

La protection rénale chez les patients diabétiques: nouveautés

Paul René de Cotret, MD, FRCPC

Professeur titulaire,
Chef de la Division facultaire de néphrologie,
Adjoint au Chef du Dépt de Méd., secteur Pédagogie,
Animateur pédagogique à Pedagogia (VDPDPC),
Faculté de Médecine,
Université Laval.

Néphrologue,
Centre hospitalier universitaire de Québec.

Divulgations du conférencier

Conseils consultatifs: AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Otsuka.

Conférences: AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Otsuka.

Gestion des conflits d'intérêts potentiels

- Je présente la même information à toutes mes activités d'enseignement sur la néphropathie diabétique

Objectifs pédagogiques

À la fin de cette présentation, les participant(e)s pourront :

- Identifier les manœuvres de protection rénale classiques et émergentes pour les diabétiques.
- Expliquer les mécanismes d'action potentiels pour la protection rénale des principales thérapies de protection rénale.
- Déterminer le type de patients diabétiques qui profite le plus des différentes thérapies de protection rénale.

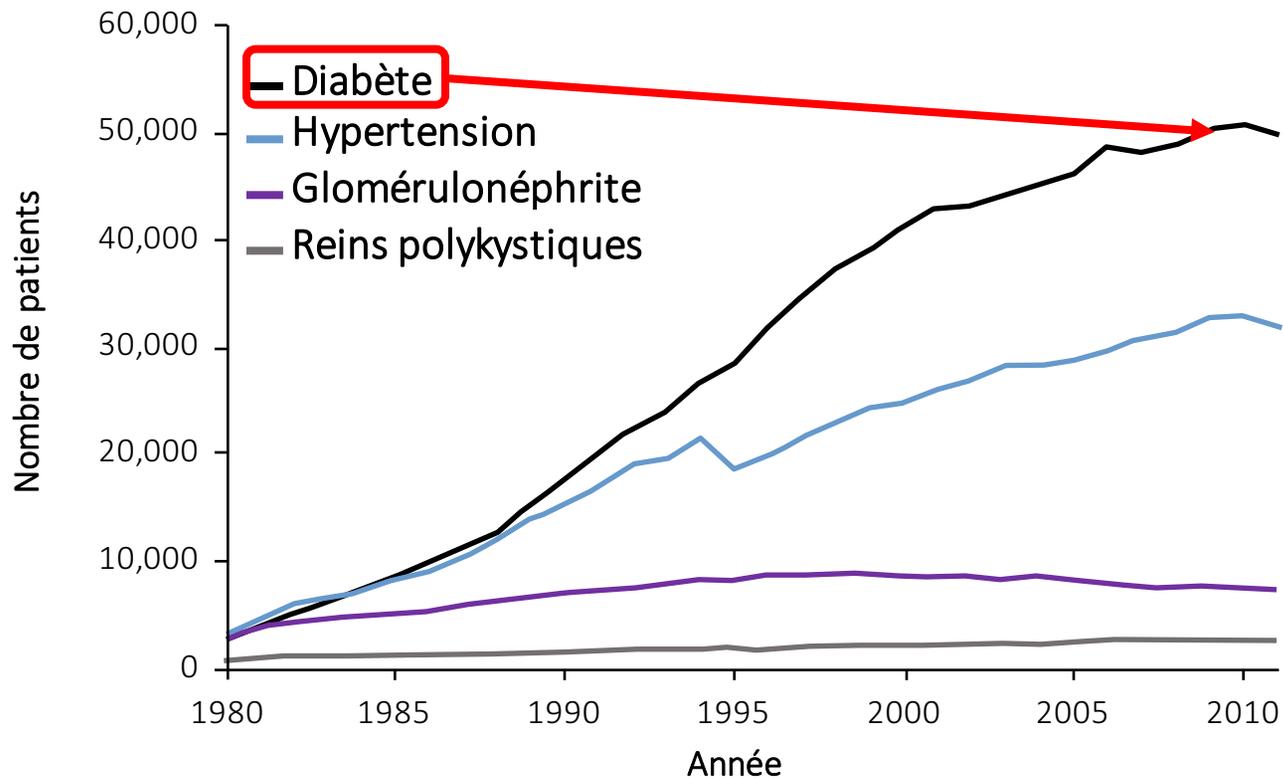
Plan de la présentation

- 1. Introduction: l'importance de la néphropathie diabétique (ND)**
- 2. Les 3 piliers classiques du Rx de la ND...et le petit oublié**
- 3. Les besoins non-satisfaits...**
- 4. Un 4^e pilier: les iSGLT2**
 - La percée de l'année: l'étude CREDENCE**
 - Un nouveau mécanisme néphronal de néphroprotection?**
- 5. Quoi pour quel patient?**
- 6. Conclusion – Points à retenir**

Plan de la présentation

- 1. Introduction: l'importance de la néphropathie diabétique (ND)**
2. Les 3 piliers classiques du Rx de la ND...et le petit oublié
3. Les besoins non-satisfaits...
4. Un 4^e pilier: les iSGLT2
 - La percée de l'année: l'étude CREDENCE
 - Un nouveau mécanisme néphronal de néphroprotection?
5. Quoi pour quel patient?
6. Conclusion – Points à retenir

Le diabète est la principale cause d'insuffisance rénale (USA)



Plan de la présentation

1. Introduction: l'importance de la néphropathie diabétique (ND)
2. Les 3 piliers classiques du Rx de la ND...et le petit oublié
3. Les besoins non-satisfaits...
4. Un 4^e pilier: les iSGLT2
 - La percée de l'année: l'étude CREDENCE
 - Un nouveau mécanisme néphronal de néphroprotection?
5. Quoi pour quel patient?
6. Conclusion – Points à retenir

Les 3 principales cibles de Rx de Diabète Canada depuis 20 ans pour la néphropathie diabétique



Les recommandations de catégorie A sont appuyées par un examen systématique ou une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (ECR) de haute qualité ou d'ECR convenablement conçus dont la puissance permet de répondre à la question posée par les investigateurs

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; TA : tension artérielle.

1. Meltzer S, et al. *CMAJ* 1998;159(suppl 8):S1-29.
2. CDA Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2008;32(suppl 1):S1-S201.
3. CDA Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2013;37: S129-136.
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2018;42:S201-209;

Plan de la présentation

1. Introduction: l'importance de la néphropathie diabétique (ND)
2. Les 3 piliers classiques du Rx de la ND...**et le petit oublié** 
3. Les besoins non-satisfaits...
4. Un 4^e pilier: les iSGLT2
 - La percée de l'année: l'étude CREDENCE
 - Un nouveau mécanisme néphronal de néphroprotection?
5. Quoi pour quel patient?
6. Conclusion – Points à retenir

Excès de sel



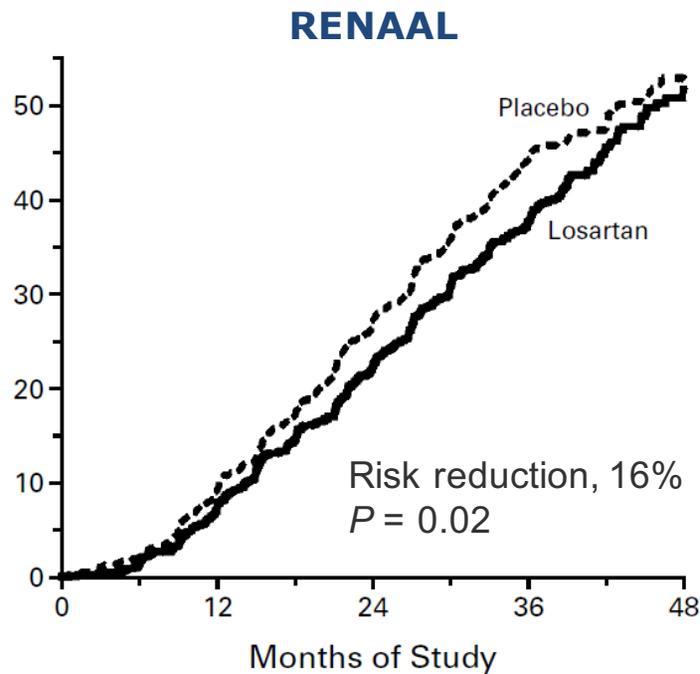
American Diabetes Association
Diabetes Care 2019 Jan; 42
(Supplement 1):S124-S138.

Plan de la présentation

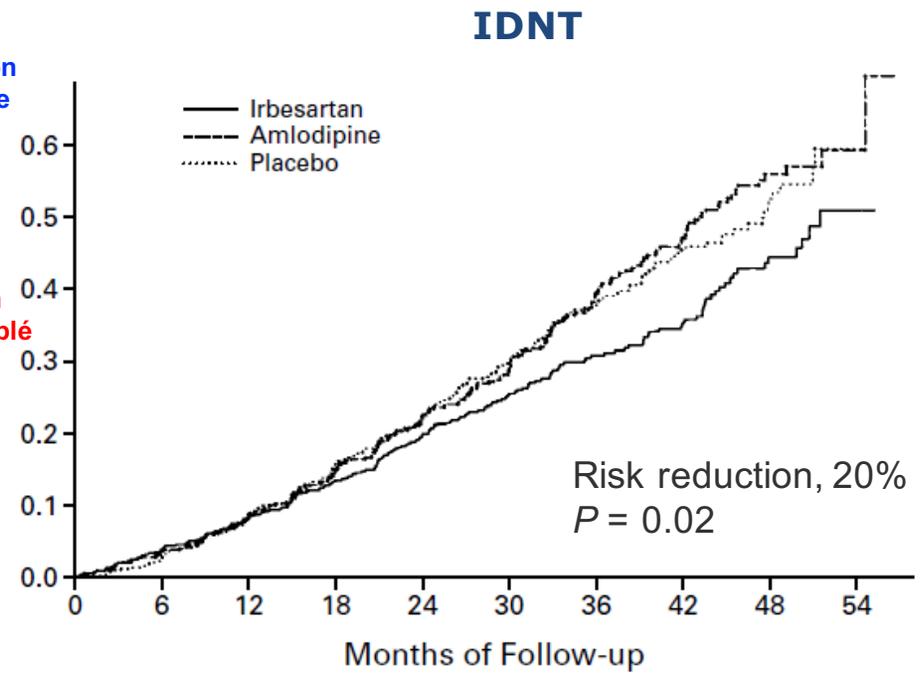
1. Introduction: l'importance de la néphropathie diabétique (ND)
2. Les 3 piliers classiques du Rx de la ND...et le petit oublié
3. Les besoins non-satisfaits...
4. Un 4^e pilier: les iSGLT2
 - La percée de l'année: l'étude CREDENCE
 - Un nouveau mécanisme néphronal de néphroprotection?
5. Quoi pour quel patient?
6. Conclusion – Points à retenir

Les ARA sont néphro-protecteurs: RENAAL & IDNT

Doublement de la créatinine, IRT ou décès



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.

