

Traitement de l'insuffisance rénale chronique chez les patients avec et sans diabète: une nouvelle ère.

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

Faculté de médecine

Divulgation des conflits d'intérêts possibles par le conférencier

Conférenciers : Dr Michel Vallée

Relations avec des intérêts commerciaux :

Conseils consultatifs, Bureau de conférenciers/honoraires : Janssen, BI, Lilly, BMS, Pfizer, Merck, AZ

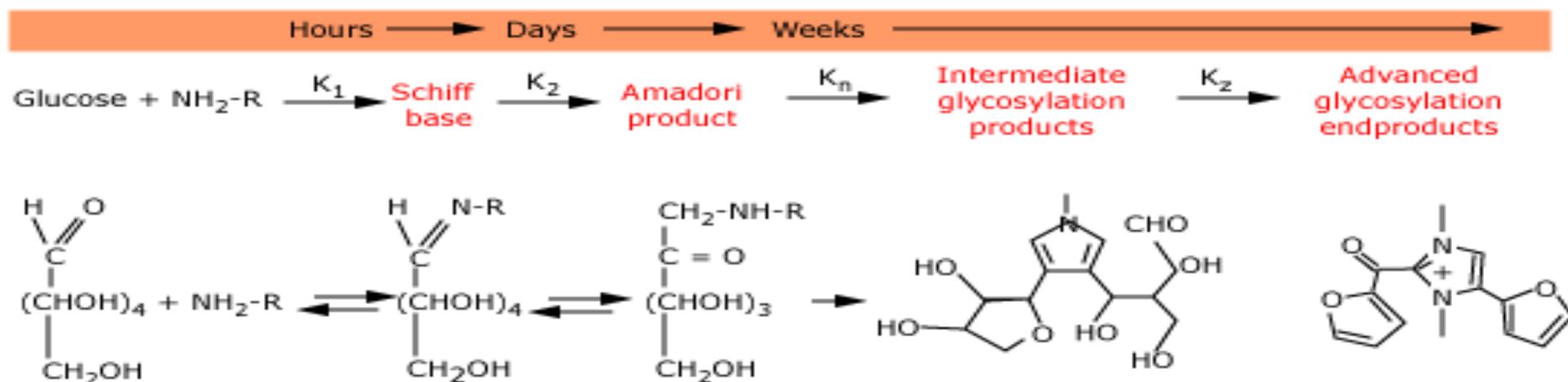
Subventions/aide à la recherche : Servier, Valencia, Idorsia

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
- NDB est grandement diminuée par un traitement intensif ET 'multirisque'
- La NDB est une glomérulopathie réversible (si prise à temps)
 - Preuves: séries de greffé pancréatique (DB1) et plusieurs case-report (DB2)

Causes de la NDB2: multifactoriel??

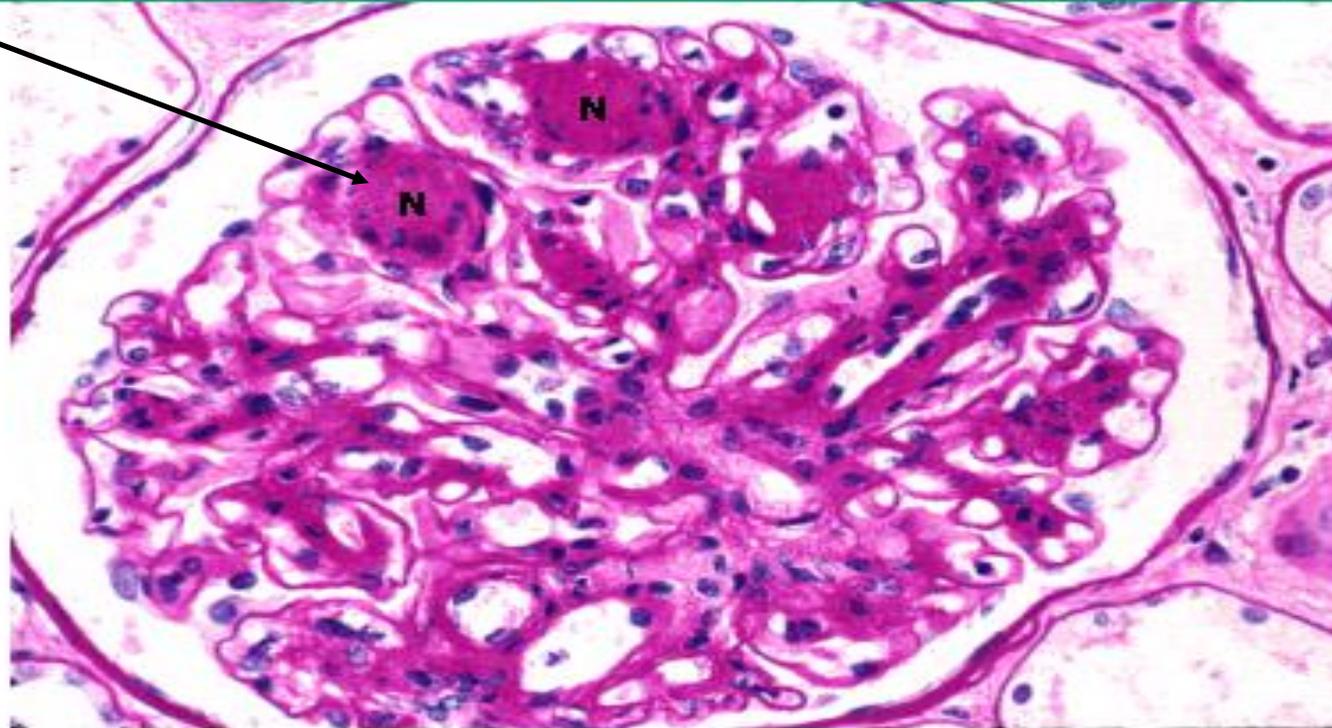
Formation of advanced glycosylation end products



Schematic representation of the formation of advanced glycosylation end products in the presence of persistent hyperglycemia.

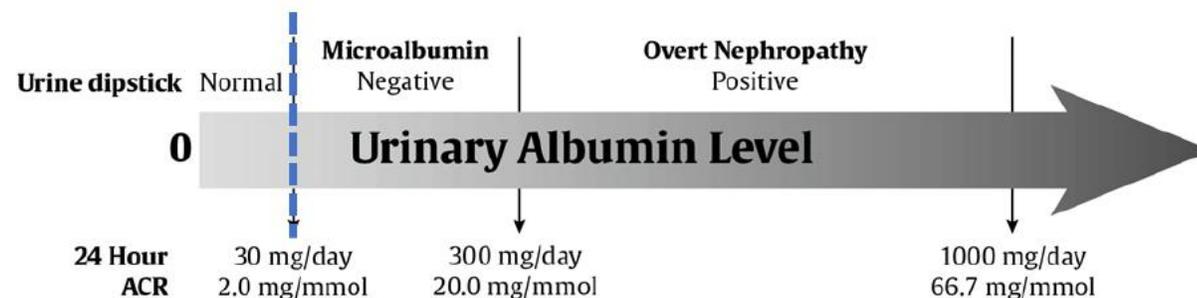
Adapted from: Bucala R, Vlassara H, Cerami A. Advanced glycosylated endproducts: role in diabetic and nondiabetic vascular disease. Drug Develop Res 1994; 32:77.

Diabetic nephropathy



Light micrograph showing diffuse and nodular (N) glomerulosclerosis in diabetic nephropathy. Note the dense appearance of the deposits and the rim of cells around the nodules, which distinguish this disorder on light microscopy from fibrillary glomerulonephritis or amyloidosis.
Courtesy of Helmut Rennke, MD.

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

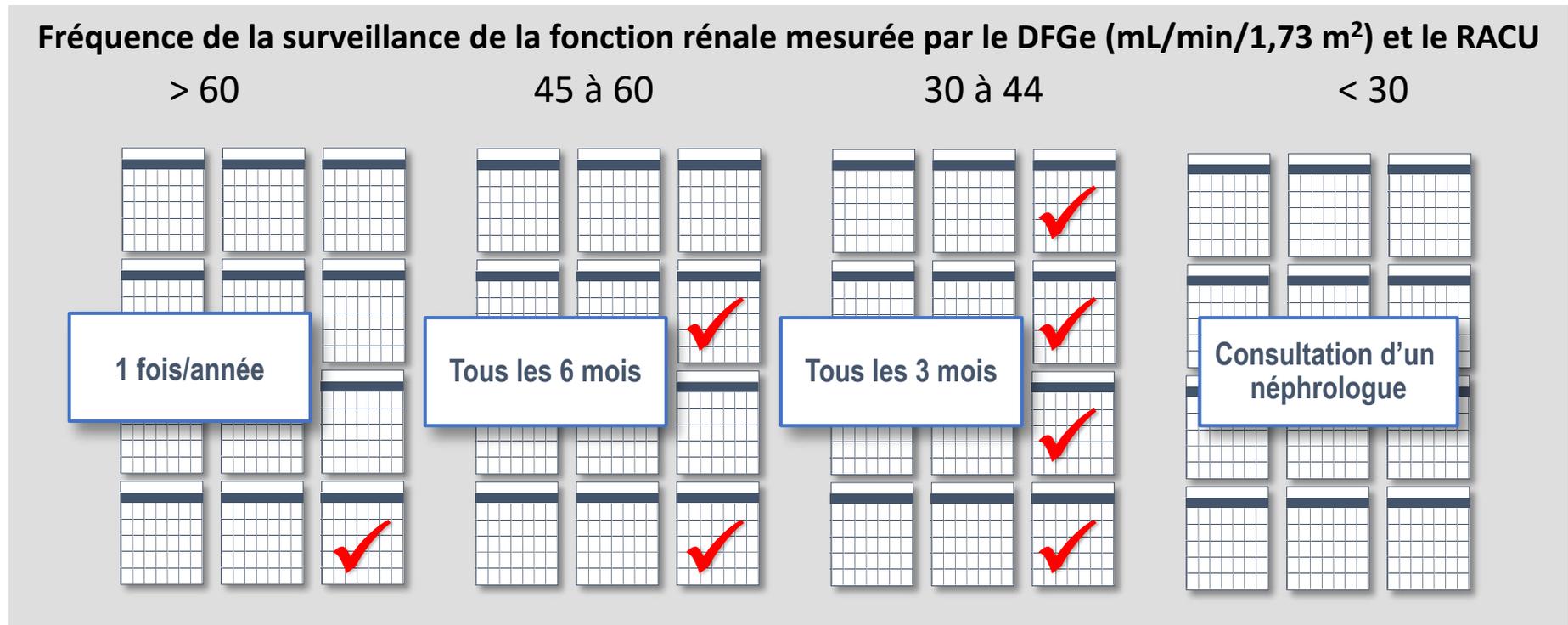
ACR, albumin to creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate

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



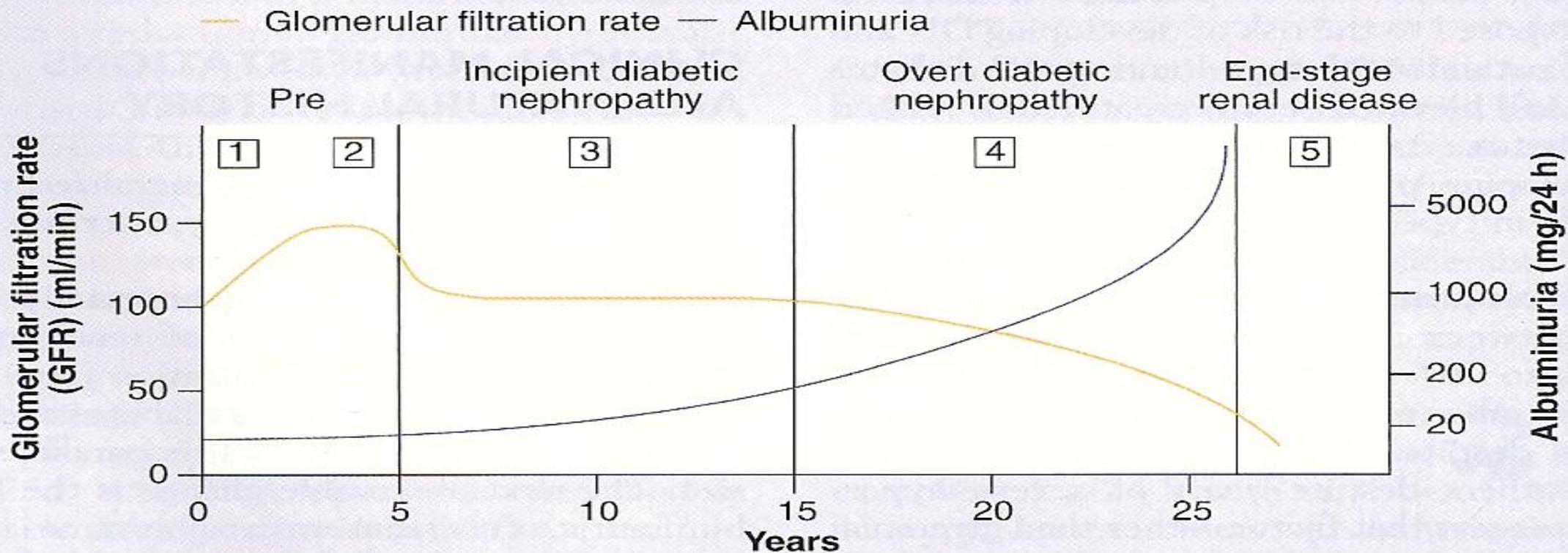
ADA : American Diabetes Association; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; DT2 : diabète de type 2; MRC : maladie rénale chronique.

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*

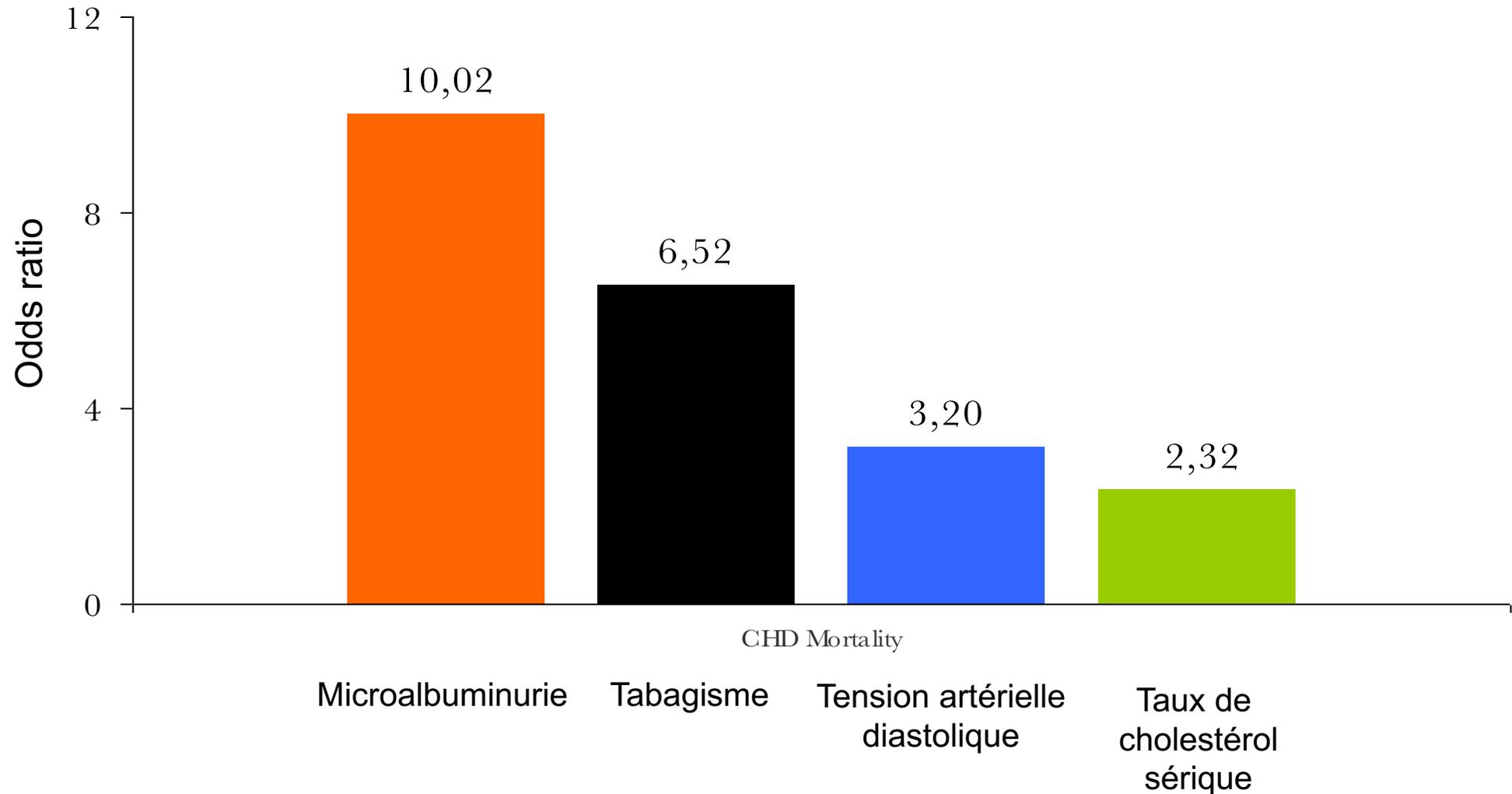
- 1) Hyperfiltration
- 2) Modifications histologiques
- 3) Microalbuminurie (MAU)
- 4) Protéinurie
- 5) Insuffisance rénale

Évolution de la Néphropathie Diabétique



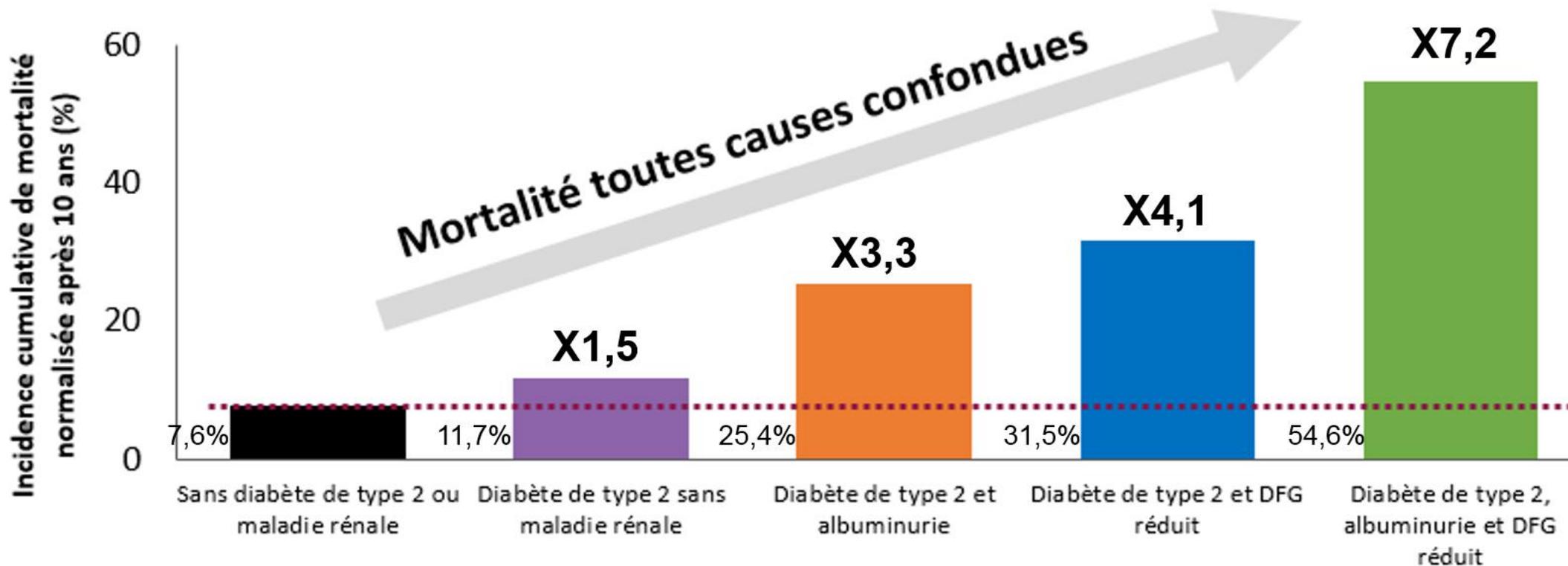
Stage	Pre	Incipient	Overt
Functional	GFR ↑ (25%–50%)	Microalbuminuria, hypertension	Proteinuria, nephrotic syndrome, GFR ↓
Structural	Renal hypertrophy	Mesangial expansion, glomerular basement membrane thickening, arteriolar hyalinosis	Mesangial nodules (Kimmelstiel-Wilson lesions) Tubulointerstitial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

Microalbuminurie et Mortalité associée à la coronaropathie dans le diabète



Chez les patients atteints de diabète, l'IRC 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.)

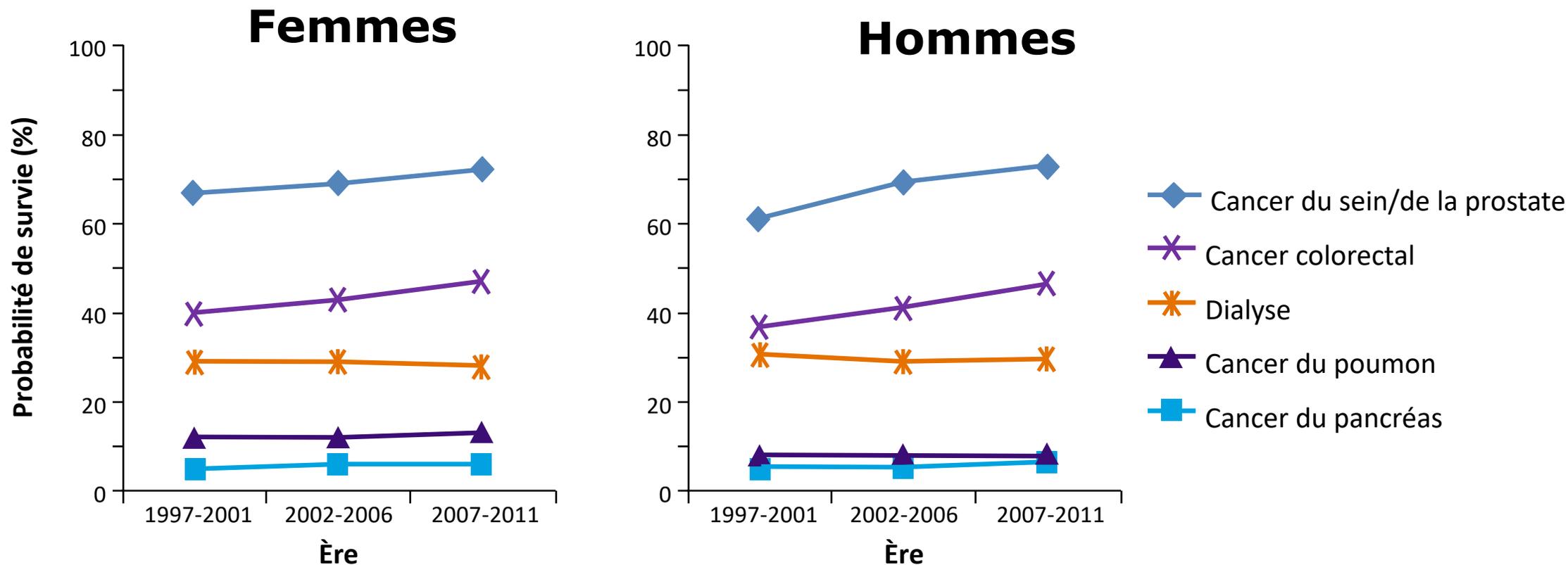


L'incidence des pourcentages de mortalité révèle une mortalité supérieure à celle du groupe témoin (personnes sans diabète ni maladie rénale).

