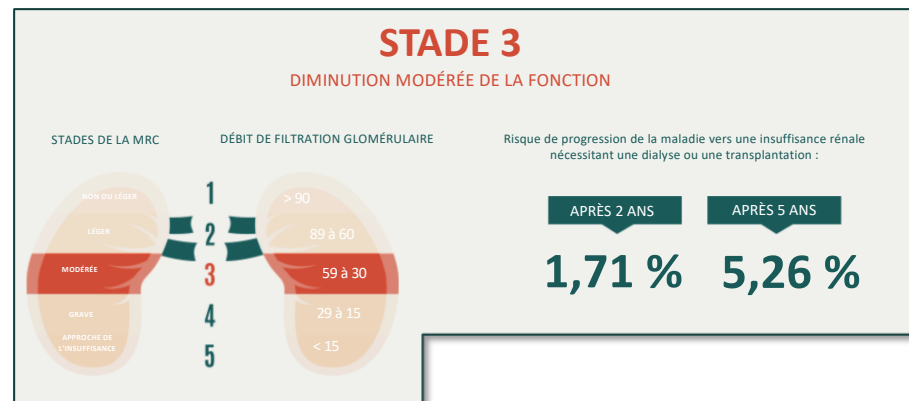
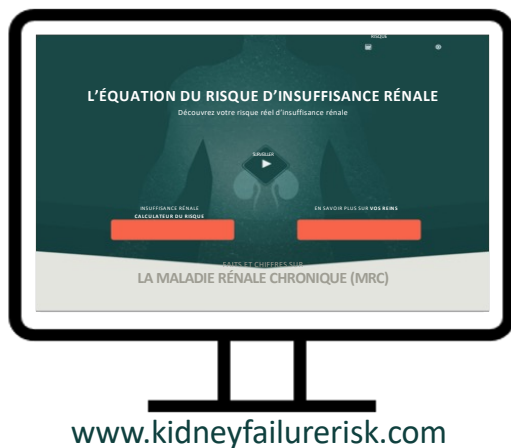
DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; DT2 : diabète de type 2; ND : néphropathie diabétique; RACU : rapport albumine/créatinine de l'urine.

1. Bello et al. JAMA Network Open. 2019;2:e1910704; 2. McFarlane et al. Can J Diabetes. 2018;42:S201-9; 3. Wetmore et al. BMC Endocr Disord. 2019;19:89.

Équation KFRé: outil validé du risque d'insuffisance rénale



Dr. *Tangri, N.*, Professor in the Division of Nephrology, Department of Medicine and the Department of Community Health Sciences at the University of Manitoba



45 mg/mmol ALBUMINE URINAIRE
M SEXE
70 ÂGE
44 mL/min/1,73 m² DFG

Nécessite seulement 4 points de données :
RAC urinaire, sexe, âge, DFGe

Montre comment la prise de médicaments peut réduire le risque

COMMENT PUIS-JE RÉDUIRE MON RISQUE D'INSUFFISANCE RÉNALE?

Il y a des choses que vous pouvez faire pour réduire votre risque d'insuffisance rénale au cours des cinq prochaines années. Cliquez ci-dessous pour voir comment les éléments suivants réduiront votre risque.


Risque	Risque sur 5 ans
Risque actuel	5,26 %
Risque réduit	2,89 %

- Votre risque actuel sur 5 ans en fonction des réponses que vous avez fournies est de 5,26 %.
- Une bonne maîtrise de la tension artérielle peut réduire votre risque sur 5 ans de 5,26 % à 4,16 %.
- Un iECA (p.r.I.) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) (sartan) peut réduire votre risque sur 5 ans de 5,26 % à 3,68 %.
- Un iSGLT2 (gliflozine) peut réduire votre risque sur 5 ans de 5,26 % à 2,89 %.

Les avantages de ces changements peuvent s'accumuler au fil du temps.

KFRé: Kidney failure risk equation, DFGé, débit de filtration glomérulaire estimé ; RAC urinaire, rapport albumine/créatinine urinaire

Classification de la maladie rénale chronique

Catégories de DFG (mL/min/1,73 m ²)		Catégorie d'albuminurie		
		A1	A2	A3
		Augmentation légère < 3 mg/mmol	Augmentation modérée 3-30 mg/mmol	Augmentation sévère > 30 mg/mmol
G1	≥ 90			
G2	60 à 89			
G3a	45 à 59			
G3b	30 à 44			
G4	15 à 29			
G5	< 15			


Comorbidités Cardio-rénales	
Mortalité toutes causes confondues	✓
Mortalité d'origine CV	✓
Atteintes rénales aiguës	✓
Progression de la MRC	✓
Maladie rénale terminale	✓

Risque :

Faible	Modérément élevé	Élevé	Très élevé
--------	------------------	-------	------------

< 3 mg/mmol = < 30 mg/jour; 3-30 mg/mmol = 30-300 mg/jour; 30 mg/mmol = > 300 mg/jour.
KDIGO 2012, *Kidney Int Suppl* 2013;3(19-62)

La fréquence des évaluations par laboratoire selon le risque rénale

			Catégorie d'albuminurie		
			A1	A2	A3
			Augmentation légère	Augmentation modérée	Augmentation sévère
Catégorie de DFG (mL/min/1.73 m ²)			< 3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
G1	DFG normale ou élevé	≥ 90	1	1	2
G2	↓ DFG légère	60-89	1	 1	2
G3a	↓ DFG légère à modérée	45-59	1	2	3
G3b	↓ DFG modérée à sévère	30-44	2	3	3
G4	↓ DFG sévère	15-29	3	3	4 ⁺
G5	Maladie rénale terminale	< 15	4 ⁺	4 ⁺	4 ⁺

Message clé: Francine est à risque de progression, continuer de mesurer son **profil rénal** chaque année

- Le nombre indiqué dans les cases sert de **guide** pour la fréquence des laboratoires à faire annuellement
- Ces recommandations reposent sur l'opinion d'expert seulement
- Ces recommandations doivent prendre en considération d'autres comorbidités ainsi que l'impact potentiel sur la prise en charge du patient

Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD; National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. Am J Med. 2016 Feb;129(2):153-162.e7

trois ans plus tard...



Caractéristiques du patient :

- 52 ans
- Tabagisme actif (1-2 pq/jour)
- *Obésité classe I*
- *Hypertension x 13 ans +/- contrôlée*
- *Diabète type II X 8 ans*

Hospitalisation récente pour défaillance cardiaque non-ischémique:

- Pas de FA
- FE: 55 %
- HVG légère
- Pro-BNP: 500 pg/mL

Médicaments

- Amlodipine 5 mg die
- Périndopril + indapamide 4/2.5 mg die
- Bisoprolol 5 mg die
- Furosemide 20 mg qam
- Atorvastatine 10 mg die
- Metformine 1000 mg die
- Sitagliptine 25 mg die


Examen

- MPAC Bptru: 135/82
- IMC:30
- OMI 1+ bilatérale
- Poumons: clairs

Laboratoire

- DFGe: **65** ml/min à **56** ml/min (perte de 3 ml/min/an)
- RACU:
 - # 1: **5** mg/mmol
 - # 2: **7** mg/mmol
 - Maintenant: **22** mg/mmol
- HbA1c: **7.6** %

Classification de la maladie rénale chronique

Catégories de DFG (mL/min/1,73 m ²)		Catégorie d'albuminurie		
		A1	A2	A3
		Augmentation légère	Augmentation modérée	Augmentation sévère
		< 3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
G1	≥ 90			
G2	60 à 89			
G3a	45 à 59			
G3b	30 à 44			
G4	15 à 29			
G5	< 15			

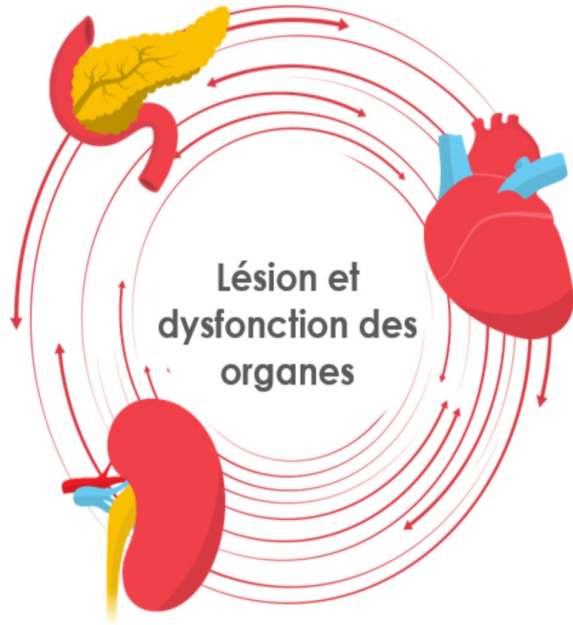
Comment expliquer l'hospitalisation récente pour défaillance cardiaque (*pef*) ?

Risque :

Faible	Modérément élevé	Élevé	Très élevé
--------	------------------	-------	------------

< 3 mg/mmol = < 30 mg/jour; 3-30 mg/mmol = 30-300 mg/jour; 30 mg/mmol = > 300 mg/jour.
KDIGO 2012, *Kidney Int Suppl* 2013;3(19-62)

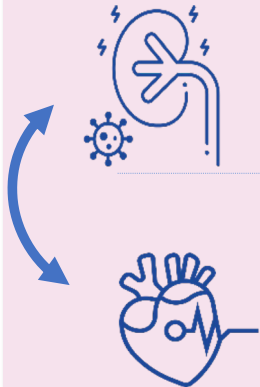

Syndrome cardiorénal: une relation dysfonctionnelle rein ↔ coeur



- Une relation bidirectionnelle existe entre le rein et le cœur
- Une relation harmonieuse peut devenir acrimonieuse
- Un rein lésé entraîne la maladie cardiaque, et inversement un cœur lésé entraîne la maladie rénale
- La combinaison IRC-DB-IC est une triade létale

Un rein lésé entraîne la maladie cardiaque !

L'insuffisance cardiaque est l'une des principales maladies CV chez les patients atteints de MRD^{2,3*}

	DFGe[‡] (mL/min/1,73 m ²)	≥ 90	60 à 90	 45 à 60	30 à 45	15 à 30
	Hospitalisation pour IC (%)	4,3	9,4	17,3	25,4	30,5

Le groupe ayant un DFGe < 15 n'est pas présenté en raison de la taille restreinte de l'échantillon.

* United States Renal Data System (USRDS), 2016, adultes âgés de 66 ans ou plus. † Source des données : Registre national suédois (1998-2003). ‡ DFGe déterminé au moyen de l'équation CKD-EPI.

CKD-EPI = chronic kidney disease epidemiology collaboration; CV = cardiovasculaire; MRD = maladie rénale diabétique; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; IC = insuffisance cardiaque.

1. Tancredi M *et al.* *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32:730-35; 2. United States Renal Data System. Cardiovascular disease in patients with CKD. https://www.usrds.org/2018/download/v1_c04_CKD_CVD_18_usrds.pdf.

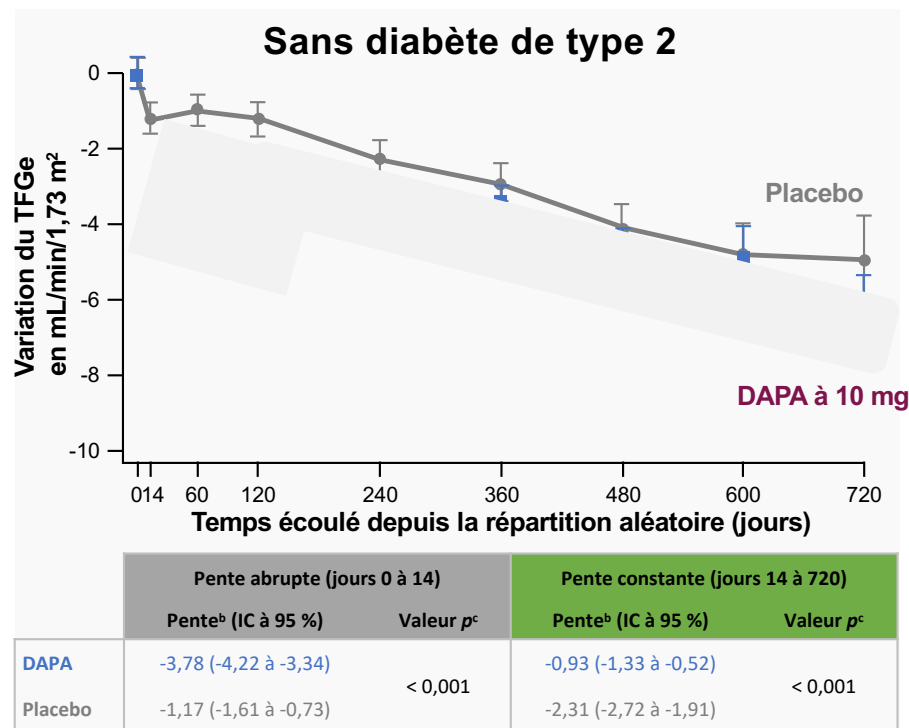
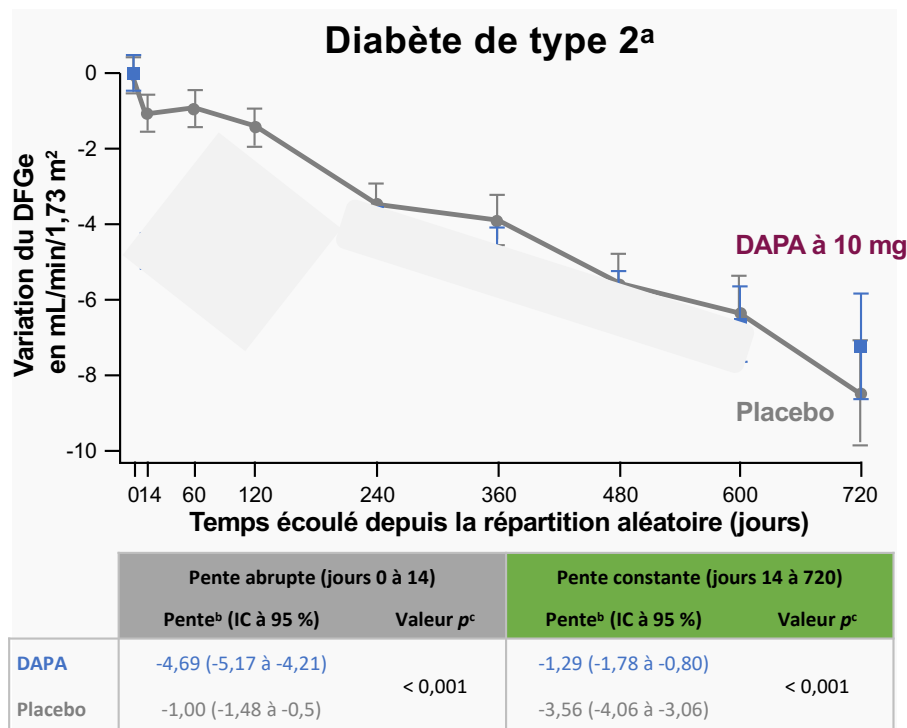
[Consulté le 4 novembre 2019]; 3. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Diabetic kidney disease. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/diabetic-kidney-disease>. [Consulté le 4 novembre 2019].

Pente de déclin du DFGe en fonction du temps-
groupe placebo de l'étude **EMPEROR-Preserved**

Un coeur lésé entraîne la maladie rénale !

Pente de déclin du DFGe en fonction du temps- groupe placebo de l'étude **DAPA-HF**



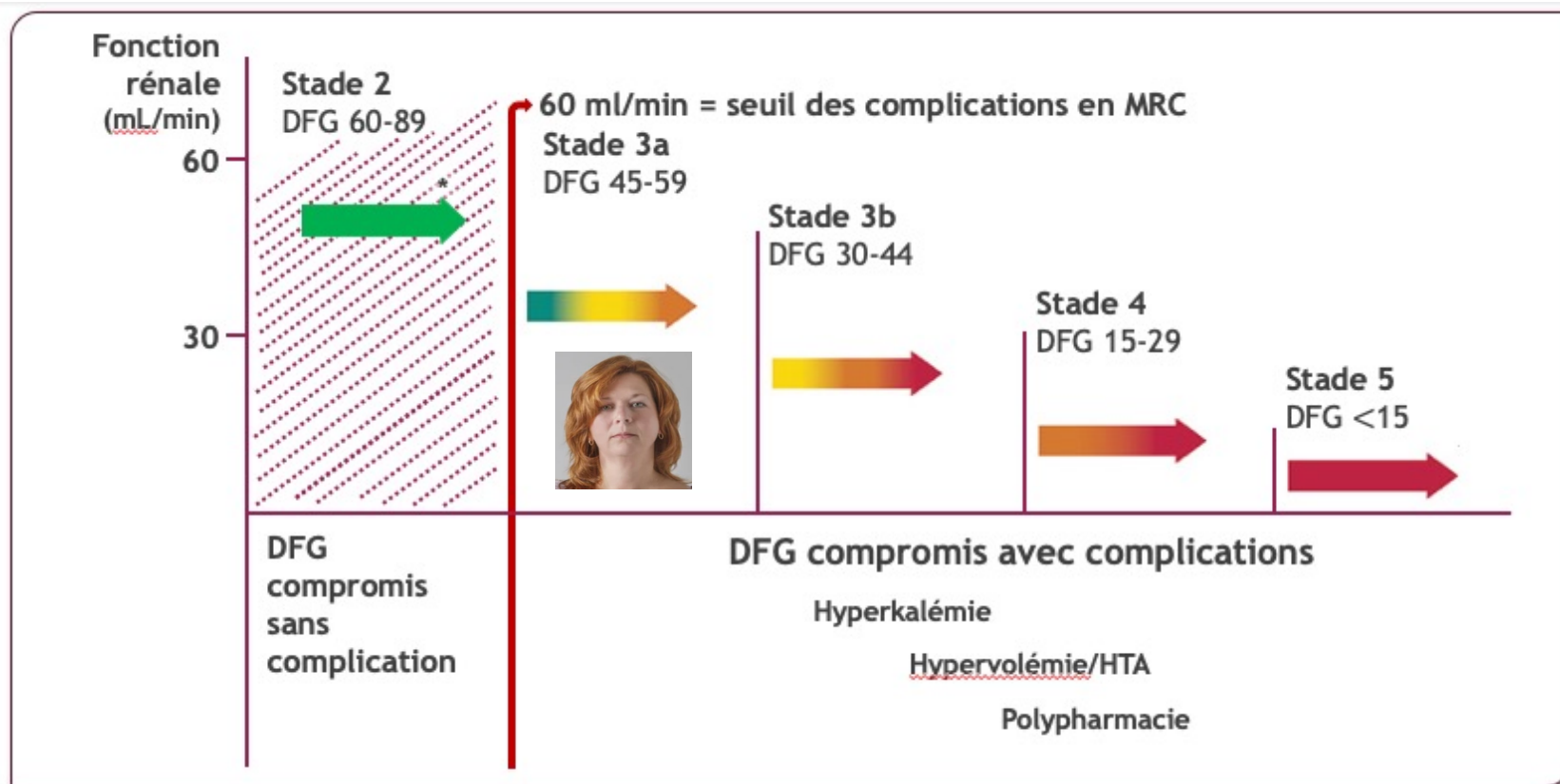
^aComprend 1983 patients ayant déjà reçu un diagnostic de diabète et 156 patients n'ayant pas reçu de diagnostic antérieur de diabète (taux d'HbA_{1c} ≥ 6,5 % aux visites 1 et 2)²; ^bVariation du DFGe par année; ^cÉcart entre les pentes; ^dUn résultat non significatif à un test d'interaction peut être interprété comme une constance des effets dans tous les sous-groupes³.