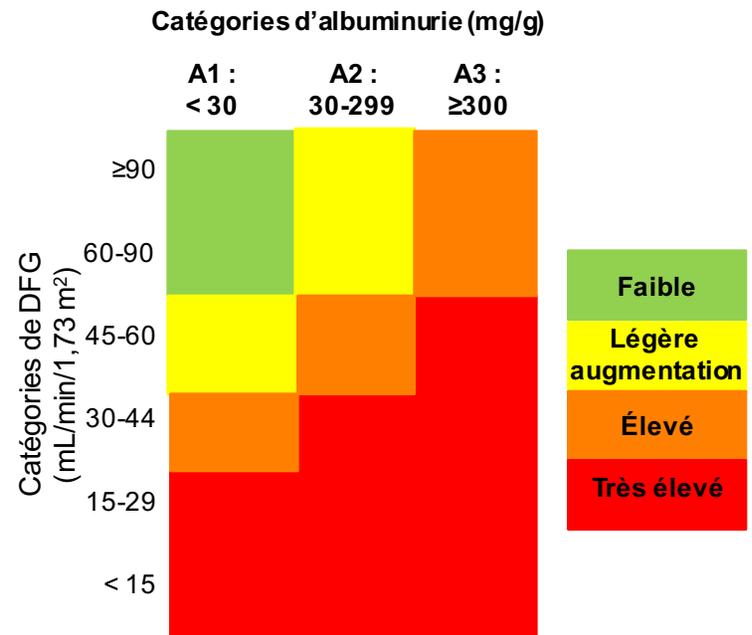
Plan de la présentation

1. Introduction: l'importance de la néphropathie diabétique (ND)
2. Les 3 piliers classiques du Rx de la ND...et le petit oublié
3. Les besoins non-satisfaits...
4. Un 4^e pilier: les iSGLT2
 - La percée de l'année: l'étude CREDENCE
 - Un nouveau mécanisme néphronal de néphroprotection?
5. Quoi pour quel patient?
6. Conclusion – Points à retenir

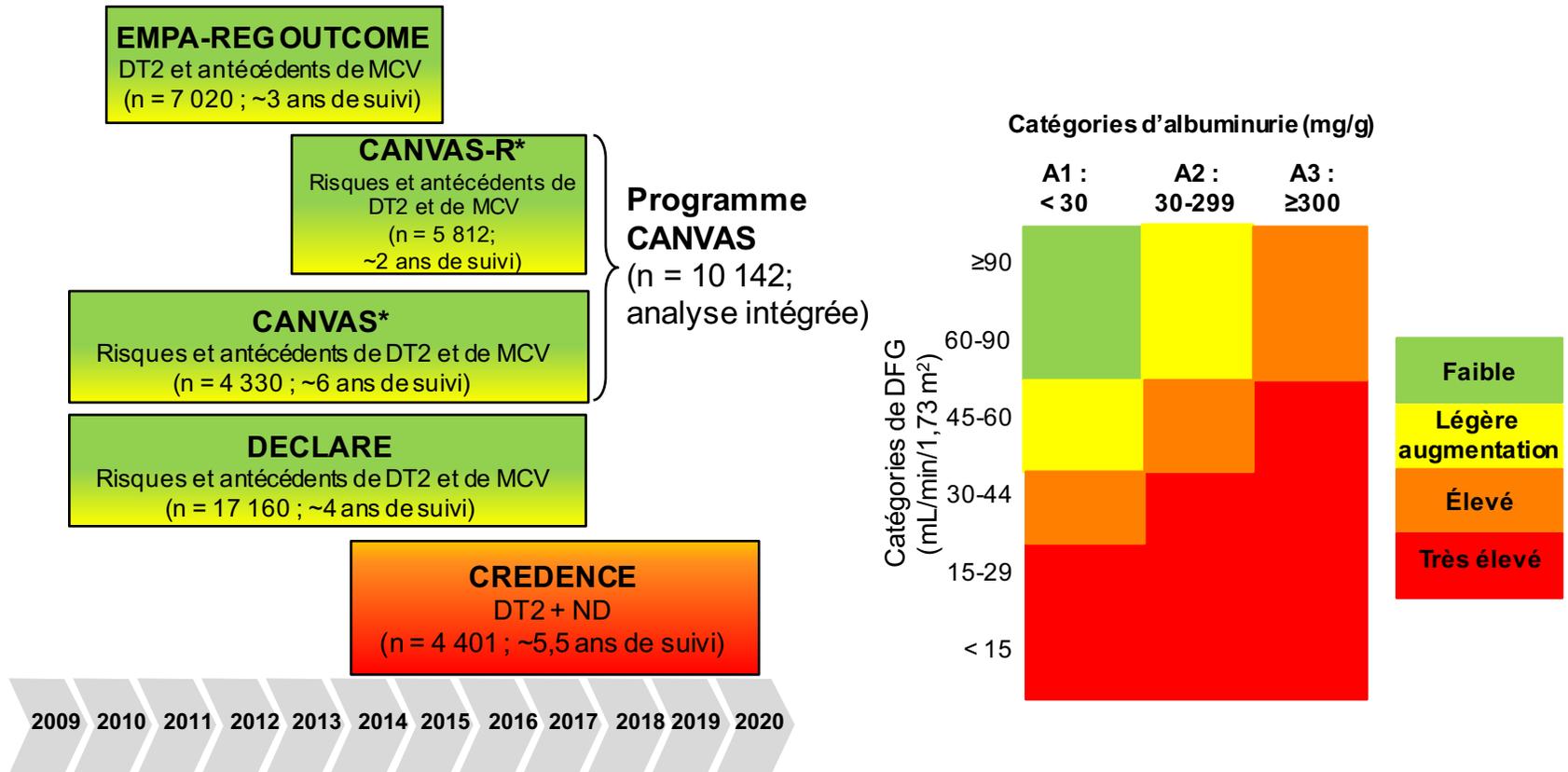
Plan de la présentation

1. Introduction: l'importance de la néphropathie diabétique (ND)
2. Les 3 piliers classiques du Rx de la ND...et le petit oublié
3. Les besoins non-satisfaits...
4. Un 4^e pilier: les iSGLT2
 - La percée de l'année: l'étude CREDENCE
 - Un nouveau mécanisme néphronal de néphroprotection?
5. Quoi pour quel patient?
6. Conclusion – Points à retenir

Le DFG ET l'albuminurie constituent **TOUS LES DEUX** des facteurs prédictifs d'un risque de progression de la néphropathie



**L'étude CREDENCE complète les études
EMPA-REG, CANVAS et DECLARE sur l'innocuité et l'efficacité des iSGLT2
dans la population atteinte d'IRC**



*À noter que les populations de patients dans CANVAS et CANVAS-R sont presque identiques pour faciliter une analyse intégrée des données.

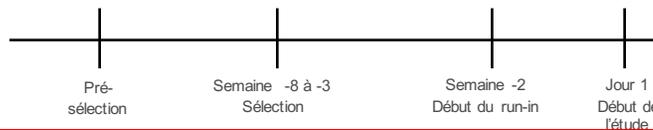
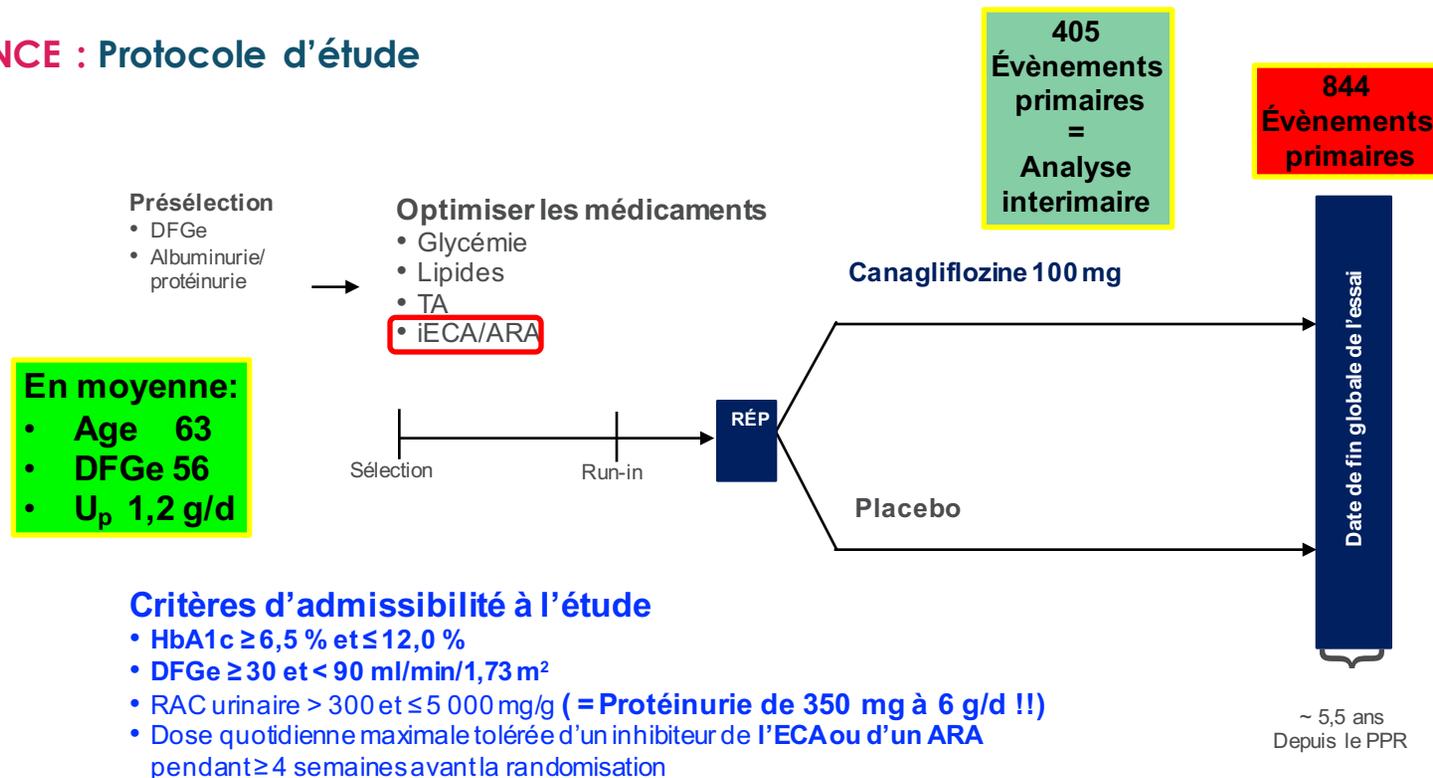
Adaptation de : Jardine M.J., et coll. *Am J Nephrol* 2017;46:462-72.

Des études consacrées aux iSGLT2 dans la ND et la néphropathie non-diabétique sont en cours

	CREDESCENCE ¹	DAPA-CKD ²	EMPA-KIDNEY ³
Nbre de patients	4401	4000	5000
Groupe de traitement	100 mg de CANA c. PBO	DAPA (5, 10 mg) c. PBO	EMPA c. PBO
Population de patients	IRC + DT2	IRC ± DT2	IRC ± DT2
Critères d'inclusion pour la fonction rénale	IRC stade 2/3 (DFGe ≥ 30 à <90 mL/min/1,73 m ²) ET RAC urinaire > 300 mg/g	IRC stade 2/4 (DFGe ≥25 à 75 mL/min/1,73 m ² [formule CKD-EPI]) ET RAC urinaire ≥200 mg/g	DFGe [formule CKD-EPI] ≥ 20 à < 45, ou ≥ 45 à < 90 mL/min/1,73 m ² avec RAC urinaire ≥ 200 mg/g
Critère d'évaluation principal	Composite du doublement de la SCr*, IRT ou décès attribuable à une cause rénale ou CV	Composite de diminution soutenue de 50 % du DFGe ou d'IRT ou de décès attribuable à une cause rénale ou CV	Décès attribuable à une cause CV ou progression de la maladie rénale (IRT, déclin soutenu du DFGe à < 10 mL/min/1,73 m ² , mortalité de cause rénale ou déclin soutenu ≥ 40 % du DFGe)
Début	2014	2017	2018
Fin de l'étude	Fin de l'étude	2020	2022

1. Identificateur de ClinicalTrials.gov : NCT02065791; 2. Identificateur de ClinicalTrials.gov : NCT03036150 3 Identificateur ClinicalTrials.gov : NCT03594110

CREDESCENCE : Protocole d'étude



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.