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

Survie sous dialyse comparée aux cancers communs



Survie à 10 ans non corrigée pour la mortalité toutes causes confondues au Canada
N = 33 500 cas de patients en dialyse d'entretien; 532 452 cas de patients atteints d'un cancer

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 probablement)

ACTIONSS de la gestion du diabète

		Cible des lignes directrices (ou objectif personnalisé)
A	Cible d' A1C	A1C \leq 7,0% (ou \leq 6,5% afin de ↓ risque d'IRC et rétinopathie) Si prise d'insuline ou de sécrétagogues de l'insuline, évaluer le risque d'hypoglycémie et assurer la conduite automobile sécuritaire
C	Cible de cholestérol	C-LDL $<$ 2,0 mmol/L (ou réduction de $>$ 50% du taux de base)
T	Cible de tension artérielle	TA $<$ 130/80 Évaluer risque de chute si traitement
I	Interventions sur le mode de vie	150 minutes d'activité physique d'intensité modérée à élevée par semaine et exercices de résistance 2-3 fois par semaine Habitudes alimentaires saines (i.e. régime méditerranéen, faible indice glycémique)
O	Ordonnances – Médication pour diminuer risque de MCV	iECA/ARA (si MCV, âge \geq 55 ans avec facteurs de risque, OU complications du diabète) Statine (si MCV, âge \geq 40 ans pour type 2, OU complications du diabète) AAS (si MCV) iSGLT-2/aGLP-1 avec bénéfices CV démontrés (si diabète de type 2 avec MCV et cible A1C non atteinte)
N	Non fumeur – sevrage du tabac	Si fumeur : demander permission de donner conseil, organiser thérapie et procurer support
S	S'occuper du dépistage des complications	Cœur : ECG tous les 3 à 5 ans si âge \geq 40 ans OU complications du diabète Pieds : Monofilament/vibration annuellement ou plus souvent si anormal Reins : Vérifier DFGe et RAC annuellement ou plus souvent si anormal Rétinopathie: type 1 - annuellement; type 2 - q 1 à 2 ans
S	Santé psychologique du patient	Établir des objectifs personnalisés (voir onglet « Établir un objectif personnalisé ») Évaluer le stress, la santé mentale, et les préoccupations, financières ou autres

Une bourse éducative a été offerte partiellement par AstraZeneca, l'alliance Boehringer-Ingelheim Canada/Eli Lilly Canada, et Novo Nordisk Canada Inc. afin de produire cette ressource. Diabète Canada remercie ces organisations pour leur implication dans la cause du Diabète au Canada. © Diabète Canada 2018

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 probablement)

Cibles d'A1C

2018

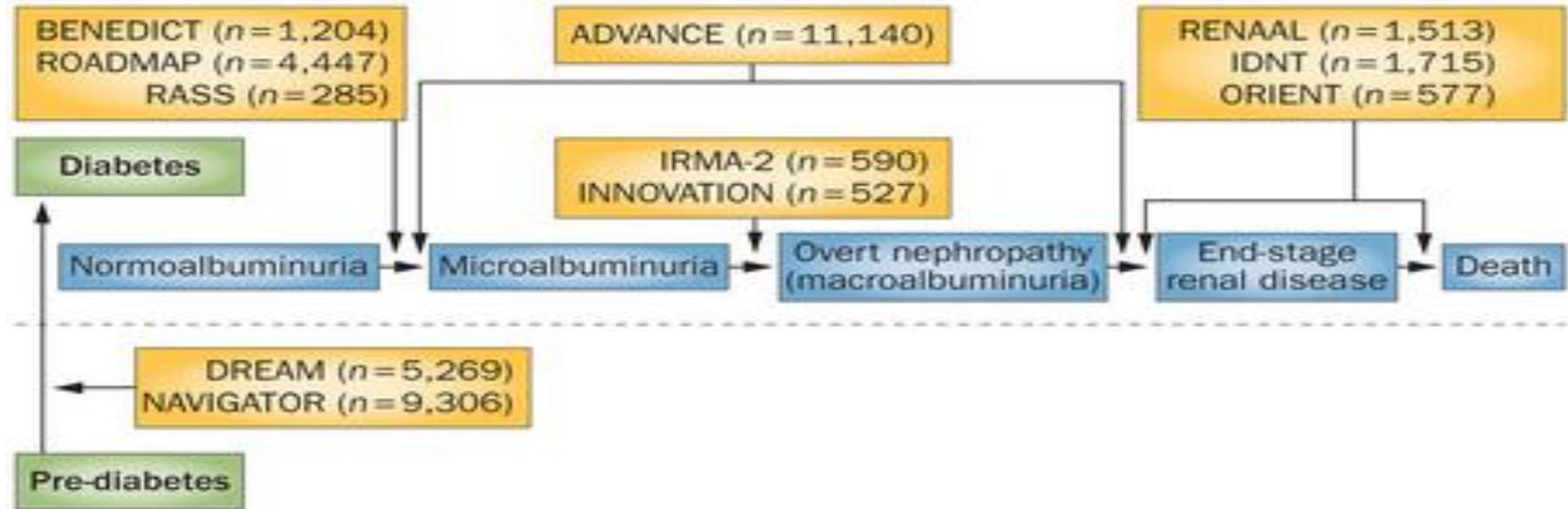


$\leq 6,5$	Adultes avec diabète de type 2 afin de réduire le risque d'IRC et de rétinopathie si à faible risque d'hypoglycémie*
$\leq 7,0$	LA PLUPART DES ADULTES AVEC DIABÈTE DE TYPE 1 OU TYPE 2
$7,1$  $8,5$	7,1-8,0% : Dépendance fonctionnelle* 7,1-8,5% : <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie 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

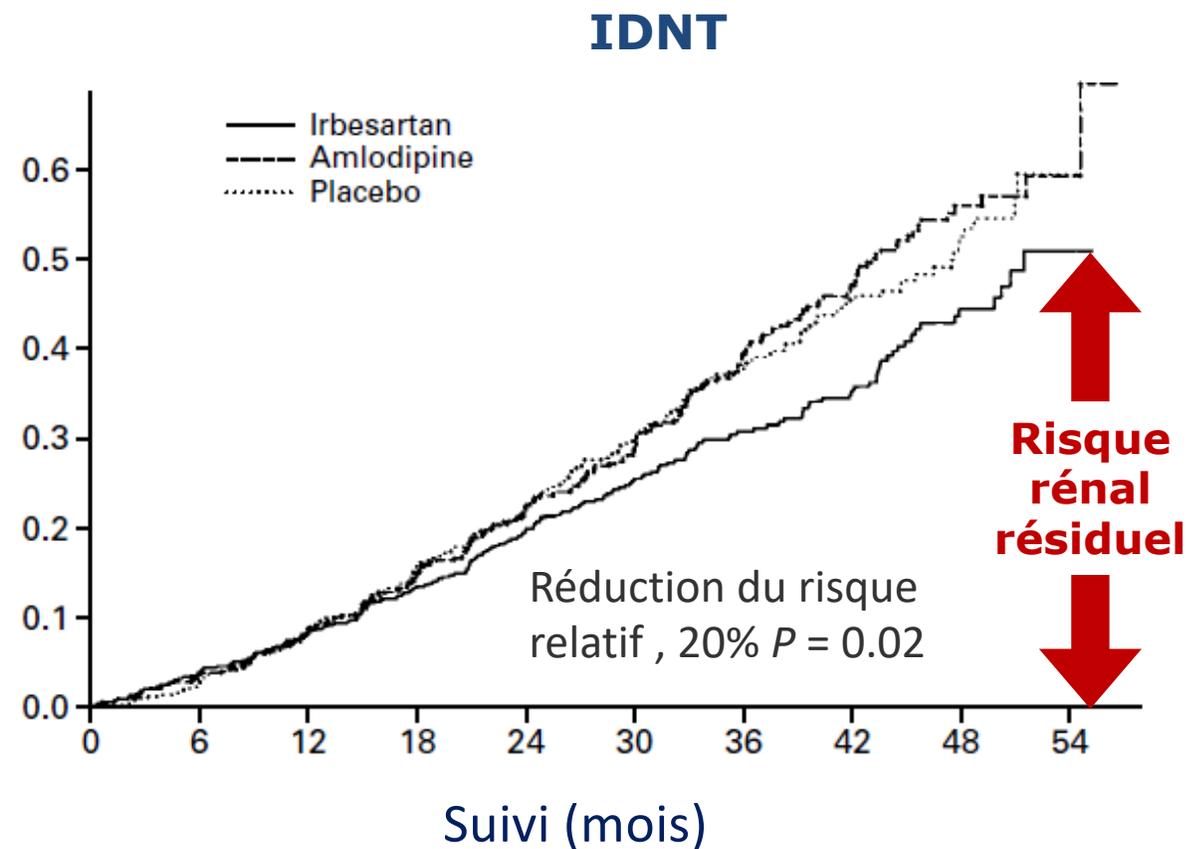
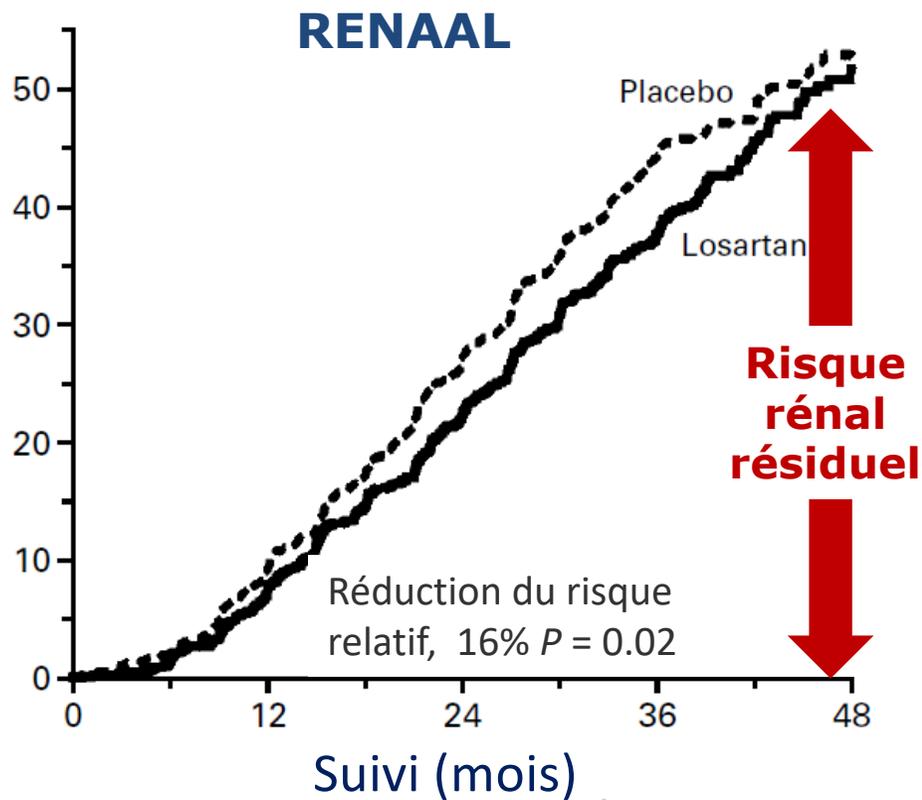
**Voir le chapitre sur le Diabète et les personnes âgées

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

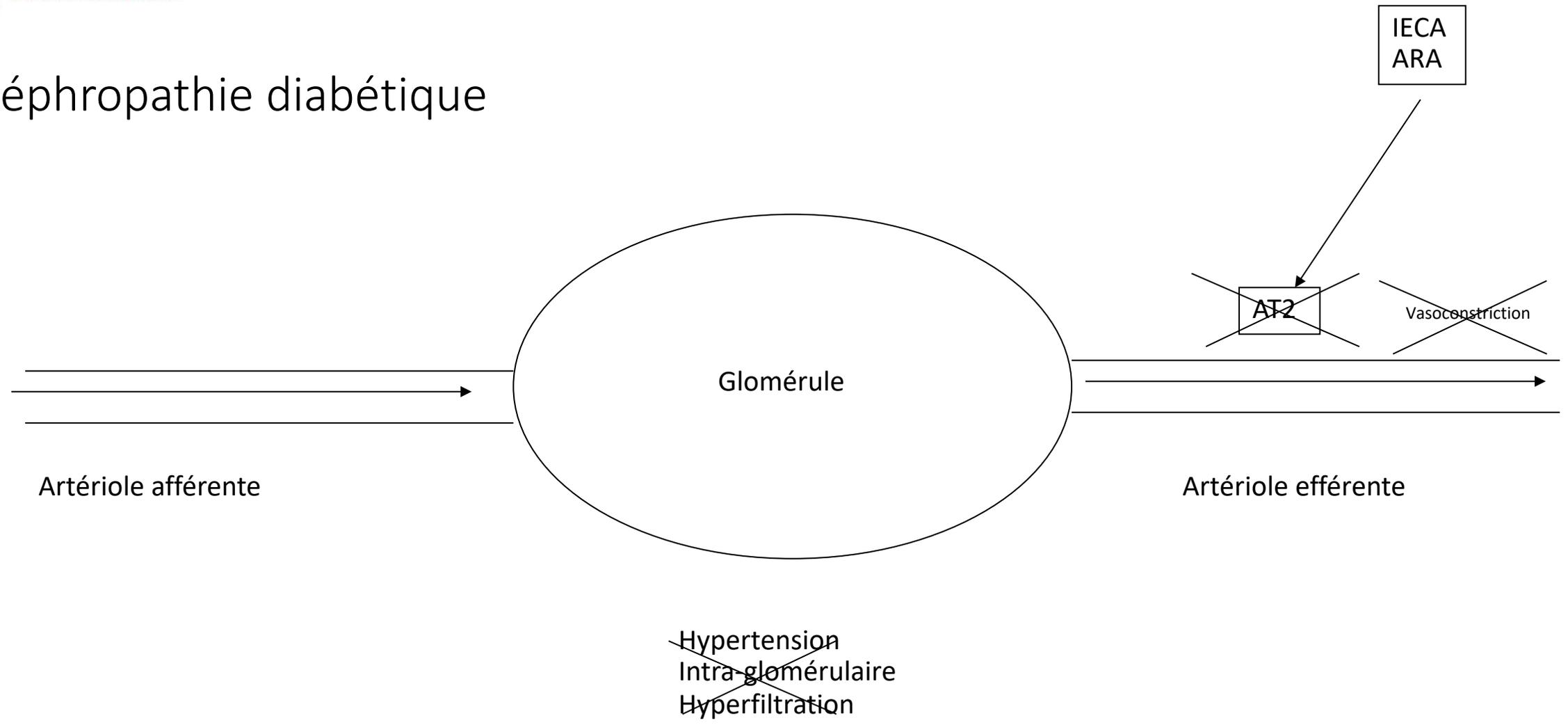


Brenner B, et al. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869.

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

-Réduction du MACE: négatif X 2 études!
-Risques: IRA 2% HyperK 2%

Néphropathie diabétique



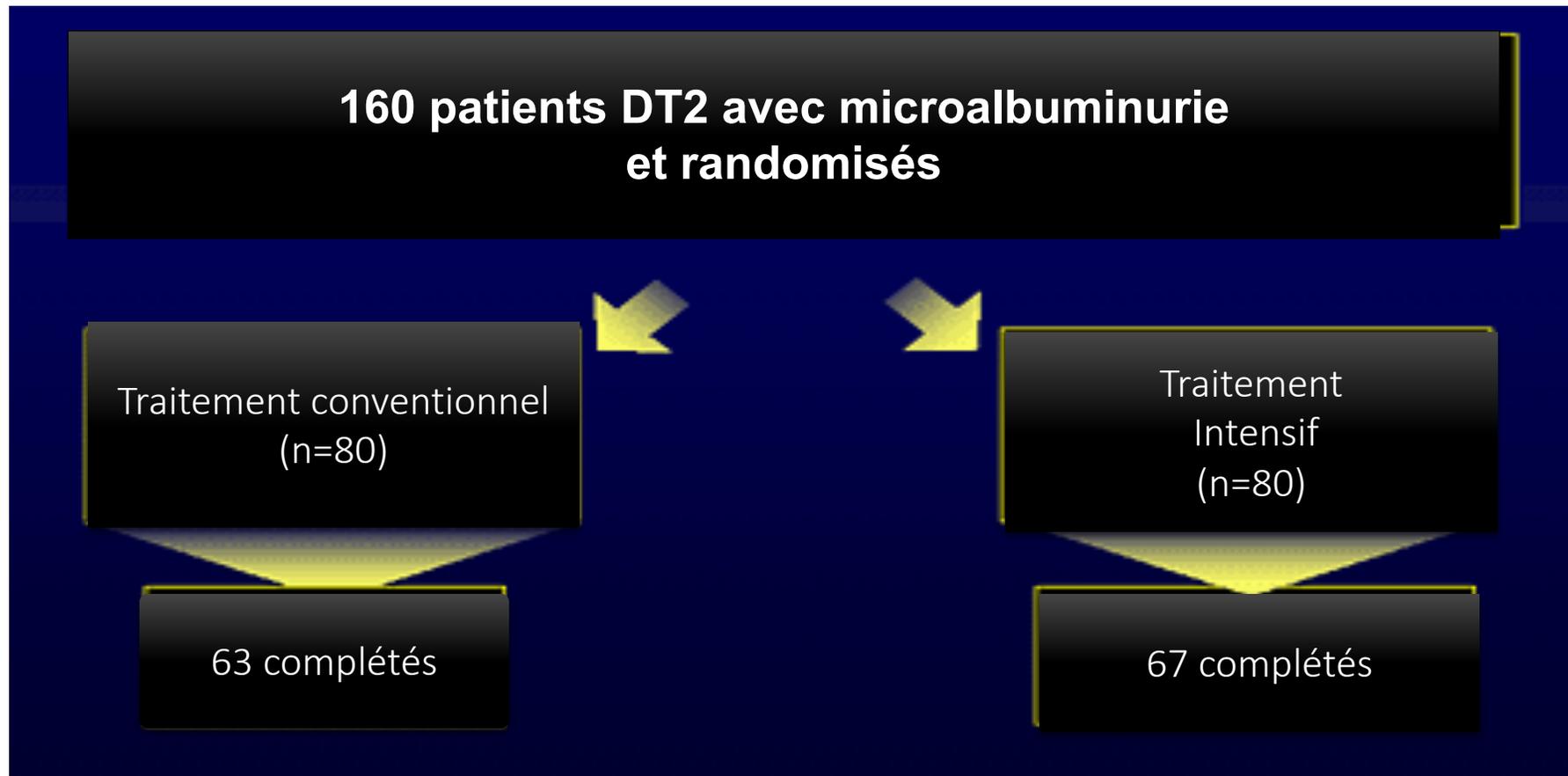
Contrôle de la TA avec IECA et ARA

- 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), attention au K!
- Si augmentation de $> 30\%$ de la créat. : suspecter des sténoses des artères rénales ou HTA surtraitée et relâcher l'intensité du traitement

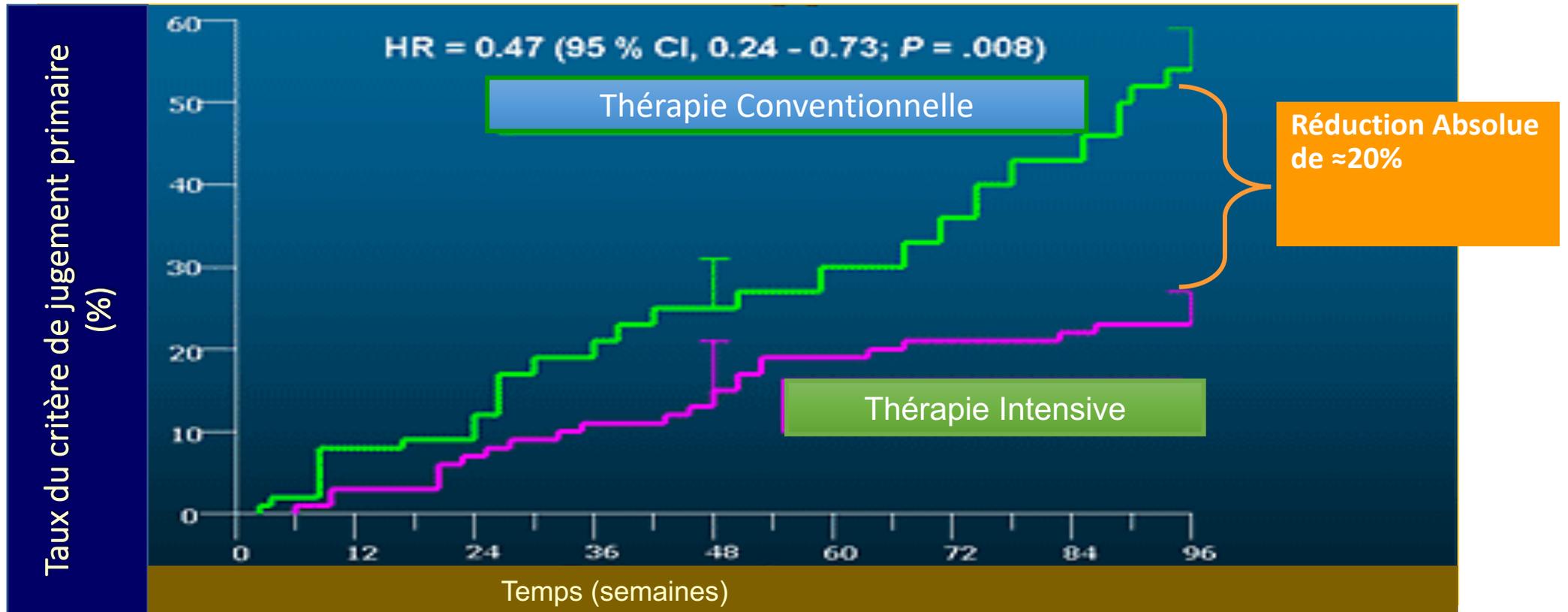
Prévention et traitement de la NDB*: l'approche 'multirisque'

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 probablement)