1. Jhund PS *et al.* Publication électronique précédant l'impression. *Circulation*. 2020; 2. McMurray JJV, *et al.* Article et protocole en ligne. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008; 3. Alesh M *et al.* *J Biopharm Stat*. 2015;25:1161-1178.

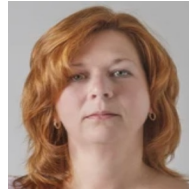
Complications de la MRC selon les stades de DFG



Francine est maintenant sous la barre critique de 60 ml/min. Elle est exposée à un ensemble de complications rénales potentielles



* Les flèches thermiques représentent le risque relatif d'apparition de complications



LA
SPIRAL
E
RÉNAL
E

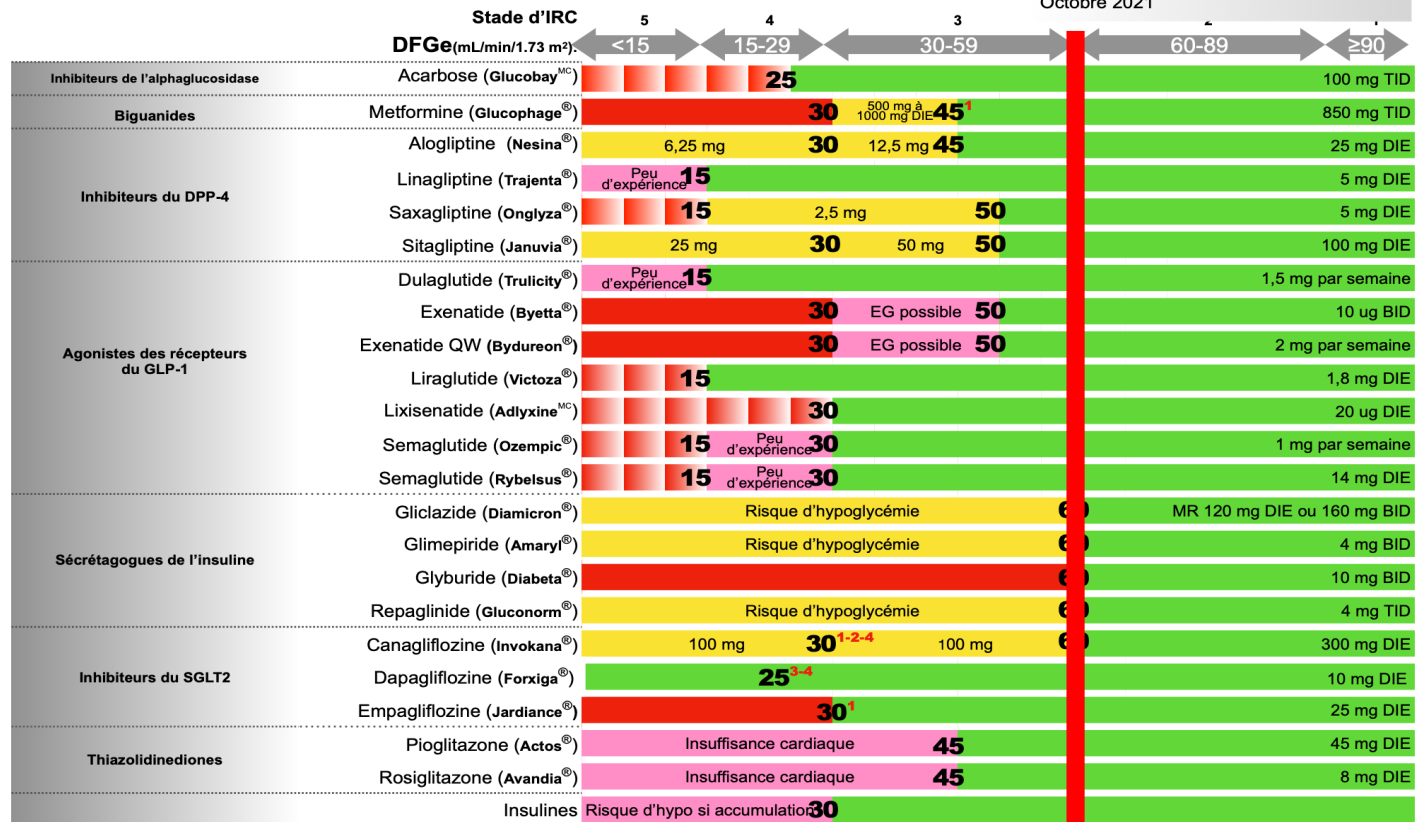
- Hyperkaliémie
- HTA
- Hypervolémie/
anasarque
- Anémie de la MRC
- Acidose métabolique
- Dialyse

- Polypharmacie
- Ajustement de Rx
 - Anti-hyperglycémiant
 - Analgésique
 - Antibiotique
 - NOAC
 - Goutte

- Fatigue chronique
- Dépression, baisse de libido
- Formulaire d'invalidité

Agents antihyperglycémiant et fonction rénale

Adapté par Steve Chalifoux infirmier clinicien, ÉAD. À partir des LD de Diabète Canada 2018 (Annexe 7) et/ou la monographie du produit. Octobre 2021



■ Contre-indiqué
 ■ Non recommandé
 ■ Ajustement de dose nécessaire
 ■ Prudence: raison indiquée
 ■ Sécuritaire

¹ = Ne pas initier si le DFGe est < 30 ml/min

³ = Ne pas initier si le DFGe est <25 ml/min

² = Patients déjà traité et une albuminurie > 33,9 mg/mmol
 Pour plus de détails veuillez vous référer à la monographie du produit

⁴ = Cesser lors début de la dialyse

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

Comment optimiser la protection rénale de Francine?



Caractéristiques du patient :

- 52 ans
- Tabagisme actif (1-2 pq/jour)
- *Obésité classe I*
- *Hypertension x 13 ans +/- contrôlée*
- *Diabète type II X 8 ans*

Hospitalisation récente pour défaillance cardiaque non-ischémique:

- FE: 55 %
- Pro-BNP: 500 pg/mL
- ↑ masse ventricule gche
- Pas de FA

Médicaments

- Amlodipine 5 mg die
- Périndopril + indapamide 4/2.5 mg die
- Bisoprolol 5 mg die
- Spironolactone 25 mg die
- Atorvastatine 10 mg die
- Metformine 1000 mg die
- Sitagliptine 25 mg die

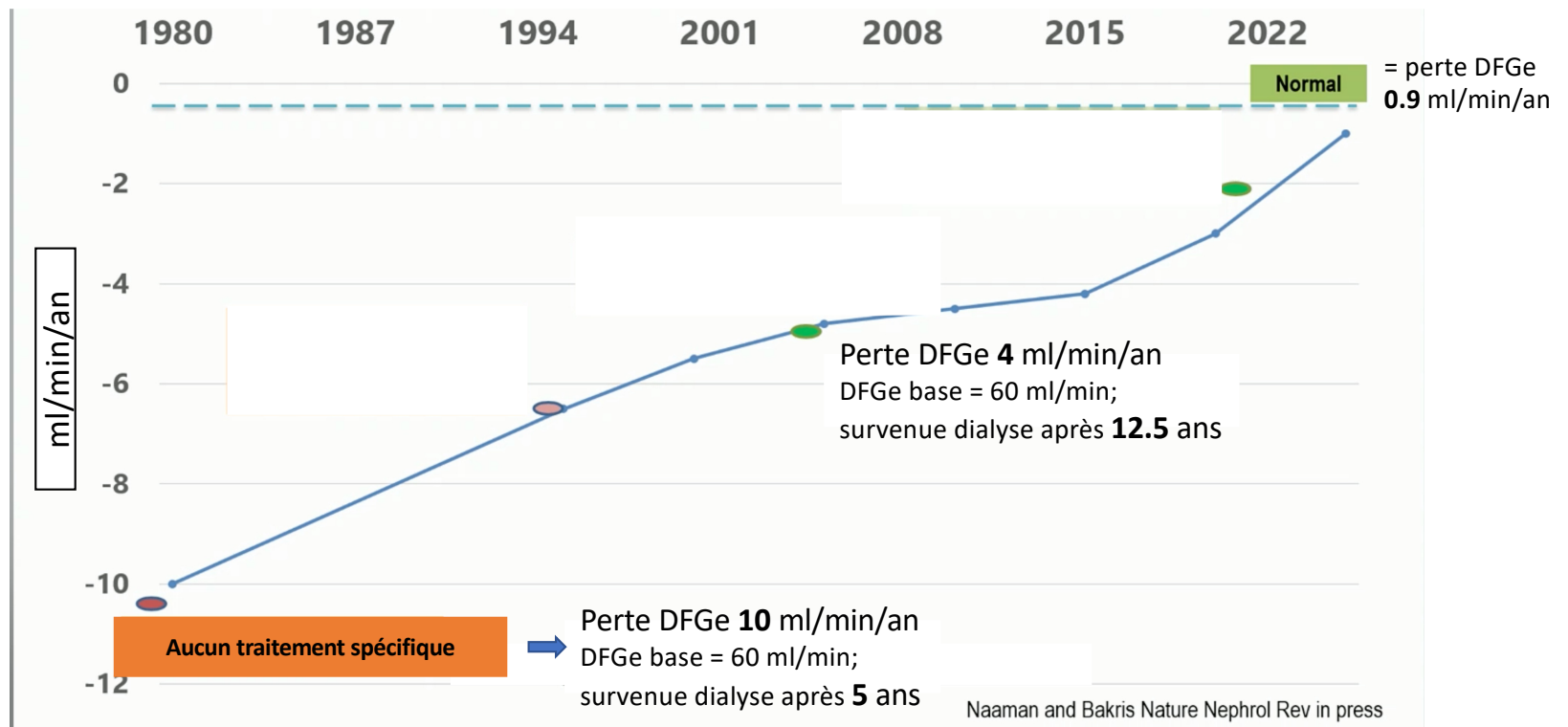
Examen

- MPAC Bptru: 135/82
- IMC:30
- OMI 1+ bilatérale
- Poumons: clairs

Laboratoire

- DFGe: **65** ml/min à **56** ml/min (perte de 3 ml/min/an)
- RACU:
 - # 1: 5 mg/mmol
 - # 2: 7 mg/mmol
 - Maintenant: **22** mg/mmol
- HbA1c: **7.6** %

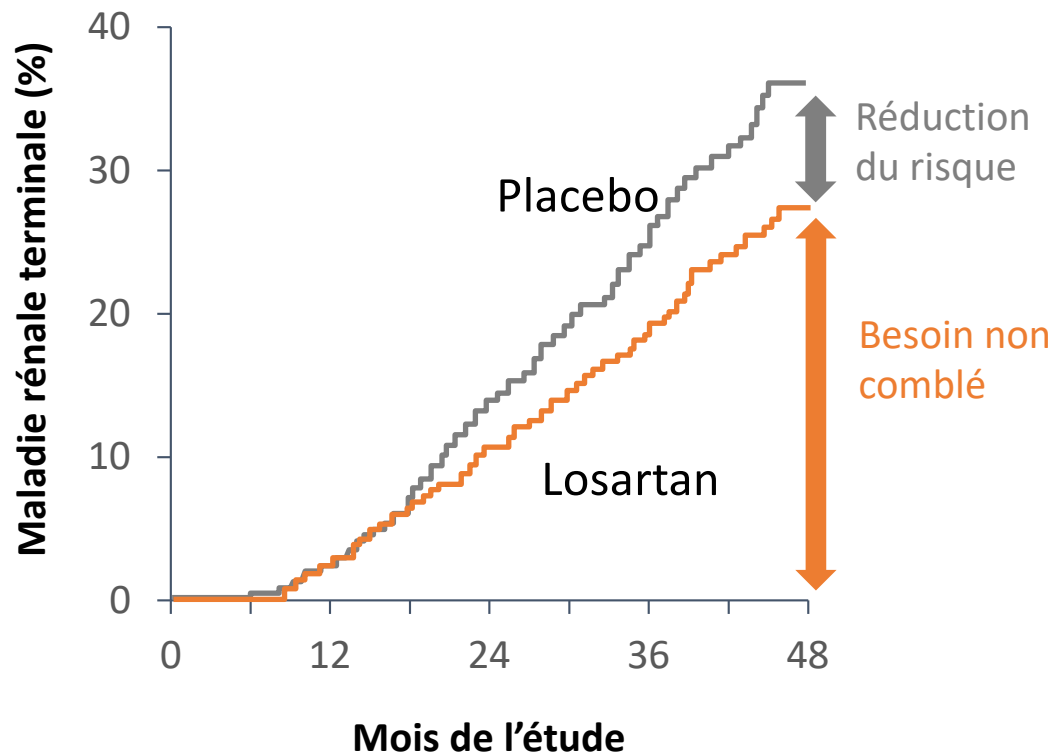
Ralentissement de progression de la néphropathie diabétique en fonction de l'évolution de la pharmacothérapie



*Bakris, G ERA-EDTA 2021

— Perte moyenne de la fonction rénale

Résultats de l'étude RENAAL¹



- L'ajout d'iECA/ARA en néphroprotection diabétique représente une avancée majeure en soin primaire
- Par contre un besoin thérapeutique non comblé existe
- Les iECA/ARA donnent un faux sentiment de sécurité

1. Brenner BM, et al. *New Engl J Med* 2001;345:861-69.

Résumé des résultats liés à la fonction rénale des essais cliniques

	IDPP-4	Agonistes du récepteur GLP-1	iSGLT2
Bienfaits CV chez les patients atteints de DT2 et de MRC	✗	✓ *	✓
Atténuation du déclin du DFGe	✗	✗	✓
Réduction du doublement de la créatinine sérique	✗	✗	✓
Réduction du RAC urinaire	✓ / ✗ **	✓	✓
Réduction du nombre de patients dont l'état évolue en MRT	✗	✗	✓
Réduction du nombre de nouveaux cas de macroalbuminurie	✓ / ✗ **	✓	✓

* Les données de sous-groupes des études LEADER et SUSTAIN-6 indiquent que les bienfaits cardiovasculaires procurés par le liraglutide et le sémaglutide sont au moins aussi efficaces lorsque les patients présentent un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² que lorsque celui-ci est ≥ 60 mL/min/1,73 m².

** Ces résultats ont été obtenus avec certains membres de la classe; il n'est pas clair si la classe dans son ensemble procure un avantage sur ces mesures






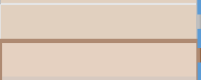

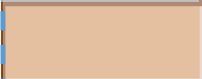















Objectif primaire rénal:

Démontrer la capacité au sémaglutide à retarder la progression de l'insuffisance rénale et réduire la mortalité CV et rénale dans une population de patients avec DB type II et MRC

FIN: 2024

La finérénone a été étudiée selon un large spectre de sévérité de maladie rénale chronique en diabète

		Catégories d'albuminurie (mg/mmol)			
		A1	A2	A3	
		< 3	3-30	> 30	
Catégories de DFG (ml/min/1,73 m ²)	1	≥ 90			
	2	60-89			
	3a	45-59			
	3b	30-44			
	4	15-29			
	5	< 15			

 FIDELIO-DKD
  FIGARO-DKD
  FIDELITY

Principaux critères d'admissibilité

- ✓ DT2
- ✗ ICFER symptomatique
- ✓ Norme de soins idéale (ISRAA)*
- ✓ [K⁺] sérique ≤ 4,8 mmol/L
- ✓ IRC avec DFGe ≥ 25 ml/min/1,73 m² et RAC ≥ 3,4 mg/mmol

Principaux critères d'évaluation



Critère d'évaluation combiné de la fonction rénale :

temps écoulé avant la survenue d'une insuffisance rénale, d'une diminution du DFG à ≥ 40 % par rapport à la valeur initiale ou d'un décès d'origine rénale



Critère d'évaluation combiné CV : temps écoulé avant un décès d'origine CV ou la survenue d'événements CV non mortels (par exemple, un IDM, un AVC ou une hospitalisation pour IC)

* Norme de soins en vigueur avant la publication d'études d'essais cliniques randomisés à grande échelle sur les i-SGLT2 destinés à traiter l'insuffisance rénale.