CREDESCENCE :

Critères d'évaluation primaires et secondaires

Primaire Paramètre d'évaluation	<ul style="list-style-type: none">• Doublement de la Créatinine,• IRT,• décès par cause rénale,• décès par cause CV.
Secondaire Paramètres d'évaluation	<ul style="list-style-type: none">• Composite (décès de cause CV et hospitalisation pour ICC)• Décès de cause CV• Mortalité toutes causes confondues• Critère d'évaluation composite rénal : IRT, doublement de la créatinine et mort rénale• Critère d'évaluation composite CV : décès CV, IM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour ICC et hospitalisation pour angine instable

Communiqué de presse du 16 juillet 2018

L'étude CREDENCE a été interrompue plus tôt que prévu en raison de l'atteinte de critères d'efficacité prédéterminés

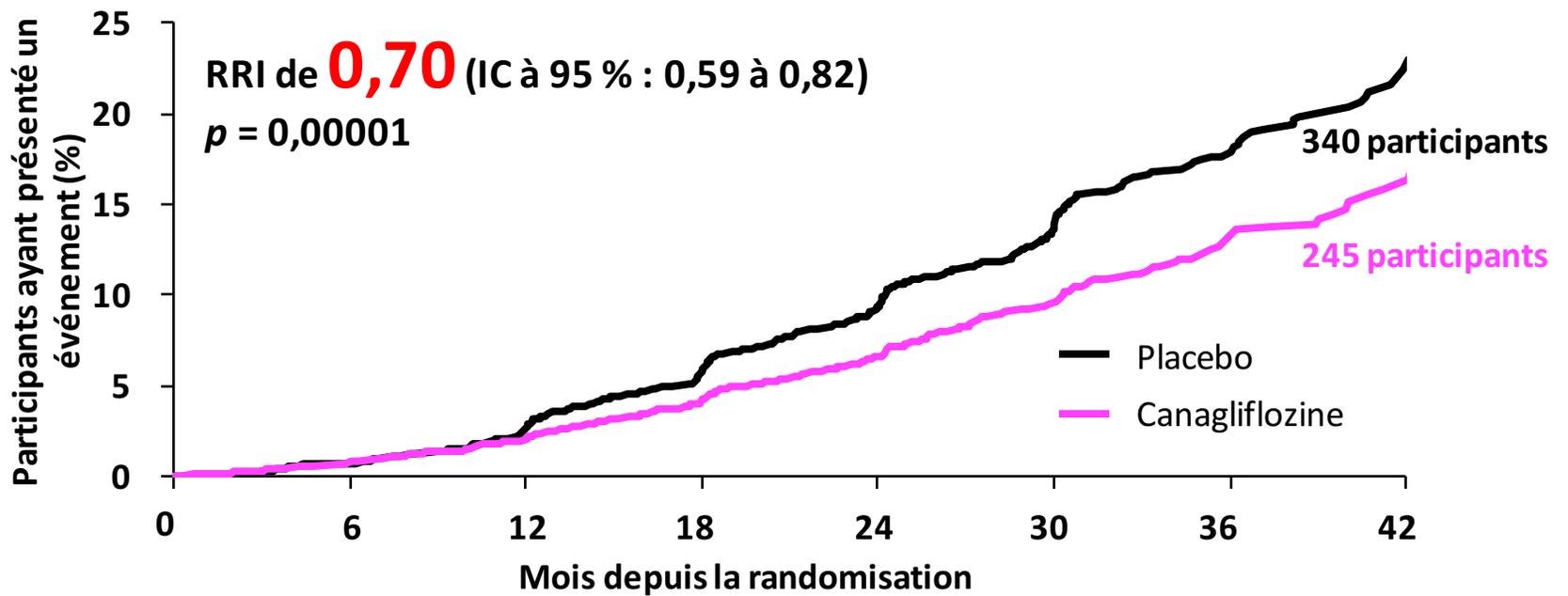
CRENCE :

Principales caractéristiques initiales

Caractéristique	Moyenne (n = 4 401)
Sexe masculin	2 907 (66,1 %)
Âge, ans	63,0 ± 9,2
IMC, kg/m ²	31,3 ± 6,2
Taux d'HbA _{1c} , %	8,3 ± 1,3
Durée du diabète de type 2 (années)	15,8 ± 8,7
DFGe, mL/min/1,73 m ²	56,2 ± 18,2
RAC urinaire médian, mg/mmol	105
TA systolique, mm Hg	140,0 ± 15,6
TA diastolique, mm Hg	78,3 ± 9,4
Cholestérol LDL, mmol/L	2,5 ± 1,1

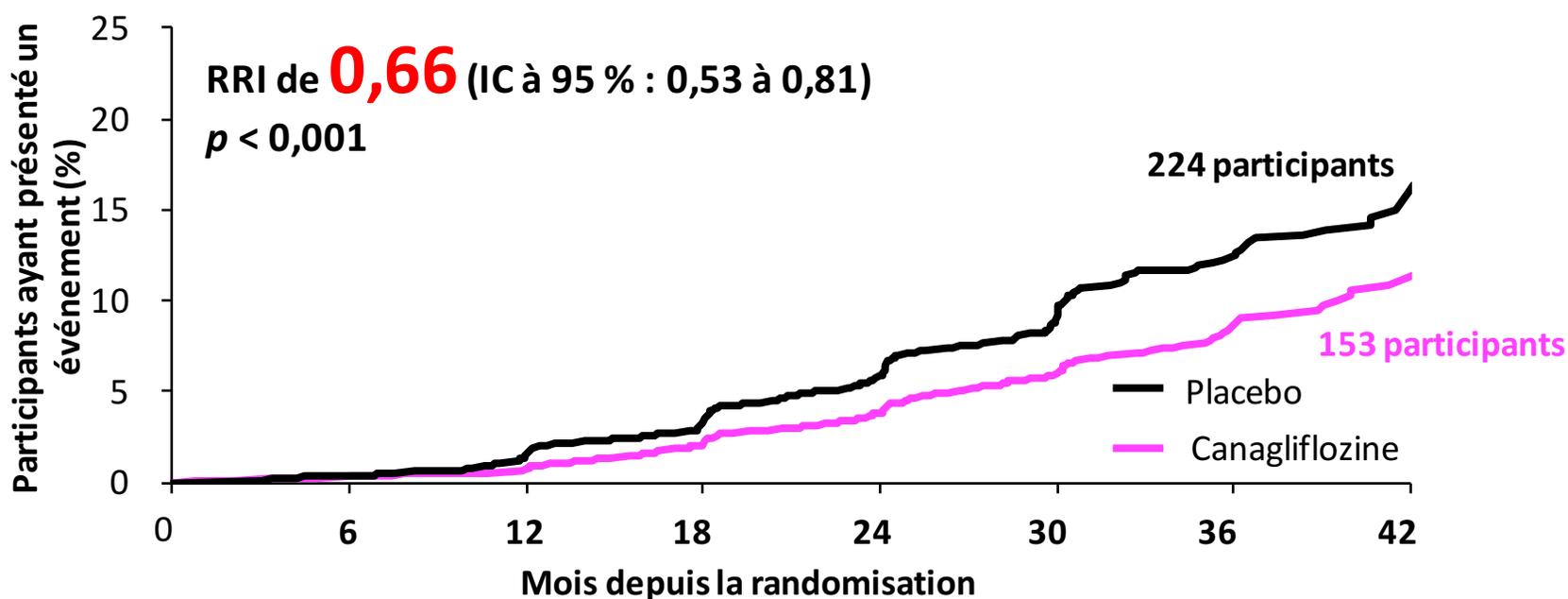
Caractéristique	Proportion (n = 4 401)
Utilisation concomitante de RAASi	99,9 %
Stade de la MRC	
Stade 2 (≥ 60 à < 90 mL/min/1,73 m ²)	35 %
Stade 3a (≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m ²)	29 %
Stade 3 b (≥ 30 à < 45 mL/min/1,73 m ²)	27 %

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



N ^{bre} à risque	0	6	12	18	24	30	36	42
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

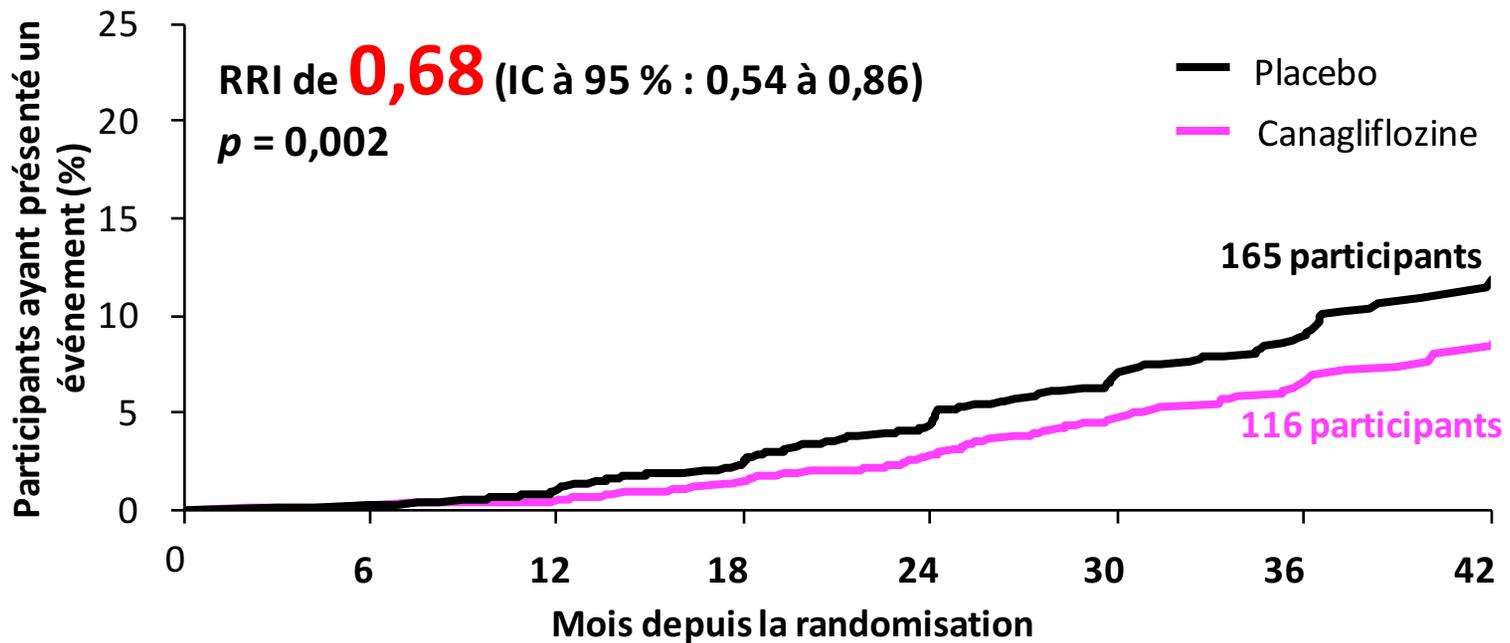
Critère d'évaluation secondaire :
Critère composite : doublement du taux de créatinine sérique, IRT ou décès d'origine rénale