STENO2: intervention multirisque



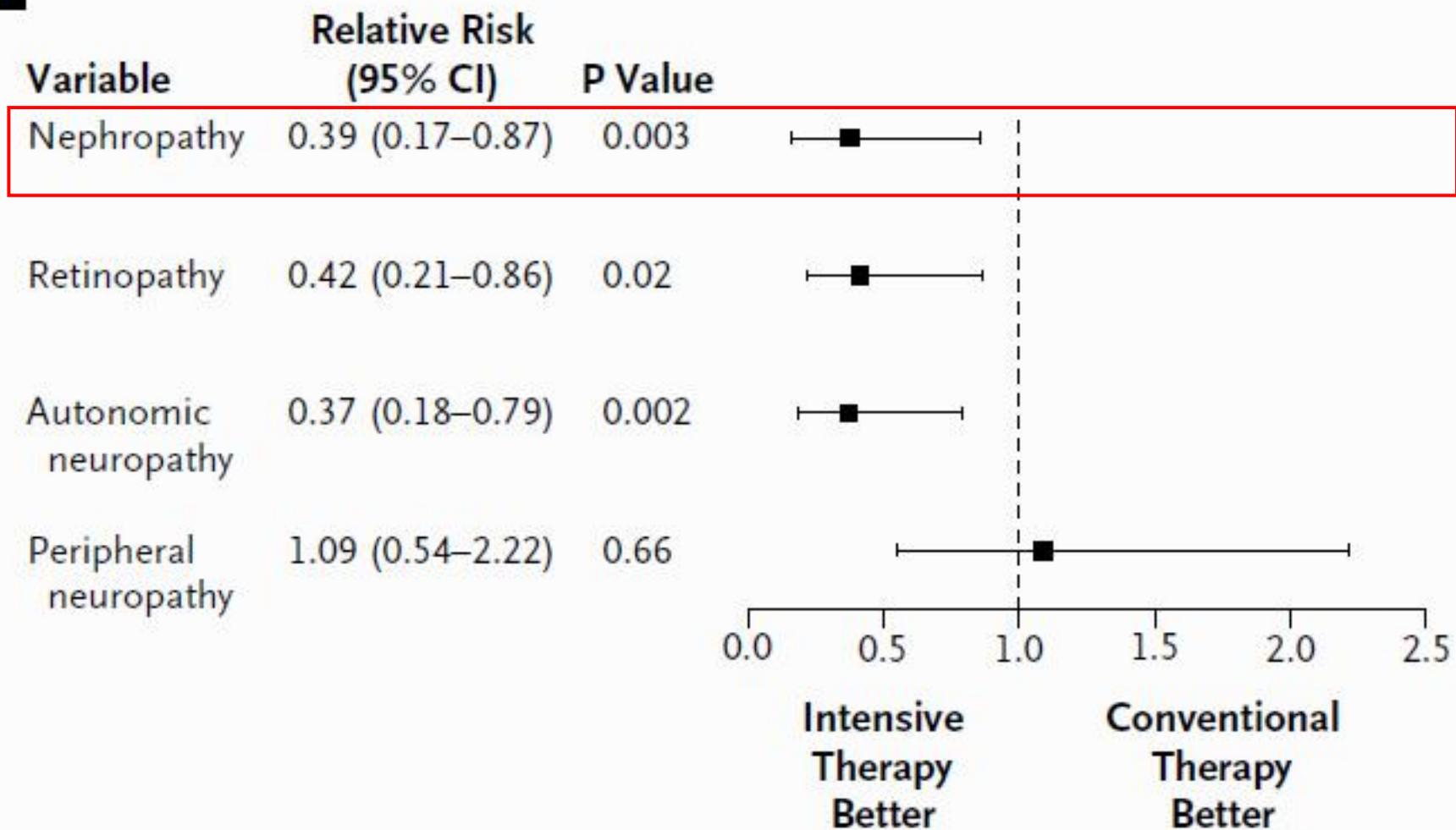
STENO2: intervention multirisque



Composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, revascularization, and amputation

STENO2: intervention multirisque

B



NDB définie par apparition de protéinurie (> 300mg/j d'albuminurie)

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

1. Contrôle de la glycémie: cible HbA1c < 6.5% si possible
2. Traitement de l'hypertension
3. Utilisation des IECA et ARA
4. Modification des habitudes de vie
5. Traitement de la dyslipidémie, ASA
6. Atrasentan (SONAR) et Finerenone (FIDELIO)
7. **Utilisation des iSGLT2**

Empareg-Renal: 100% prévention secondaire CV

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

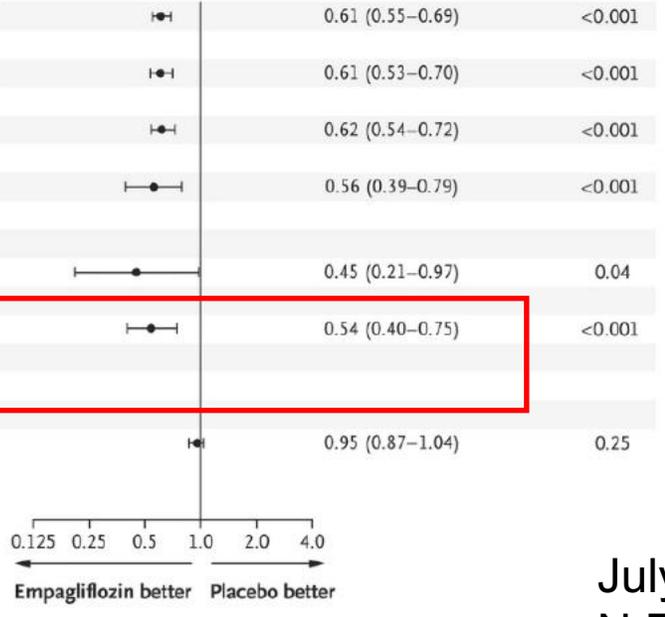


Figure 2. Risk Comparison for Seven Renal Outcomes.

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%

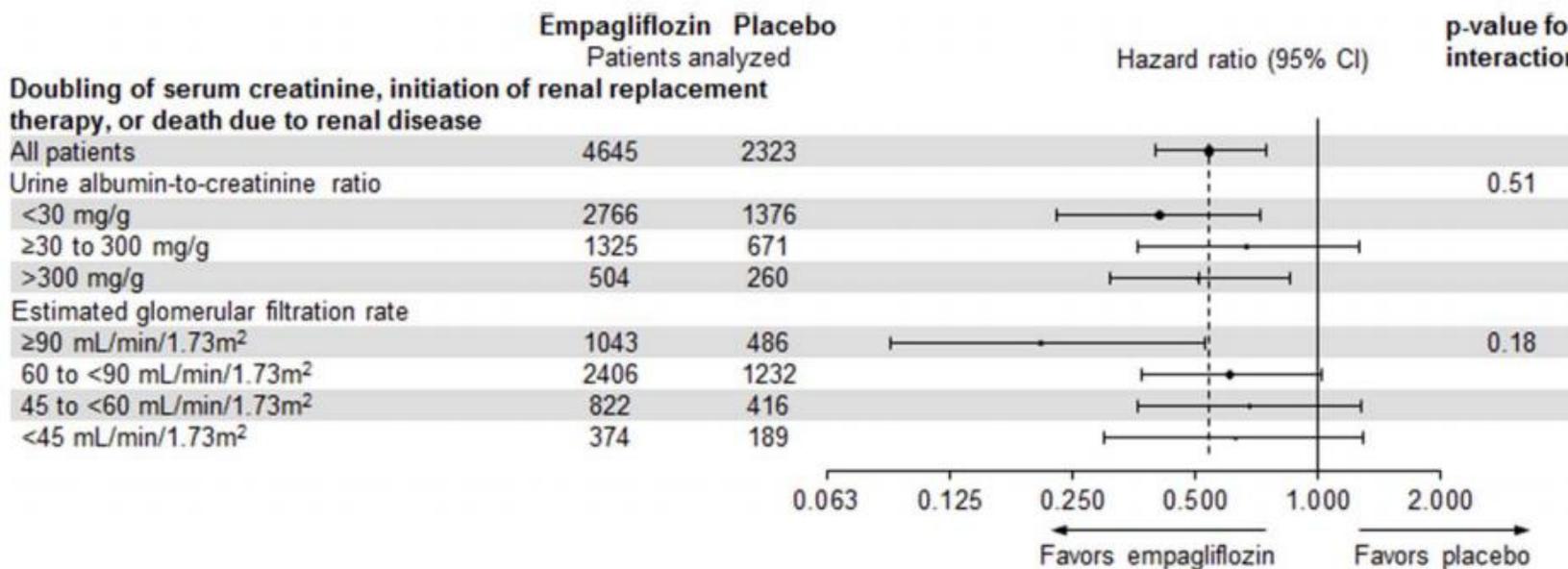
July 28, 2016
 N Engl J Med 2016; 375:323-334
 DOI: 10.1056/NEJMoa1515920

62% normoalbuminurie, 28% micro et 10% macro

Empareg-Renal: 100% prévention secondaire CV

Figure S6. Post-hoc subgroup analyses of doubling of serum creatinine, initiation of renal replacement therapy, or death due to renal disease.

Cox regression analyses in patients treated with ≥ 1 dose of study drug. p-value is for test of homogeneity of treatment group difference among subgroups (test for treatment group by covariate interaction) with no adjustment for multiple testing.



July 28, 2016
 N Engl J Med 2016; 375:323-334
 DOI: 10.1056/NEJMoa1515920

CANVAS: Primaire et surtout (2/3)secondaire CV

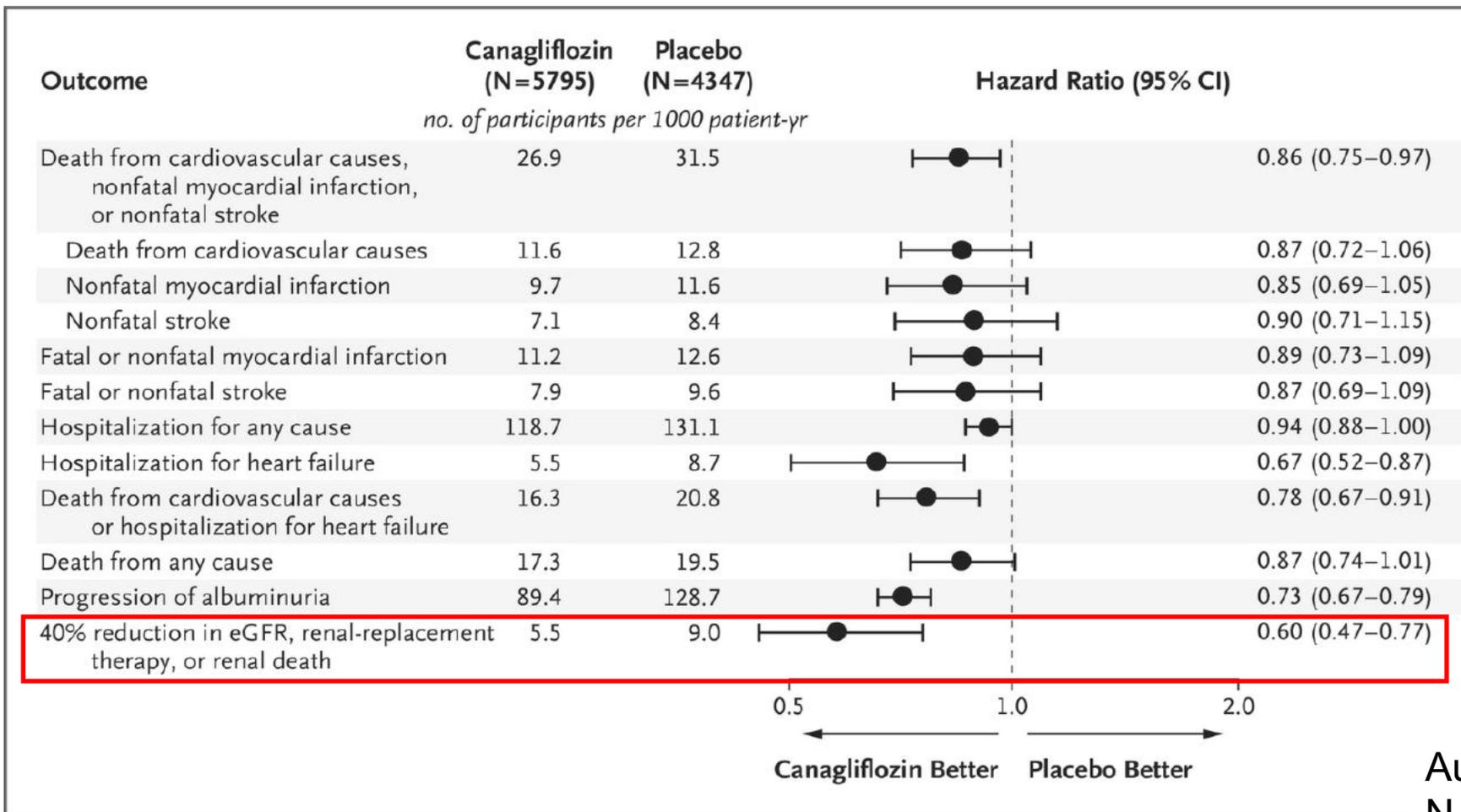


Figure 3. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular, Renal, Hospitalization, and Death Events in the Integrated CANVAS Program.

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

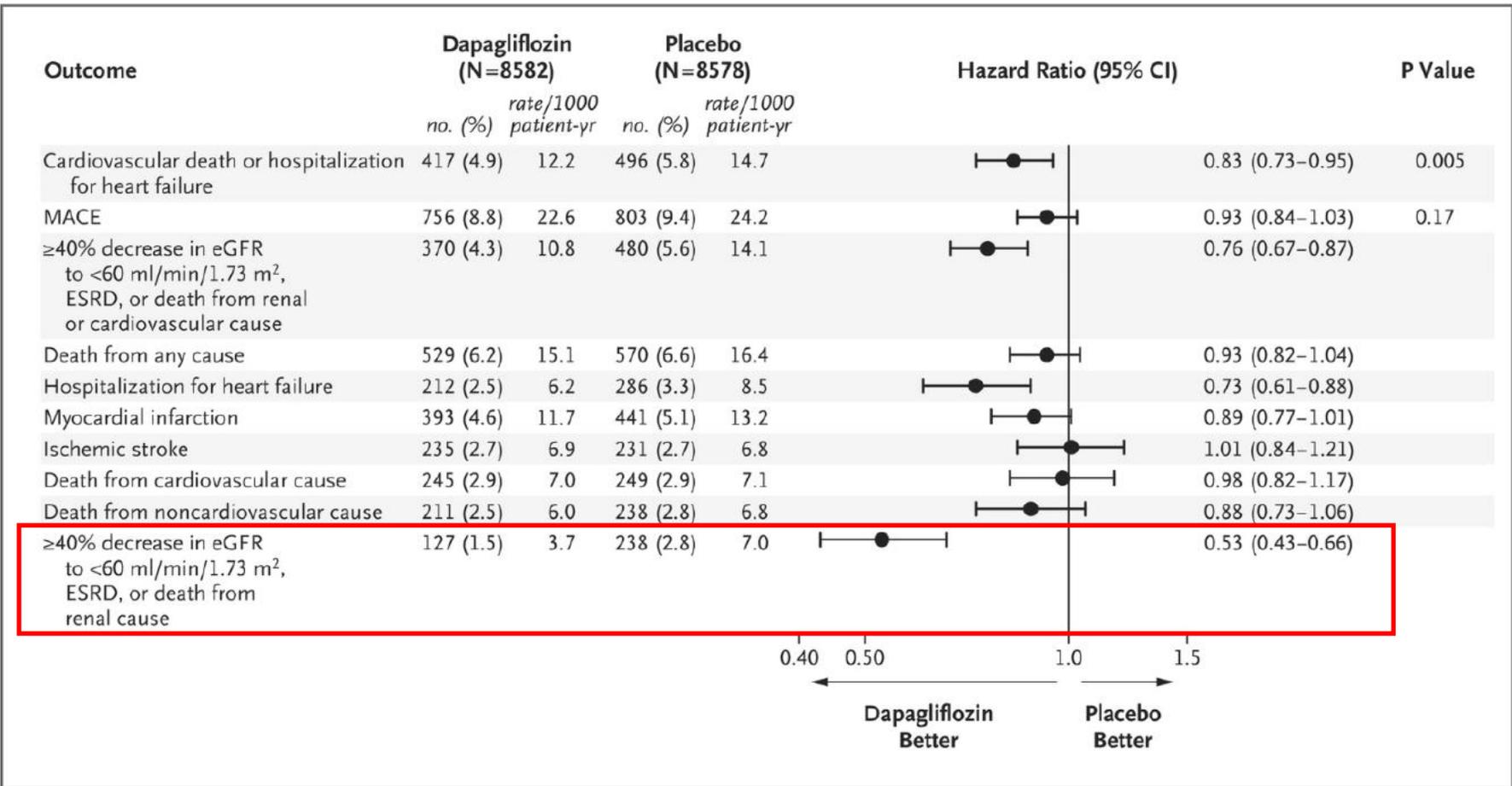
N Engl J Med 2017; 377:644-657

DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

DECLARE TIMI58: surtout primaire CV (60%)

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

69% normoalbuminurie, 24% micro et 7% macro

VERTIS: 100% prévention secondaire CV

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Ertugliflozin†		Placebo		Hazard Ratio (CI)‡	P Value§
	no. of patients/ total no. (%)	no. of events/ 100 patient-yr	no. of patients/ total no. (%)	no. of events/ 100 patient-yr		
Primary outcome						
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	653/5493 (11.9)	3.9	327/2745 (11.9)	4.0	0.97 (0.85–1.11)	<0.001
Key secondary outcomes						
Death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	444/5499 (8.1)	2.3	250/2747 (9.1)	2.7	0.88 (0.75–1.03)	0.11
Death from cardiovascular causes	341/5499 (6.2)	1.8	184/2747 (6.7)	1.9	0.92 (0.77–1.11)	
Death from renal causes, renal replacement therapy, or doubling of the serum creatinine level	175/5499 (3.2)	0.9	108/2747 (3.9)	1.2	0.81 (0.63–1.04)	
Death from renal causes	0/5499	NA	0/2747	NA	NA	
Renal replacement therapy	7/5499 (0.1)	NA	3/2747 (0.1)	NA	NA	
Doubling of serum creatinine level	168/5499 (3.1)	NA	105/2747 (3.8)	NA	NA	
Other secondary outcomes						
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina	823/5499 (15.0)	4.5	439/2747 (16.0)	4.9	0.92 (0.82–1.04)	
Fatal or nonfatal myocardial infarction	330/5499 (6.0)	1.8	158/2747 (5.8)	1.7	1.04 (0.86–1.26)	
Fatal or nonfatal stroke	185/5499 (3.4)	1.0	87/2747 (3.2)	0.9	1.06 (0.82–1.37)	
Hospitalization for heart failure	139/5499 (2.5)	0.7	99/2747 (3.6)	1.1	0.70 (0.54–0.90)	
Nonfatal myocardial infarction	310/5499 (5.6)	1.7	148/2747 (5.4)	1.6	1.04 (0.86–1.27)	
Nonfatal stroke	157/5499 (2.9)	0.8	78/2747 (2.8)	0.8	1.00 (0.76–1.32)	
Death from any cause	473/5499 (8.6)	2.4	254/2747 (9.2)	2.6	0.93 (0.80–1.08)	

Non inférieur

-19%
NS

Sotagliflozine: études sur IC

SOLOIST: DB2 post hospit pour IC

SCORED: DB2 DFG 25-60,
1/3 normo, 1/3micro, 1/3 macro albuminurie

Table 2. Primary End Point and Secondary End Points.

End Point	Sotagliflozin (N=608)	Placebo (N=614)	Hazard Ratio or Difference (95% CI)*	P Value
Primary end point: deaths from cardiovascular causes and hospitalizations and urgent visits for heart failure — total no. of events (rate)†	245 (51.0)	355 (76.3)	0.67 (0.52 to 0.85)	<0.001
Secondary end points in order of hierarchical testing				
Hospitalizations and urgent visits for heart failure — total no. of events (rate)†	194 (40.4)	297 (63.9)	0.64 (0.49 to 0.83)	<0.001
Deaths from cardiovascular causes — total no. of events (rate)†	51 (10.6)	58 (12.5)	0.84 (0.58 to 1.22)	0.36‡
Deaths from cardiovascular causes, hospitalizations for heart failure, nonfatal myocardial infarctions, and nonfatal strokes — total no. of events (rate)†	247 (51.4)	330 (71.0)	0.72 (0.56 to 0.92)	—
Deaths from cardiovascular causes, hospitalizations and urgent visits for heart failure, and events of heart failure during hospitalization — total no. of events (rate)†	263 (54.7)	375 (80.6)	0.68 (0.54 to 0.86)	—
Deaths from any cause — total no. of events (rate)†	65 (13.5)	76 (16.3)	0.82 (0.59 to 1.14)	—
Least-squares mean change in KCCQ-12 score to month 4	17.7	13.6	4.1 (1.3 to 7.0)	—
Least-squares mean change in estimated GFR — ml/min/1.73 m ²	-0.34	-0.18	-0.16 (-1.30 to 0.98)	—

Table 2. Primary End Point and Secondary End Points.*

End Point	Sotagliflozin (N=5292)	Placebo (N=5292)	Hazard Ratio (95% CI)†	P Value
	<i>no. of events/100 patient-yr (no. of events)</i>			
Primary end point: total no. of deaths from cardiovascular causes, hospitalizations for HF, and urgent visits for HF	5.6 (400)	7.5 (530)	0.74 (0.63–0.88)	<0.001
Major secondary end points, in order of hierarchical testing				
Total no. or hospitalizations for HF and urgent visits for HF	3.5 (245)	5.1 (360)	0.67 (0.55–0.82)	<0.001
Deaths from cardiovascular causes	2.2 (155)	2.4 (170)	0.90 (0.73–1.12)	0.35‡
Total no. of deaths from cardiovascular causes, hospitalizations for HF, nonfatal myocardial infarctions, and nonfatal strokes	7.6 (541)	10.4 (738)	0.72 (0.63–0.83)	—
Total no. of deaths from cardiovascular causes, hospitalizations for HF, urgent visits for HF, and events of HF during hospitalization	6.4 (453)	8.3 (589)	0.76 (0.65–0.89)	—
First occurrence of a sustained decrease of ≥50% in the eGFR from baseline for ≥30 days, long-term dialysis, renal transplantation, or sustained eGFR of <15 ml/min/1.73 m ² for ≥30 days	0.5 (37)	0.7 (52)	0.71 (0.46–1.08)	—
Deaths from any cause	3.5 (246)	3.5 (246)	0.99 (0.83–1.18)	—
Total no. of deaths from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarctions, and nonfatal strokes	4.8 (343)	6.3 (442)	0.77 (0.65–0.91)	—

Effet bénéfique sur IC

Pas d'effet sur la mortalité ni de protection rénale

Sanofi a mis fin à sa collaboration avec Lexicon en juillet 2020.