IRC : insuffisance rénale chronique; CV : cardiovasculaire; DFG : débit de filtration glomérulaire; IC : insuffisance cardiaque; ICFER : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite; [K⁺] : concentration de potassium;

IDM : infarctus du myocarde; ISRAA : inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone; DT2 : diabète de type 2; RAC : rapport albumine/créatinine urinaire

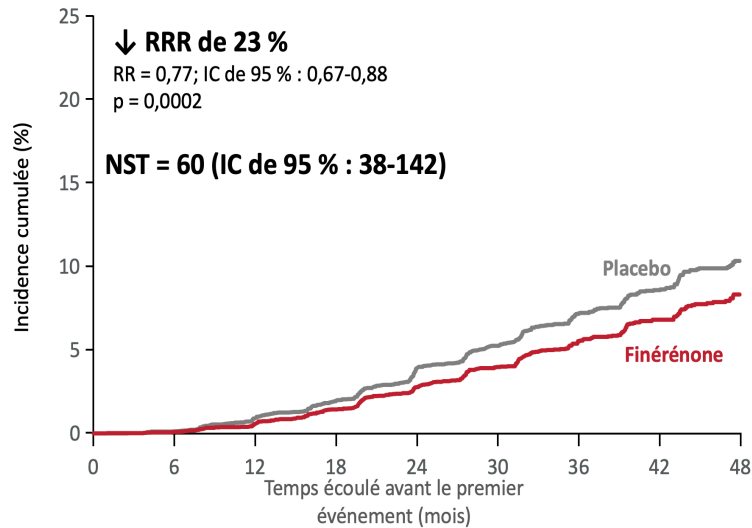
Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484.

Bakris GL, et al. N Engl J Med 2020;383:2219-2229.

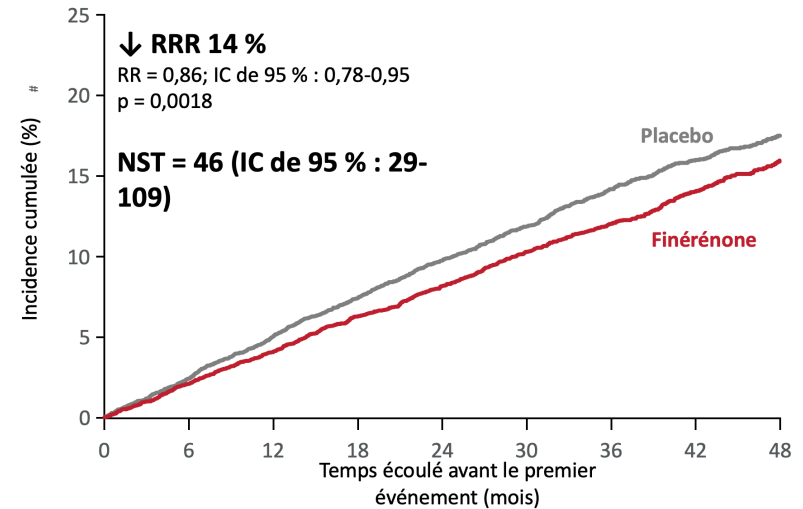
Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et coll. N Engl J Med. 2021 Dec 9;385(24):2252-2263.

Dans le cadre de l'étude FIDELITY, la finérénone réduisait le risque de **problèmes rénaux et cardiaques**

Temps écoulé avant la survenue d'une insuffisance rénale, d'une baisse soutenue de $\geq 57\%$ du DFGe par rapport à la valeur initiale sur ≥ 4 semaines ou d'un décès d'origine rénale



Temps écoulé avant le décès d'origine CV, ou la survenue d'un IDM, d'un AVC non mortel ou de l'hospitalisation pour IC



La finérénone est maintenant approuvée par Santé Canada depuis le 14 octobre 2022

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{PR}**KERENDIA**®

Comprimés de finérénone

Comprimés à 10 mg et 20 mg de finérénone à prendre par voie orale

Antagoniste de l'aldostérone

1 INDICATIONS

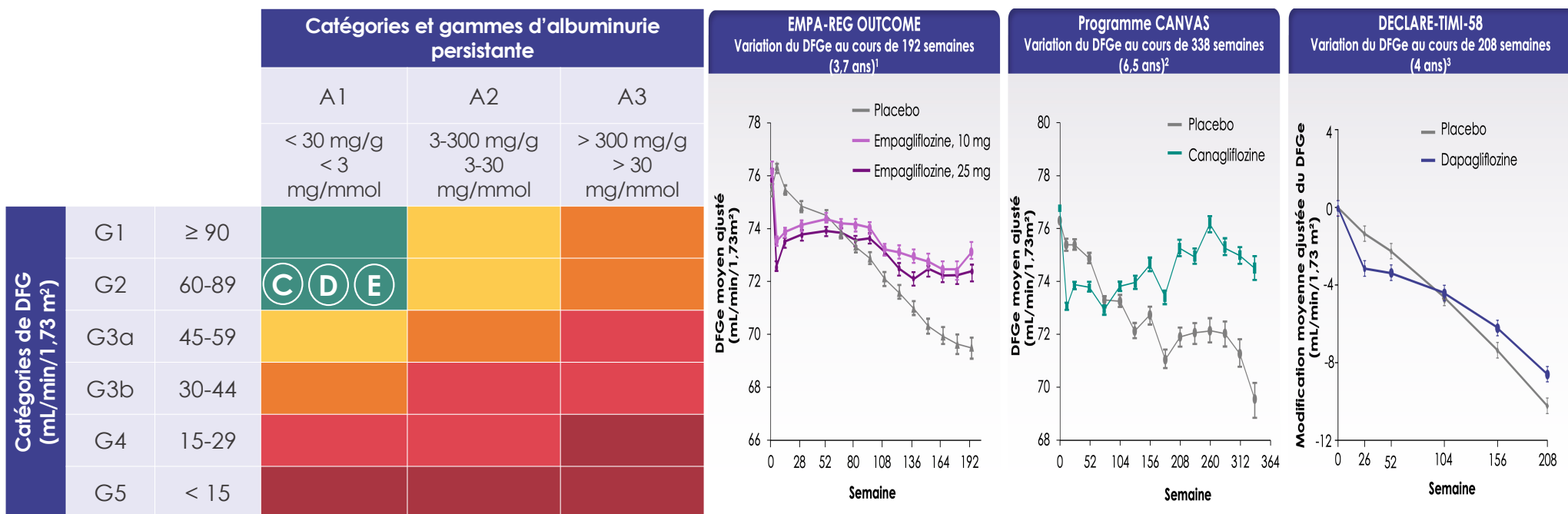
KERENDIA (finérénone) est indiqué comme traitement d'appoint au traitement standard chez les adultes atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2 pour réduire le risque :

- d'insuffisance rénale terminale et de réduction soutenue du taux de filtration glomérulaire estimé
- de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Date de l'autorisation initiale :
14 octobre 2022

Les populations des études sur les résultats rénaux ont été classées dans la catégorie de risque élevé sur la carte

Gammes du DFGe et du RACU des populations participant aux études sur les résultats rénaux



C : Programme CANVAS; D : DECLARE-TIMI 58; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; E: EMPA-REG OUTCOME; KDIGO : *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; NC : néphropathie chronique; ND : néphropathie diabétique; RACU : rapport albumine/créatinine de l'urine.
 1. Heerspink et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274-82.

Les populations des études sur les résultats rénaux ont été classées dans la catégorie de risque élevé sur la carte

Gammes du DFGe et du RACU des populations participant aux études sur les résultats rénaux

			Catégories et gammes d'albuminurie persistante		
			A1	A2	A3
			< 30 mg/g < 3 mg/mmol	3-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Catégories de DFGe (mL/min/1,73 m ²)	G1	≥ 90			
	G2	60-89	C D E		
	G3a	45-59			
	G3b	30-44			
	G4	15-29			
	G5	< 15			

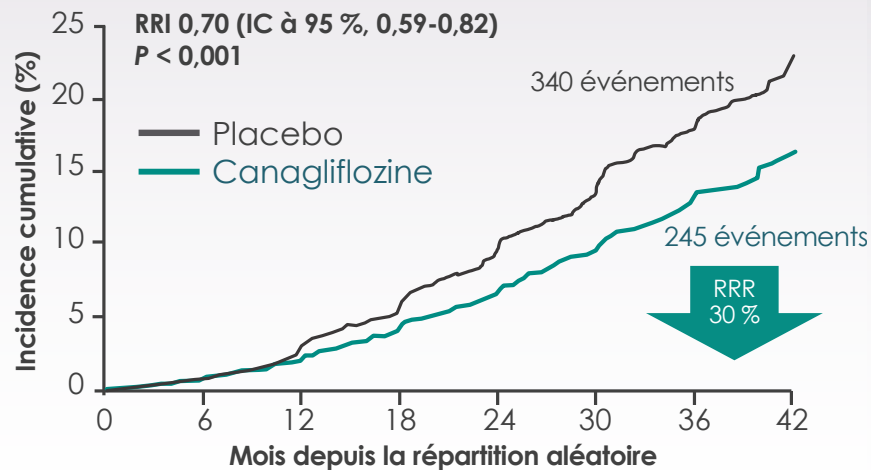
CREDESCENCE (ND uniquement)
DFGe ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m² et RACU ≥ 300 mg/g (≥ 30 mg/mmol)

DAPA-CKD (NC)
DFGe ≥ 25 à < 75 mL/min/1,73 m² et RACU ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol)

C : Programme CANVAS; D : DECLARE-TIMI 58; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; E: EMPA-REG OUTCOME; KDIGO : *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; NC : néphropathie chronique; ND : néphropathie diabétique; RACU : rapport albumine/créatinine de l'urine.
1. Heerspink et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274-82.

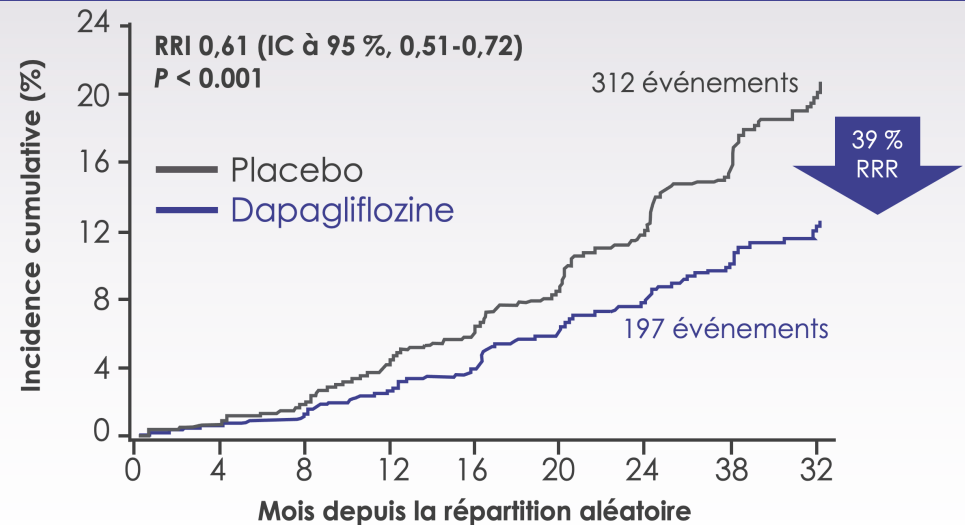
CRENDENCE & DAPA-CKD: critère d'évaluation principale rénal

CRENDENCE Critère principal : critère composé (doublement de la créatinine sérique, IRT et décès d'origine rénale ou CV)



N ^{bre} à risque		0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	2199	2178	2131	2047	1725	1129	621	170	
Canagliflozine	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196	

DAPA-CKD Critère principal : critère composé (baisse soutenue du DFGe ≥ 50 %, IRT, décès d'origine rénale ou CV)



N ^{bre} de risque		0	4	8	12	16	20	24	28	32
Dapagliflozine	2152	2001	1995	1898	1841	1701	1288	831	309	
Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	

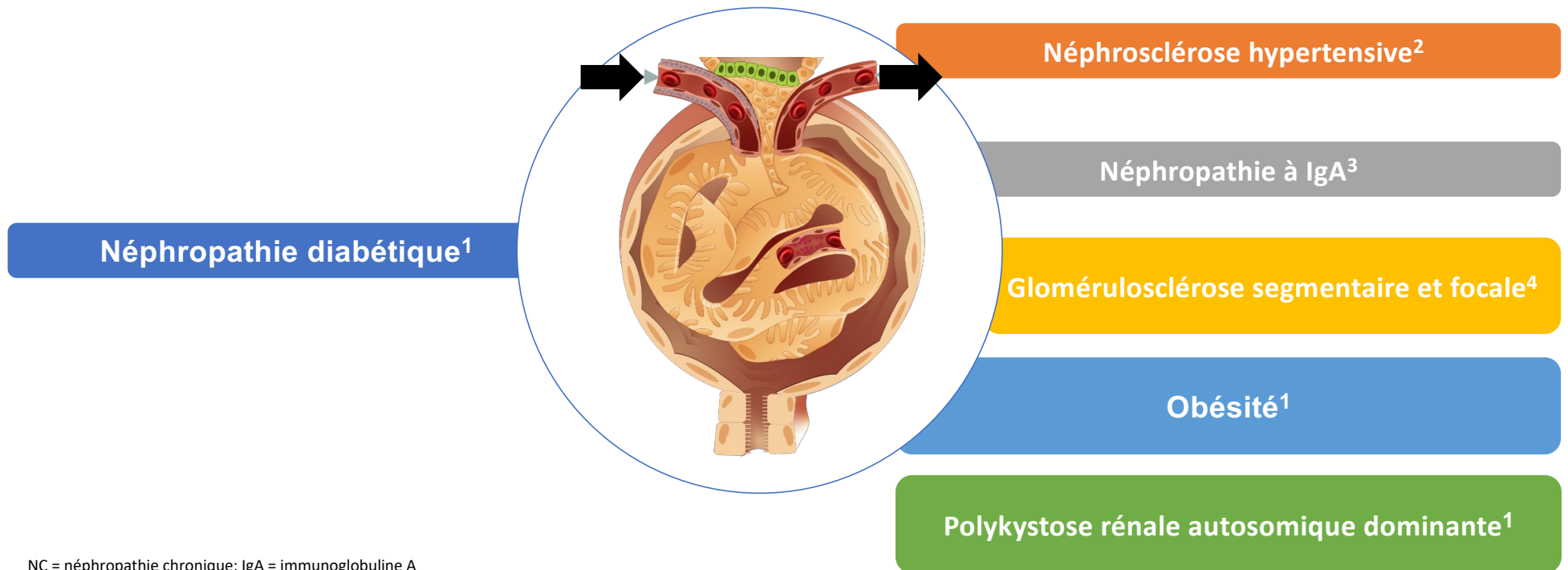
CV : cardiovasculaire; ECVM : événements cardiovasculaires majeurs; IC : intervalle de confiance; IRT : insuffisance rénale terminale; Nbre : nombre; RRI : rapport des risques instantanés; RRR : réduction du risque relatif.

1. Perkovic et al. N Engl J Med. 2019;380:2295-2306.

L'hyperfiltration rénale est une caractéristique courante et un facteur de progression de la maladie, quelle que soit la cause de la MRC

Origine diabétique

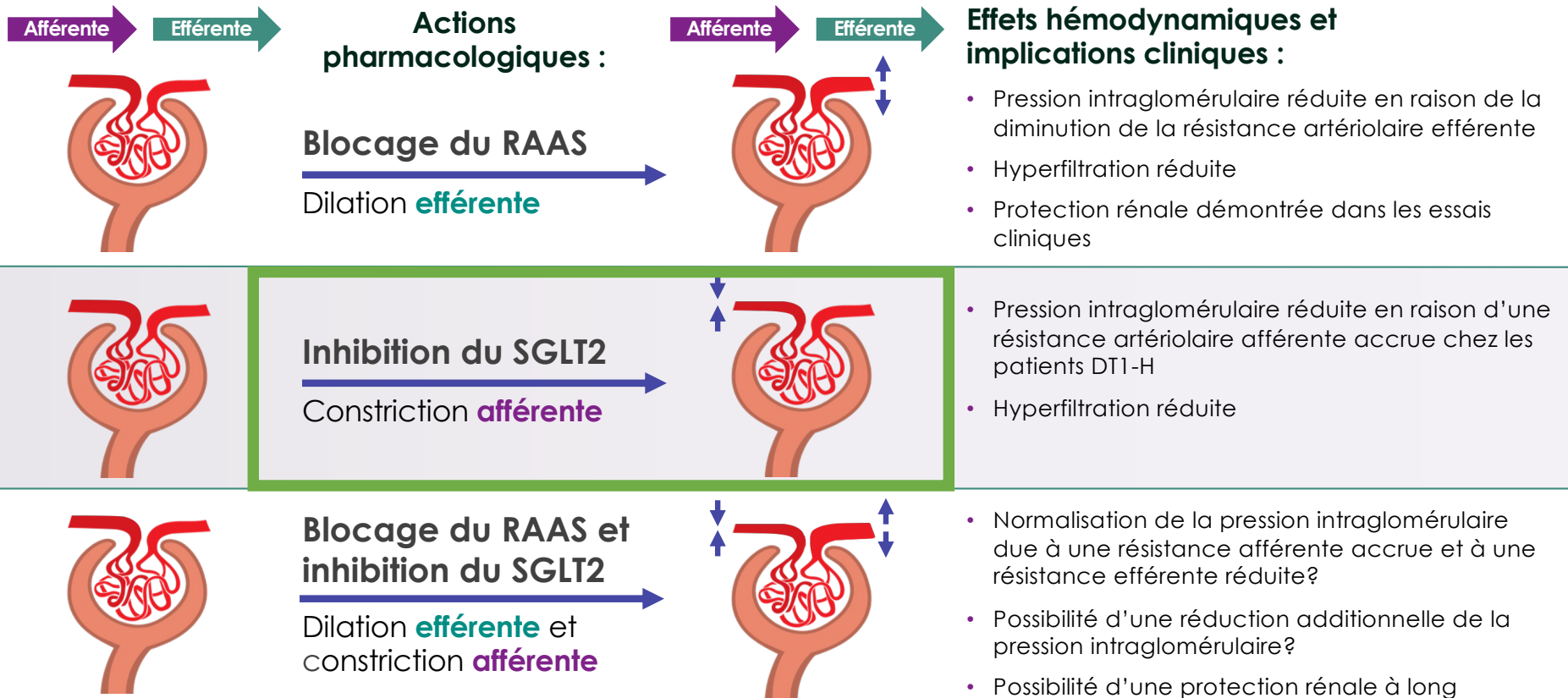
Origine non diabétique



NC = néphropathie chronique; IgA = immunoglobuline A

1. Helal I, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:293–300; 2. Palatini P. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1708–1714; 3. Coppo R. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1832–1838; 4. Rosenberg AZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:502–517.