N ^{bre} à risque	0	6	12	18	24	30	36	42
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

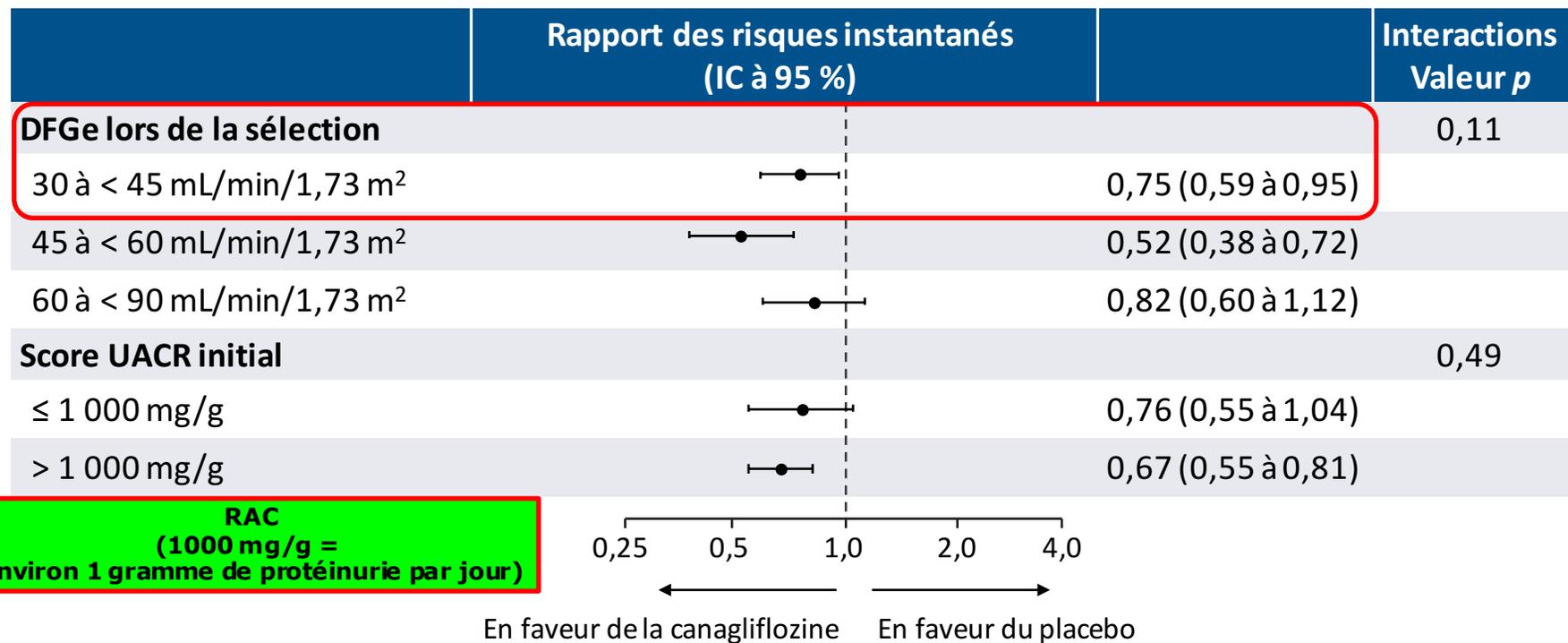
Perkovic et al., *N Engl J Med* 2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

Critère d'évaluation secondaire : Insuffisance rénale terminale

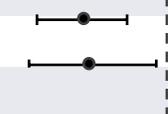
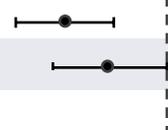
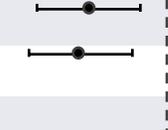
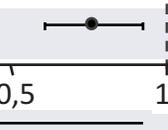


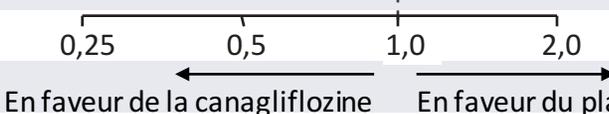
N ^{bre} à risque								
Placebo	2 199	2 182	2 141	2 063	1 752	1 152	641	178
Canagliflozine	2 202	2 182	2 146	2 091	1 798	1 217	654	199

Critère d'évaluation principal en fonction du DFGe et de l'albuminurie lors de la sélection

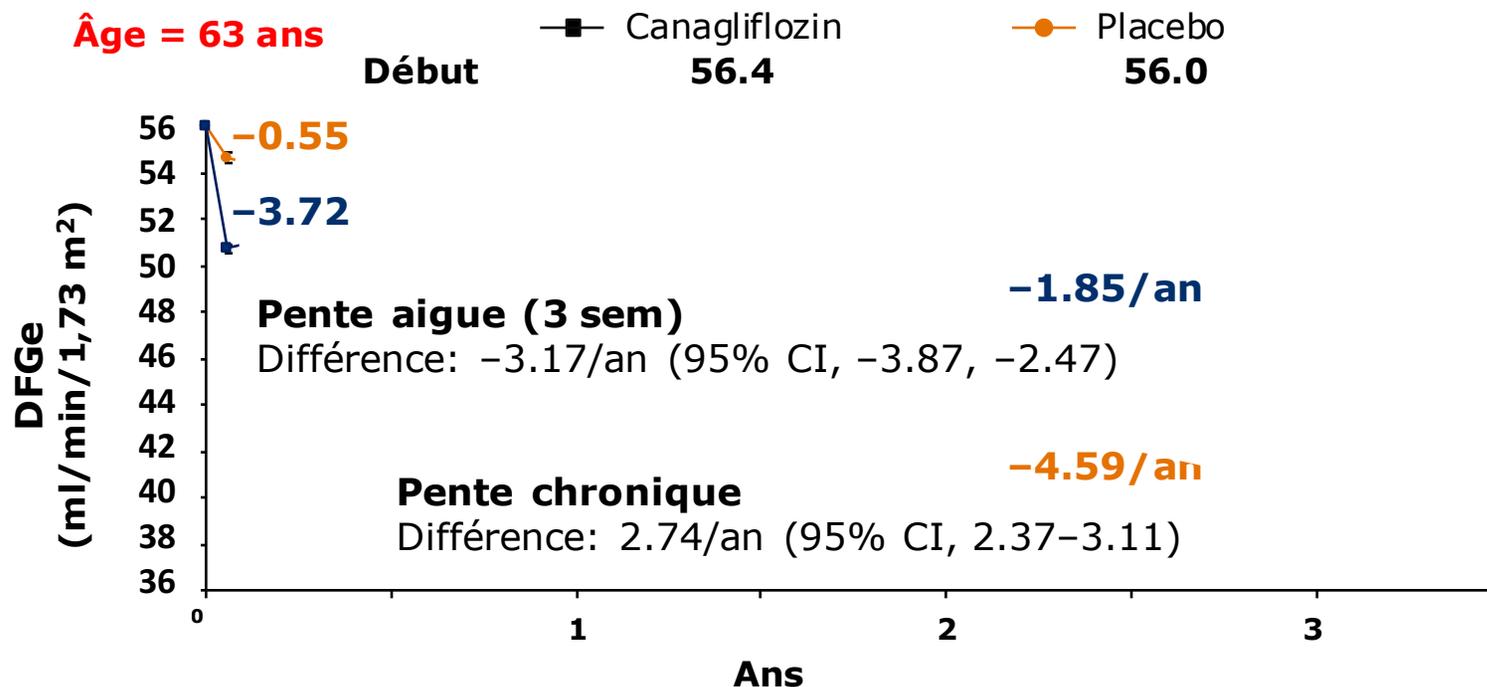


Principal critère d'évaluation en fonction des caractéristiques démographiques et des sous-groupes

	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i> d'interaction
Sexe		0,84
Homme	0,69 (0,56 à 0,84)	
Femme	0,71 (0,54 à 0,95)	
Âge		0,83
< 65 ans	0,64 (0,51 à 0,79)	
≥ 65 ans	0,77 (0,60 à 1,00)	
Score BMI initial		0,26
< 30 kg/m ²	0,71 (0,56 à 0,89)	
≥ 30 kg/m ²	0,68 (0,54 à 0,86)	
Taux initial d'HbA _{1c}		0,22
< 8 %	0,77 (0,61 à 0,99)	
≥ 8 %	0,63 (0,51 à 0,79)	
TA systolique		0,61
≤ médiane	0,67 (0,52 à 0,85)	
> médiane	0,72 (0,58 à 0,90)	



Effets sur le DFGe



No. de Participants

Placebo	2178	2084	1985	1882	1720	1536	1006	583	210
Canagliflozine	2179	2074	2005	1919	1782	1648	1116	652	241

En traitement

Néphropathie diabétique

DANGER

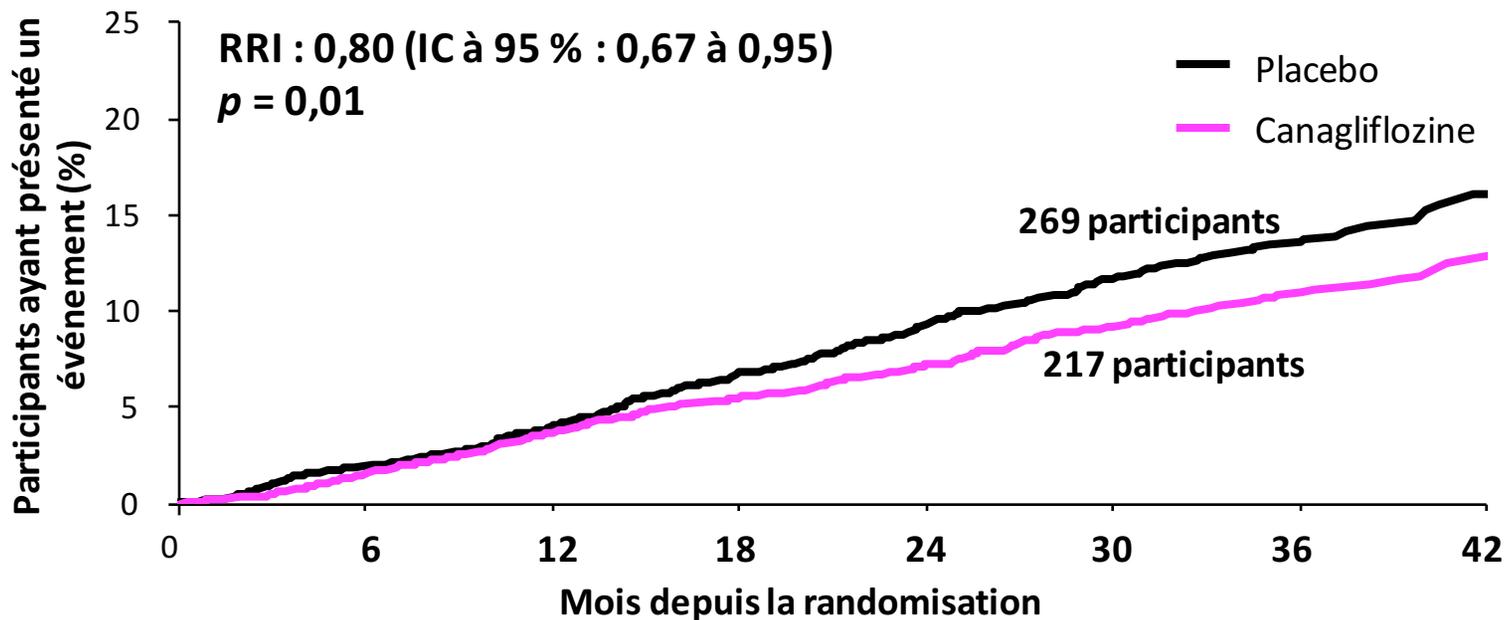
```
graph TD; A[Néphropathie diabétique DANGER] --> B[Pour les reins]; A --> C[Pour le cœur et les vaisseaux];
```