MACE

Prévention secondaire

Prévention primaire

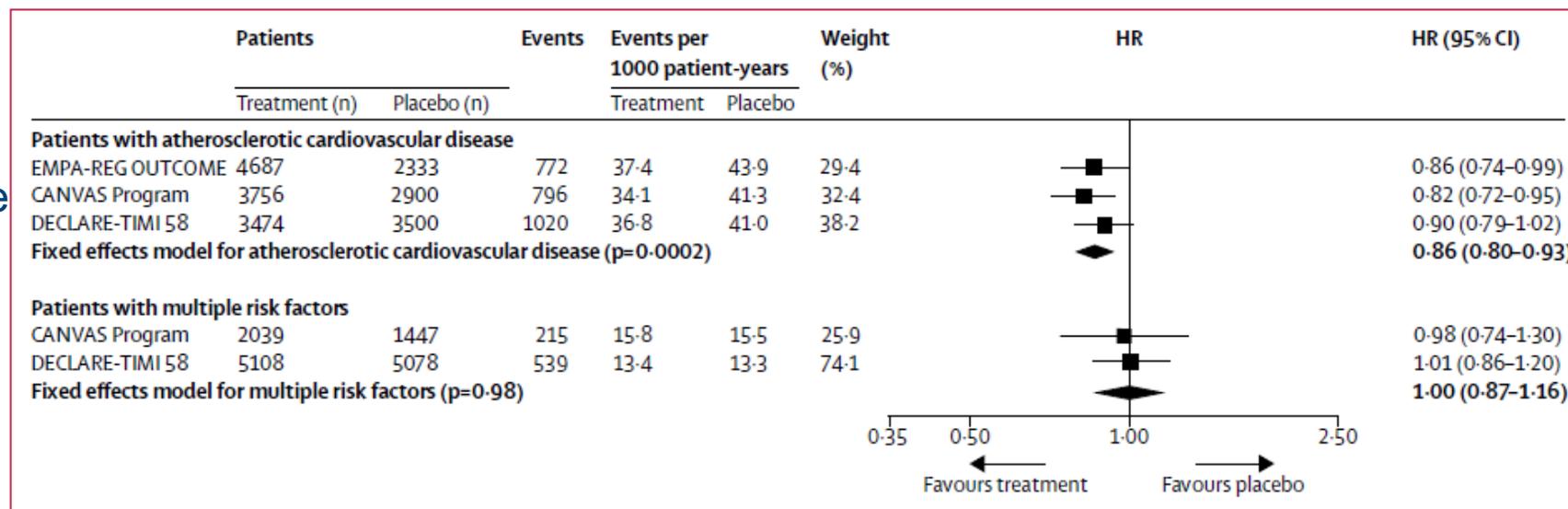


Figure 1: Meta-analysis of SGLT2i trials on the composite of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death (major adverse cardiovascular events) stratified by the presence of established atherosclerotic cardiovascular disease

Rénal

Prévention secondaire

Prévention primaire

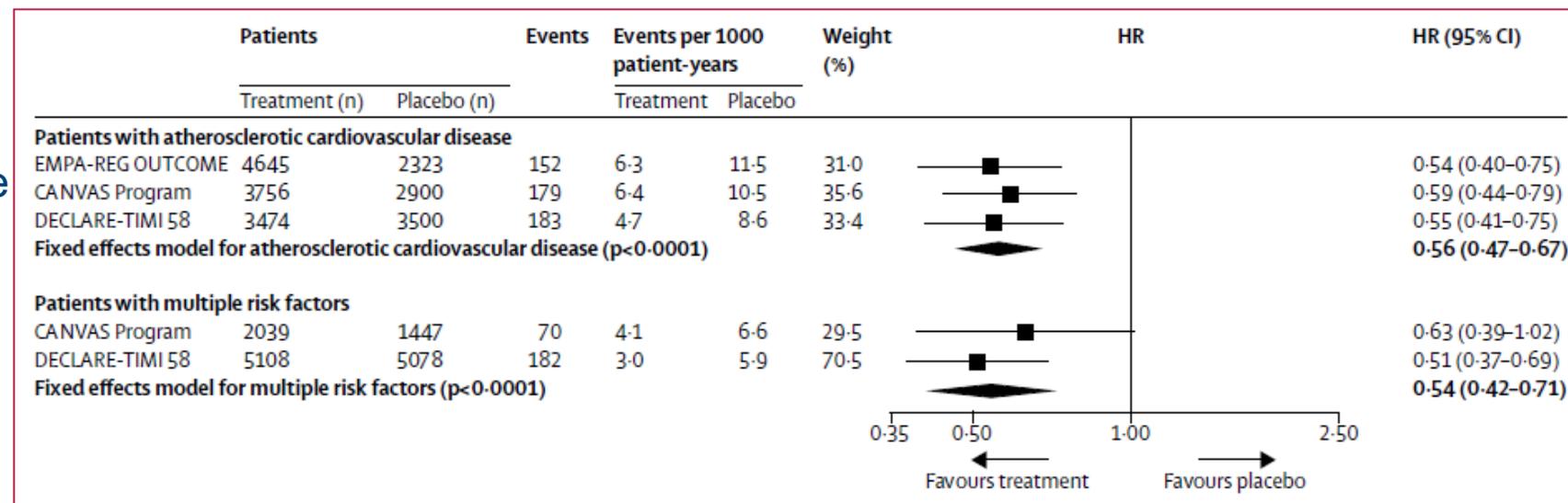


Figure 4: Meta-analysis of SGLT2i trials on the composite of renal worsening, end-stage renal disease, or renal death stratified by the presence of established atherosclerotic cardiovascular disease

Étude en NDB avancée: 100% Macroalbuminurie



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. Bompaint, 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

CREDESCENCE : 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

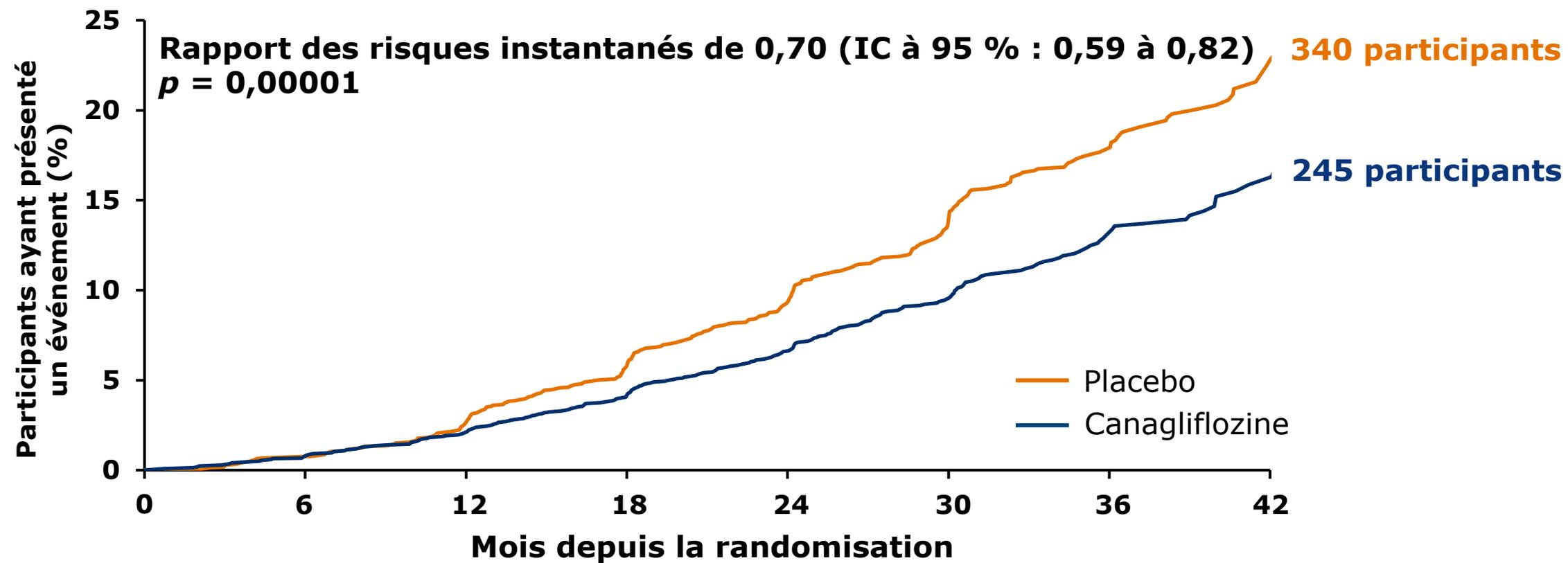
Suivi aux semaines 3, 13 et 26 (en personne), puis toutes les 13 semaines (alternance par téléphone/en personne)

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

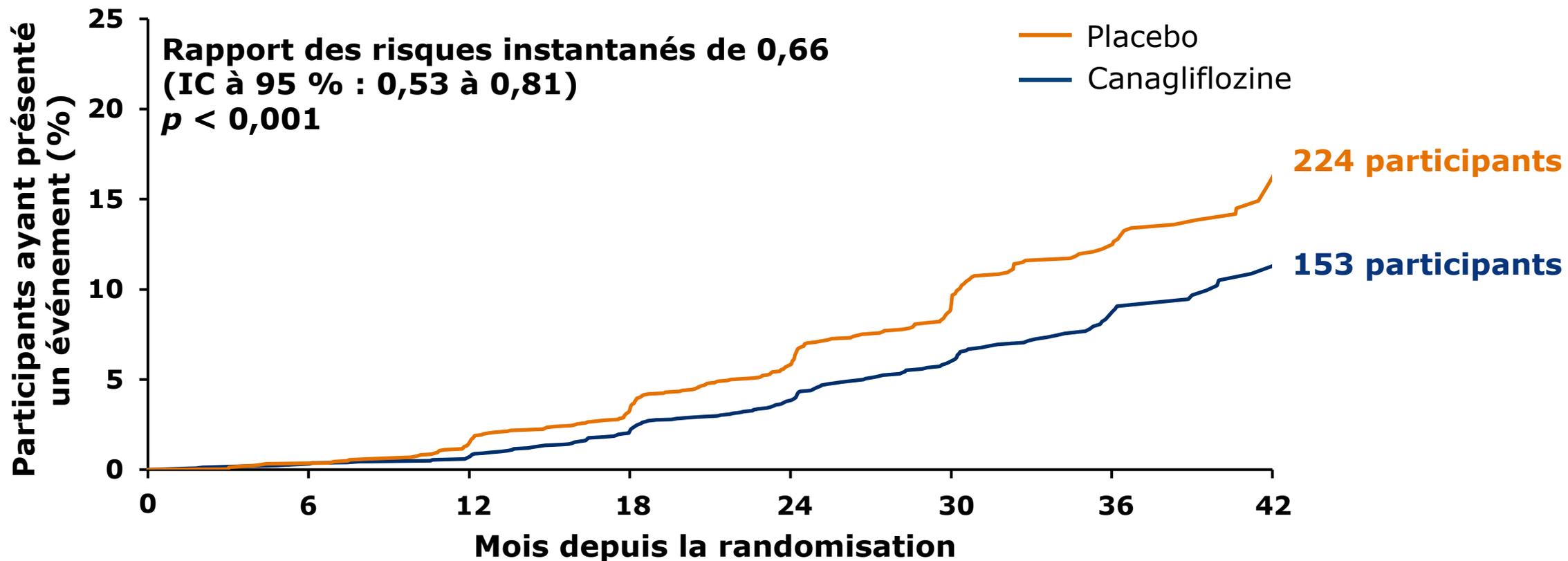
D'après : Jardine MJ, et al. *Am J Nephrol* 2017;46:462–72.

Critère d'évaluation principal : IRT, doublement du taux de créatinine sérique, décès d'origine rénale ou CV -30%



N ^{bre} de patients 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

IRT, doublement du taux de créatinine sérique ou décès d'origine rénale: -34% (critère de RENAAL -16% et IDNT -20%)

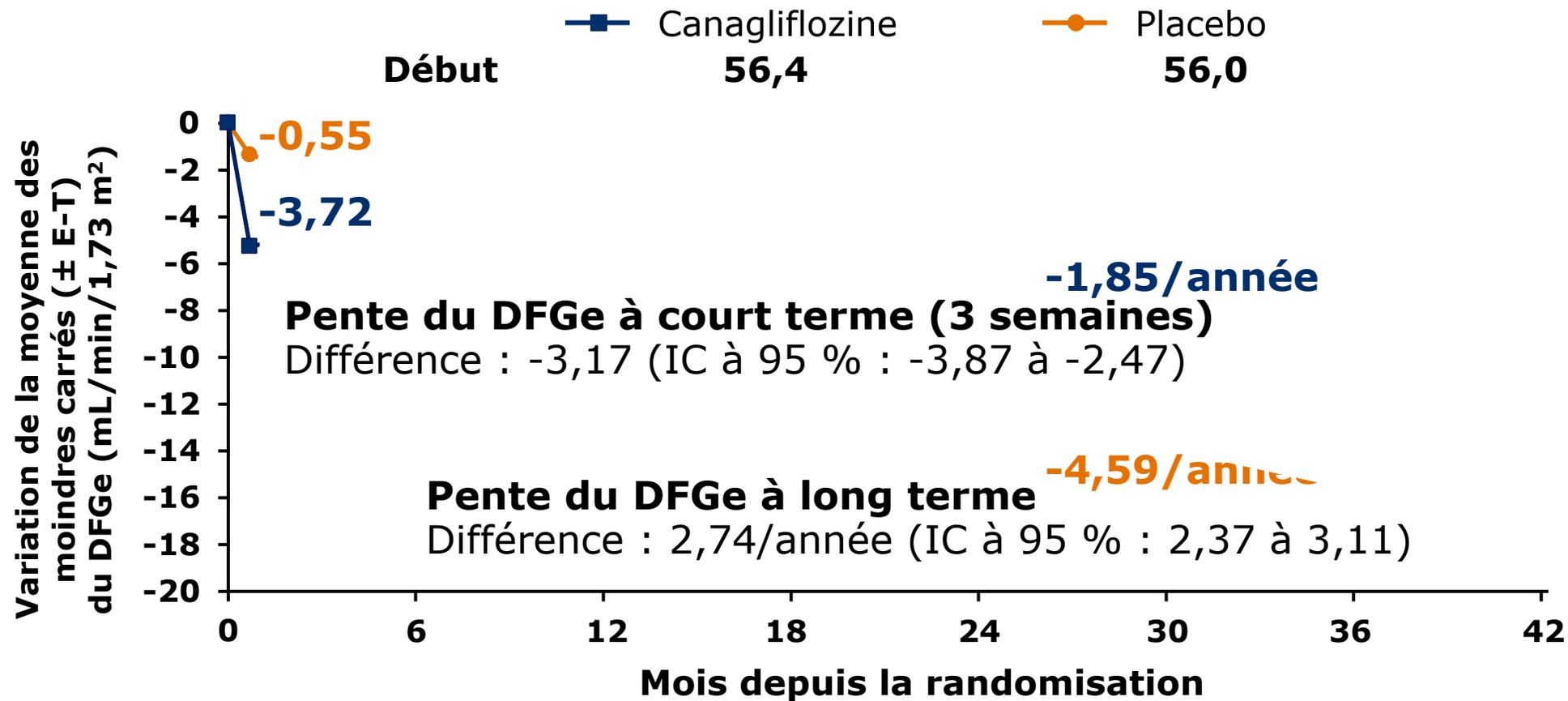


N^{bre} de patients à

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

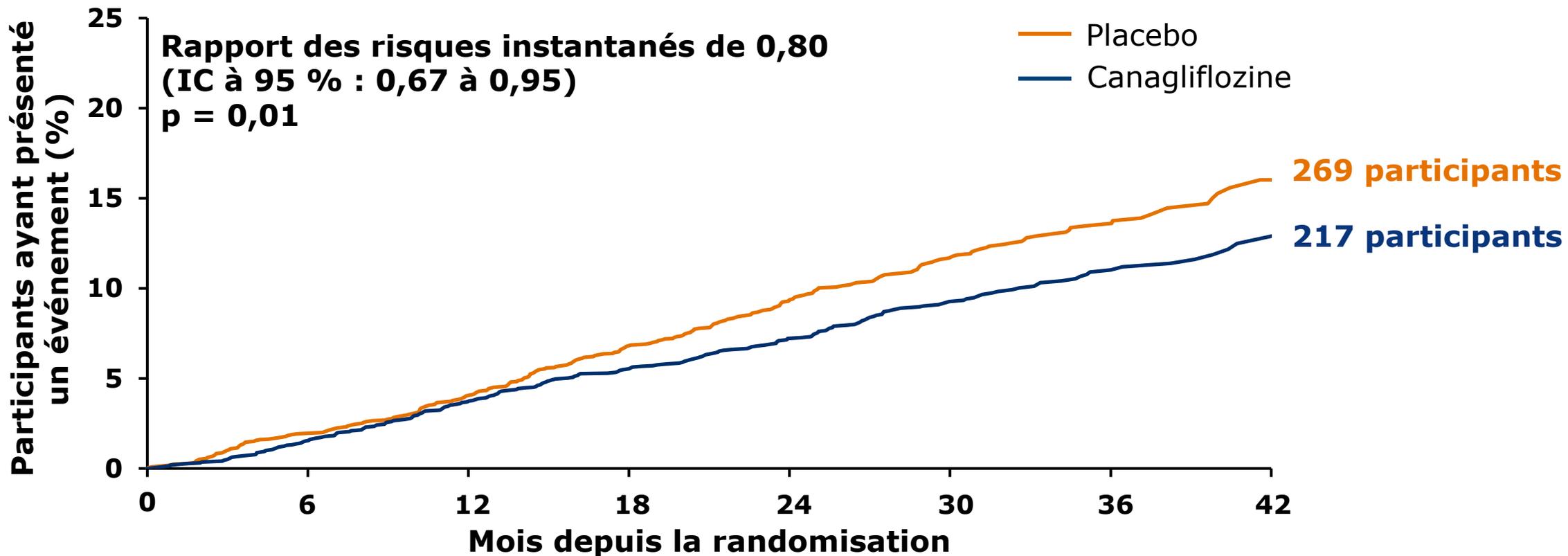
Effet sur le DFGe*

Traitement	Âge	DFGe	Temps avant de débuter la dialyse (10 cc/min)	Âge au moment de débuter 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

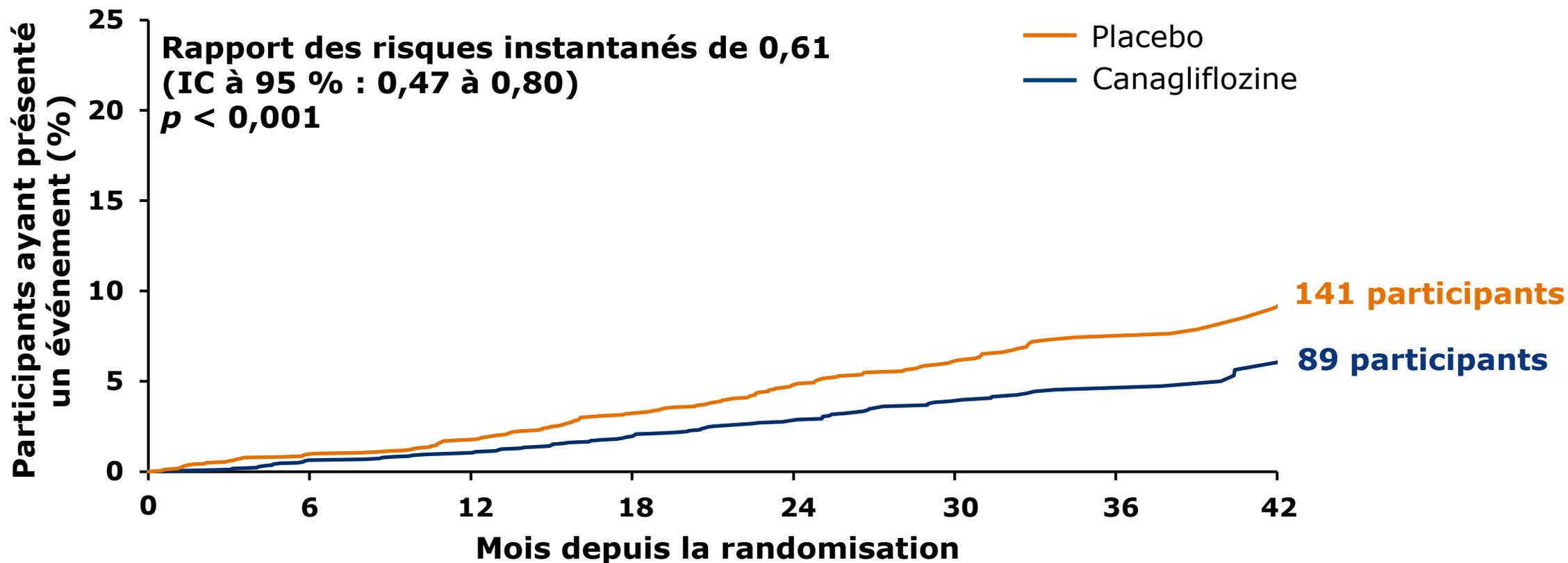
MACE: décès d'origine CV, IM ou AVC: -20%



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: -39%



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

El et El graves

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 El

1 784

1 860



0,87 (0,82 à 0,93)

Tous les El 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.

Protection rénale et iSGLT2: début 2020

- **Prévention de la NDB**

- EMPAREG, CANVAS, DECLARE

- **Traitement de la NDB**

- Stade précoce: EMPAREG, CANVAS, DECLARE
- Stade avancé: CREDENCE

- **Questions en suspend:**

- Utilisation des iSGLT2 chez les non-diabétiques?
- Utilisation des iSGLT2 chez les < 30 ml/min?
- (DAPA-CKD, EMPA-Kidney)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

Hiddo J.L. Heerspink, Ph.D., Bergur V. Stefánsson, M.D.,
Ricardo Correa-Rotter, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., Tom Greene, Ph.D.,
Fan-Fan Hou, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., John J.V. McMurray, M.D.,
Magnus Lindberg, M.Sc., Peter Rossing, M.D., C. David Sjöström, M.D.,
Roberto D. Toto, M.D., Anna-Maria Langkilde, M.D., and David C. Wheeler, M.D.,
for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators*

Objective

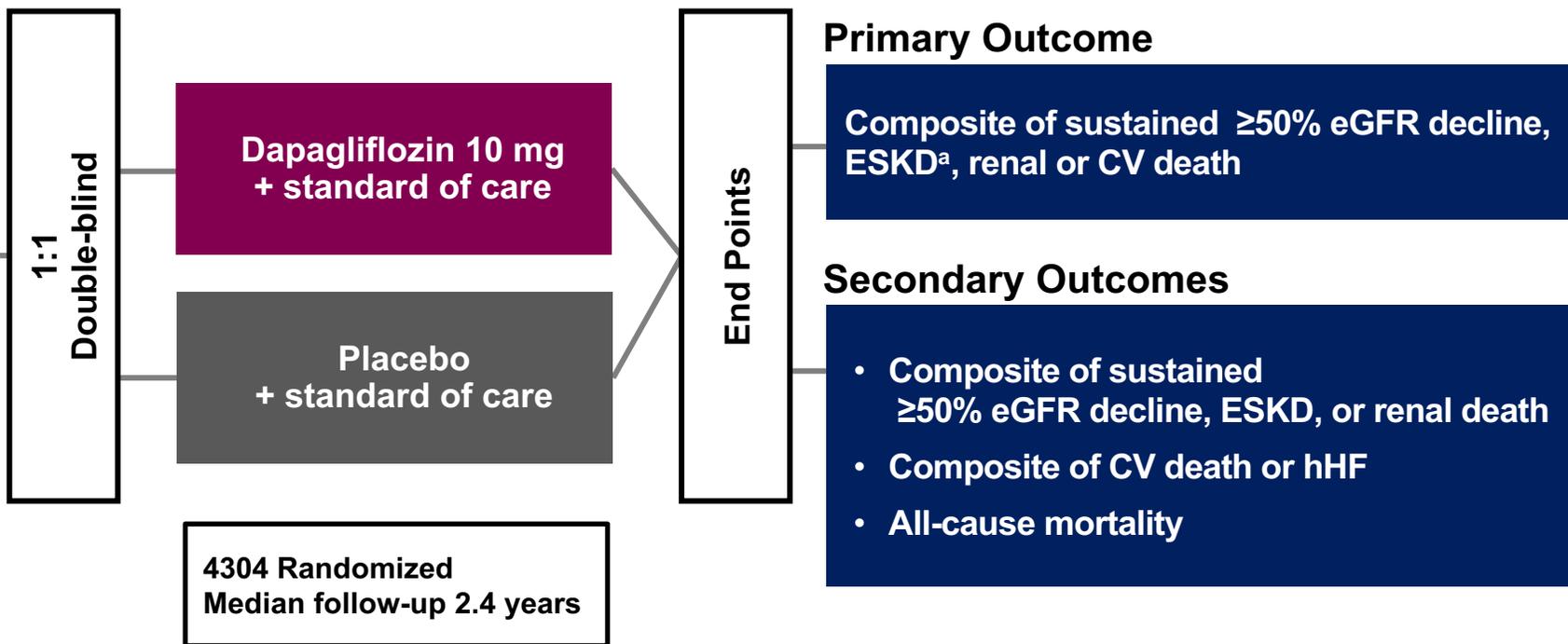
To assess whether treatment with dapagliflozin, compared with placebo, reduced the risk of renal and CV events in patients with CKD with or without T2D, and who were receiving standard of care including a maximum tolerated dose of an ACEi or ARB

Key Inclusion Criteria

- ≥18 years of age
- eGFR ≥ 25 to ≤ 75 mL/min/1.73m²
- UACR ≥ 22.6 to ≤ 565.6 mg/mmol (≥ 200 mg/g but ≤ 5000 mg/g) de 22 à 565 mg/mmol
- **Stable max tolerated dose of ACEi/ARB for ≥ 4 weeks**
- With and without T2D

Key Exclusion Criteria

- T1D
- Polycystic kidney disease, lupus nephritis, ANCA-associated vasculitis
- **Immunosuppressive therapy ≤ 6 months prior to enrollment**



^aESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR < 15 mL/min/1.73m² for at least 28 days.

ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ARB = angiotensin-receptor blocker; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; hHF = hospitalization for heart failure; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes; UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio.

1. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274–282; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 - September 1, 2020.

Caractéristiques initiales : bien équilibrées entre les groupes de traitement

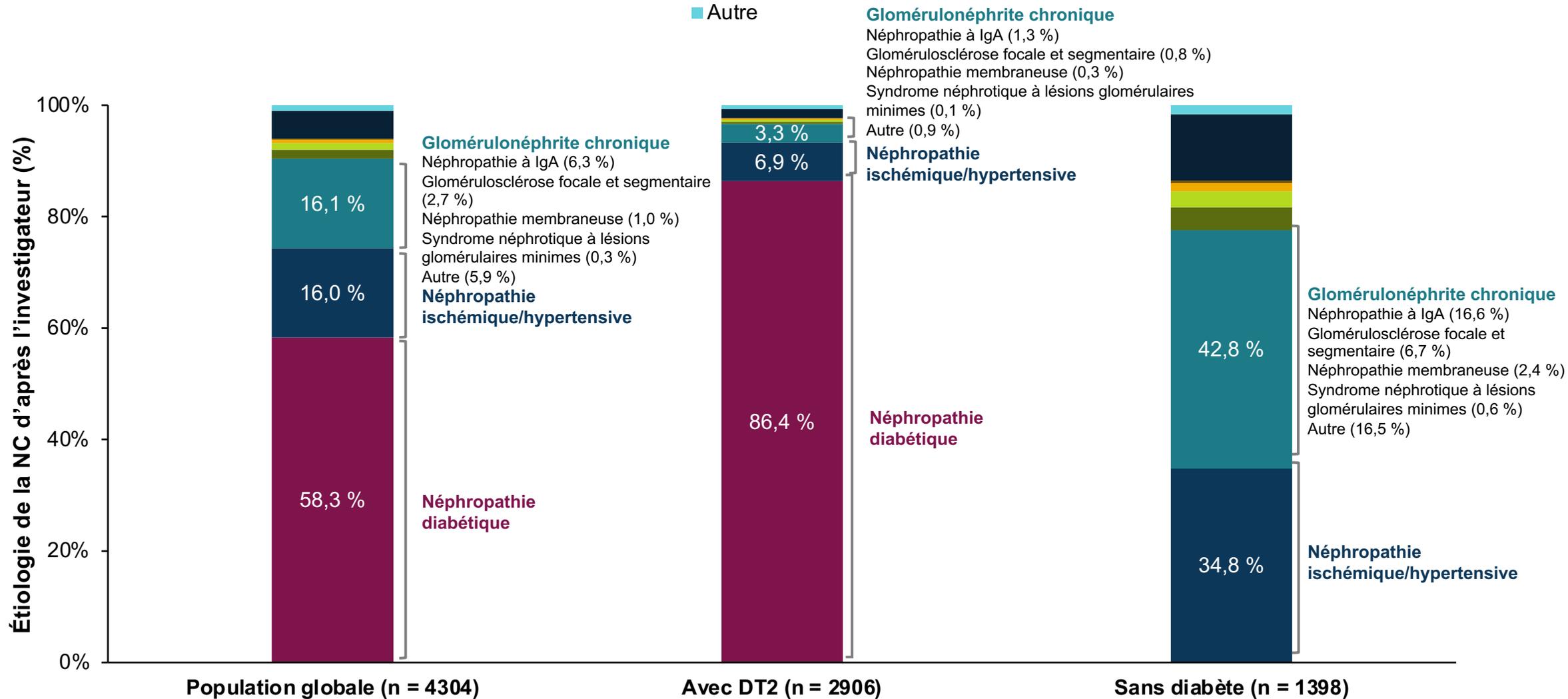
	Dapagliflozine à 10 mg (n = 2152)	Placebo (n = 2152)
Âge moyen, années	62	62
Femmes, %	33	33
Race, %		
Blanche	52	54
Noire ou Afro-Américaine	5	4
Asiatique	35	33
Autre	8	8
Diabète de type 2, %	68	67
Tension artérielle systolique moyenne, mm Hg	137	137
TFGe moyen, mL/min/1,73 m ²	43	43
RACU médian, mg/mmol	109	106
RACU médian, mg/g	965	934
IECA ou ARA, %	97	97

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; NC : néphropathie chronique; RACU : rapport albumine/créatinine urinaire; TFGe : taux de filtration glomérulaire estimé

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

Causes de la néphropathie chronique

- Néphropathie diabétique
- Glomérulonéphrite chronique
- Néphrite interstitielle chronique
- Sténose artérielle rénale
- Autre
- Néphropathie ischémique/hypertensive
- Pyélonéphrite chronique
- Néphropathie obstructive
- Inconnue



Caractéristiques initiales en fonction de la présence ou non de diabète

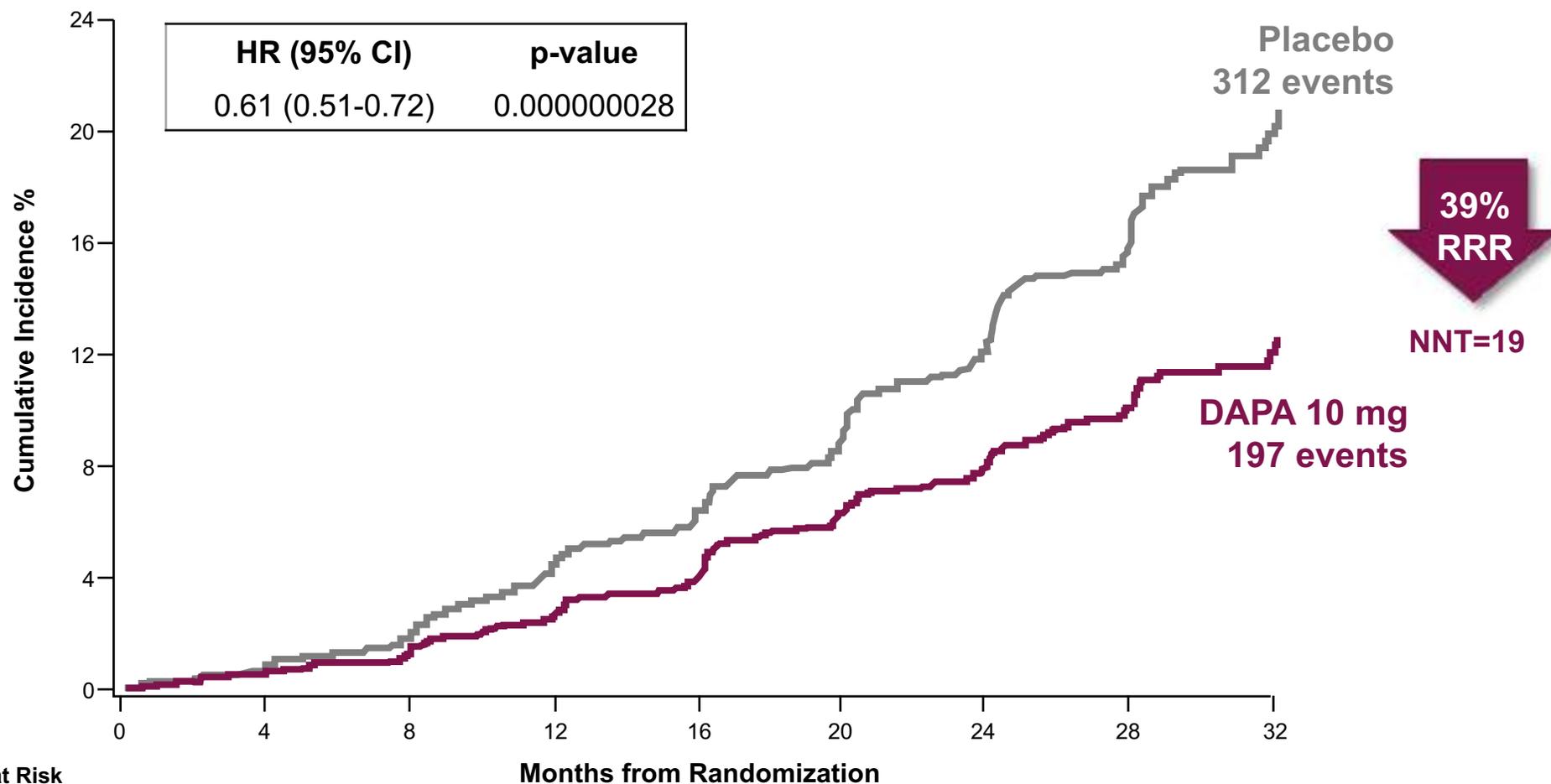
	Population globale (N = 4304)	Avec DT2 (n = 2906)	Sans diabète (n = 1398)
Caractéristiques démographiques et données biologiques initiales			
Âge moyen, ans	61,8	64,4	56,4
Femmes, %	33,1	33,2	32,9
TAS > 130 mm Hg, %	64,2	70,0	52,1
IMC moyen, kg/m ²	29,5	30,3	27,9
Taux d'HbA _{1c} moyen, %	7,1	7,8	5,6
Antécédents médicaux et maladies concomitantes, %			
Obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²)	44,5	49,4	34,3
Hypertension	95,7	98,3	90,5
Antécédents de maladie CV	37,4	44,1	23,5
Insuffisance cardiaque	10,9	12,4	7,7
Infarctus du myocarde	9,1	11,0	5,1
AVC	6,9	7,9	4,9
Médicaments utilisés au départ, %			
Inhibiteur du SRA	97,0	96,9	97,1
IECA	31,5	30,8	32,9
ARA	66,7	67,4	65,2
Inhibiteur direct de la rénine	0,1	0	0,2
INRA	0,1	0,1	0
Diurétique	43,7	50,4	29,8
ARM	5,3	5,9	4,1
Bêta-bloquant	39,0	43,6	29,5
Inhibiteur calcique	50,7	53,3	45,4
Statine	64,9	71,6	50,9

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; ARM : antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes; AVC: accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; DT2 : diabète de type 2; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IMC : indice de masse corporelle; INRA : inhibiteur de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine; SRA : système rénine-angiotensine; TAS : tension artérielle systolique

Caractéristiques de la fonction rénale en fonction de la présence ou non de diabète

	Population globale (N = 4304)	Avec DT2 (n = 2906)	Sans diabète (n = 1398)
Créatininémie moyenne, mg/dL	1,7	1,6	1,8
TGFe moyen, mL/min/1,73 m ²	43,1	43,8	41,7
Catégories liées au TFGe, %			
≥ 60 mL/min/1,73 m ²	10,5	12,0	7,6
45-59 mL/min/1,73 m ²	30,9	31,6	29,3
30-44 mL/min/1,73 m ²	44,1	42,6	47,1
< 30 mL/min/1,73 m ²	14,5	13,8	16,0
RACU médian, mg/mmol	107,4	115,0	97,4
RACU médian, mg/g	949,3	1016,5	861,0
Catégories liées au RACU médian, %			
3,4-33,9 mg/mmol (stade A2) 30-300 mg/g	10,3	10,6	9,7
> 33,9 mg/mmol (stade A3) > 300 mg/g	89,7	89,4	90,3

Primary Composite Outcome: Sustained $\geq 50\%$ eGFR Decline, ESKD, Renal or CV Death^a



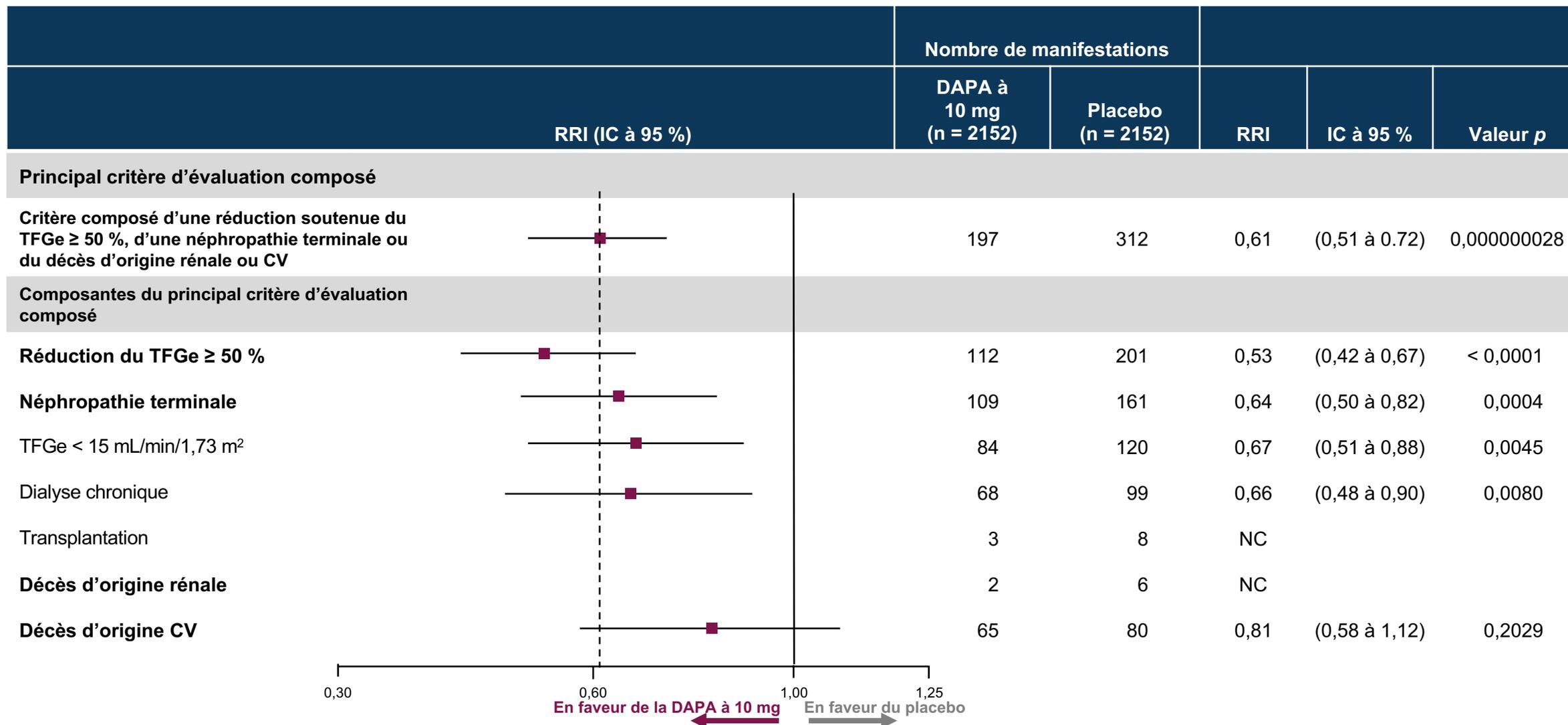
^aESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR $< 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ for at least 28 days.

Renal death was defined as death due to ESKD when dialysis treatment was deliberately withheld for any reason.² CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin;

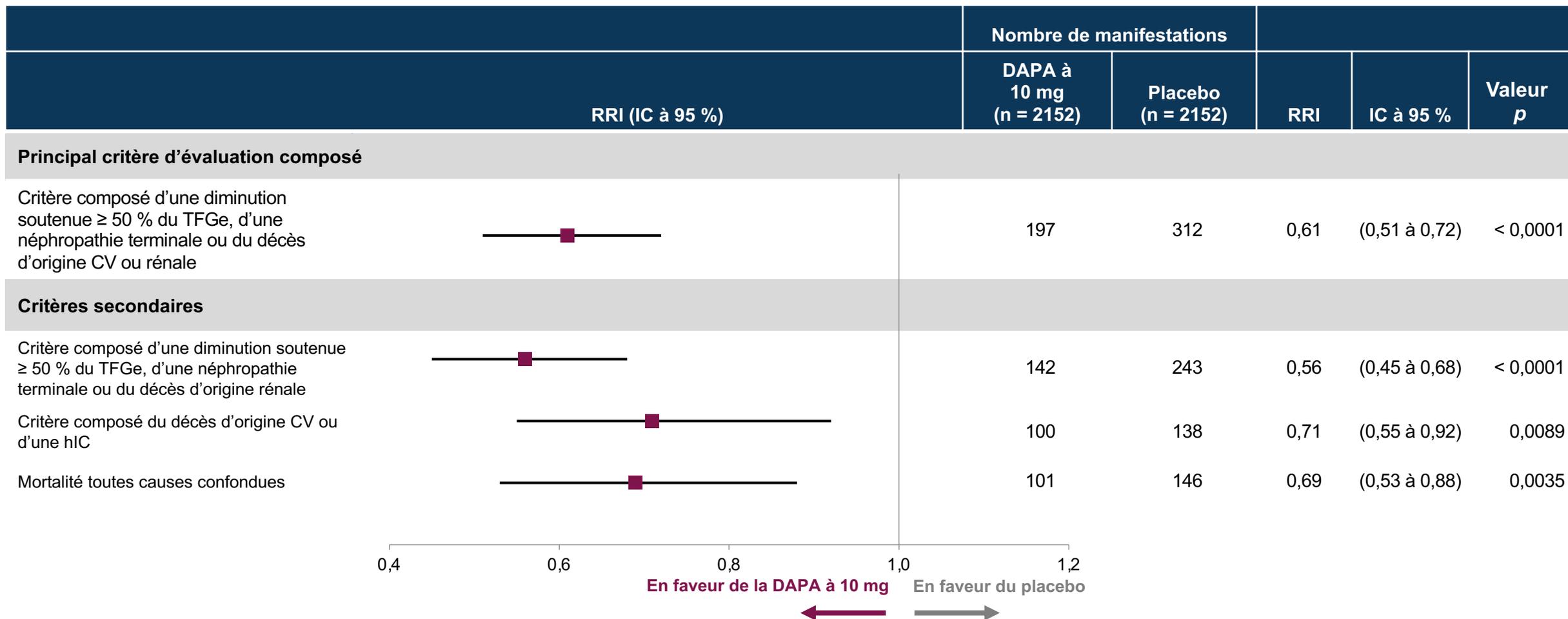
eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HR = hazard ratio; ; NNT = number needed to treat; RRR = relative risk reduction.

1. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 - September 1, 2020. 2. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274–282.