Le mode d'action des iSGLT2 pourrait expliquer les bénéfices sur les résultats rénaux observés dans les études sur les résultats CV



DT1-H : diabète de type 1 avec hyperfiltration; iSGLT2 : inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose de type 2; RAAS : système rénine-angiotensine-aldostérone.
Adapté de : Skrtić et al. Diabetologia 2014;57:2599-602.

DAPA-CKD: principal critère d'évaluation composé selon l'analyse des sous-groupes prédéfinis

RRI (IC à 95 %)	Nombre de manifestations		RRI	IC à 95 %	Valeur p pour l'interaction
	DAPA à 10 mg (n = 2152)	Placebo (n = 2152)			
Critère composé d'une réduction soutenue du TFGe ≥ 50 %, d'une néphropathie terminale ou du décès d'origine rénale ou CV					
Tous les patients	197	312	0,61	(0,51 à 0,72)	
Présence de DT2 au départ					0,24
Oui	152	229	0,64	(0,52 à 0,79)	
Non	45	83	0,50	(0,35 à 0,72)	
RACU initial (mg/mmol)					0,52
≤ 113 (≤ 1000 mg/g)	44	84	0,54	(0,37 à 0,77)	
> 113 (> 1000 mg/g)	153	228	0,62	(0,50 à 0,76)	
TFGe initial (mL/min/1,73 m²)					0,22
< 45	152	217	0,63	(0,51 à 0,78)	
≥ 45	45	95	0,49	(0,34 à 0,69)	

0,13 0,50 1,00 1,25

En faveur de la DAPA à 10 mg En faveur du placebo

CV : cardiovasculaire; DAPA : dapagliflozine; DT2 : diabète de type 2; RACU : rapport albumine-créatinine urinaire; RRI : rapport des risques instantanés; TFGe : taux de filtration glomérulaire estimée

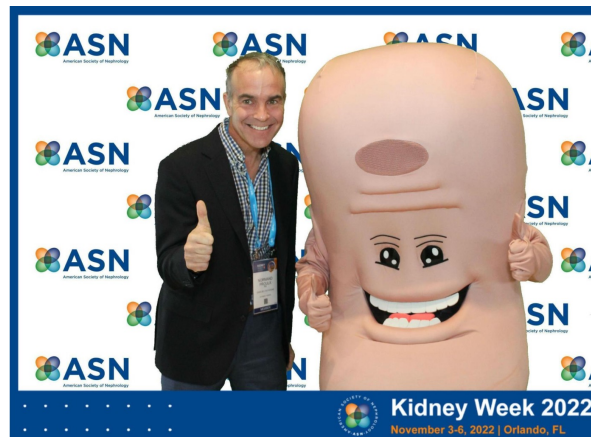
Heerspink HJL. Présentation au congrès de l'European Society of Cardiology – The Digital Experience; du 29 août au 1^{er} septembre 2020.

EMPA-KIDNEY



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

4 novembre 2022



La prochaine section (15 diapos suivantes) peut contenir des éléments d'information scientifique toujours à l'étude et n'ayant pas encore été examinés ni approuvés par Santé Canada. Ces diapositives sont réservées à des fins éducatives. SVP vous référez à la monographie de produit empagliflozine (Jardiance) pour les indications.

EMPA-KIDNEY: essai phase III à double insu placebo contrôlé multi-centrique

Objectif:

Établir l'efficacité de l'empagliflozine à réduire le risque de progression de la maladie rénale ou le décès CV dans une population de patients à large spectre de sévérité de MRC avec et sans diabète

Design de l'étude

EMPA-KIDNEY
Évidence de MRC à risque de progression

Empagliflozine 10 mg die + standard de thérapie[†]

Placebo die + standard de thérapie[†]

6609 patients

Étude événementiel: 1070 issues primaires

Abouissements

Critère d'évaluation composite primaire

Progression de la maladie rénale

OU

Décès CV

Perte de la fonction rénale:

- Perte soutenue du DFGe de $\geq 40\%$
- DFGe soutenu < 10 ml/min/1.73 m²

Maladie rénale terminale

- Survenue de la dialyse chronique ou greffe de rein
- Décès rénal**

Issues secondaires clés[‡]

- Hospitalisation toutes causes
- Hospitalisation pour IC (première occurrence ou décès)
- Mortalité toutes causes

*Between 15 May 2019 and 16 April 2021, 6609 patients were randomized; [†]Guideline-directed medical therapy; [‡]Other outcomes prespecified
CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate
The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2022; [published online ahead of print]; doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

EMPA-KIDNEY: critères d'inclusion et d'exclusion clés^{1,2}

Critères d'inclusion clés*

- Âge ≥ 18 ans
- **Évidence de MRC** à risque de progression:
 - **DFGe ≥ 45 to < 90 ml/min/1.73 m² avec RACU A2–A3 (≥ 22.6 mg/mmol), ou**
 - **DFGe ≥ 20 à < 45 ml/min/1.73 m²**
- Inhibiteur du SRA (iECA ou ARA) à dose clinique appropriée **à moins qu'il ne soit pas toléré ou indiqué**

Critères d'exclusion clés*

- Traitement actuel avec un inhibiteur du SGLT2 ou SGLT1/2 tandem
- DBII et antécédent de maladie CV athérosclérotique avec un DFGe > 60 ml/min/1.73 m²
- Inhibition tandem du SRA (deux parmi iECA, ARA, IDR)
- Thérapie immunosuppressive IV (toute) depuis les 3 derniers mois un traitement actuel avec > 45 mg prednisolone (ou équivalent)
- Dialyse de maintien, greffe de rein fonctionnelle ou greffe de rein vivante planifiée
- Maladie polykystique rénale
- Diabète type I[†]

eGFR calculated using CKD-EPI formula

*For full details, refer to publication supplement; [†]As of January 2020, the protocol was amended to allow currently enrolled patients with T1D to continue in the study and limit screening of new patients with T1D due to a sponsor decision. At that time, the Data Monitoring Committee (DMC) did not report any safety concerns in patients with T1D

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CKD, chronic kidney disease; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CV, cardiovascular; DRI, direct renin inhibitor; IV, intravenous; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio; RAS, renin-angiotensin system; SGLT, sodium-glucose co-transporter; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes;

1. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2022; [published online ahead of print]; doi: 10.1056/NEJMoa2204233.; 2. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1317

Les populations des études sur les résultats rénaux ont été classées dans la catégorie de risque élevé sur la carte

Gammes du DFGe et du RACU des populations participant aux études sur les résultats rénaux

			Catégories et gammes d'albuminurie persistante		
			A1	A2	A3
			< 30 mg/g < 3 mg/mmol	3-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Catégories de DFGe (mL/min/1,73 m ²)	G1	≥ 90			
	G2	60-89	C D E		
	G3a	45-59			
	G3b	30-44			
	G4	15-29			
	G5	< 15			

CREDESCENCE (ND uniquement)
DFGe ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m² et RACU ≥ 300 mg/g (≥ 30 mg/mmol)

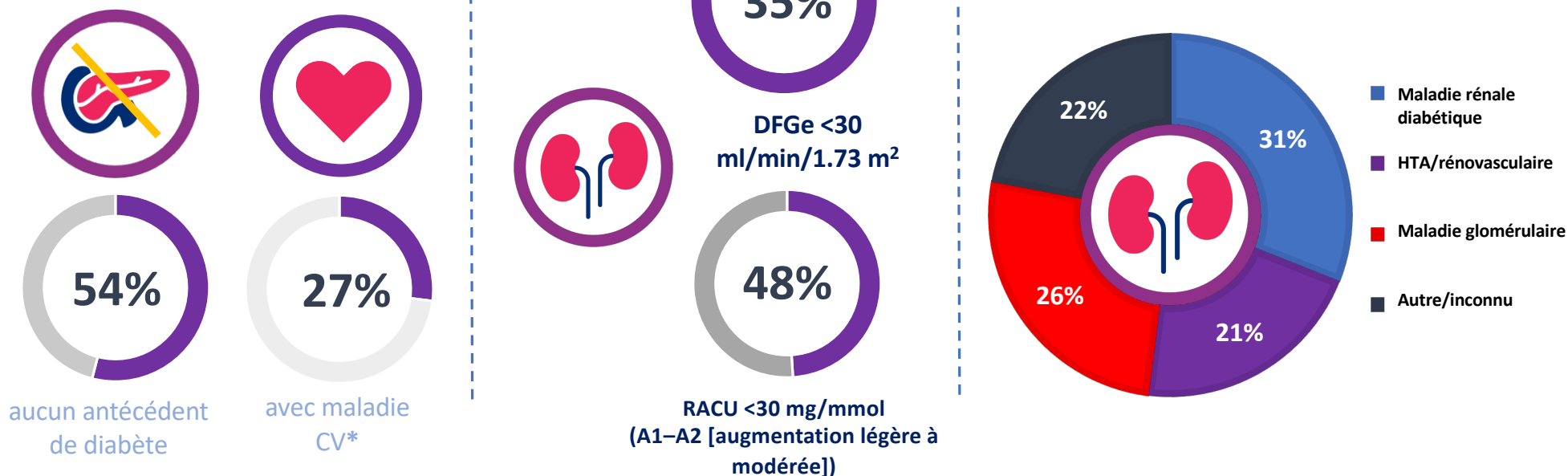
DAPA-CKD (NC)
DFGe ≥ 25 à < 75 mL/min/1,73 m² et RACU ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol)

EMPA-KIDNEY (NC)
DFGe ≥ 45 à < 90 mL/min/1,73 m² et RACU ≥ 200 mg/g (≥ 22.6 mg/mmol)
OU
DFGe ≥ 20 à < 45 mL/min/1,73 m²

C : Programme CANVAS; D : DECLARE-TIMI 58; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; E : EMPA-REG OUTCOME; KDIGO : *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; NC : néphropathie chronique; ND : néphropathie diabétique; RACU : rapport albumine/créatinine de l'urine.
1. Heerspink et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274-82.

Sommaire des caractéristiques de base

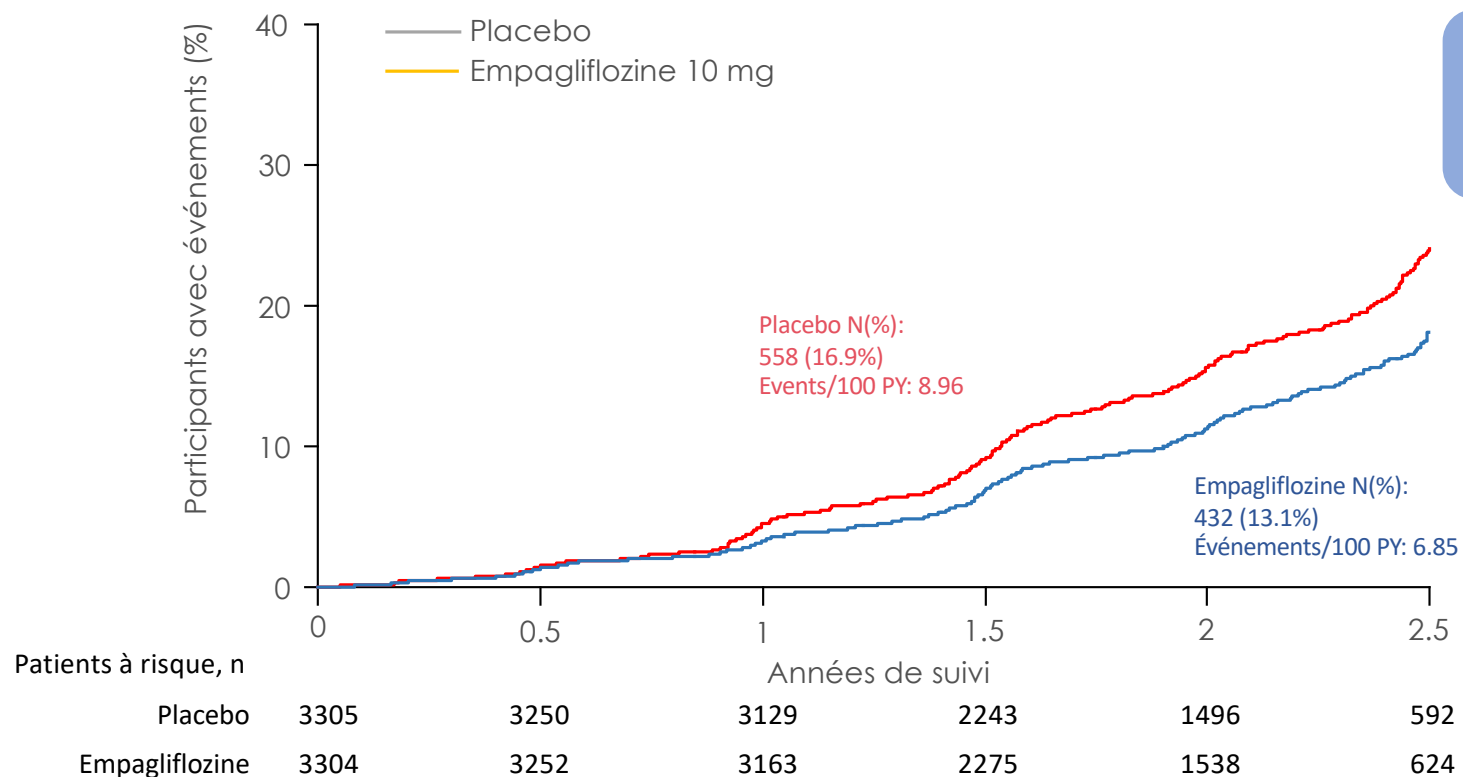
6609 participants randomisés à partir de 8 pays, de ceux-ci



*Prior CV disease defined as self-reported history of myocardial infarction, heart failure, stroke, TIA or PAD
CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Htn, hypertension; IgA, immunoglobulin A; PAD, peripheral arterial disease; TIA, transient ischaemic attack; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio
The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2022 [published online ahead of print]; doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

EMPA-KIDNEY: critère d'évaluation composite primaire^{1,2}

Progression de la maladie rénale ou décès CV



HR 0.72
(95% CI 0.64, 0.82)
P<0.001

RRR
28%

NST=28*

*NNT: 28 (95% CI 19, 53) per 2 years at risk

ARR for the primary composite outcome of kidney disease progression or CV death is 3.6% per patient year at risk

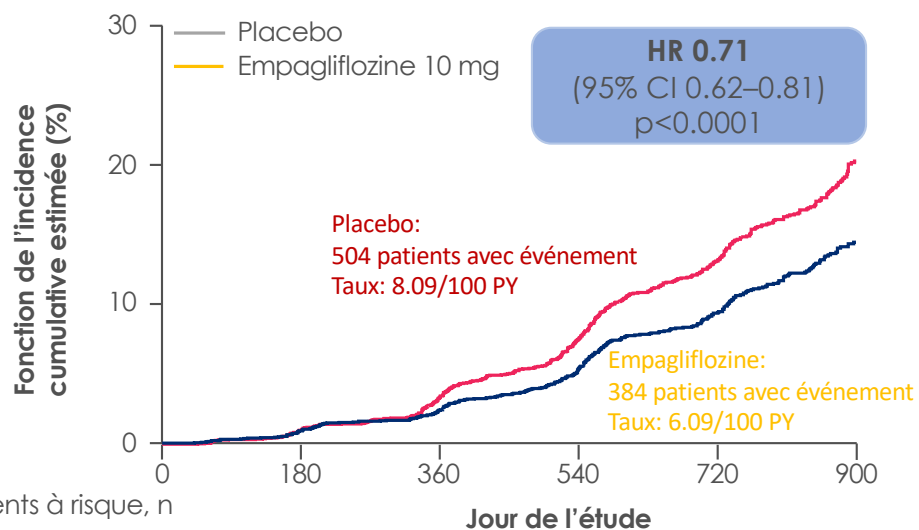
Kidney disease progression defined as end-stage kidney disease, a sustained decline in eGFR to <10 ml/min/1.73 m², renal death, or a sustained decline of ≥40% in eGFR from randomization