Pour les reins

Pour le cœur
et les vaisseaux

Critère d'évaluation secondaire :

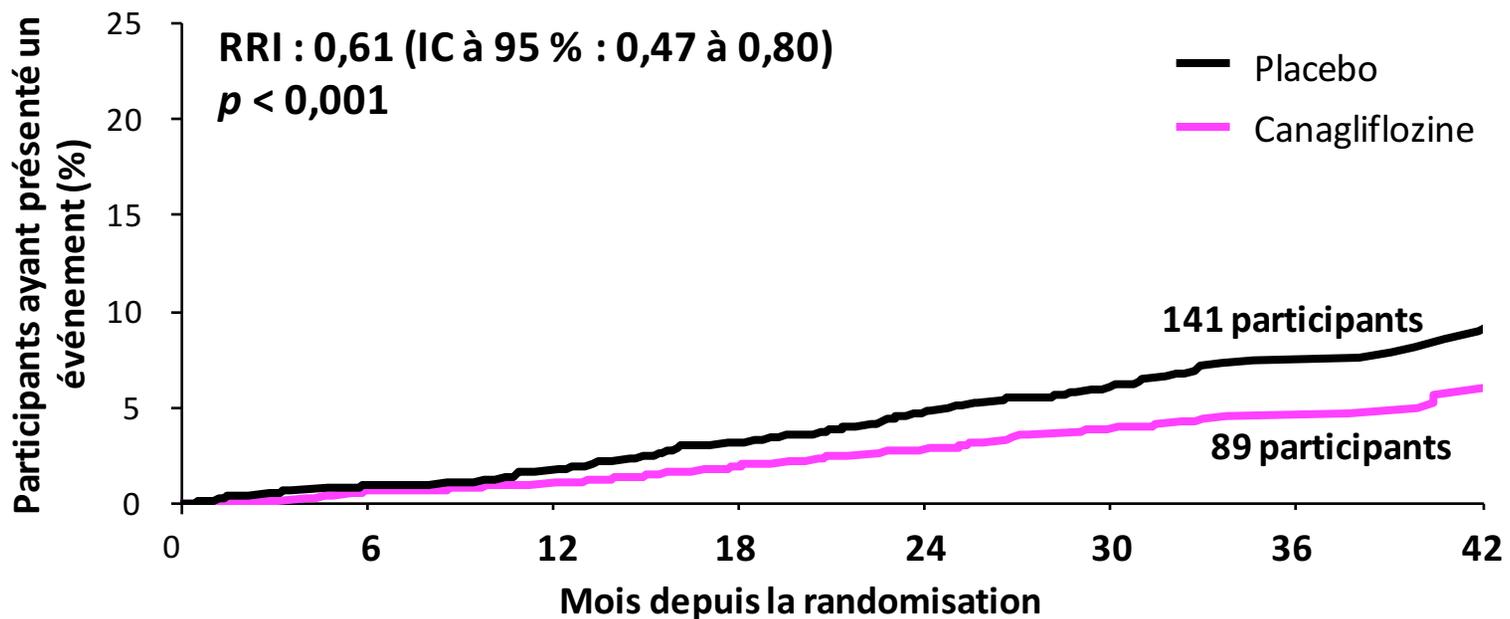
Décès d'origine CV, IM ou AVC ([MACE] à 3 points)



N ^{bre} à risque	0	6	12	18	24	30	36	42
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

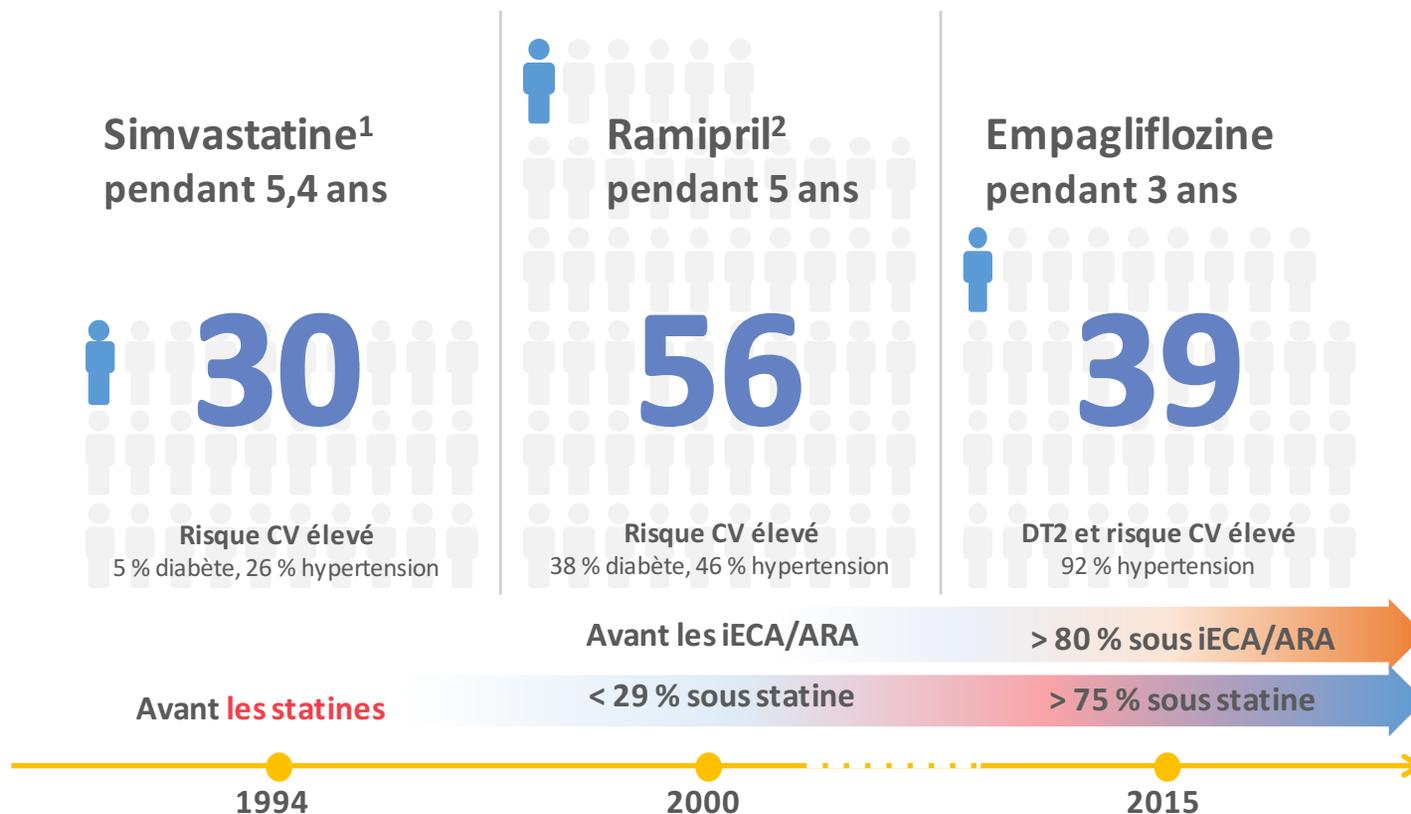
Critère d'évaluation secondaire :

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



N ^{bre} 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

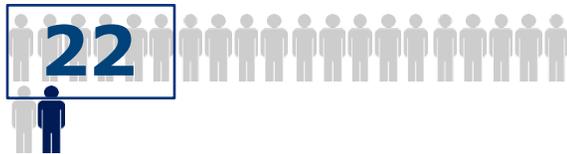
Nombre de patients à traiter (NNT) pour prévenir un décès dans l'ensemble des essais déterminants chez les patients à risque CV élevé



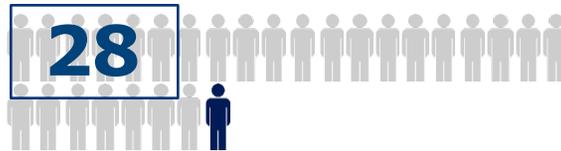
1. 4S investigator. *Lancet* 1994; 344: 1383-89, <http://www.trialresultscenter.org/study2590-4S.htm>;
2. HOPE investigator *N Engl J Med* 2000;342:145-53, <http://www.trialresultscenter.org/study2606-HOPE.htm>

NNT- CREDENCE : pendant 2,5 ans

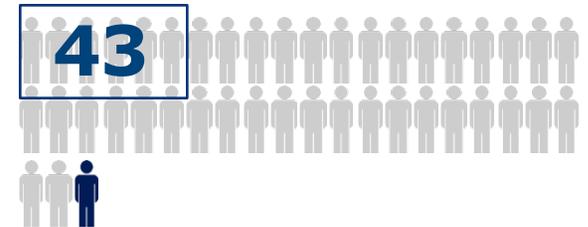
Point aboutissement primaire



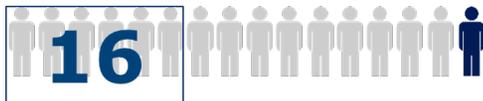
IRT, doublement de la creatinine, mort rénale



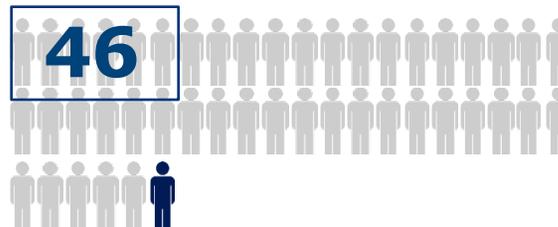
IRT



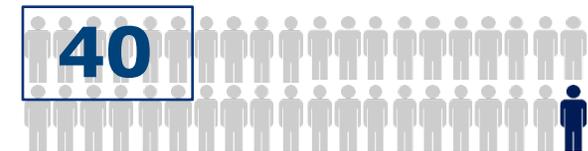
Point d'aboutissement primaire si DFGe 30 à <45 mL/min/1.73 m²



Hospitalisation d'insuffisance cardiaque



Décès d'origine CV, IM, ou AVC



EI et EI graves

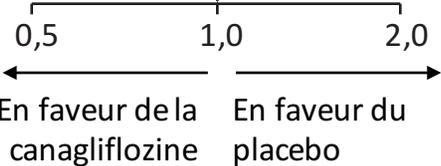
	Nombre de participants ayant présenté un événement, n		Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	
	Canagliflozine (N = 2 200)	Placebo (N = 2 197)		
Tous les EI	1 784	1 860	●—	0,87 (0,82 à 0,93)
Tous les EI graves	737	806	●—	0,87 (0,79 à 0,97)

0,5 1,0 2,0
 ←————— En faveur de la canagliflozine En faveur du placebo —————→

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		Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	
	Canagliflozine (N = 2 200)	Placebo (N = 2 197)		
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)