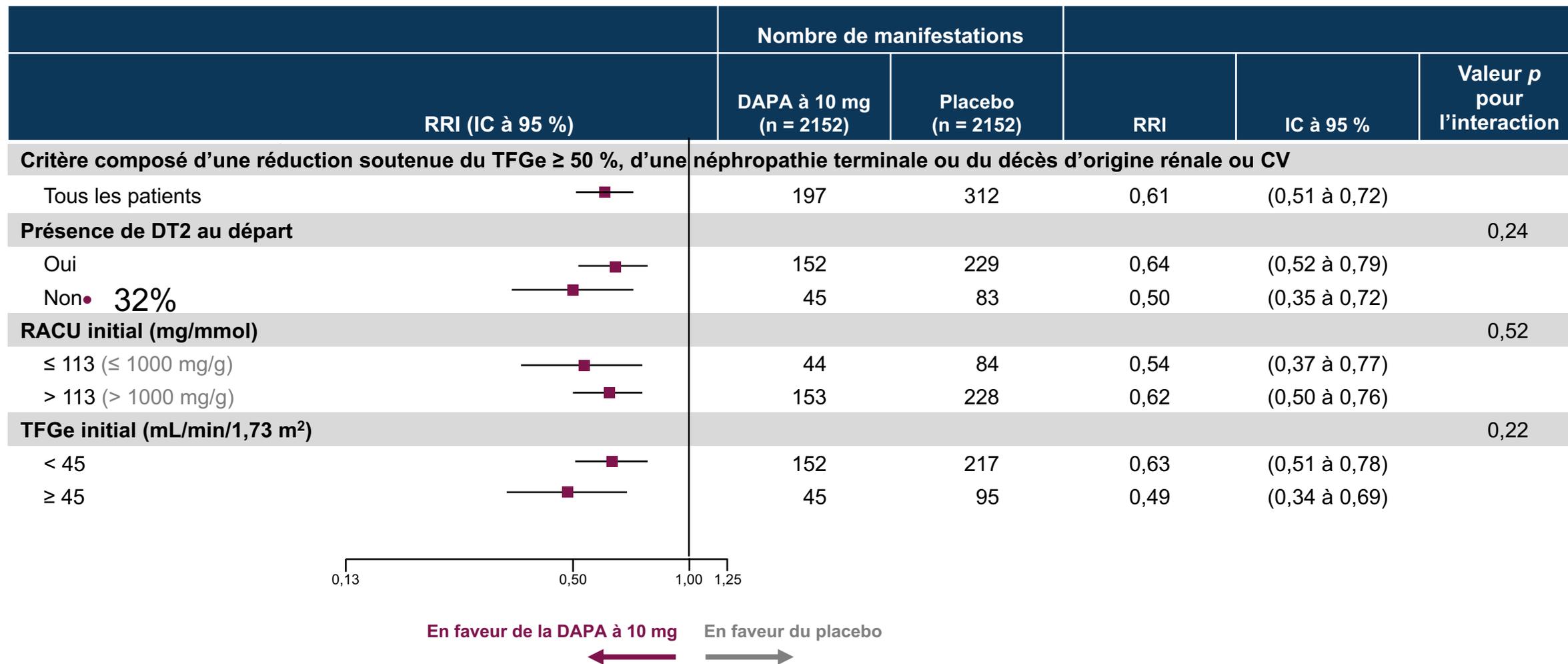
Composantes individuelles du principal critère d'évaluation composé



Atteinte du seuil de signification statistique pour le principal critère d'évaluation et tous les critères secondaires

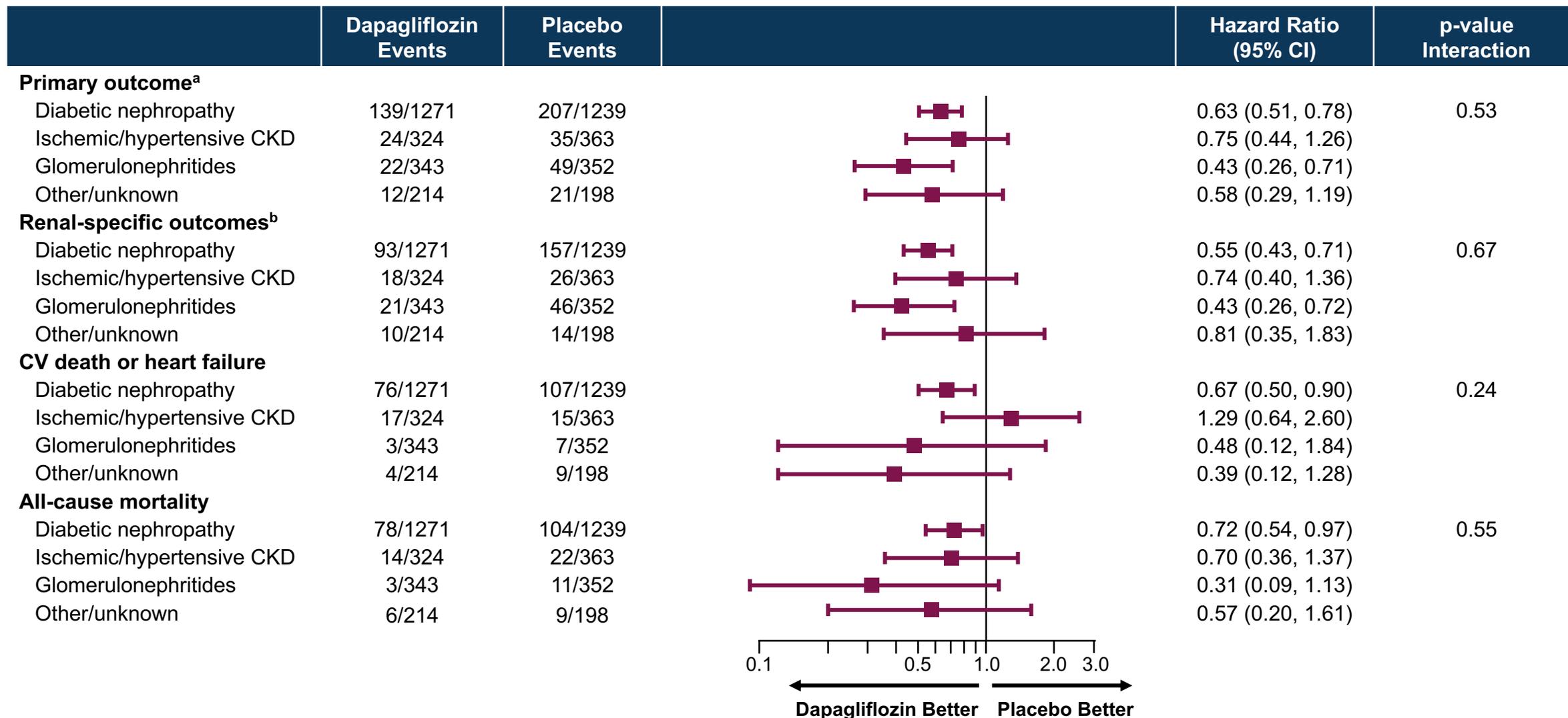


Principal critère d'évaluation composé : analyses des sous-groupes prédéfinis



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

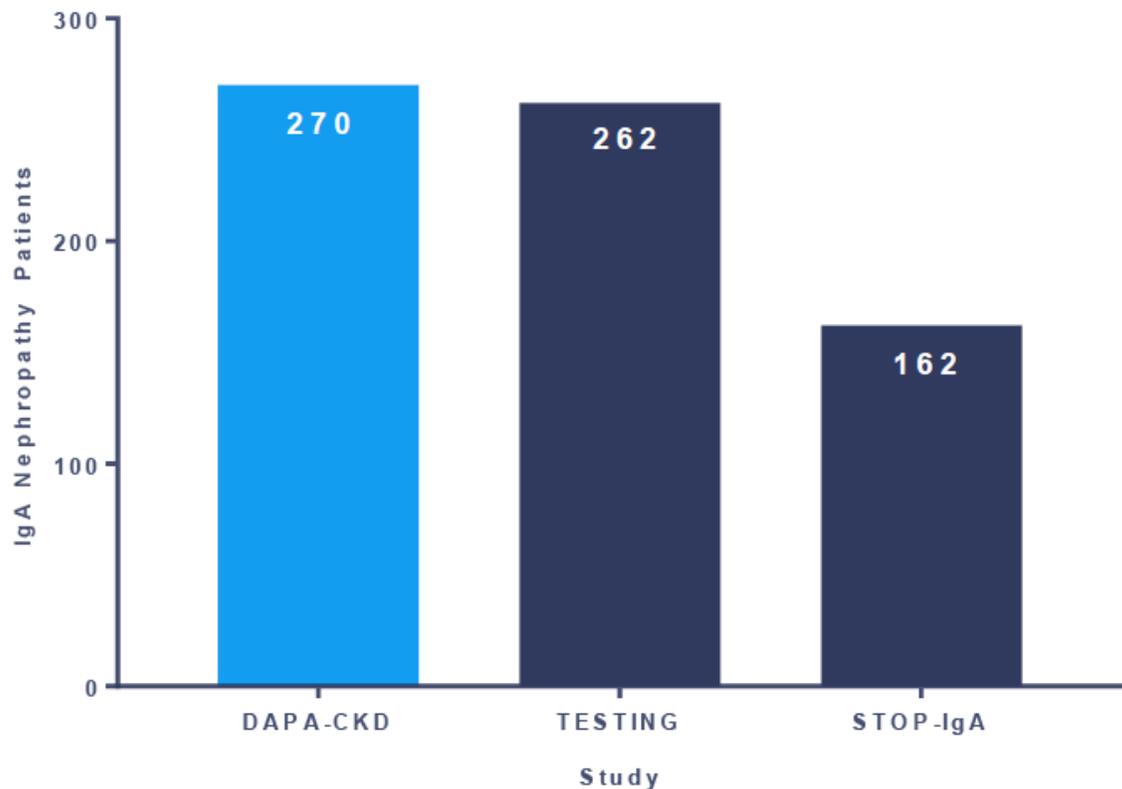
DAPA-CKD Primary and Secondary Outcomes by Underlying Cause of Kidney Disease



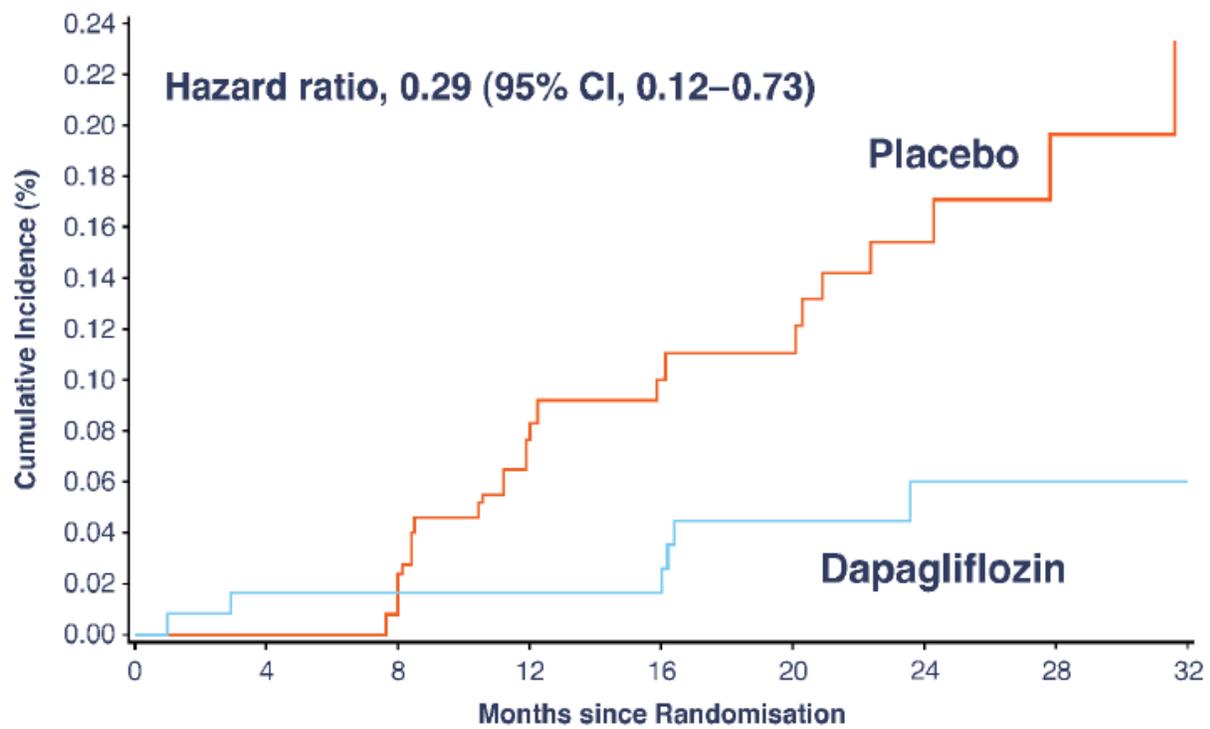
^aSustained $\geq 50\%$ eGFR decline, ESKD, renal or CV death; ^bSustained $\geq 50\%$ eGFR decline, ESKD, renal death; CKD = chronic kidney disease; CV=cardiovascular;

Further exploring the effect of dapagliflozin by causes of kidney disease in DAPA-CKD – IgA nephropathy

Number of participants with IgA nephropathy in clinical trials¹



Primary outcome in participants with IgA nephropathy



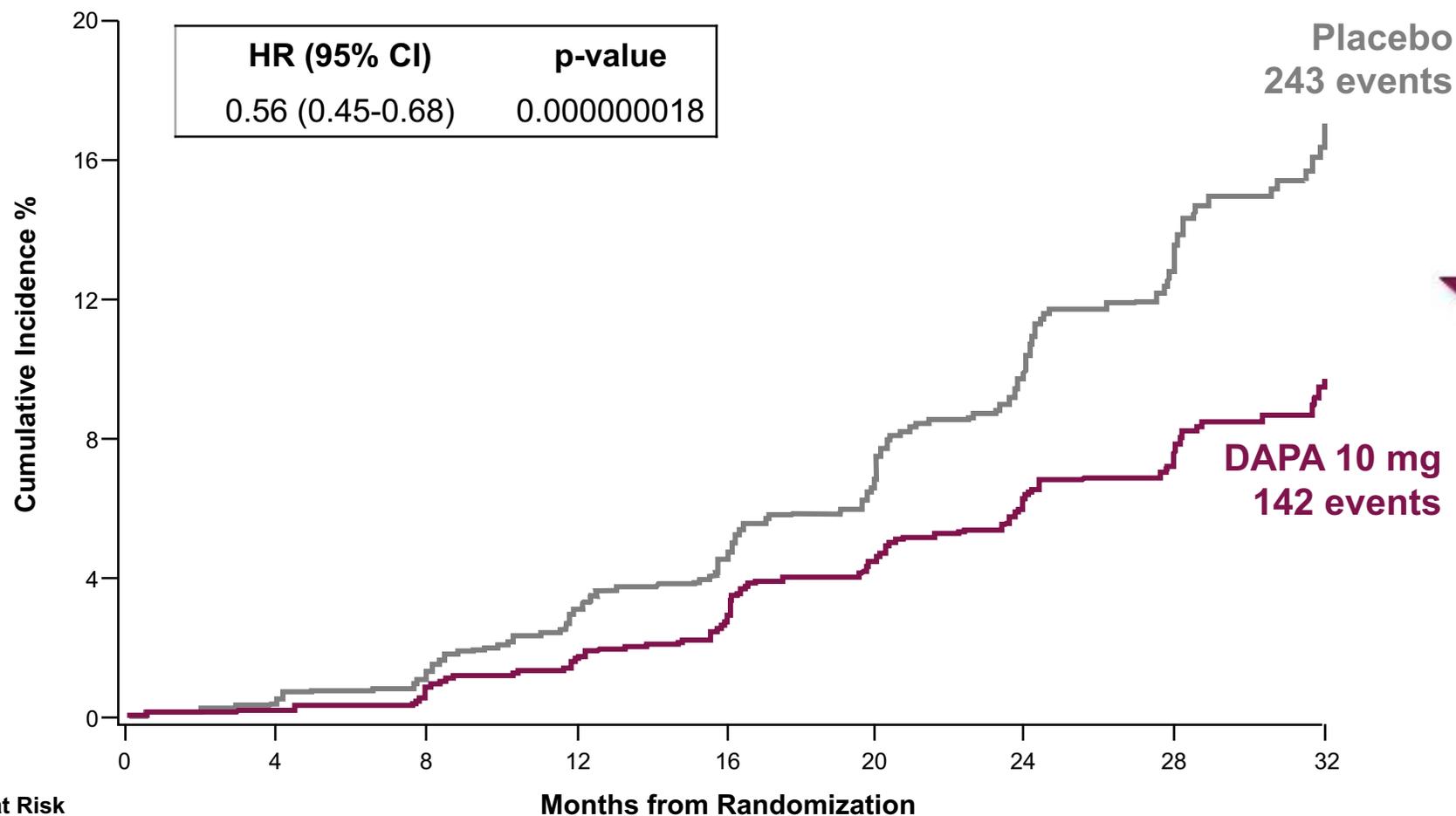
No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Dapagliflozin	137	107	106	105	104	98	61	43	17
Placebo	133	113	108	101	96	92	51	32	19

• ASN 2020



1. Wheeler DC. et.al. Nephrol Dial Transplant. 2020 DOI 10.1093/ndt/gfaa234.

Secondary Composite Outcome: Sustained $\geq 50\%$ eGFR Decline, ESKD, or Renal Death^a: (critère de RENAAL -16% et IDNT -20% et CREDENCE -30%)



N at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32
DAPA 10 mg	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309
Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270

^aESKD defined as the need for maintenance dialysis (peritoneal or hemodialysis) for at least 28 days and renal transplantation or sustained eGFR $< 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ for at least 28 days. Renal death was defined as death due to ESKD when dialysis treatment was deliberately withheld for any reason.²DAPA = dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction. 1. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020. 2. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274–282.

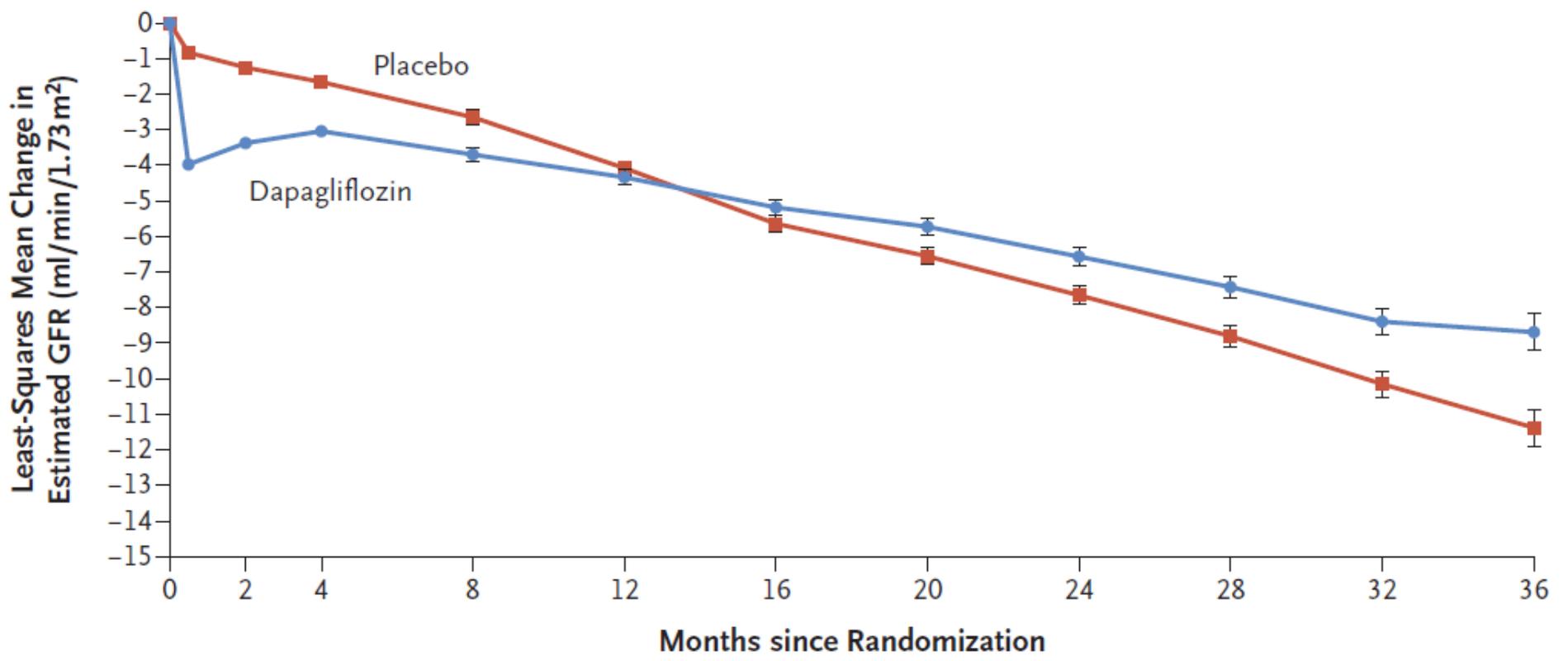
Table 2. Primary and Secondary Outcomes and Adverse Events of Special Interest.*

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
Primary outcome						
Primary composite outcome	197/2152 (9.2)	4.6	312/2152 (14.5)	7.5	→ 0.61 (0.51–0.72)	<0.001
Decline in estimated GFR of ≥50%	112/2152 (5.2)	2.6	201/2152 (9.3)	4.8	0.53 (0.42–0.67)	NA
End-stage kidney disease	109/2152 (5.1)	2.5	161/2152 (7.5)	3.8	0.64 (0.50–0.82)	NA
Estimated GFR of <15 ml/min/1.73 m ²	84/2152 (3.9)	1.9	120/2152 (5.6)	2.8	0.67 (0.51–0.88)	NA
Long-term dialysis†	68/2152 (3.2)	1.5	99/2152 (4.6)	2.2	0.66 (0.48–0.90)	NA
Kidney transplantation†	3/2152 (0.1)	0.1	8/2152 (0.4)	0.2	—	NA
Death from renal causes	2/2152 (<0.1)	0.0	6/2152 (0.3)	0.1	—	NA
Death from cardiovascular causes	65/2152 (3.0)	1.4	80/2152 (3.7)	1.7	→ 0.81 (0.58–1.12)	NA
Secondary outcomes						
Composite of decline in estimated GFR of ≥50%, end-stage kidney disease, or death from renal causes	142/2152 (6.6)	3.3	243/2152 (11.3)	5.8	→ 0.56 (0.45–0.68)	<0.001
Composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	100/2152 (4.6)	2.2	138/2152 (6.4)	3.0	→ 0.71 (0.55–0.92)	0.009
Death from any cause	101/2152 (4.7)	2.2	146/2152 (6.8)	3.1	→ 0.69 (0.53–0.88)	0.004
Safety outcomes‡						
Discontinuation of regimen due to adverse event	118/2149 (5.5)	—	123/2149 (5.7)	—	—	0.79
Any serious adverse event	633/2149 (29.5)	—	729/2149 (33.9)	—	→	0.002
Adverse events of interest						
Amputation§	35/2149 (1.6)	—	39/2149 (1.8)	—	—	0.73
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	0/2149	—	2/2149 (<0.1)	—	—	0.50
Fracture¶	85/2149 (4.0)	—	69/2149 (3.2)	—	—	0.22
Renal-related adverse event¶	155/2149 (7.2)	—	188/2149 (8.7)	—	—	0.07
Major hypoglycemia	14/2149 (0.7)	—	28/2149 (1.3)	—	—	0.04
Volume depletion¶	127/2149 (5.9)	—	90/2149 (4.2)	—	→	0.01

Résultats relatifs à l'innocuité

Résultats relatifs à l'innocuité ^a , n (%)	Dapagliflozine à 10 mg (n = 2149)	Placebo (n = 2149)
Abandon du médicament à l'étude	274 (12,8)	309 (14,4)
Abandon motivé par une manifestation indésirable	118 (5,5)	123 (5,7)
Toutes manifestations indésirables graves	633 (29,5)	729 (33,9) • P < 0,002
Manifestations indésirables présentant un intérêt particulier		
Amputation ^b	35 (1,6)	39 (1,8)
Tous les cas d'acidocétose diabétique ayant un lien certain ou probable avec le traitement	0	2 (0,1)
Fracture ^c	85 (4,0)	69 (3,2)
Manifestations indésirables de nature rénale ^c	155 (7,2)	188 (8,7)
Épisodes d'hypoglycémie grave ^d	14 (0,7)	28 (1,3)
Déplétion volémique ^c	127 (5,9)	90 (4,2)
Cas graves de déplétion volémique	22 (1,0)	18 (0,8)

^a Résultats relatifs à l'innocuité rapportés pendant que les participants étaient sous traitement ou non. ^b Amputations chirurgicales ou non chirurgicales (spontanées), à l'exception des amputations d'origine traumatique. ^c D'après une liste prédéfinie de termes privilégiés. ^d Manifestations indésirables répondant aux critères suivants confirmées par l'investigateur : i) symptômes ou comportement évoquant une altération grave de la conscience; ii) besoin de l'aide d'une autre personne; iii) intervention pour traiter une hypoglycémie; iv) disparition rapide des symptômes aigus à la suite de l'intervention.