ARR, absolute risk reduction; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio; NNT, number needed to treat; PY, patient-years; RRR, relative risk reduction; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio

1. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2022 [published online ahead of print]; doi: 10.1056/NEJMoa2204233.; 2. Data on file

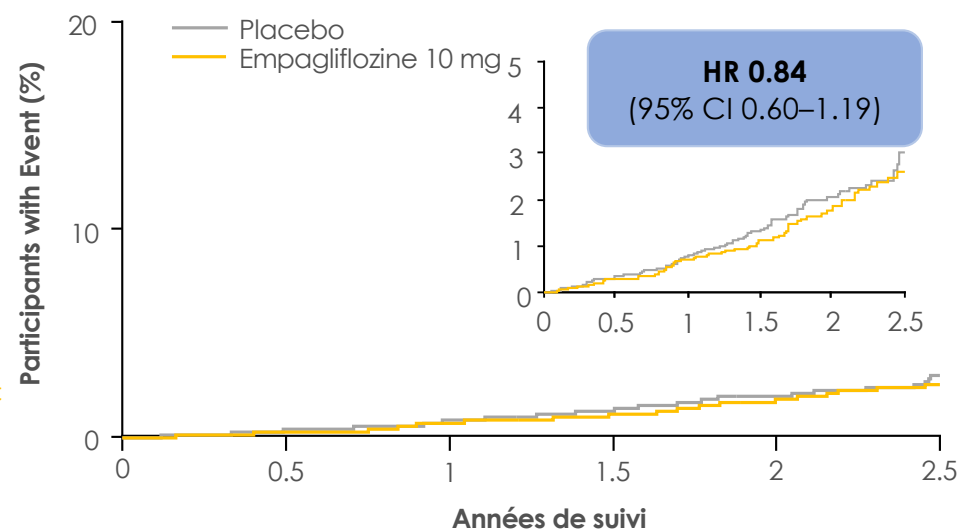
EMPA-KIDNEY: éléments composant l'aboutissement primaire

Progression de la maladie rénale



Placebo	3305	3256	3146	2361	1562	681
Empagliflozine	3304	3256	3176	2398	1610	726

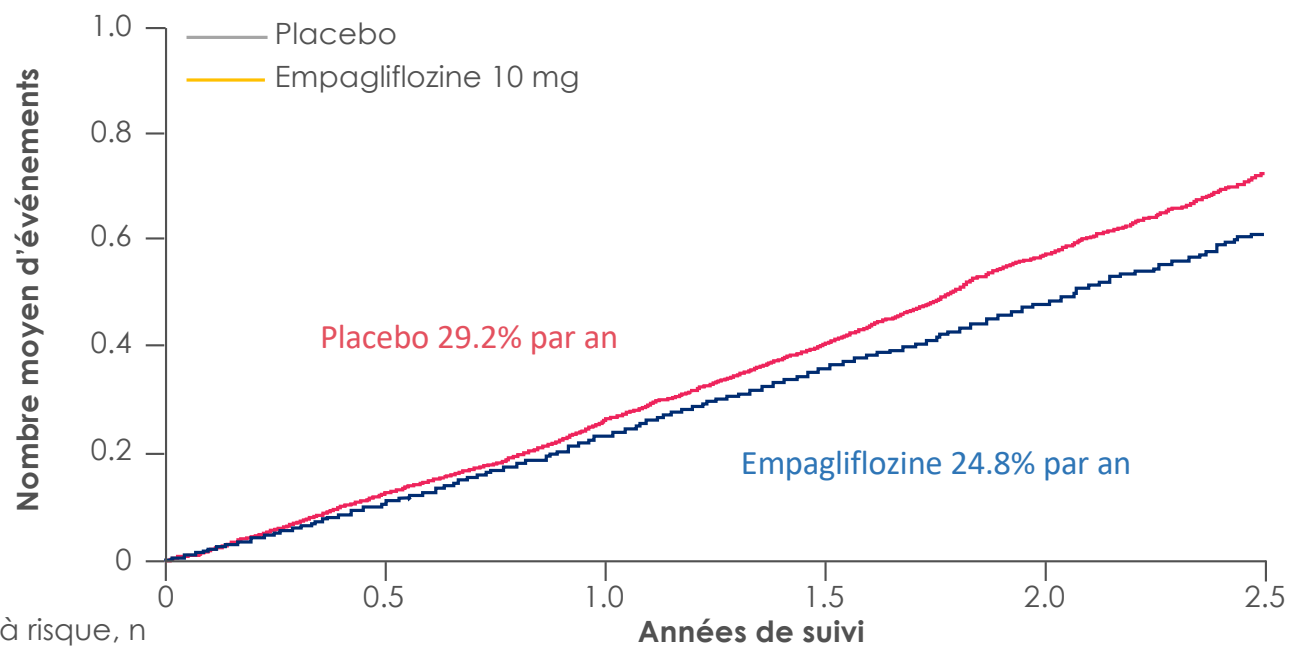
Décès CV



Placebo	3305	3282	3235	2387	1646	679
Empagliflozine	3304	3283	3239	2371	1649	689

Kidney disease progression defined as end-stage kidney disease, a sustained decline in eGFR to <10 ml/min/1.73 m², renal death, or a sustained decline of ≥40% in eGFR from randomization
eGFR, estimated glomerular filtration rate

EMPA-KIDNEY: aboutissement secondaire d'importance: Hospitalisation toutes causes (première et récurrente)^{1,2}



HR 0.86
(95% CI 0.78, 0.95)
P=0.003

RRR
14%

	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
Placebo	3305	3283	3241	2500	1705	775
Empagliflozine	3304	3283	3245	2493	1719	798

EMPA-KIDNEY: résultats sur l'efficacité

Apperçu des aboutissements de confirmation

Critère d'évaluation primaire composite



Progression de la maladie rénale ou décès CV

HR 0.72
(95% CI: 0.64, 0.82)
P<0.001



Aboutissements secondaires clés



Hospitalisation toutes causes (première & récurrente)

HR 0.86
(95% CI: 0.78, 0.95)
P=0.003



Hospitalisation pour IC ou décès CV (première)

HR 0.84
(95% CI: 0.67, 1.07)
P=0.15



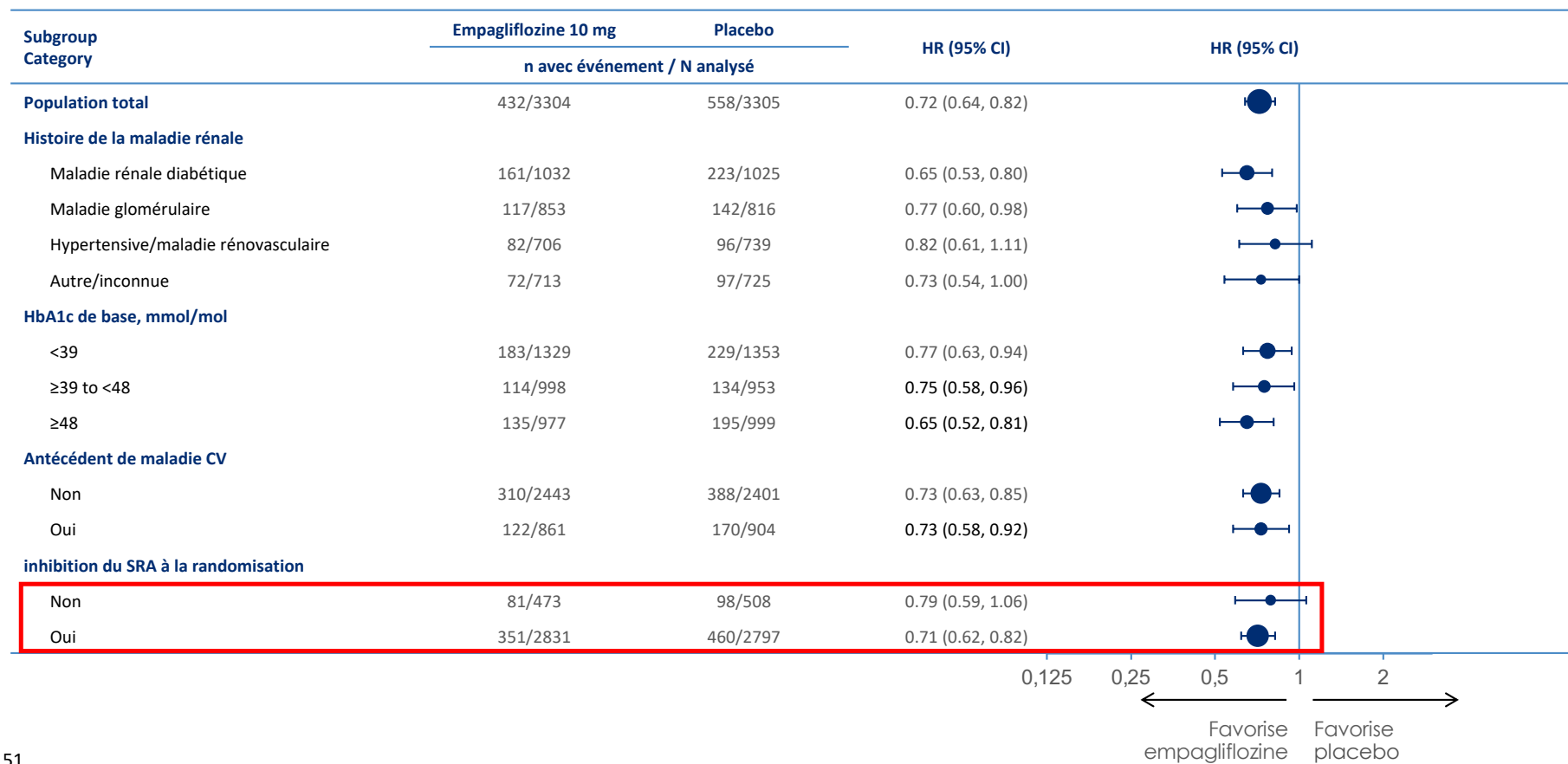
Décès toutes causes

HR 0.87
(95% CI: 0.70, 1.08)
P=0.21



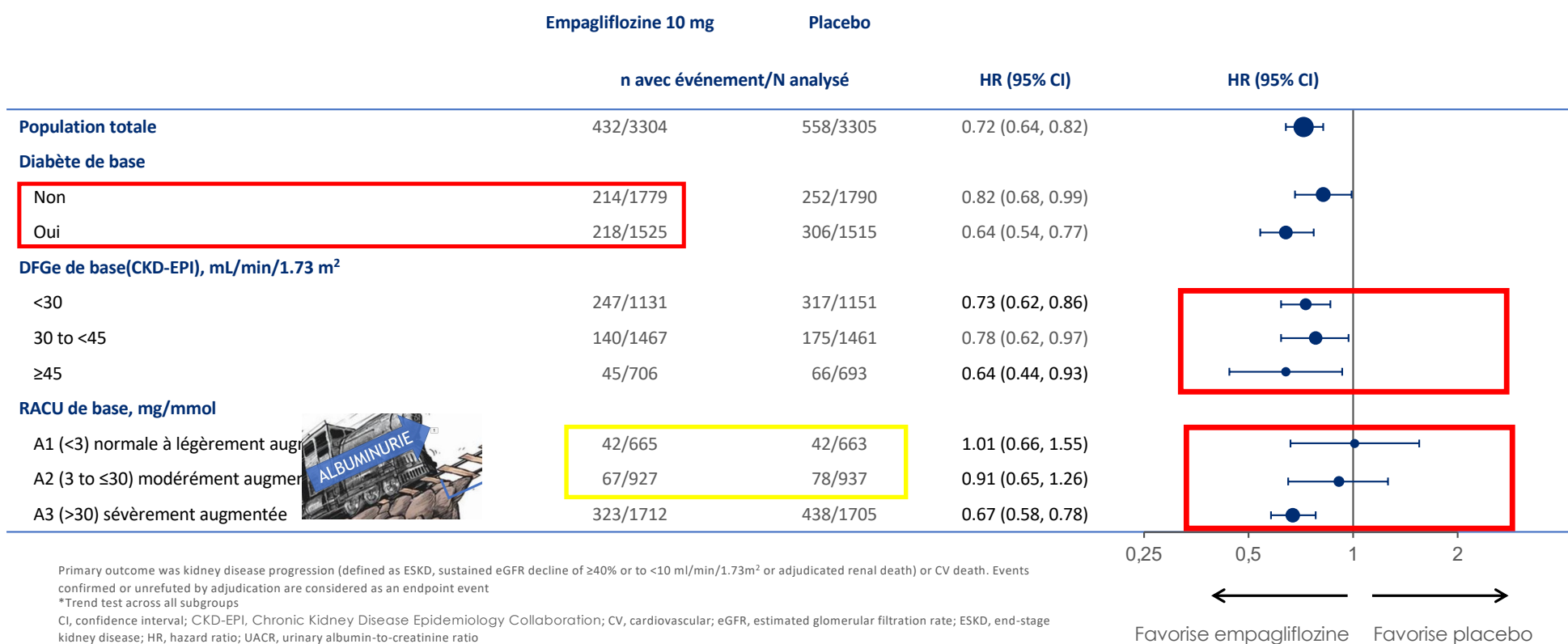
EMPA-KIDNEY: analyse de sous-groupe de l'aboutissement primaire

Sous-groupes d'intérêt particulier



EMPA-KIDNEY: analyse de sous-groupe de l'aboutissement primaire

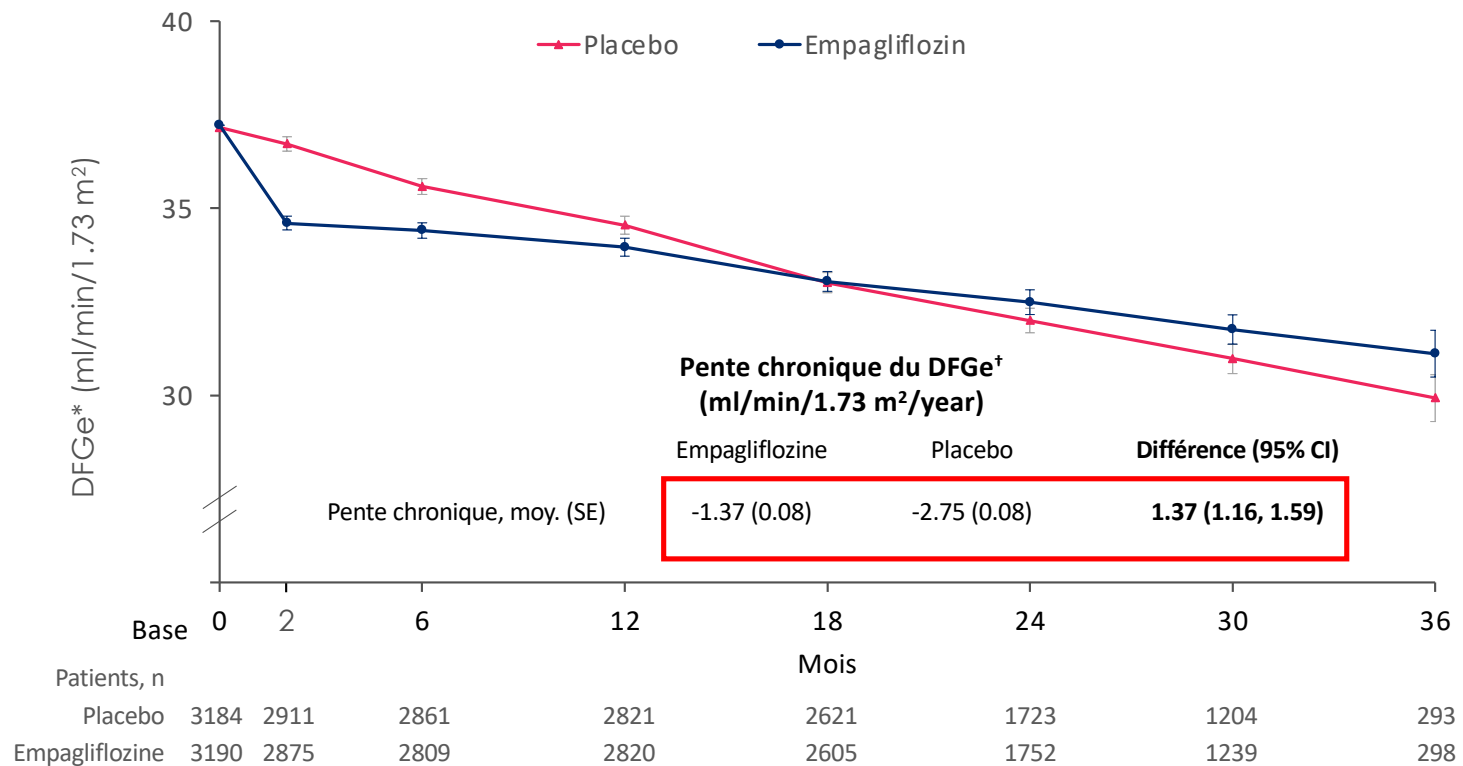
Sous-groupes d'intérêt particulier (suite)