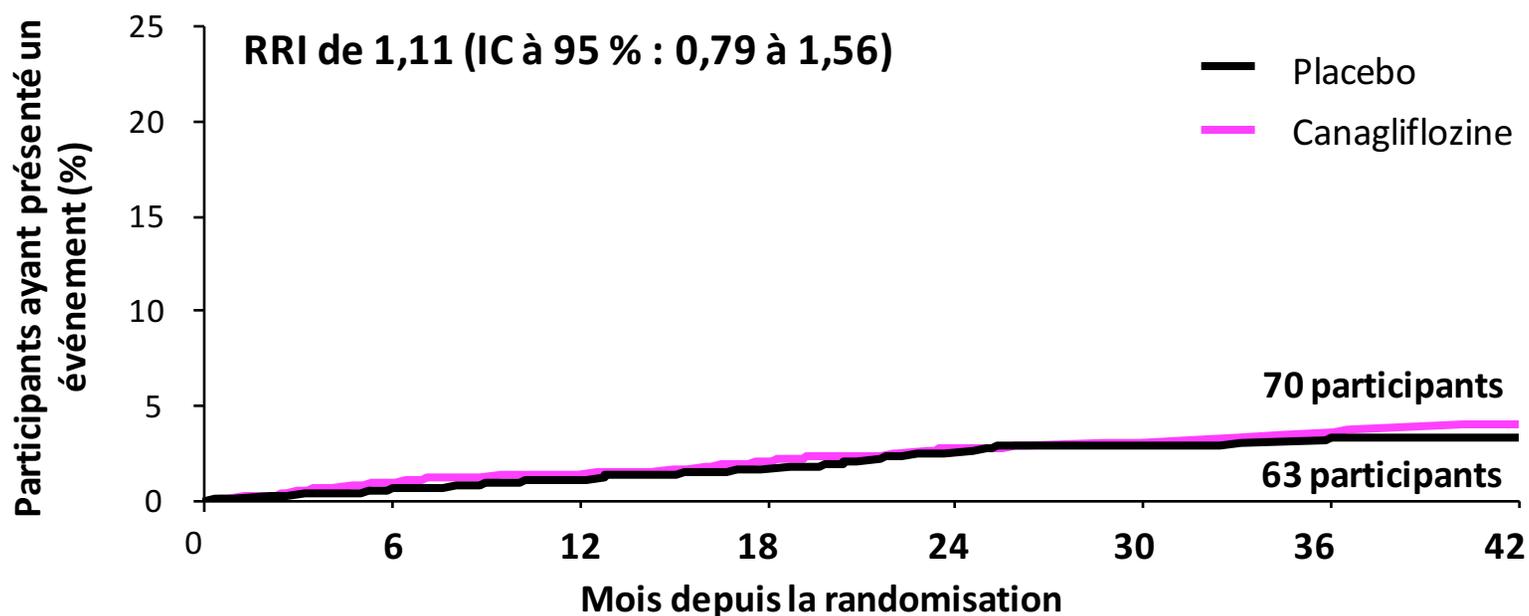


0,5 1,0 2,0

← En faveur de la canagliflozine En faveur du placebo →

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

EI : Amputation d'un membre inférieur



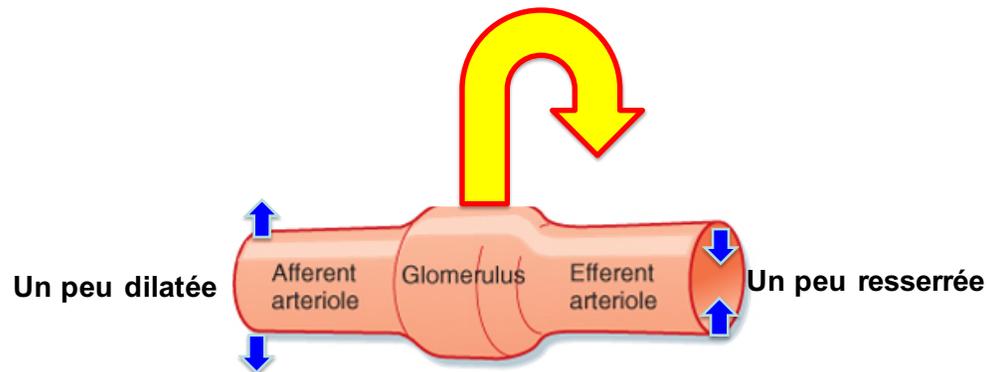
N ^{bre} à risque								
Placebo	2 197	2 169	2 131	2 065	1 766	1 177	658	182
Canagliflozine	2 200	2 163	2 118	2 071	1 788	1 228	667	202

Plan de la présentation

1. Introduction: l'importance de la néphropathie diabétique (ND)
2. Les 3 piliers classiques du Rx de la ND...et le petit oublié
3. Les besoins non-satisfaits...
4. Un 4^e pilier: les iSGLT2
 - La percée de l'année: l'étude CREDENCE
 - Un nouveau mécanisme néphronal de néphroprotection?
5. Quoi pour quel patient?
6. Conclusion – Points à retenir

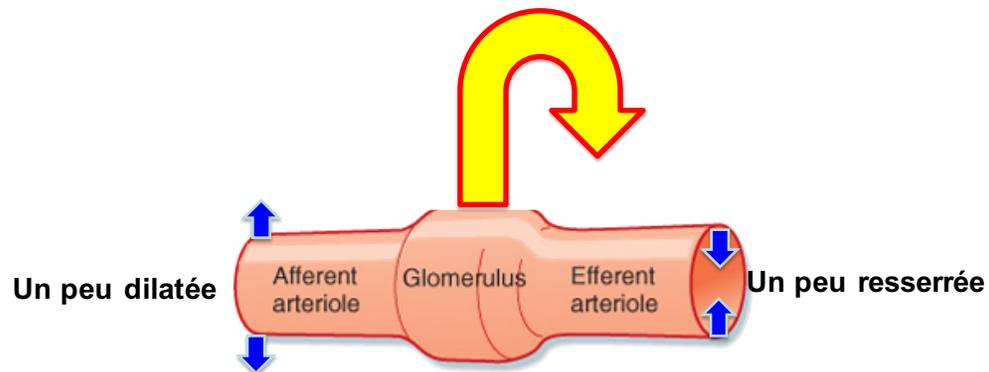
L'hyperfiltration glomérulaire

Lorsqu'il y a perte de néphrons,
les néphrons restants
HYPERFILTRENT...



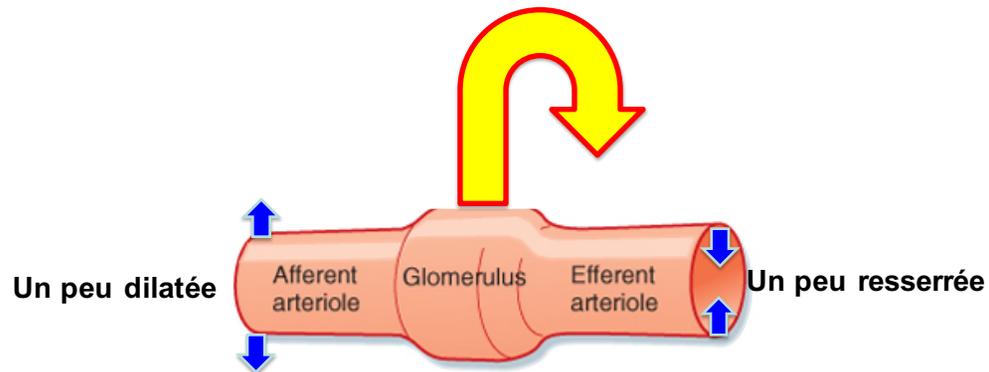
L'hyperfiltration glomérulaire

Cette hyperfiltration
endommage le glomérule
car elle s'effectue par
HYPERTENSION GLOMÉRULAIRE