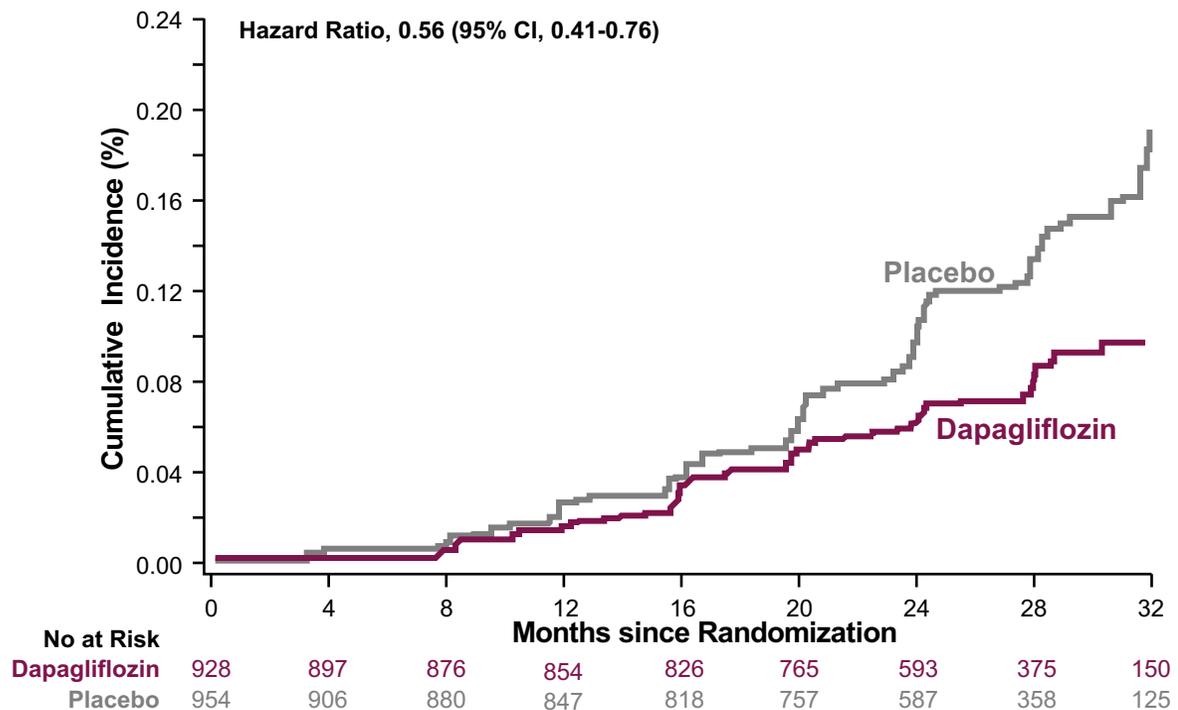
No. of Participants	
Placebo	2152 2029 1981 1866 1795 1753 1672 1443 935 447 157
Dapagliflozin	2152 2031 2001 1896 1832 1785 1705 1482 978 496 157

Figure 3. Change from Baseline in Estimated GFR.

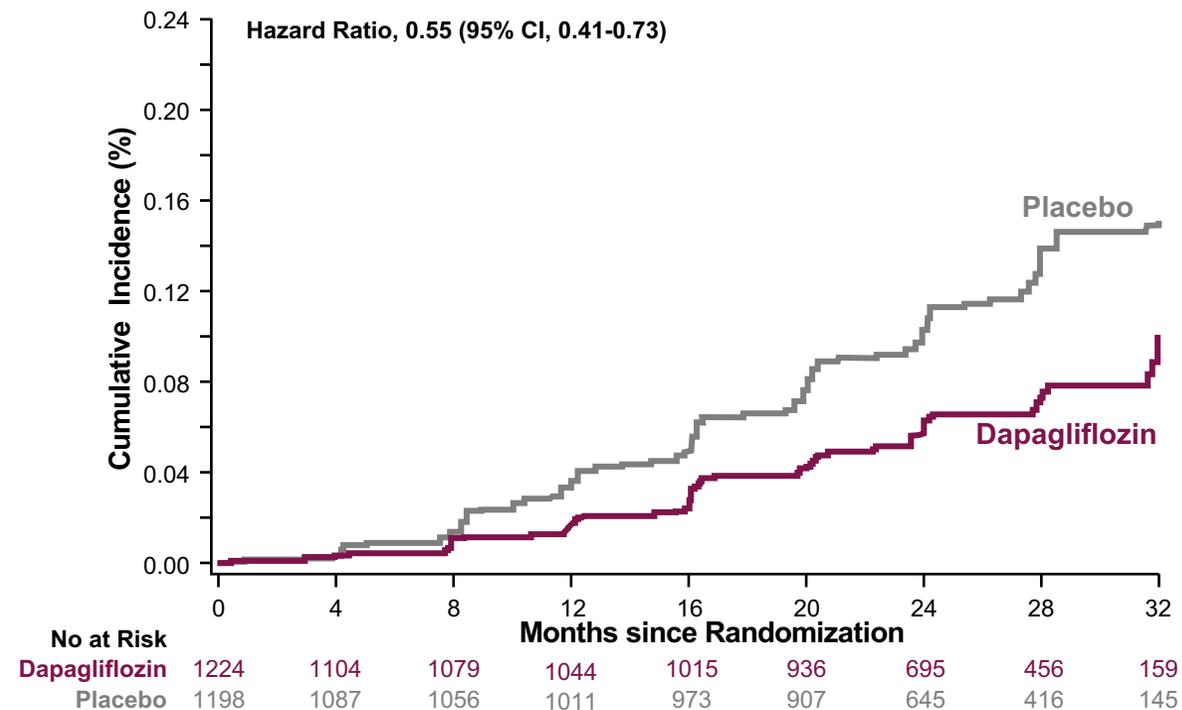
Shown is the least-squares mean change from baseline in the estimated GFR, calculated with the use of a repeated-measures analysis including terms for trial group, baseline measurement, visit, and interaction between visit and trial group. The I bars indicate standard errors. The mean estimated GFR at baseline was 43.2 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area in the dapagliflozin group and 43.0 ml per minute per 1.73 m² in the placebo group.

Renal Composite Outcome^a in Patients With and Without Diuretic Use at Baseline

With Diuretic Use



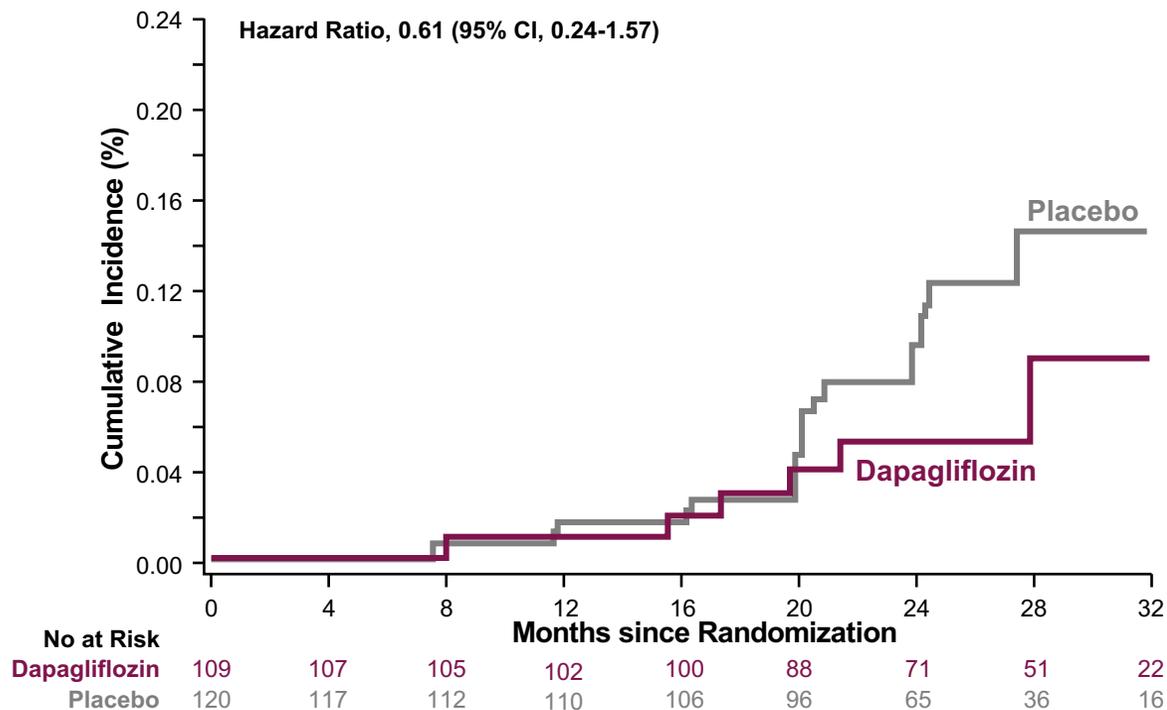
Without Diuretic Use



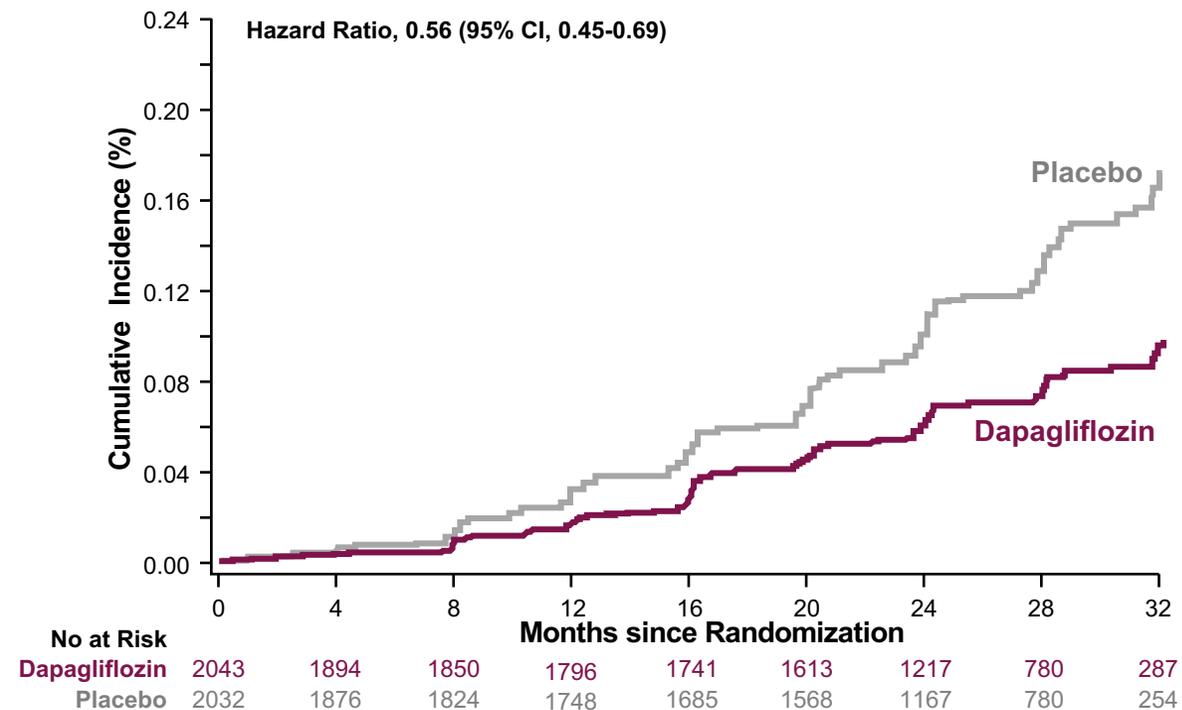
^aSustained $\geq 50\%$ eGFR decline, ESKD, renal death

Renal Composite Outcome^a in Patients With and Without MRA Use at Baseline

With MRA Use



Without MRA Use



^aSustained $\geq 50\%$ eGFR decline, ESKD, renal death.

MRA = mineralocorticoid receptor antagonist

Heerspink HL. Presented at: ASN – Kidney Week 2020; October 22 – October 25, 2020.

Safety by Diuretic Use at Baseline

Safety by Diuretic Use at Baseline

Safety outcomes, n (%)	With diuretic use		Without diuretic use	
	Dapagliflozin (n=927)	Placebo (n=953)	Dapagliflozin (n=1222)	Placebo (n=1196)
Discontinuation due to adverse event	6.0	6.0	5.1	5.5
Any serious adverse event ^a	33.4	38.2	23.2	25.9

Safety by MRA Use at Baseline

Safety outcomes, n (%)	With MRA use		Without MRA use	
	Dapagliflozin (n=109)	Placebo (n=120)	Dapagliflozin (n=2040)	Placebo (n=2029)
Discontinuation due to adverse event	3.7	5.0	5.6	5.8
Any serious adverse event ^a	39.4	42.5	27.0	30.7

^aIncludes death.

MRA = mineralocorticoid receptor antagonist.

Études positives en NDB (et non-DB): efficacité, innocuité, protection vasculaire, ratio risque/bénéfice: mieux avec iSGLT2

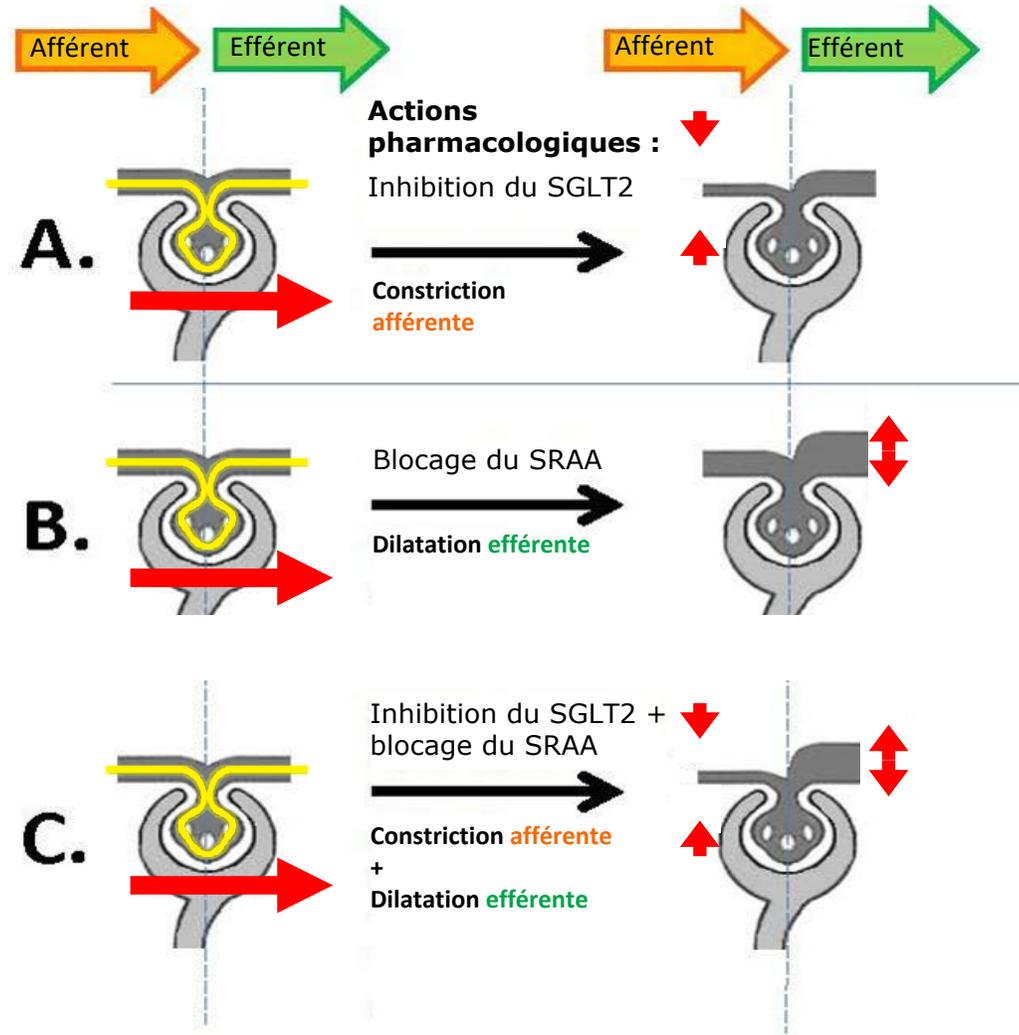
Études	N, durée	Produit	Réduction du risque rénal	Protection vasculaire	Risques	Mortalité totale	Non-diabétique
Renaal ¹	1 513 3,4 ans	Irbesartan	-16%	non	1,5% IRA	non	0%
IDNT ²	1 715 2,6 ans	Losartan	-20%	non	2% hyperK	non	0%
Credence ³	4 401 2.6 ans	Canagliflozine	-34%	oui	Moins que placebo	-17% ns	0%
DAPA-CKD ⁴	4 304 2,4 ans	Dapagliflozine	-44%	oui	Moins que placebo	-31%	32%
SONAR ⁵	2648 2.2 ans	Atrasentan	-35%	non	Surcharge et anémie	non	0%
FIDELIO ⁶	5674 2,6 ans	Finerenone	-18%	oui	HyperK 16%, dont 1,6% Sévère	non	0%

1. NEJM2001,345,861. 2. NEJM2001,345,851. 3. NEJM2019,380,2295. 4. NEJM2020,383,1436. 5. Lancet2019,11,393,1937. 6. NEJM 23octobre,DOI: 10.1056/NEJMoa2025845

Études de protection rénale avec iSGLT2

Études	CREDESCENCE	DAPA-CKD	EMPA-KIDNEY
Molécule	Canagliflozine	Dapagliflozine	Empagliflozine
Date de fin	Publié le 14 avril 2019	Publié le 24 septembre 2020	Fin: Juin 2022 Publication: automne 2022
N	4401	4000	5000
DFG (ml/min)	30-90	25-75	→ 20-90
Albuminurie	RAC urinaire de 300 à 5 000 mg/g (de 33,9 à 565 mg/mmol)	RAC urinaire de 200 à 5 000 mg/g (de 22 à 565 mg/mmol)	RAC urinaire > 200 mg/g (> 22 mg/mmol)
Diabète / non-DB	100% DB	DB et NON-DB	DB et NON-DB
Outcome primaire	Rénal	Rénal	Rénal
Outcomes secondaires	CV	CV	CV

Action de different agents



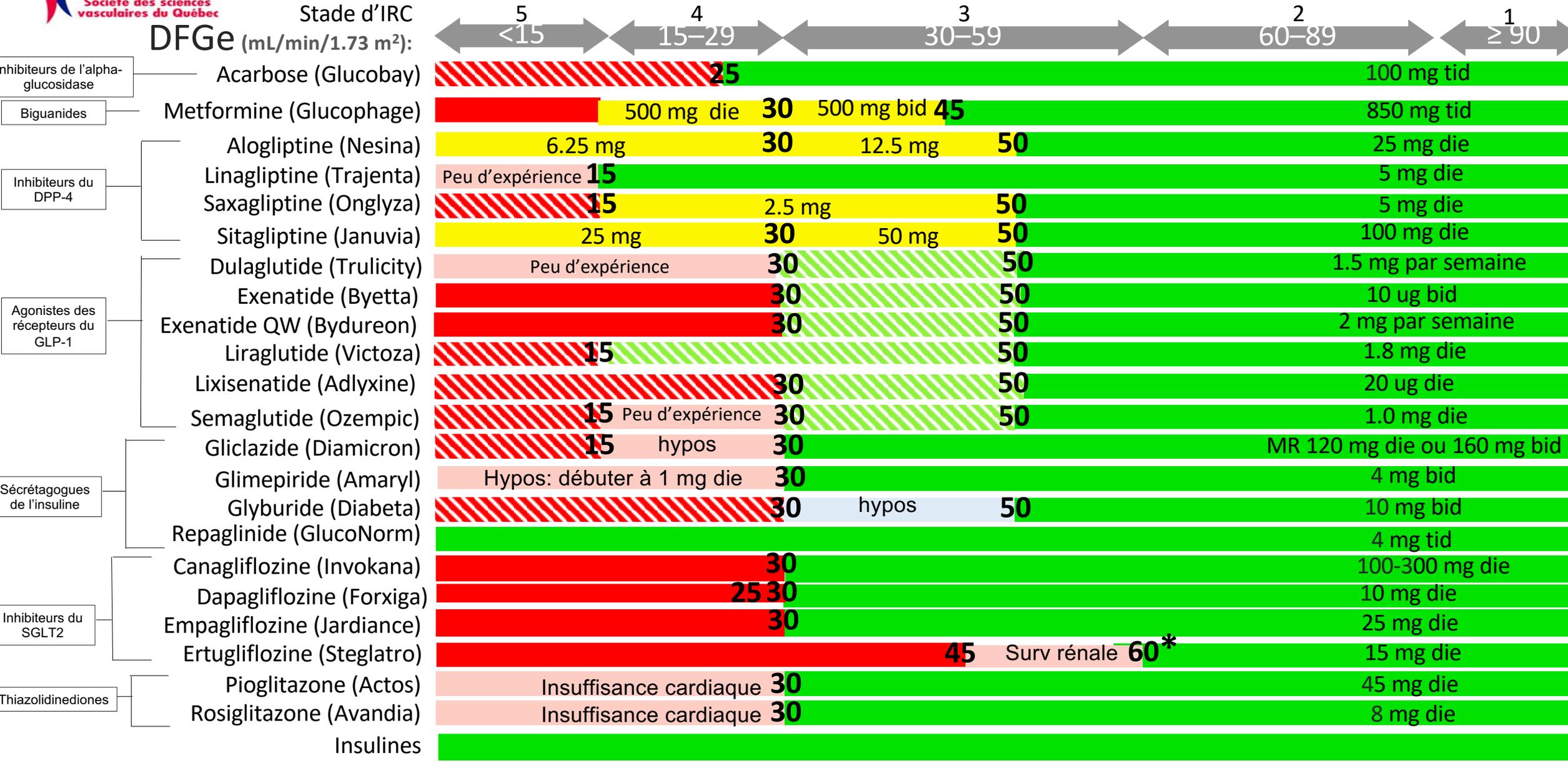
Mécanismes potentiels par lesquels les iSGLT2 protègent les reins et le cœur

- Renversement de l'hyperfiltration
- Baisse de la TA
- Atteinte de l'euvolémie
- Baisse de la microalbuminurie et de la protéinurie
- Baisse de l'acide urique
- Baisse du poids
- Baisse de la glycémie
- Diminution de l'inflammation et de la fibrose
- Effets directs: SGLT2 cardiaque, ...
- Augmentation de l'hématocrite et de l'oxygénation
- ...