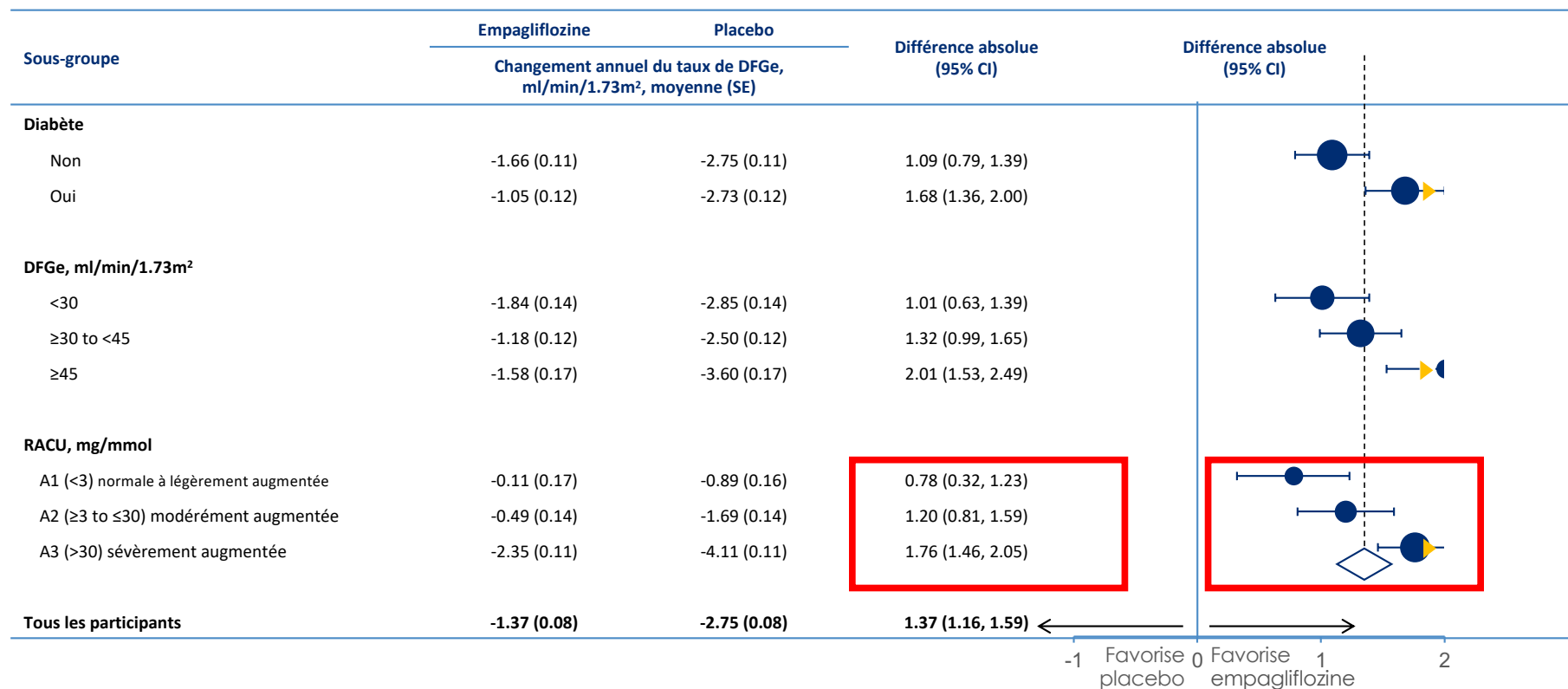
Primary outcome was kidney disease progression (defined as ESKD, sustained eGFR decline of ≥40% or to <10 ml/min/1.73m² or adjudicated renal death) or CV death. Events confirmed or unrefuted by adjudication are considered as an endpoint event
 *Trend test across all subgroups
 CI, confidence interval; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; HR, hazard ratio; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio
 The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2022 [published online ahead of print]; doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

EMPA-KIDNEY: taux annuel de changement du DFGe

Aboutissement tertiaire pré-spécifié



EMPA-KIDNEY: taux annuel du changement de DFGe (pente chronique) en fonction de sous-groupes clés



Mean annual rates of change in estimated GFR from 2 months to the final follow-up visit ('chronic slopes') by treatment allocation were estimated using shared parameter models. *Trend test across all subgroups

CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

EMPA-KIDNEY: innocuité

Résumé général

	Empagliflozine 10 mg (N=3304) n (%)	Placebo (N=3305) n (%)
Patients avec événement indésirable majeur	1164 (35.2)	1245 (37.7)
Patients avec événement indésirable entraînant l'abandon du traitement	232 (7.0)	241 (7.3)

EMPA-KIDNEY: aboutissements d'innocuité

	Empagliflozine 10 mg (N=3304) n (%)	Placebo (N=3305) n (%)	HR (95% CI)
Infection des voies urinaires d'importance, n (%)	52 (1.6)	54 (1.6)	0.94 (0.64, 1.34)
Infection génitale d'importance, n (%)	1 (0.0)	1 (0.0)	NA
Hyperkalémie d'importance, n (%)	92 (2.8)	109 (3.3)	0.83 (0.63, 1.09)
Atteinte rénale aiguë d'importance, n (%)	107 (3.2)	135 (4.1)	0.78 (0.60, 1.00)
Déshydratation d'importance, n (%)	30 (0.9)	24 (0.7)	1.25 (0.73, 2.14)
Atteinte hépatique, n (%)	13 (0.4)	12 (0.4)	1.09 (0.50, 2.38)
Acido-cétose*, n (%)	6 (0.2)	1 (0.0)	6.25 (0.75, 52.0)
Amputation du membre inférieur, n (%)	28 (0.8)	19 (0.6)	1.43 (0.80, 2.57)
Fracture osseuse, n (%)	133 (4.0)	123 (3.7)	1.08 (0.84, 1.38)
Hypoglycémie sévère [†] , n (%)	77 (2.3)	77 (2.3)	1.00 (0.73, 1.37)
Déshydratation symptomatique [‡] , n (%)	83 (2.5)	76 (2.3)	1.10 (0.81, 1.51)

*Includes one event of ketoacidosis in a participant without diabetes at baseline; [†]Defined as low blood sugar causing severe cognitive impairment that requires assistance from another person for recovery; [‡]Defined as whether or not a participant has experienced symptoms they attribute to dehydration, such as feeling faint or fainting
AKI, acute kidney injury; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LLA, lower limb amputation; NA, not applicable; UTI, urinary tract infection
The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2022 [published online ahead of print]; doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

EMPA-KIDNEY: résumé

- EMPA-KIDNEY a été **interrompue plus tôt en raison de son efficacité positive** selon un critère d'arrêt en 2 parties pré-spécifié lors de l'analyse formelle par *interim*
- L'empagliflozine **a réduit le risque de progression de la maladie rénale* ou le décès CV de 28 %** et son efficacité a été maintenue:
 - Peu importe le statut à l'égard du diabète
 - Peu importe la cause sous-jacente de la MRC
 - Selon une large étendue de DFGe allant jusqu'à 20 ml/min/1.73 m²
 - Chez les patients prenant et ne prenant pas d'iSRA à la base (HR 0.72; 95% CI 0.64, 0.82; *P*<0.001)
- EMPA-KIDNEY est **le premier essai des iSGLT2 ayant démontré une réduction de 14 % du risque relatif d'hospitalisation** (première et récurrente) en tant que critère secondaire pré-spécifié
- L'empagliflozine **a ralenti la pente de déclin du DFGe** (à partir d'une analyse pré-spécifiée du changement dans le taux annuel du DFGe) **à travers le spectre des RACU** incluant ceux ayant un **RACU <3 mg/mmol ou 3–30 mg/mmol**
- Les aboutissements d'innocuité observées dans EMPA-KIDNEY concordent avec ceux déjà établies dans le profil d'innocuité de l'empagliflozine

*Defined as end-stage kidney disease, a sustained decline in eGFR to <10 ml/min/1.73 m², renal death or a sustained decline of ≥40% in eGFR from randomisation

ACM, all-cause mortality; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HHF, hospitalization for heart failure; RASi, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor; RR, risk reduction; SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio

The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2022 [published online ahead of print]; doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

A voice for essential, early evidence

THE LANCET *Discovery Science*

ARTICLES | ONLINE FIRST

Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials

The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group † •
and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium † • [Show footnotes](#)

[Open Access](#) • Published: November 06, 2022 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8) •

- Une méta-analyse antérieure incluant 11 essais randomisés contrôlés (ERC) chez des patients **largement diabétiques** et à risque cardio-rénal avait démontré que les **iSGLT2 réduisaient** efficacement la progression de la **MRC** et le composite de **décès CV** ou l'**hospitalisation pour défaillance cardiaque**.

Cependant...

- La puissance de cette méta-analyse était peu suffisante pour établir les effets rénaux et CV chez **les patients non-diabétiques**
- Puisque la majorité des patients ont une MRC d'origine non-diabétique il devient donc souhaitable d'obtenir plus d'information sur ce sous-groupe
- Depuis cette méta-analyse 2 ERC (EMPA-KIDNEY et DELIVER) ont permis de plus que doubler le nombre d'issus de progression de MRC non-diabétique

This slide deck is not comprehensive of the entire publication; for additional information and data on subanalyses, refer to the original publication.

*Key safety outcomes include ketoacidosis and lower limb amputations.

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; SGLT2, sodium glucose co-transporter-2.

The Nuffield Department of Population Health and Renal Studies Group and the SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Lancet 2022; doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074

Objectif de la méta-analyse

- Évaluer l'effet des iSGLT2 sur la progression de la maladie rénale selon une définition standardisée en plus des effets sur la mortalité, la défaillance cardiaque, les atteintes rénales aiguës et d'autres issues d'innocuité pour les patients **avec et sans diabète**
- Définition de l'aboutissement standardisé (progression de la maladie rénale):
 - Baisse de $\geq 50\%$ du DFGe depuis la randomisation
 - Maladie rénale terminale (début de dialyse et greffe de rein)
 - Baisse soutenue du DFGe (<15 ou <10 ml/min/1.73 m²)
 - Décès rénale
- 13 essais d'envergure placebo-contrôlés sur les iSGLT2
- **90,413** participants dont **15,605 (17%)** n'ayant pas de diabète

This slide deck is not comprehensive of the entire publication; for additional information and data on subanalyses, refer to the original publication.

*Key safety outcomes include ketoacidosis and lower limb amputations.

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; SGLT2, sodium glucose co-transporter-2.

The Nuffield Department of Population Health and Renal Studies Group and the SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Lancet 2022; doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074

Effet des iSGLT2 sur la progression de la MRC* par statut à l'égard du diabète

Progression de la maladie rénale*	DFGe moyen de base (ml/min/1.73 m ²)	iSGLT2		Placebo		Risque relatif (95% CI)	Risque relatif (95% CI)	Hétérogénéité par statut de diabète
		n avec événement / N analysé	Taux par 1000 patient années	n avec événement / N analysé	Taux par 1000 patient années			
Diabète								
DECLARE-TIMI 58	85	56/8582	102/8578	1.6	3.0	0.55 (0.39, 0.76)		
CANVAS Program	77	80/5795	81/4347	3.6	5.8	0.61 (0.45, 0.83)		
VERTIS CV	76	49/5499	32/2747	2.6	3.4	0.76 (0.49, 1.19)		
EMPA-REG OUTCOME	74	51/4645	47/2323	4.0	7.6	0.51 (0.35, 0.76)		
DAPA-HF	63	18/1075	24/1064	12	16	0.73 (0.39, 1.34)		
EMPEROR-Reduced	61	13/927	23/929	13	24	0.52 (0.26, 1.03)		
EMPEROR-Preserved	60	38/1466	44/1472	15	18	0.82 (0.53, 1.27)		
DELIVER	60	33/1578	37/1572	9.5	11	0.87 (0.54, 1.39)		
CREDESCENCE	56	153/2202	230/2199	27	41	0.64 (0.52, 0.79)		
SOLOIST-WHF	51	NA/NA	NA/NA					
SCORED	44	37/5292	52/5292	5.0	7.0	0.71 (0.46, 1.08)		
DAPA-CKD	44	103/1455	173/1451	35	60	0.57 (0.45, 0.73)		
EMPA-KIDNEY	36	108/1525	175/1515	36	59	0.55 (0.44, 0.71)		
Sous-total: DIABÈTES	67	739/40041	1020/33489			0.62 (0.56, 0.68)		
Pas de diabète								
DAPA-HF	68	10/1298	15/1307	5.0	8.0	0.67 (0.30, 1.49)		
EMPEROR-Reduced	63	5/936	10/938	5.2	10	0.50 (0.17, 1.48)		
DELIVER	63	17/1551	17/1557	5.0	4.9	1.01 (0.51, 1.97)		
EMPEROR-Preserved	62	12/1531	18/1519	4.5	6.9	0.68 (0.33, 1.40)		
DAPA-CKD	42	39/697	70/701	29	53	0.51 (0.34, 0.75)		
EMPA-KIDNEY	39	119/1779	157/1790	35	47	0.74 (0.59, 0.95)		
Subtotal: NO DIABETES	56	202/7792	287/7812			0.69 (0.57, 0.82)		
Total: globalement	65	941/47883	1307/41301			0.63 (0.58, 0.69)		

Direct comparisons of studies cannot be made due to differences in study design, populations and methodology.

*Kidney disease progression was defined as a sustained decrease in eGFR ($\geq 50\%$) from randomization, a sustained low eGFR, end-stage kidney disease, or death from kidney failure in all presented trials. Data from SOLOIST-WHF excluded from the stable heart failure trials group as it included patients with acute decompensated heart failure. CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor. The Nuffield Department of Population Health and Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium Lancet 2022; doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074

0,25 0,5 1 2
 Favorise iSGLT2 Favorise placebo

p=0.31

Effets des iSGLT2 sur la progression de la MRC* par néphropathie primaire (essais MRC seulement)

	DFGe moyen de base (ml/min/1.73 m ²)	iSGLT2 n avec événement / N analysé	Placebo n avec événement / N analysé	iSGLT2 Taux par 1000 patient années	Placebo Taux par 1000 patient années	Risque relatif (95% CI)	Risque relatif (95% CI)	Hétérogénéité valeur-p
Maladie/néphropathie rénale diabétique†								
CREDESCENCE	56	153/2202	230/2199	27	41	0.64 (0.52, 0.79)		
SCORED	44	37/5292	52/5292	5.0	7.0	0.71 (0.46, 1.08)		
DAPA-CKD	43	93/1271	157/1239	36	64	0.55 (0.43, 0.71)		
EMPA-KIDNEY	36	85/1032	133/1025	42	67	0.56 (0.43, 0.74)		
Subtotal	46	368/9797	572/9755			0.60 (0.53, 0.69)		
Maladie rénale hypertensive & ischémique								0.67
DAPA-CKD	43	18/324	26/363	28	37	0.74 (0.40, 1.36)		
EMPA-KIDNEY	35	37/706	52/739	27	37	0.69 (0.45, 1.05)		
Subtotal	38	55/1030	78/1102			0.70 (0.50, 1.00)		
Maladie glomérulaire								
DAPA-CKD	43	21/343	46/352	33	70	0.43 (0.26, 0.72)		
EMPA-KIDNEY	42	69/853	95/816	44	64	0.68 (0.50, 0.93)		
Sous-total	42	90/1196	141/1168			0.60 (0.46, 0.78)		

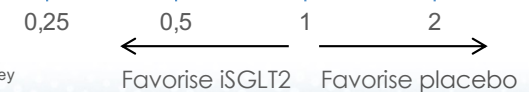
Direct comparisons of studies cannot be made due to differences in study design, populations and methodology.

*Kidney disease progression was defined as a sustained decrease in eGFR ($\geq 50\%$) from randomisation, a sustained low eGFR, end-stage kidney disease, or death from kidney failure in all presented trials; †Relative risk in the diabetic kidney disease or nephropathy subgroup excluding SCORED (which did not formally assess primary kidney disease) is 0.59 (95% CI 0.52-0.68).

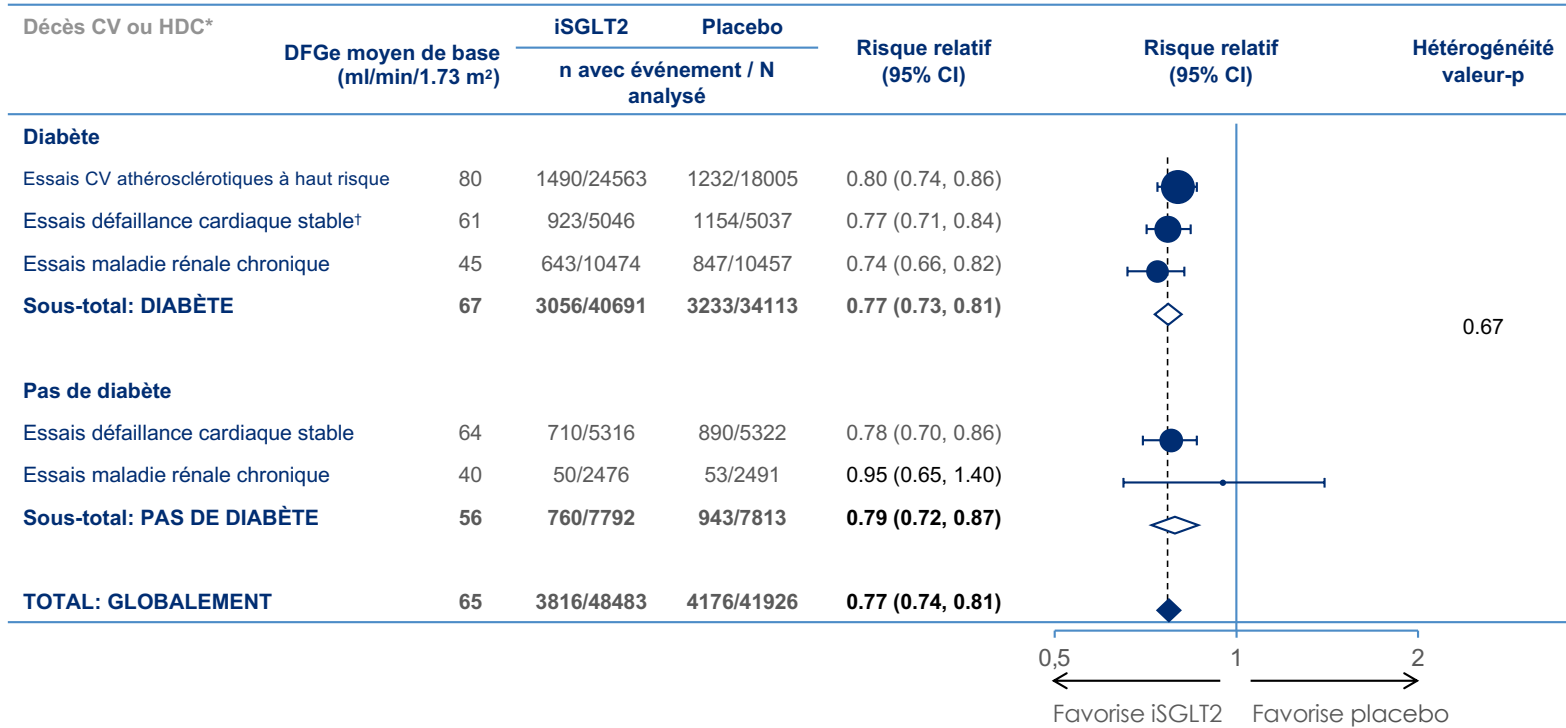
CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor.