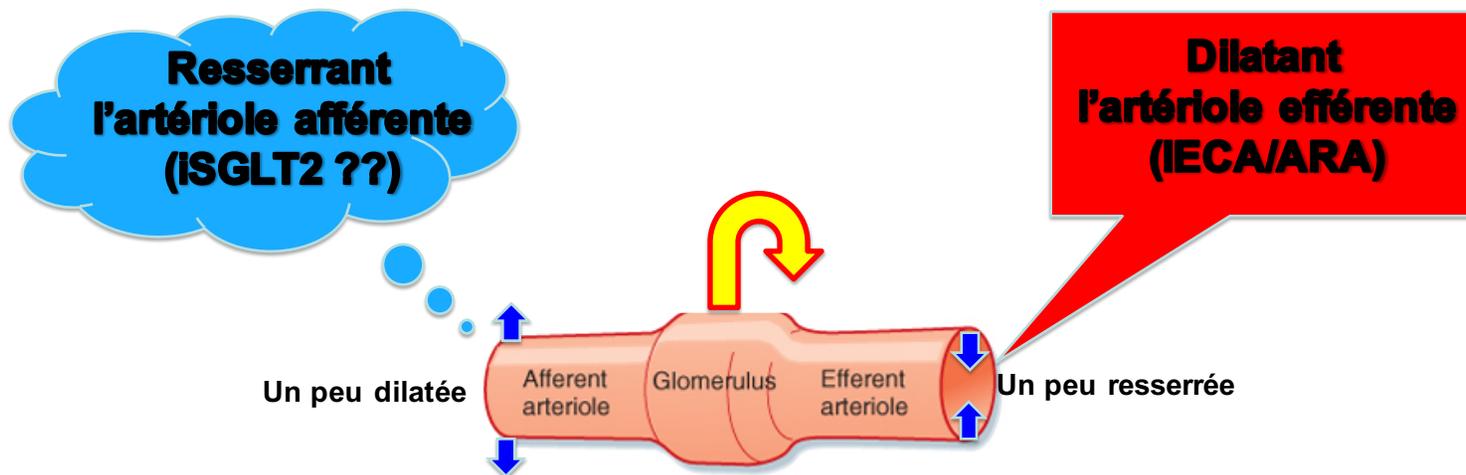
SOULAGER l'hyperfiltration glomérulaire

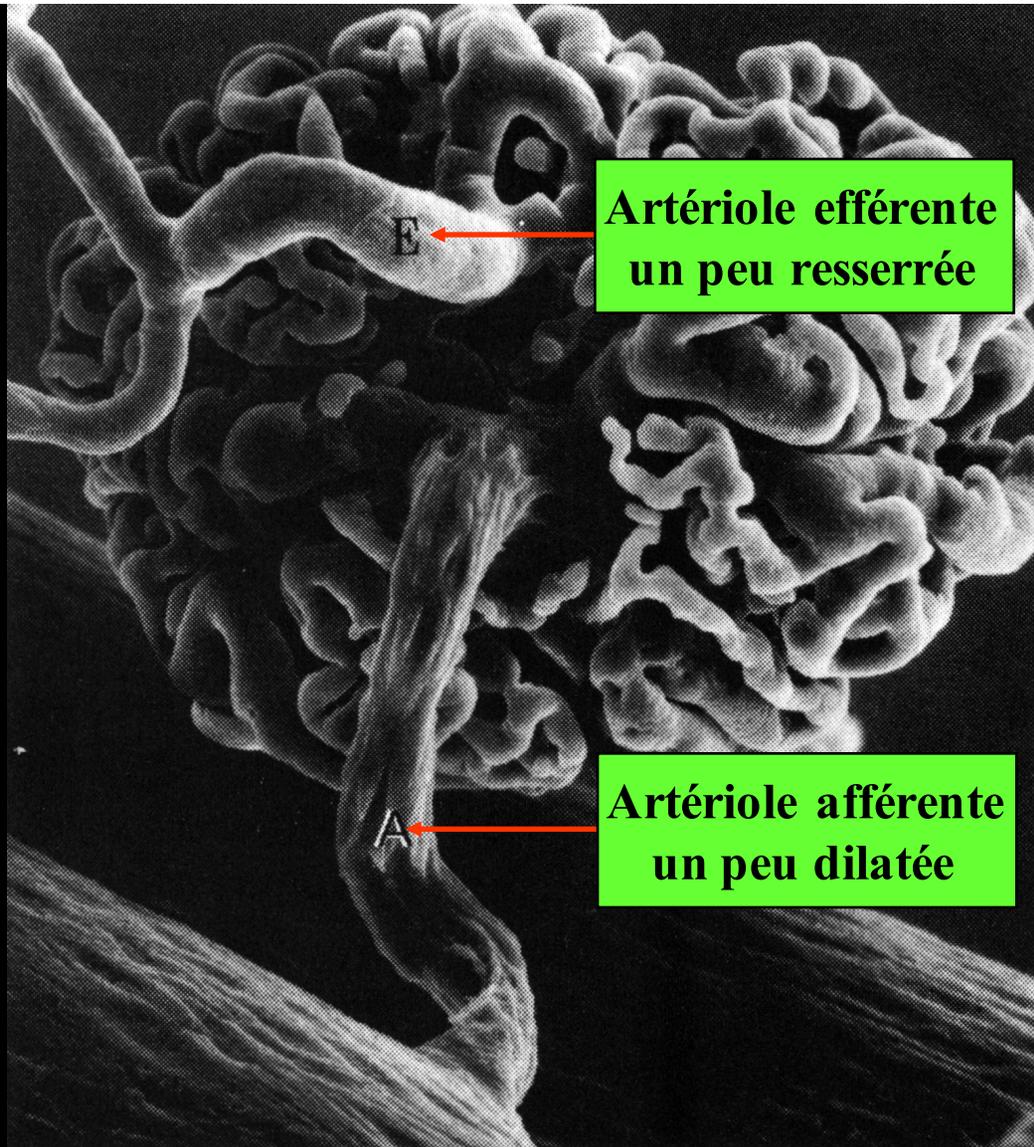
**La glomérulo-protection
consiste à
DÉCOMPRIMER le glomérule...**



Soulager l'hyperfiltration glomérulaire

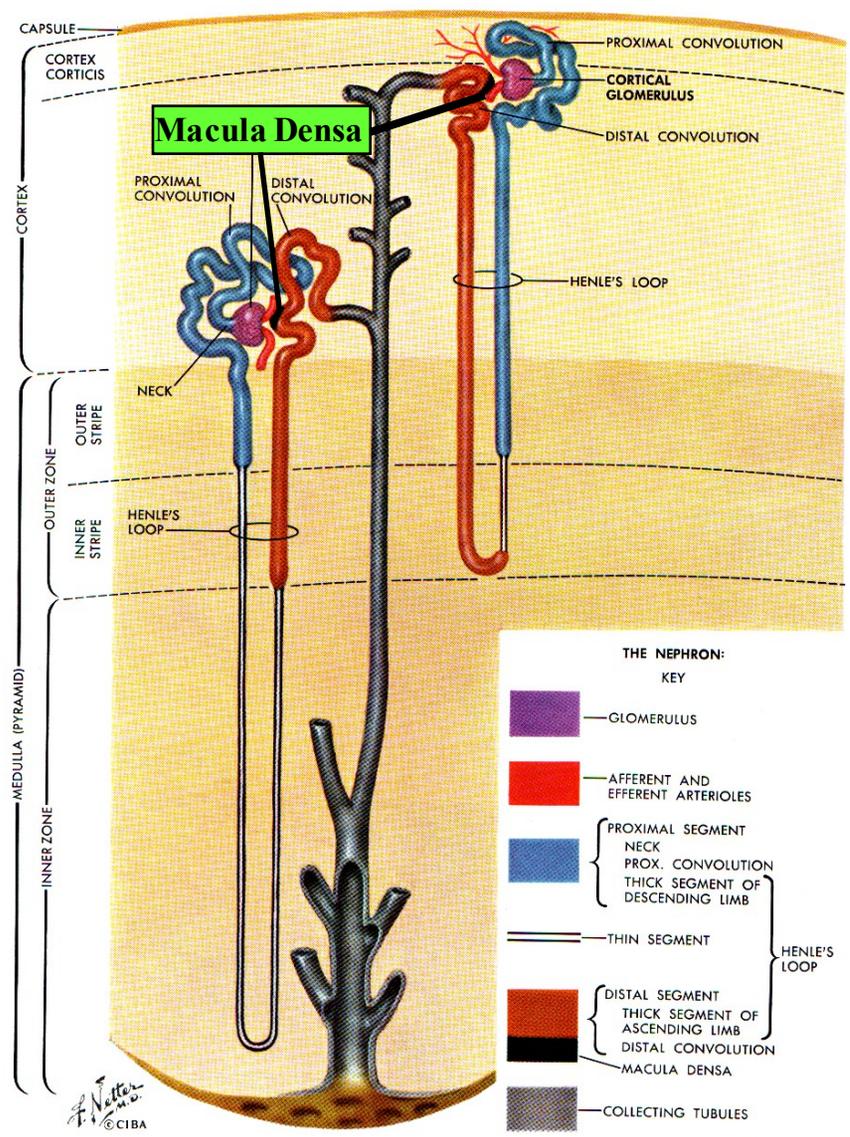
...soit en...





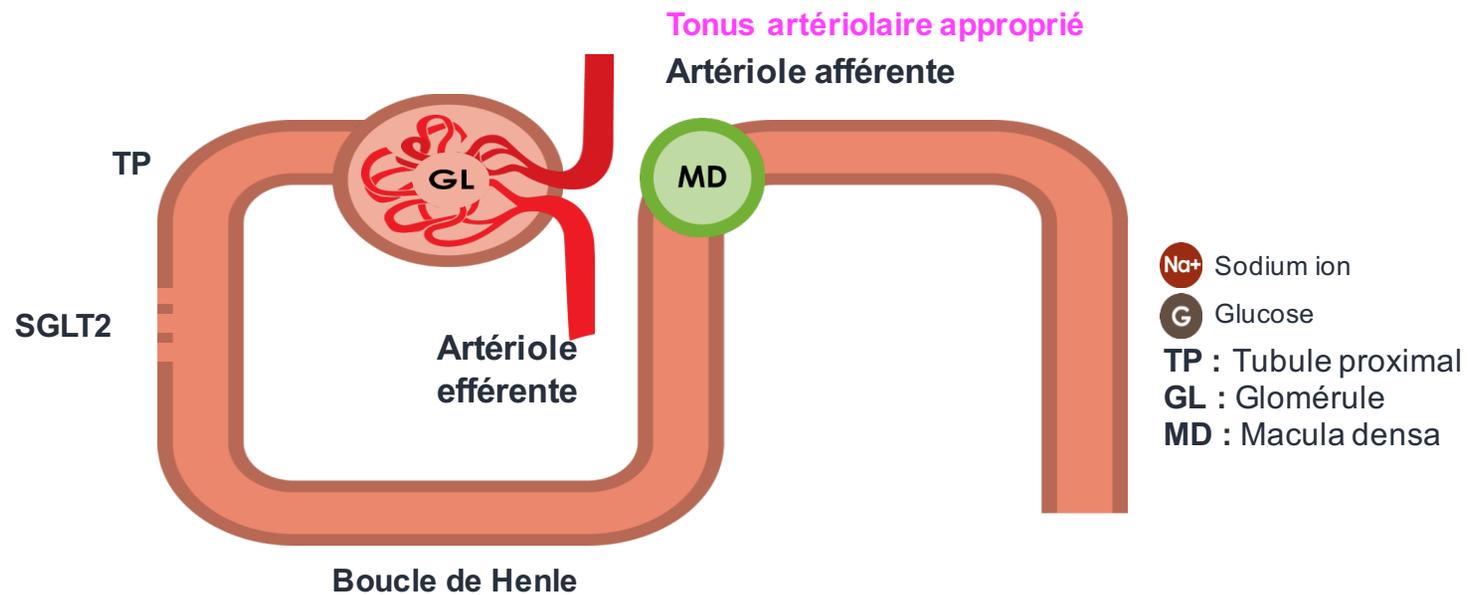
**Artériole efférente
un peu resserrée**

**Artériole afférente
un peu dilatée**



Hypothèse principale : Rétroaction tubuloglomérulaire (RTG)

Le rein sain :

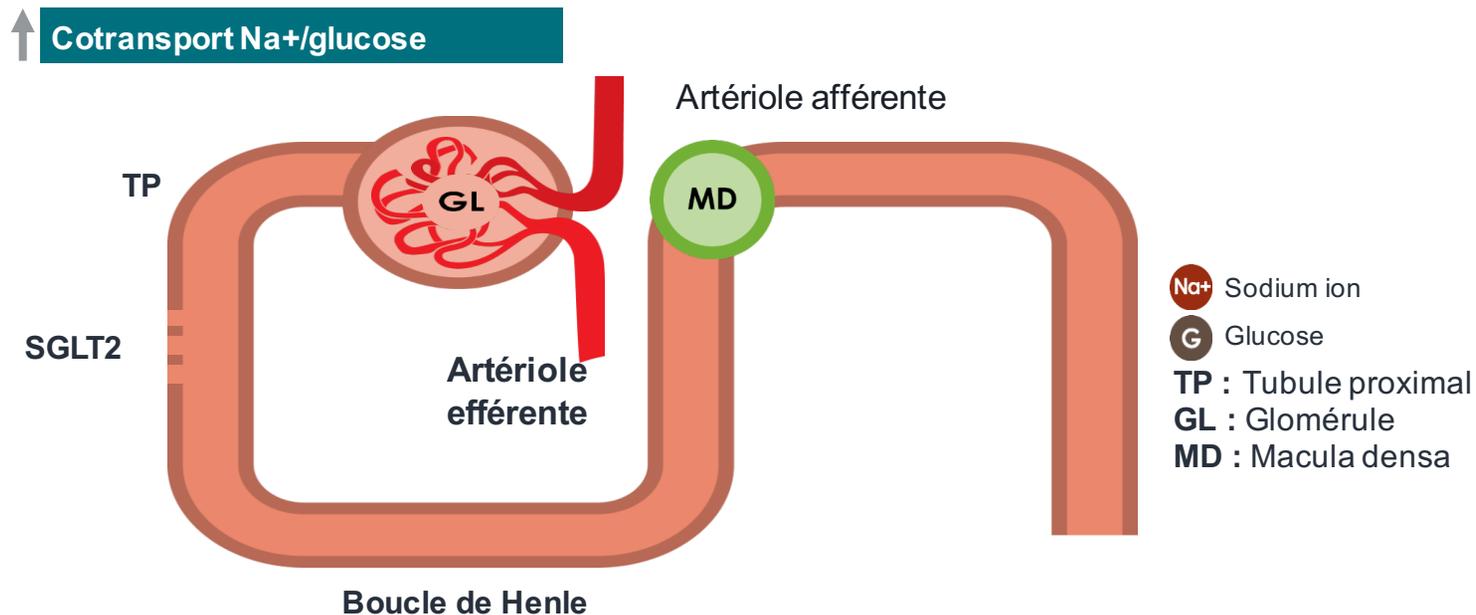


L'hémodynamique rénale en euglycémie

SGLT = co-transporteur sodium-glucose; DFG, débit de filtration glomérulaire.
Adaptation de : Chemey D, et coll. *Circulation* 2014;129:587.