The Nuffield Department of Population Health and Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium Lancet 2022; doi:

10.1016/S0140-6736(22)02074

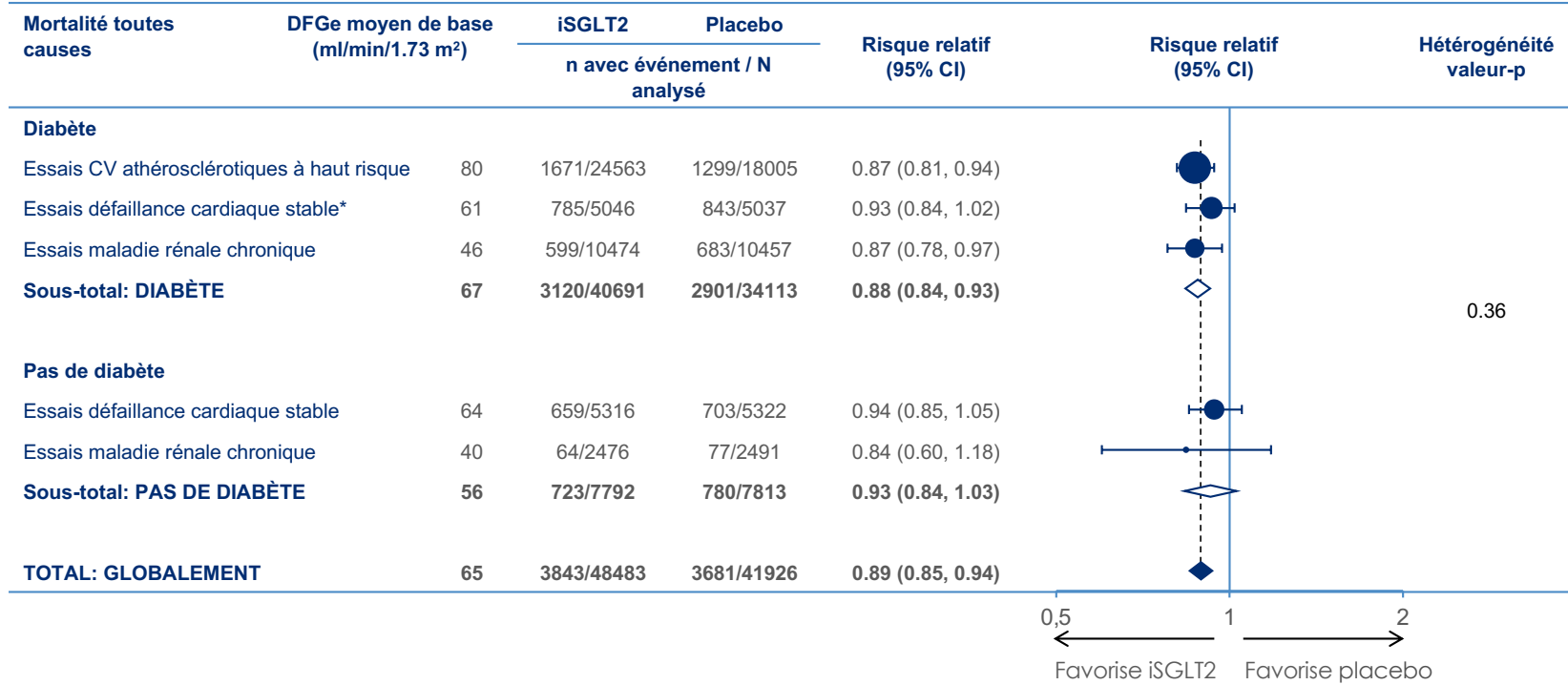


Effets des iSGLT2 sur le décès CV ou HDC* par statut à l'égard du diabète



*HDC: Hospitalisation pour défaillance cardiaque

Effets des iSGLT2 sur la mortalité toutes causes par statut à l'égard du diabète



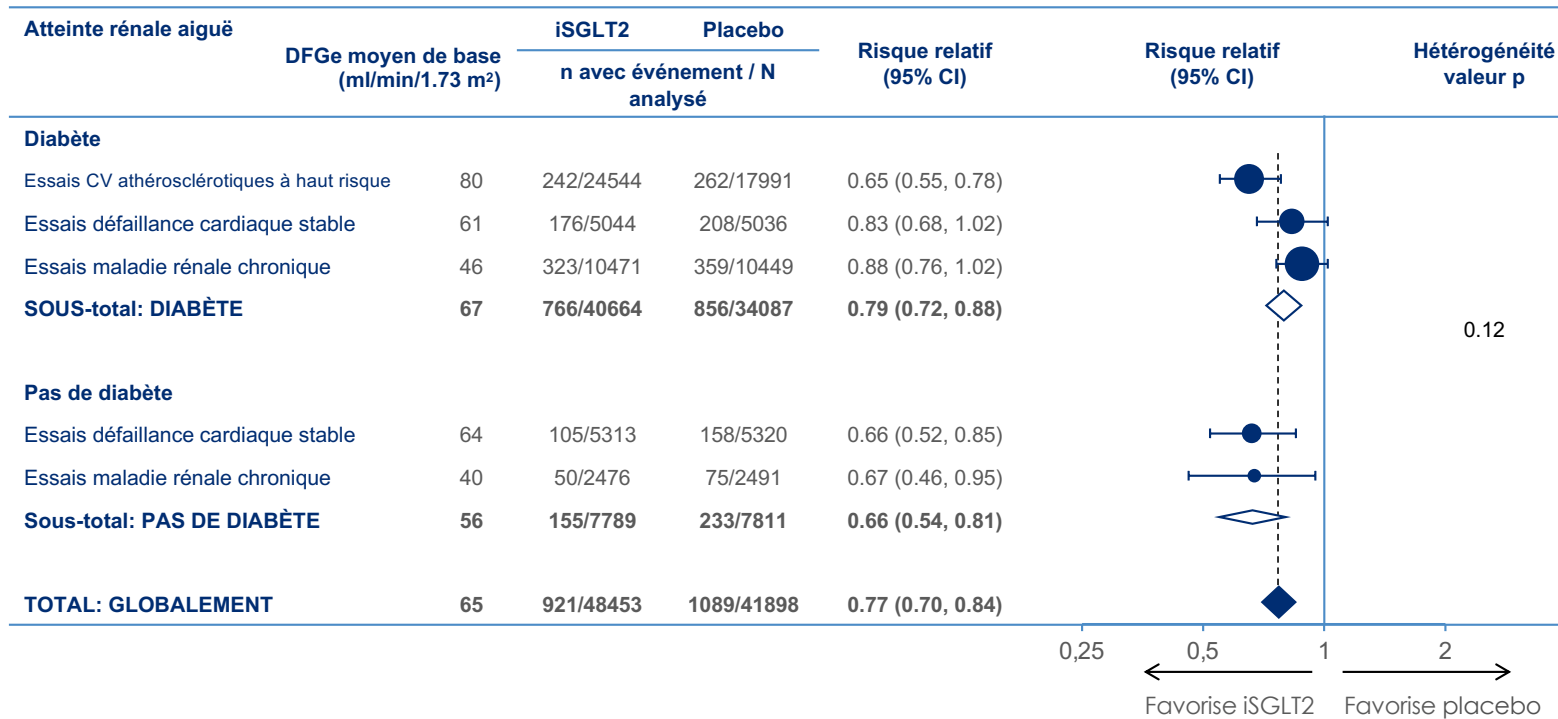
Direct comparisons of studies cannot be made due to differences in study design, populations and methodology.

*Data from SOLOIST-WHF excluded from the stable heart failure trials group as it included patients with acute decompensated heart failure.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; GFR, estimated glomerular filtration rate; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor.

The Nuffield Department of Population Health and Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium Lancet 2022; doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074

Effets des iSGLT2 sur les atteintes rénales aiguës par status à l'égard du diabète

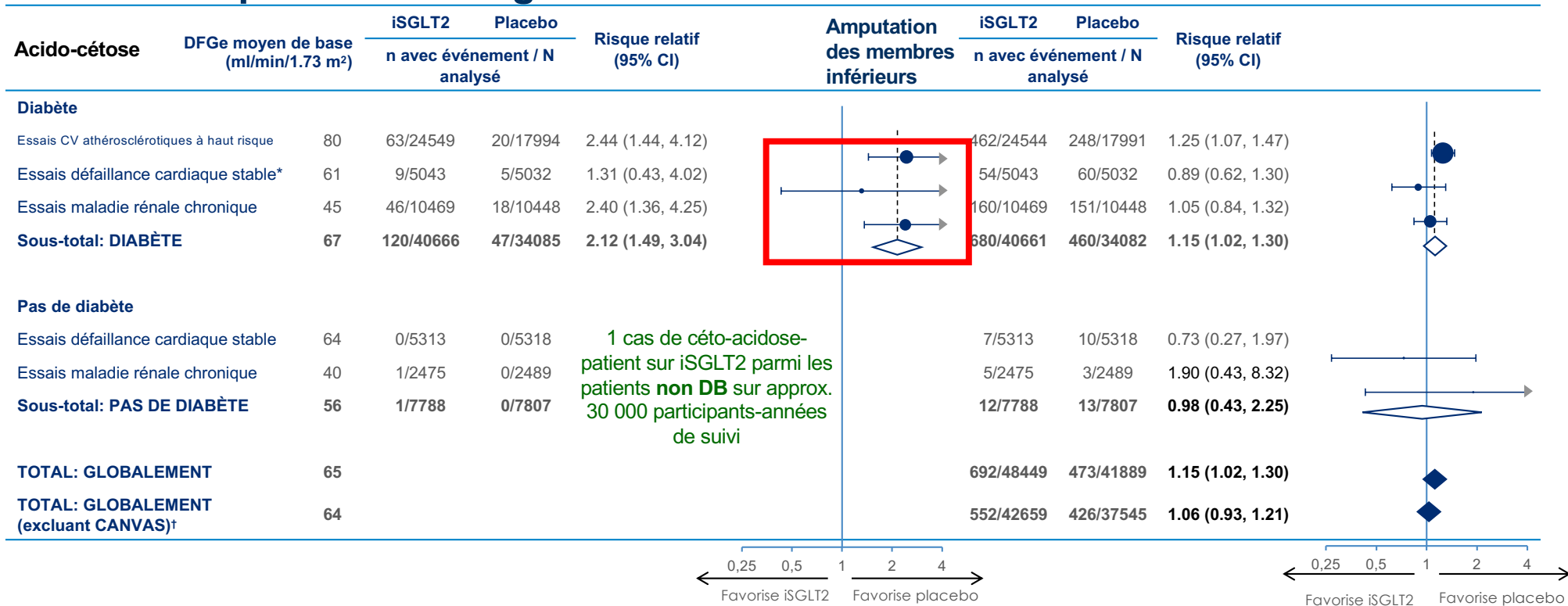


Direct comparisons of studies cannot be made due to differences in study design, populations and methodology.

*Kidney disease progression was defined as a sustained decrease in eGFR ($\geq 50\%$) from randomisation, a sustained low eGFR, end-stage kidney disease, or death from kidney failure in all presented trials. CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IgA, immunoglobulin A; SGLT2i, sodium glucose co-transporter-2 inhibitor.

The Nuffield Department of Population Health and Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium Lancet 2022; doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074

Effets des iSGLT2 sur l'acido-cétose et l'amputation des membres inférieurs par statut à l'égard du diabète



Direct comparisons of studies cannot be made due to differences in study design, populations and methodology.

*SOLOIST-WHF is not included in the stable heart failure trials group because it included patients with acute decompensated heart failure; †The hypothesis that SGLT2i might increase the risk of lower limb amputation was first raised by results from the CANVAS trial; the subtotal excluding CANVAS therefore reflects the combined results from the independent set of hypothesis-testing trials.

CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor.

The Nuffield Department of Population Health and Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium Lancet 2022;

doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074

Hétérogénéité par statut de diabète: p=0.71

Résumé des résultats et conclusion

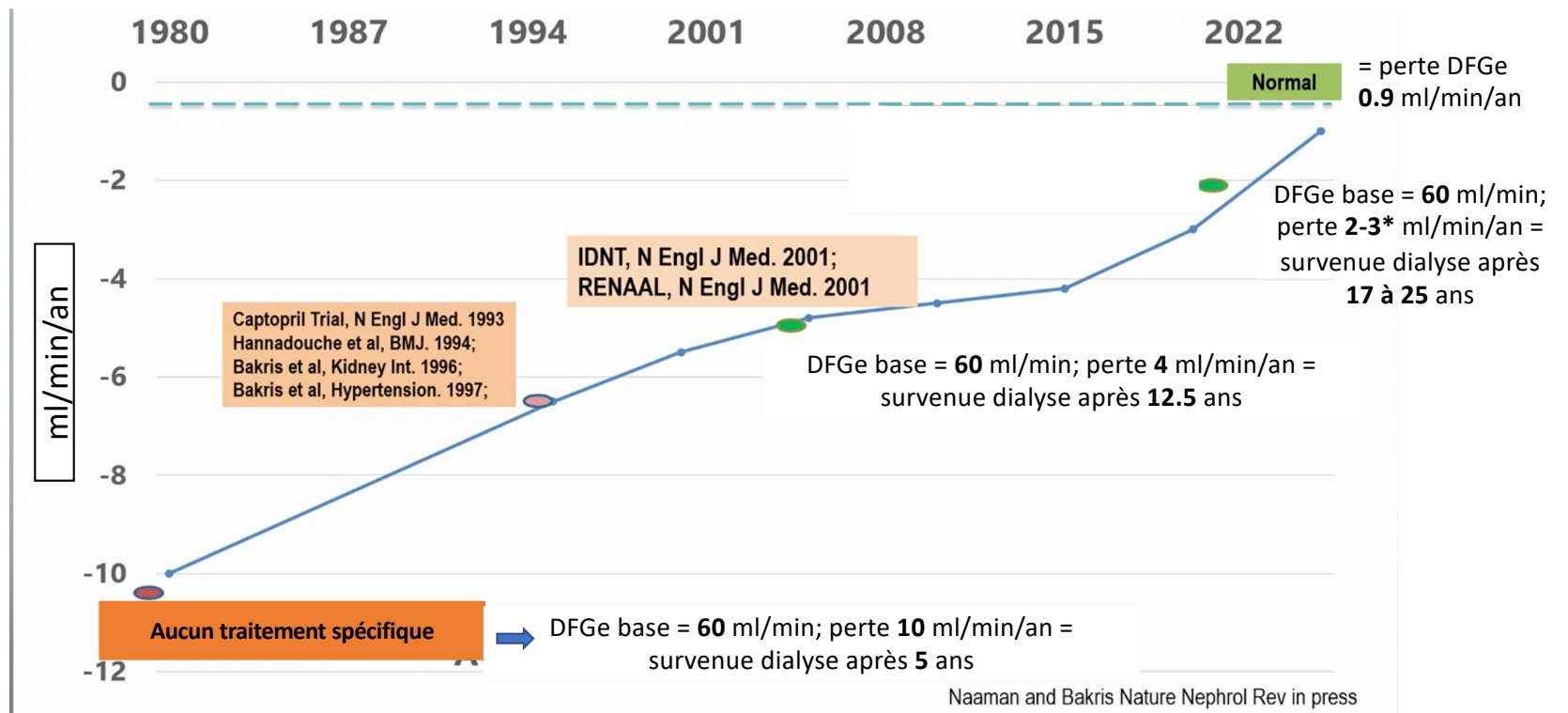
- Comparativement au placebo les iSGLT2 ont réduit le risque relatif de:
 - Progression de la maladie rénale de **37%**
 - Atteinte rénale aiguë de **23%**
 - Décès CV ou hospitalisation pour défaillance cardiaque de **23%**
 - Décès CV de **14%**
- Pour tous ces aboutissements les bénéfiques étaient similaires/maintenus peu importe le:
- Statut de diabète (oui/non)
 - Type de néphropathie primaire
 - DFGe de base
(même à des DFGe fortement réduit)

Cette méta-analyse étale de l'évidence probante supportant des lignes directrices pour l'utilisation des iSGLT2 afin de réduire le risque de progression de maladie rénale et le risque d'atteinte rénale aiguë:

- non seulement chez les patients avec DB II à haut risque CV
- mais aussi pour les patients avec MRC ou IC quel que soit
 - le statut de diabète
 - le type de néphropathie primaire
 - le niveau de fonction rénale de base

Deepak I et al Lancet nov 2022

Ralentissement de progression de la néphropathie diabétique en fonction de l'évolution de la pharmacothérapie



*Bakris, G ERA-EDTA 2021

— Perte moyenne de la fonction rénale

Ensemble bâtissons un temple avec plusieurs piliers de pharmacothérapies qui empêchent l'insuffisance rénale secondaire au diabète

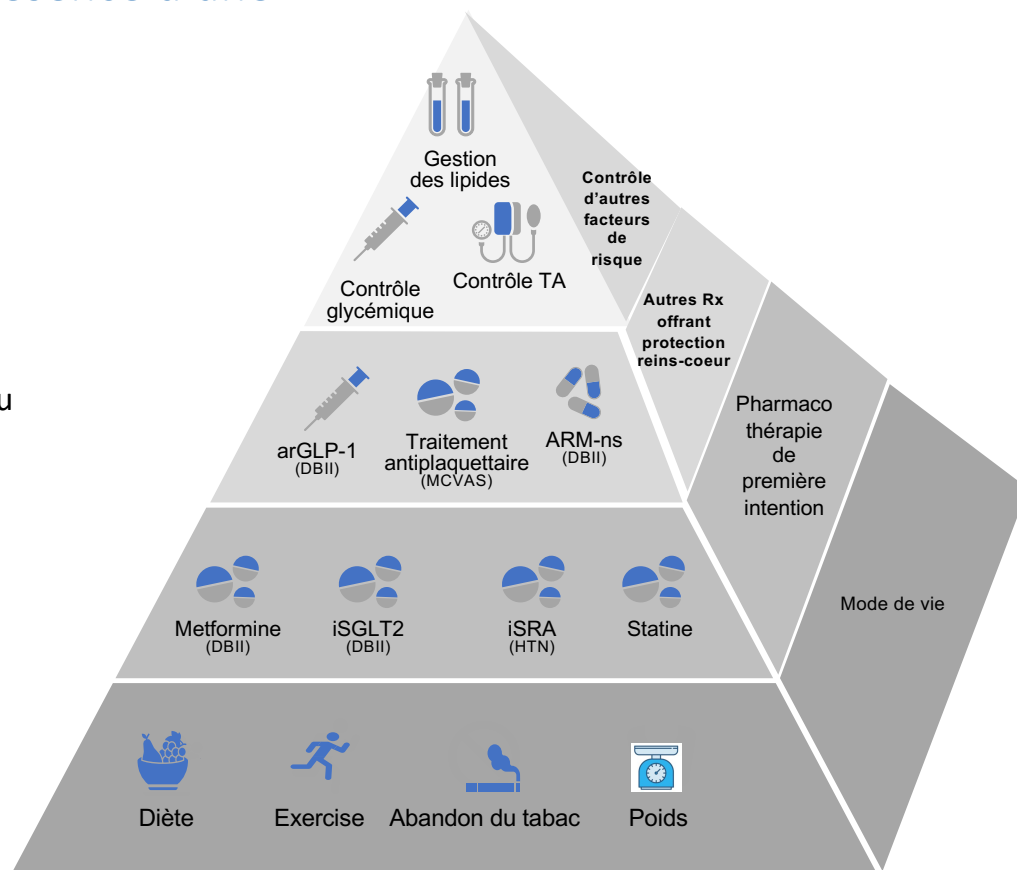


Dr Wanner ERA-EDTA 2021



Lignes directrices 2020 du groupe KDIGO relatives à la prise en charge du diabète en présence d'une MRC

- **Toutes les patients** vivant avec le diabète de type 2 et la MRC devraient avoir :
 - Un contrôle glycémique
 - Un contrôle de la tension artérielle
 - Une prise en charge des lipides
 - Des conseils sur le style de vie et l'abandon du tabac
- **La plupart des patients** atteints de diabète de type 2 et de MRC devraient recevoir :
 - Un inhibiteur de l'ECA ou un ARA
 - Un inhibiteur du SGLT2
 - La metformine
 - Une statine



MCVAS, MRC ou IC ou > 60 ans avec 2 facteurs de risque CV

AJOUTER ou SUBSTITUER un AHA qui a démontré des bienfaits cardiorénaux
(voir la figure 2B)

		Maladie cardiovasculaire ou rénale établie			Facteurs de risque
		MCVAS	MRC	IC	> 60 ans avec facteurs de risque CV
Risques moins élevés observés dans les essais axés sur le critère d'évaluation	ÉCIM (MACE)	iSGLT2* ou AR GLP1	iSGLT2* ou AR GLP1		AR GLP1
	HIC	iSGLT2*	iSGLT2*	iSGLT2* (et diminution de la mortalité d'origine CV)	iSGLT2*
	Progression de la néphropathie	iSGLT2*	iSGLT2*		iSGLT2*

* Instaurer seulement en cas de DFGe > 30 mL/min/1,73 m²

Recommandation 9c :

Chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de **MRC**, qui présentent un DFGe > 30 mL/min/1,73 m² :

- i. Un **inhibiteur du SGLT2** doit être utilisé pour réduire le risque de :
 - 1) **Progression de la néphropathie**
 - 2) **HIC**
 - 3) **ÉCIM (MACE – décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel)**
- ii. Un **AR GLP1** peut être envisagé pour réduire le risque **d'ÉCIM (MACE)**

Aucun Rx s'applique à tous le monde

Les patients ne devant pas recevoir un iSGLT2

- Diabète type 1*
- Antécédent d'acido-cétose diabétique
- Infections mycotiques génitales récurrentes
- Patient cathétersé
- Patient avec instabilité volémique (stomie à haut débit)
- Femme enceinte (suspendre)
- Les patients sur dialyse
- Maladie polykystique rénale*
- Patients immunosupprimés*

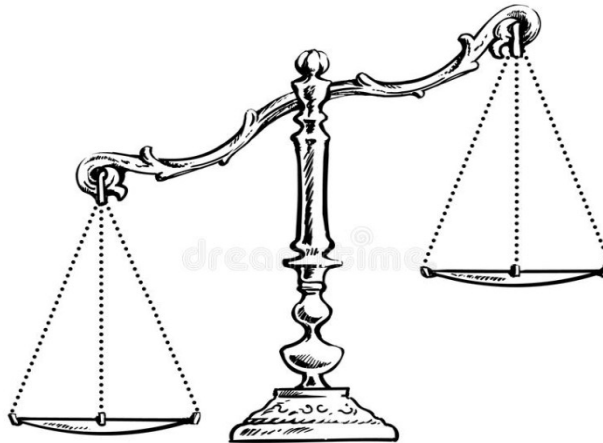
* En attente de données valables

Cherney, ASN 2020

Résumé rapport risques bénéfiques des iSGLT2

Bénéfices

- ↓ÉCIM
- ↓ décès CV
- ↓↓ défaillance cardiaque
- ↓↓ de la progression de la MRC
- ↓Atteintes rénales aiguë



Risques

- Infection mycotique génitale
- Bas risque
- Hypoglycémie
 - Acido-cétose DB
 - Déplétion volémique

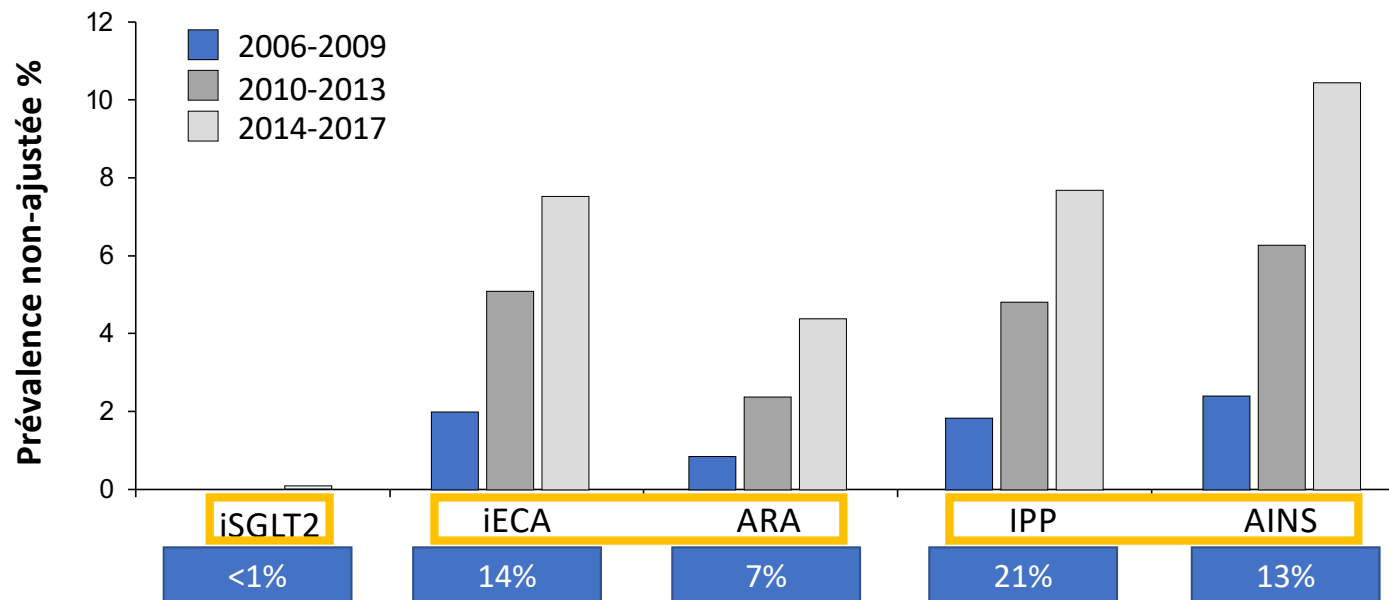
Taux de continuation- un indicateur de tolérabilité

	All discontinuations		Discontinuation due to an adverse event	
	SGLT2i (%)	Placebo (%)	SGLT2i (%)	Placebo (%)
CREDESCENCE* n=4,401	24.7	29.9	12.0	13.0
EMPA-REG n=7,020	23.4	29.3	11.5	13.0
CANVAS n=10,142	29.2	29.9	3.55*	3.28*
DECLARE n=17,143	21.1	25.1	8.1	6.9
VERTIS CV n=8,238	23.5	27.9	7.4	6.8
EMPEROR Reduced n=3,726	16.3	18.0		
DAPA-HF n=4,744	10.5	10.9	4.7	4.9
DAPA-CKD n=4,298	12.7	14.4	5.5	5.7

Les grandes études cardio-rénales portant sur les iSGLT2 ont démontré:

- ✓ Taux moins élevé d'effets indésirables dans le groupe iSGLT2 que le groupe placebo
- ✓ Taux d'abandon moins élevé dans le groupe iSGLT2 que le groupe placebo

Prévalence des prescriptions médicamenteuses patients avec MRC stades 3a à 5 selon différentes périodes d'étude



Tuttle et al. JAMA Network Open. 2019; 2(12):e1918169

A. Mottl, Integrating SGLT2 Inhibitors into the Management of Diabetes and Heart Failure. ASN Kidney Week 2020.

1. Tuttle KR, Alicic RZ, Duru OK, Jones CR, Daratha KB, Nicholas SB, McPherson SM, Neumiller JJ, Bell DS, Mangione CM, Norris KC. Clinical Characteristics of and Risk Factors for Chronic Kidney Disease Among Adults and Children: An Analysis of the CURE-CKD Registry. JAMA Netw Open. 2019 Dec 2;2(12):e1918169.

*Nous devons nous questionner sur la pertinence d'études cliniques à haut impact si les thérapies éprouvées qui en découlent ne sont pas adoptées de façon systématique dans les populations concernées ?

*Pour aplatisir la courbe de la MRC il nous faudra d'abord **réduire l'écart** entre la réalité des soins actuels prodigués (dépistage et thérapeutique) et le standard reconnu



Dépister



Traiter



Aplatisir !!!

*Opinion du conférencier

Comment optimiser la protection rénale de Francine?



Caractéristiques du patient :

- 52 ans
- Tabagisme actif (1-2 pq/jour)
- *Obésité classe I*
- *Hypertension x 13 ans +/- contrôlée*
- *Diabète type II X 8 ans*

Hospitalisation récente pour défaillance cardiaque non-ischémique:

- FE: 55 %
- Pro-BNP: 500 pg/mL
- ↑ masse ventricule gche
- Pas de FA

Médicaments

- Amlodipine 5 mg die
- Périndopril + indapamide 4/2.5 mg die
- Bisoprolol 5 mg die
- Spironolactone 25 mg die
- Atorvastatine 10 mg die
- Metformine 1000 mg die
- Sitagliptine 25 mg die

Examen

- MPAC Bptru:135/82
- IMC:30
- OMI 1+ bilatérale
- Poumons: clairs

Laboratoire

- DFGe: **65 ml/min** à **56 ml/min** (perte de 3 ml/min/an)
- RACU:
 - # 1: 5 mg/mmol
 - # 2: 7 mg/mmol
 - Maintenant: **22 mg/mmol**
- HbA1c: **7.6 %**

Liste de vérification

Prise en charge du diabète

A

A1C - habituellement $\leq 7\%$

C

Cholestérol - C-LDL $< 2,0$ mmol/L (ou réduction de $> 50\%$ du taux de base)

T

TA - $< 130/80$ mmHg

I

Intervention sur le mode de vie - activités physiques et habitudes alimentaires saines

O₂

Ordonnance cœur - pour diminuer le risque de MCV

- iECA/ARA | Statine | AAS si MCV |
- iSGLT2/aGLP1 avec bénéfices CV démontrés (si diabète de type 2 avec MCV et cible A1C non atteinte)

O₃

Ordonnance rein - pour diminuer le risque de MRT

- iECA/ARA | iSGLT2 avec bénéfices rénaux démontrés
- ARM-ns*

N

Non-fumeur

S

S'occuper du dépistage des complications (yeux, reins, nerfs, cœur)

S

Santé psychologique du patient

Adaptation, Diabète Canada. 2018 CPG - *The Essentials*, * l'ajout des ARM-ns dans cette liste de vérification est à la discrétion du conférencier et ne reflète pas nécessairement l'opinion de Diabète Canada

MRC → Aide-mémoire en soins primaire

ADRESSER LES COMPLICATIONS DE LA MRC /
PRÉVENTION

✓	<p>Laboratoires:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie: FSC avec % saturation et ferritine • Troubles minéraux et osseux (DFGe <45 ml/min)*: Ca²⁺, albumine, PO₄, PTH • Acidose métabolique: HCO₃ (considérer correction si <22 mmol/L*)
✓	<p>Nutrition*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduire apport de protéines à 0.8g/kg/jour et éviter > 1.3g/kg/jour • Réduire apport de sel à <2 g/jour • Éviter les herbes médicinales*
✓	<p>Épargner les veines: fistule en premier, cathéter en dernier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prise de sang à faire sur la surface dorsale de la main • Choisir la main dominante, les veines les plus distales • Éviter les <i>PICC line</i>
✓	<p>Vérifier les médicaments selon le DFGe (dose et contre-indication)**</p> <ul style="list-style-type: none"> • AINS: DFGe < 60 ml/min = cesser • Allopurinol = dose générale de 100 mg die en MRC • Bisphosphonate*: DFGe < 30 ml/min = cesser • Éviter préparations orale de phosphate (coloscopie) à DFGe <60ml/min* • Éviter produits de contraste et le gadolinium
✓	<ul style="list-style-type: none"> • Considérer référer à un néphrologue

* KDIGO, Kidney International Supplements (2013) 3, 5-14, **Pour l'ajustement des anti-hyperglycémiantes se référer au tableau Steve Chalifoux

Quand référer au service de néphrologie

			Catégorie d'albuminurie		
			A1	A2	A3
			Augmentation légère	Augmentation modérée	Augmentation sévère
Catégorie de DFG (mL/min/1.73 m ²)			< 3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
G1	DFG normale ou élevé	≥ 90		Surveillance	Surveillance
G2	↓ DFG légère	60-89		Surveillance	Surveillance
G3a	↓ DFG légère à modérée	45-59	Surveillance	Surveillance	Référer
G3b	↓ DFG modérée à sévère	30-44	Surveillance	Surveillance	Référer
G4	↓ DFG sévère	15-29	Référer	Référer	Référer
G5	Maladie rénale terminale	< 15	Référer	Référer	Référer

Critères de consultation en néphrologie

ÉVALUATION ÉLECTIVE

- DFGe < 30 ml/min
- Baisse du DFGe de $\geq 25\%$ de la valeur de base sur 1 an
- Albuminurie significative et persistante :
 - Diabète et RAC ≥ 60 mg / mmol
 - Non-diabétique et RAC ≥ 30 mg/mmol
- Hypertension réfractaire non-contrôlée
- Anémie nécessitant érythropoéitine
- Élévation du PO_4 et ou de la PTH
- Microhématurie isolée d'origine non urologique
- Hyperk⁺ réfractaire diète restreinte
- Néphrolithiases récidivantes
- Maladie rénale héréditaire

En conclusion

- ✓ Pour les patients à risque de MRC: **la carte thermique** une fois par an pour chaque patient !
- ✓ L'ajout des iSGLT2 aux iSRAA a permis de créer une véritable thérapie de fond en néphropathie **diabétique et non diabétique** permettant de ralentir la perte de DFGe jusqu'à 2-3 ml/min/an. L'impact clinique est majeur.
- ✓ Les iSGLT2 doivent avant tout être perçus comme un traitement pour **le syndrome cardio-rénale**; leur capacité à réduire le glucose devient dès lors un effet bénéfique secondaire.
- ✓ **L'inertie thérapeutique** demeure le *nerf de la guerre*. Il nous faut dépister les patients à haut risque rénal afin d'appliquer le standard de thérapie selon les nouvelles lignes directrices mise à jour.