Hypothèse de la rétroaction tubuloglomérulaire (RTG) (suite)

Le diabète cause une hypertension glomérulaire : **PERTE DE RTG**

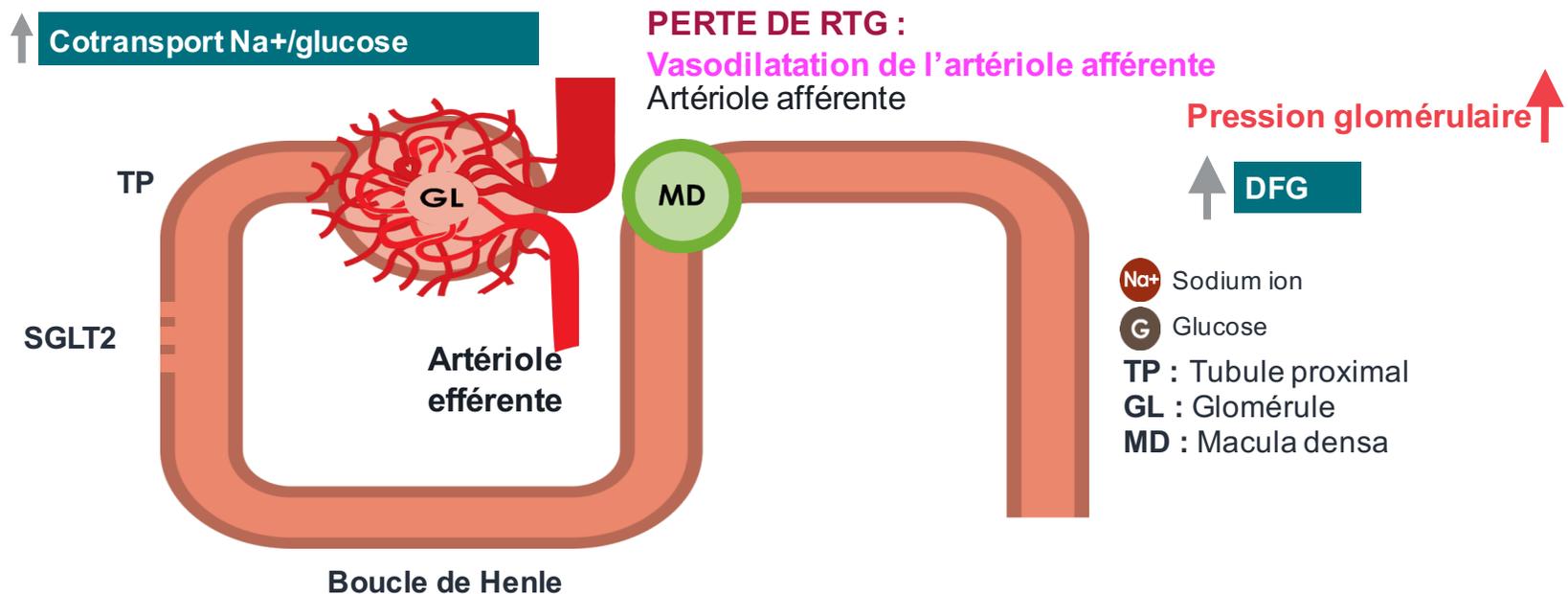


Hémodynamique rénale en hyperglycémie

SGLT = co-transporteur sodium-glucose; DFG, débit de filtration glomérulaire.
Adaptation de : Chemey D, et coll. *Circulation* 2014;129:587.

Hypothèse de la rétroaction tubuloglomérulaire (RTG) (suite)

Le diabète cause une hypertension glomérulaire : **PERTE DE RTG**

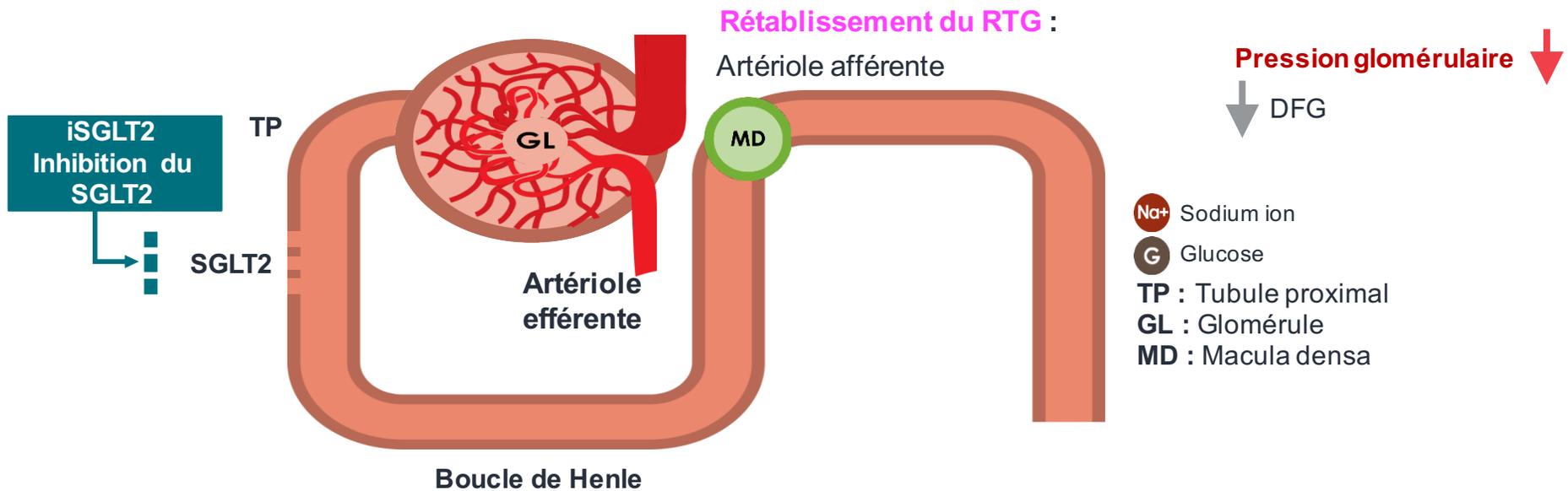


Hémodynamique rénale en hyperglycémie

SGLT = co-transporteur sodium-glucose; DFG, débit de filtration glomérulaire.
Adaptation de : Chemey D, et coll. *Circulation* 2014;129:587.

Hypothèse de la rétroaction tubuloglomérulaire (RTG) (suite)

Les iSGLT2 abaissent la pression intraglomérulaire dans la MD



Hémodynamie rénale avec iSGLT2

SGLT = co-transporteur sodium-glucose; DFG, débit de filtration glomérulaire.
Adaptation de : Chemey D, et coll. *Circulation* 2014;129:587.



Plan de la présentation

- 1. Introduction: l'importance de la néphropathie diabétique (ND)**
- 2. Les 3 piliers classiques du Rx de la ND...et le petit oublié**
- 3. Les besoins non-satisfaits...**
- 4. Un 4^e pilier: les iSGLT2**
 - La percée de l'année: l'étude CREDENCE**
 - Un nouveau mécanisme néphronal de néphroprotection?**
- 5. Quoi pour quel patient?**
- 6. Conclusion – Points à retenir**

Plan de la présentation

- 1. Introduction: l'importance de la néphropathie diabétique (ND)**
- 2. Les 3 piliers classiques du Rx de la ND...et le petit oublié**
- 3. Les besoins non-satisfaits...**
- 4. Un 4^e pilier: les iSGLT2**
 - La percée de l'année: l'étude CREDENCE**
 - Un nouveau mécanisme néphronal de néphroprotection?**
- 5. Quoi pour quel patient?**
- 6. Conclusion – Points à retenir**

Résumé et principaux points à retenir

- La ND est une véritable catastrophe!!!
- Il existe un besoin non satisfait important dans le traitement de la ND.
- Il y a trois piliers de traitement bien établis pour prévenir et traiter la ND.



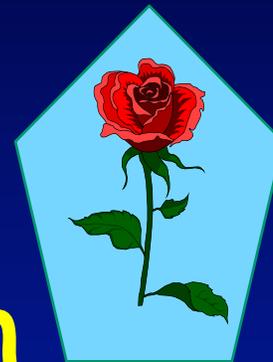
- Les nouvelles données appuient maintenant les iSGLT2 comme quatrième pilier
 - CREDENCE a démontré que la canagliflozine 100 mg par jour réduit la progression de l'albuminurie, la progression de l'IR, l'IRT, les événements CV et les décès et ce, de façon sécuritaire chez les patients atteints de diabète de type 2 et de ND (albuminurique).
 - DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY sont toujours en cours.

Merci de votre
attention

Merci de votre



délicate
attention

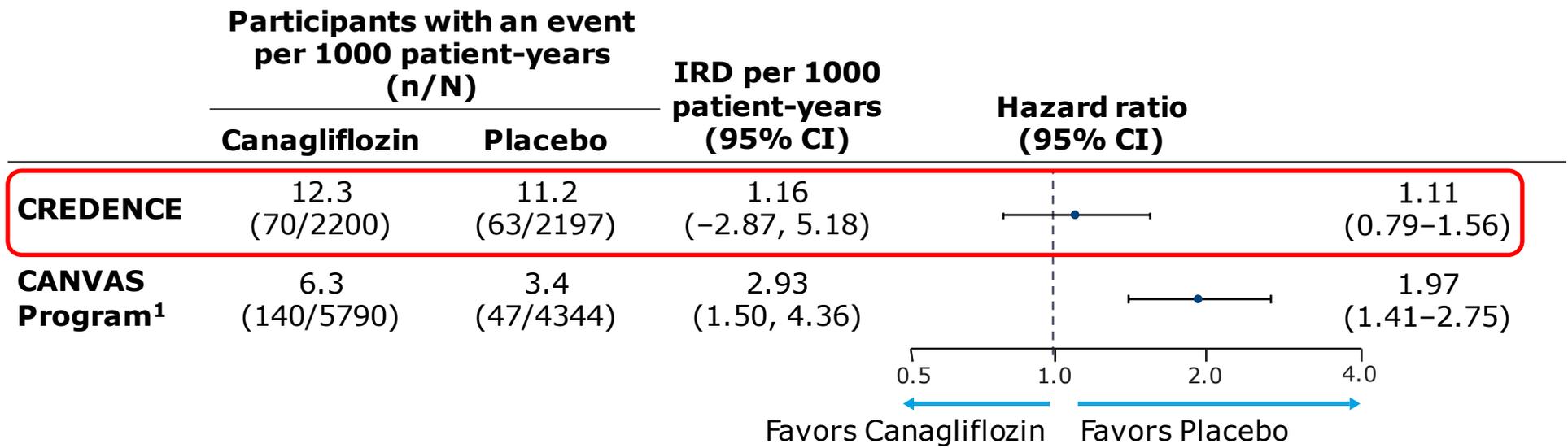


Questions...

Commentaires

?

EI- CREDESCENCE: Amputation d'un membre inférieur



Whether the increased risk of lower limb amputation in the CANVAS Program was due to differing trial populations or protocols, or to chance remains unclear

IRD, incidence rate difference.

1. Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657.