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	CRENDENCE (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				

Ajustement des agents antihyperglycémiant et fonction rénale



■ 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

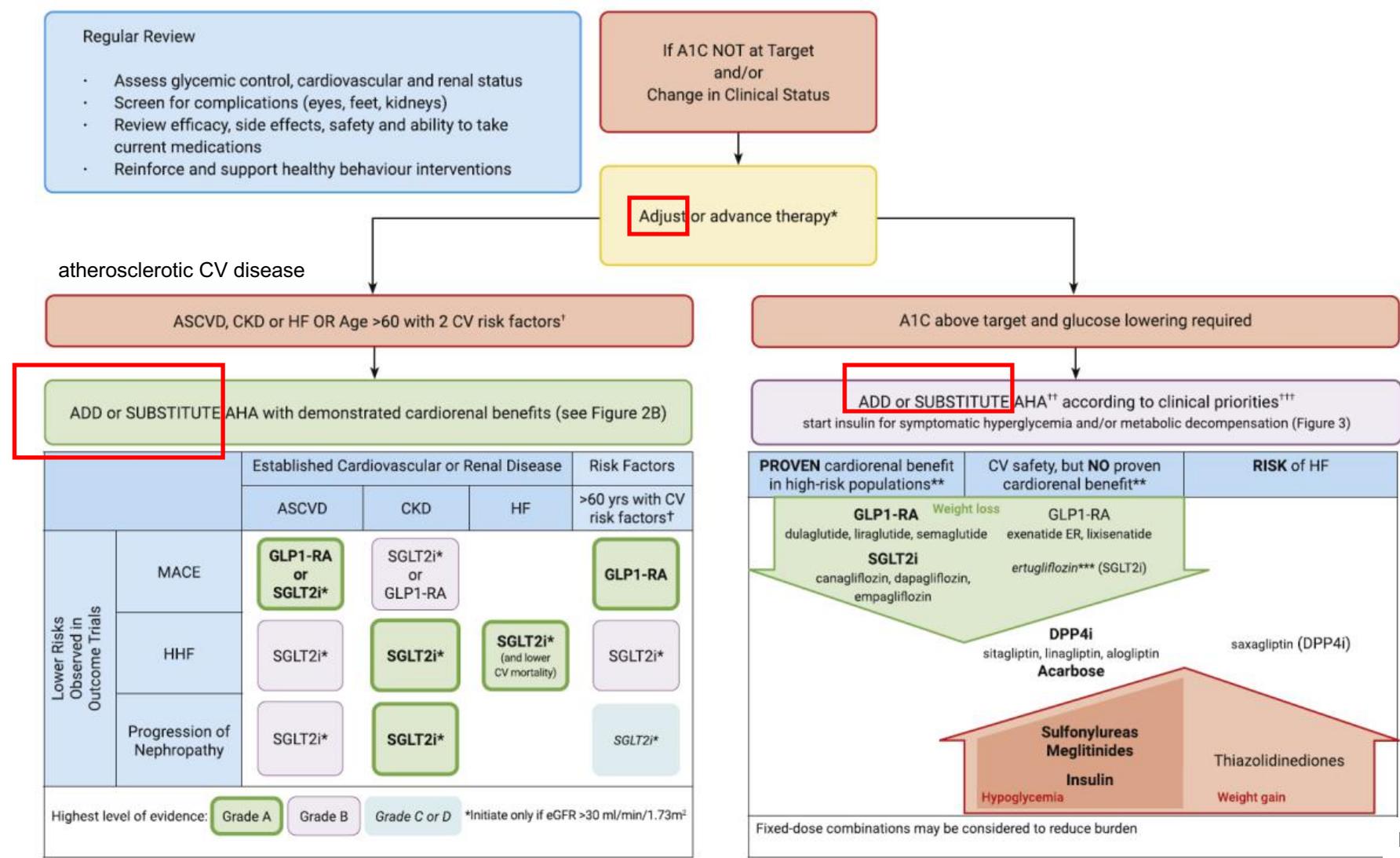
Couverture des anti-hyperglycémiant par la RAMQ

Classe	Médicament	\$/jour à dose max	MONO si SU et MET NT ou CI	+ MET si SU CI,NT ou INEFF	+ SU Si Met CI, NT ou INEFF	Si MCV + A1c>7	+ MET si DPP4i INEFF, NT ou CI et IMC > 30 et A1c haute	Si autre SU NT ou INEFF
Biguanides	Metformine (Glucophage)	0.18						
Inhibiteurs de l'α-glucosidase	Acarbose (Glucobay)	1.03						
Inhibiteurs du DPP-4	Alogliptine (Nesina)	2.10	EN167	EN148 (EN150 Kazano)	EN149			
	Linagliptine (Trajenta)	2.25	EN167	EN148 (EN150 Jentaduetto)				
	Saxagliptine (Onglyza)	2.30		EN148 (EN150 Komboglyze)	EN149			
	Sitagliptine (Januvia)	2.62	EN167	EN148 (EN150 Janumet et XR)				
Inhibiteurs du SGLT2	Canagliflozine (Invokana)	2.62	EN167	EN148	EN149			
	Dapagliflozine (Forxiga)	2.45		EN148 (EN150 Xigduo)	EN149			
	Empagliflozine (Jardiance)	2.62	EN167	EN148 (EN219 Synjardy)		EN179		
Agonistes des GLP-1R	Liraglutide (Victoza)	6.85					Form	
	Exenatide (Byetta)	2.49						
	Exenatide QW (Bydureon)	6.85						
	Dulaglutide (Trulicity)	6.85					Form	
	Semaglutide (Ozempic)	6.85						
Thiazolidiné-diones	Pioglitazone (Actos)	1.05	EN121	EN118	EN119	EN117		
	Rosiglitazone (Avandia)	2.87	EN121	EN118 (EN81 Avandamet)	EN119	EN117		
Sécrétagogues de l'insuline	Gliclazide (Diamicron)	0.50						
	Glimepiride (Amaryl)	0.77						EN23
	Glyburide (Diabeta)	0.23						
	Repaglinide (GlucoNorm)	0.84						

Possibilité de patients d'exception Pour DB et Non-DB

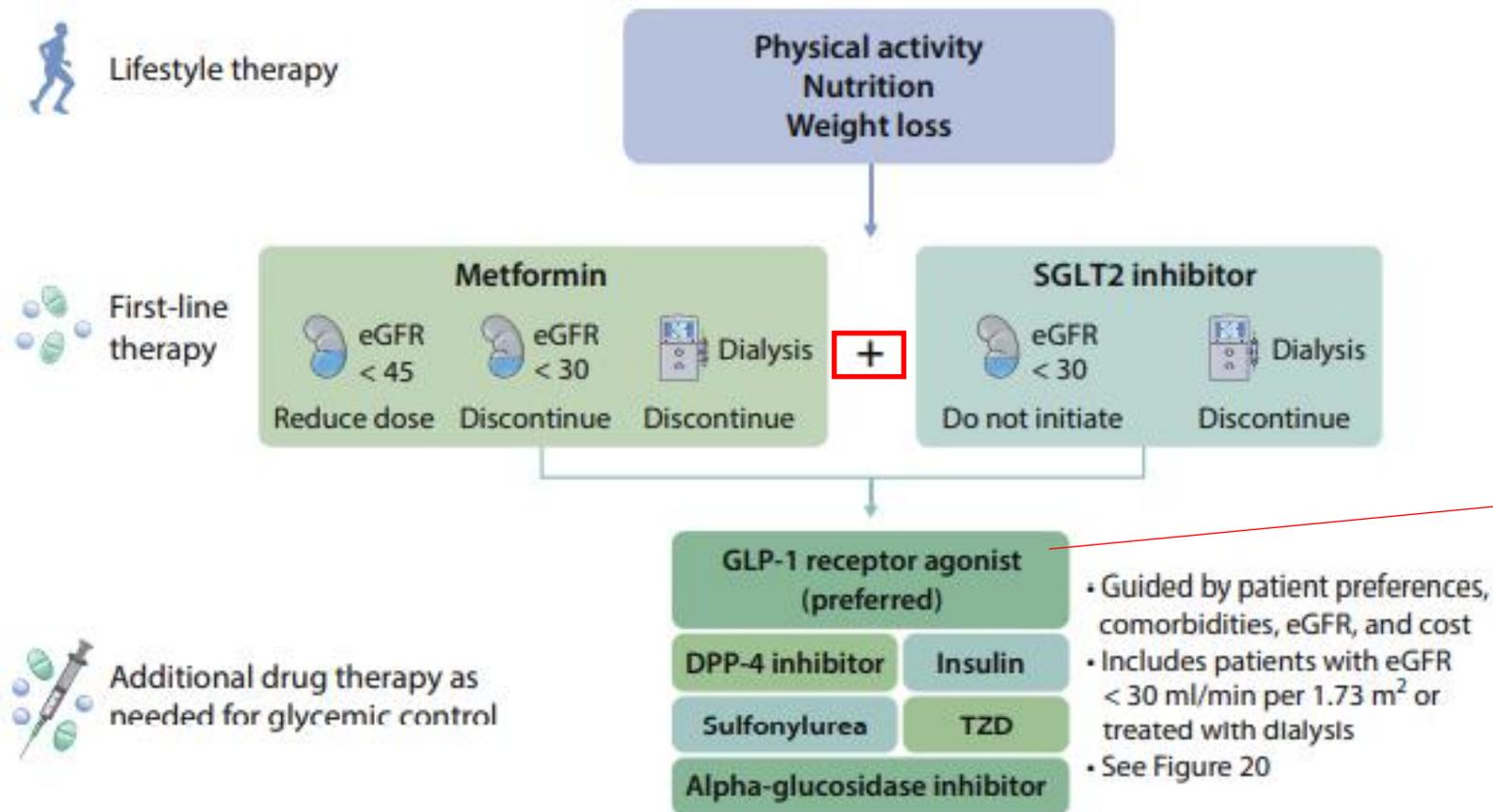
Vert = sur la liste générale: aucun code ou formulaire requis Orange = Médicament d'exception: code ou formulaire requis
 NT=Non-toléré INEFF=Inefficace CI=Contre-indiqué SU=Sulfonylurée MET=Metformine Mono=Monothérapie Form=Formulaire de médicament d'exception requis
 JF Yale Avril 2019

Diabetes Canada Guideline Update: 1er octobre 2020



- Substituer surtout: iDPP4, sulfo, TZD, insuline, etc. pour faire place aux iSGLT2 et aGLP1

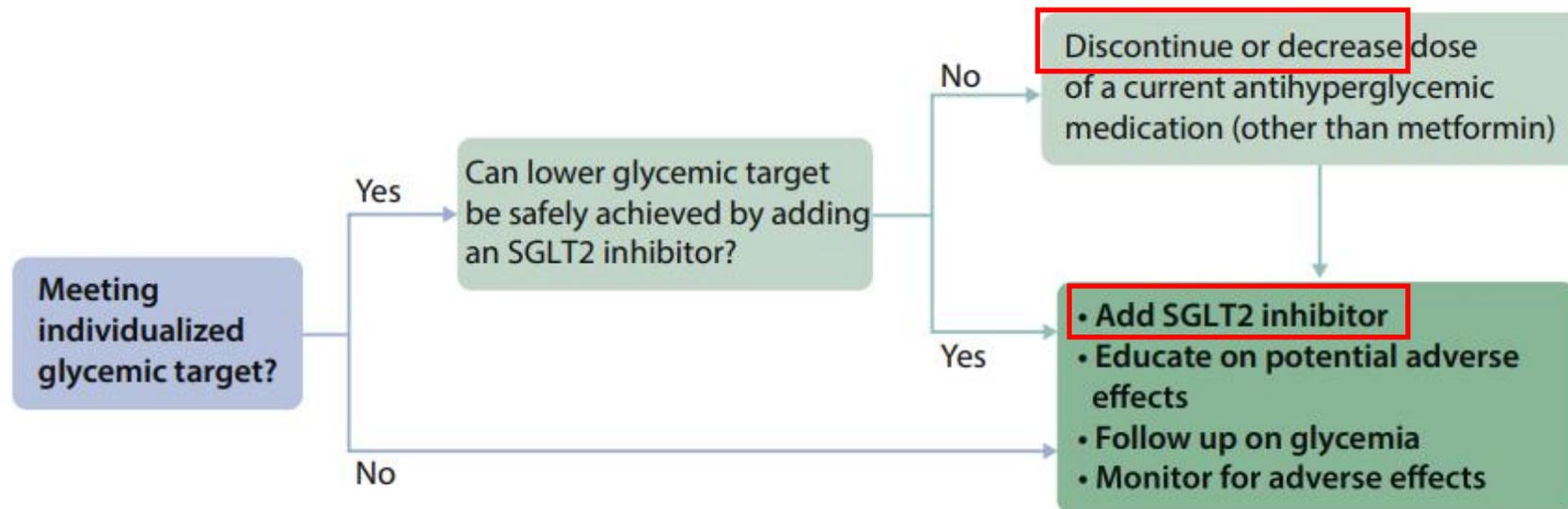
Practice Point 4.1: Glycemic management for patients with T2D and CKD should include lifestyle therapy, first-line treatment with metformin **and** a sodium–glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i), and additional drug therapy as needed for glycemic control (Figure 18).



Protection CV
Mais aussi
Protection
Rénale
autour de 20%

Recommendation 4.2.1: We recommend treating patients with T2D, CKD, and an eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m² with an SGLT2i (1A).

Practice Point 4.2.1: An SGLT2i can be added to other antihyperglycemic medications for patients whose glycemic targets are not currently met or who are meeting glycemic targets but can safely attain a lower target (Figure 24).



Conclusions

- 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 (sans NDB), secondaire: **tous les stades de NDB** (de l'ordre de 30-47%)
- Les iSGLT2 semblent 'mieux' que les IECA ou ARA pour la protection rénale en NDB:
 - Efficacité: 2 x mieux (-34-44% 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 l'atteinte rénale, de leur effet sur l'HBA1C et du statut diabétique
- On peut maintenant donner les iSGLT2 spécifiquement pour la protection rénale (et CV) à partir de 30 cc/min de DFG.
- Il est recommandé faire des efforts pour **cesser ou substituer** d'autres médicaments pour faire place aux iSGLT2
- À partir de 25cc/min et sans diabète: oui on peut le faire selon la science actuelle

Protection rénale et iSGLT2: maintenant

- **Prévention de la NDB**

- EMPAREG, CANVAS, DECLARE

- **Traitement de la NDB**

- Stade précoce: EMPAREG, CANVAS, DECLARE
- Stade avancé: CREDENCE, DAPA-CKD

- **Traitement de la néphropathie non-DB**

- DAPA-CKD

- **Utilisation iSGLT2 jusqu'à 25ml/min de DFG**

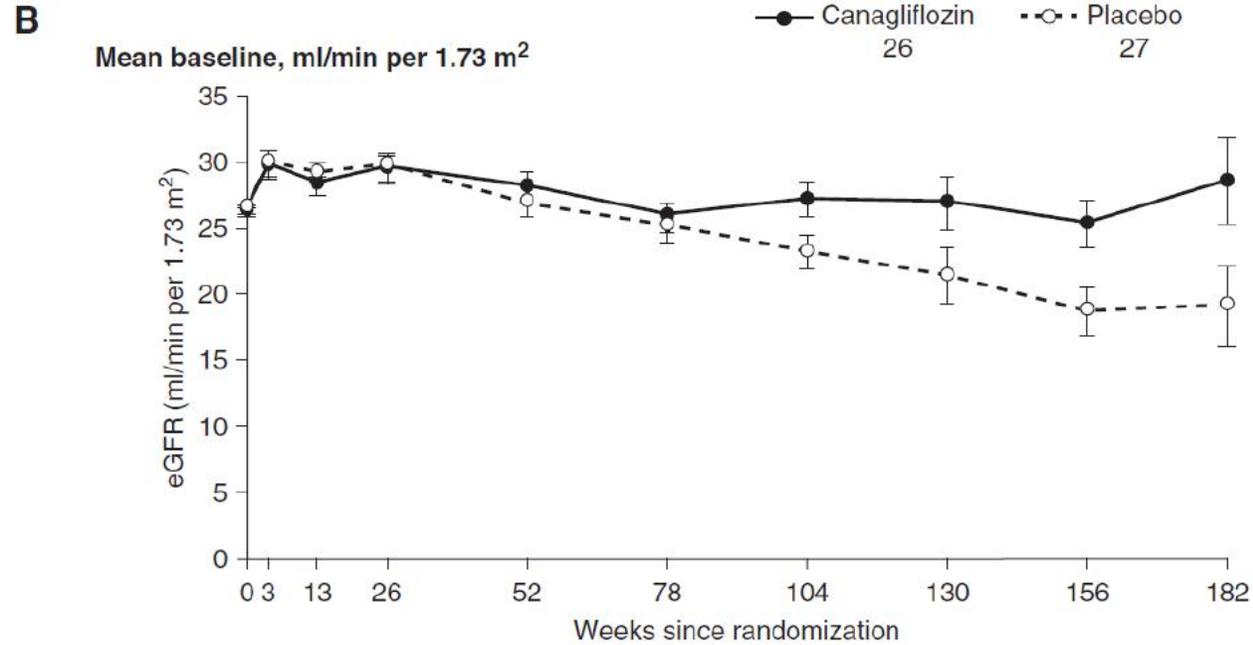
- DAPA-CKD

- **Questions en suspend:**

- Utilisation des iSGLT2 chez les < 25 ml/min? (EMPA-Kidney)
- Utilisation de iSGLT2 chez les non-DB en prévention de la néphropathie? Peu importe la protéinurie chez les non-DB?

Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m²

Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial



Canagliflozin, n	82	82	77	78	71	57	50	36	22	7
Placebo, n	89	88	85	81	76	65	59	33	21	8

Conclusions This *post hoc* analysis suggests canagliflozin slowed progression of kidney disease, without increasing AKI, even in participants with eGFR <30 ml/min per 1.73 m².

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%

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%

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

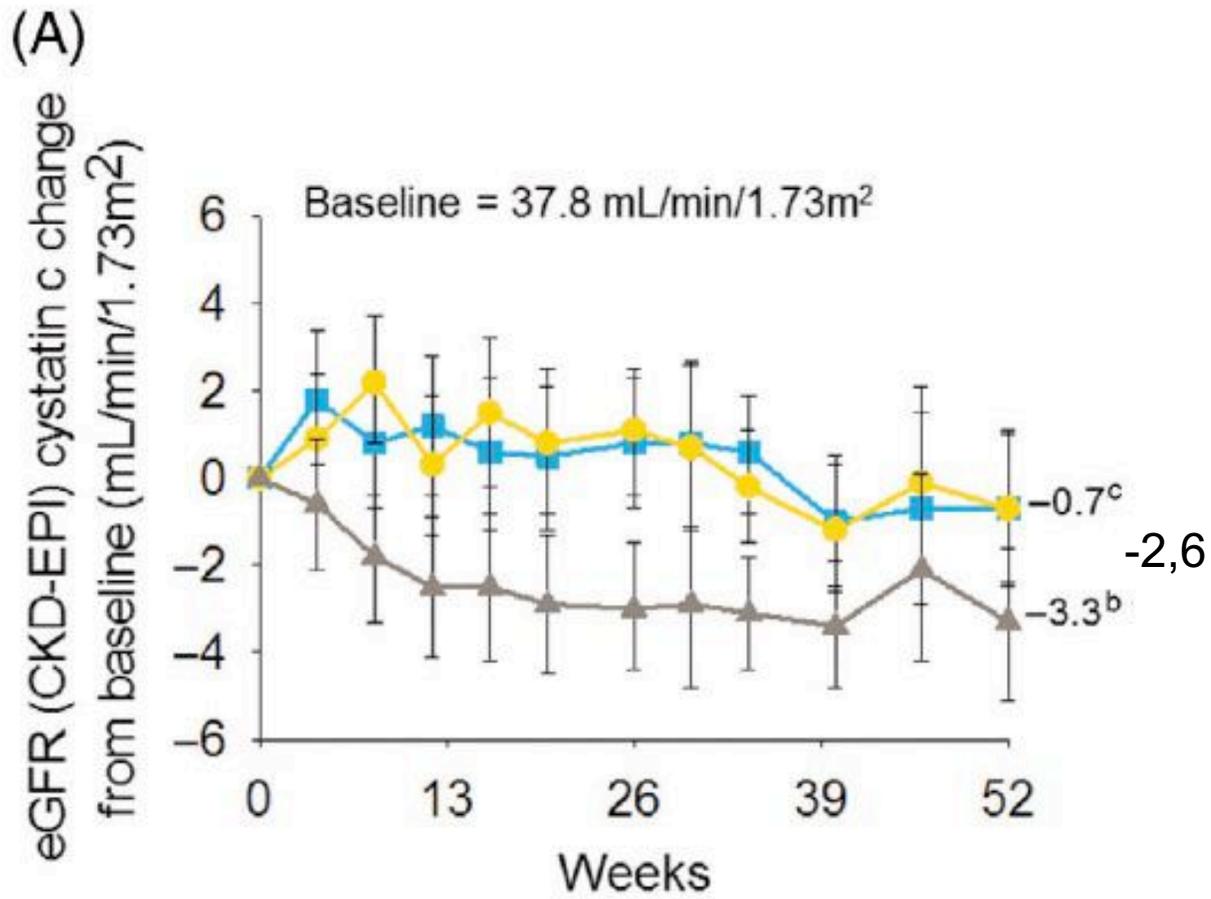
Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial

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

-577 patients sur 1 an

-Inclusions: IRC stade 3-4, HBA1C 7,5-10,5%, sous IECA ou ARA (pas de mention d'albuminurie)

-Intervention: Dulaglutide 1.5 mg ou 0.75 mg 1x/semaine vs placebo



ÉTUDE DE CAS : Mme BT– Femme de 57 ans

Question 1: Comment optimiser sa protection rénale?

Antécédents médicaux	Médicaments	Examens	Épreuves de laboratoire
<ul style="list-style-type: none"> Diabète de type 2 depuis 15 ans <ul style="list-style-type: none"> Néphropathie, Rétinopathie et neuropathie Hypertension Goutte – 2 crises par année malgré le traitement actuel Dyslipidémie IMC 28 	<ul style="list-style-type: none"> Périndopril à 8 mg/indapamide à 2,5 mg par jour Amlodipine à 5 mg par jour Metformine/sitagliptine à libération prolongée à 850/50 mg par jour Lantus à 5 U administré par voie sous-cutanée au coucher Atorvastatine à 20 mg administrée par voie orale au coucher Allopurinol à 300 mg 1 f.p.j. Colchicine au besoin en cas de crise de goutte Gabapentine à 300 mg administrée par voie orale 1 f.p.j. 	<ul style="list-style-type: none"> TA : 137/78 mmHg Œdème périphérique léger 	<ul style="list-style-type: none"> Taux d'HbA_{1C} : 7,1 % DFG : <ul style="list-style-type: none"> 46 il y a 2 ans 41 l'an dernier 33 (taux de créatinine : 216) maintenant RAC : 58 mg/mmol Taux de C-LDL : 1,94 mmol/L Taux d'urate : 524 µmol/L

ÉTUDE DE CAS : Mme BT– Femme de 57 ans

Question 2: Comment pouvons-nous réduire davantage son risque d'événements CV et le risque de décès auxquels la patiente est exposée?

Antécédents médicaux	Médicaments	Examens	Épreuves de laboratoire
<ul style="list-style-type: none">• Diabète de type 2 depuis 15 ans<ul style="list-style-type: none">• Néphropathie, Rétinopathie et neuropathie• Hypertension• Goutte – 2 crises par année malgré le traitement actuel• Dyslipidémie• IMC 28	<ul style="list-style-type: none">• Périndopril à 8 mg/indapamide à 2,5 mg par jour• Amlodipine à 5 mg par jour• Metformine/sitagliptine à libération prolongée à 850/50 mg par jour• Lantus à 5 U administré par voie sous-cutanée au coucher• Atorvastatine à 20 mg administrée par voie orale au coucher• Allopurinol à 300 mg 1 f.p.j.• Colchicine au besoin en cas de crise de goutte• Gabapentine à 300 mg administrée par voie orale 1 f.p.j.	<ul style="list-style-type: none">• TA : 137/78 mmHg• Œdème périphérique léger	<ul style="list-style-type: none">• Taux d'HbA_{1C} : 7,1 %• DFG :<ul style="list-style-type: none">• 46 il y a 2 ans• 41 l'an dernier• 33 (taux de créatinine : 216) maintenant• RAC : 58 mg/mmol• Taux de C-LDL : 1,94 mmol/L• Taux d'urate : 524 µmol/L

ÉTUDE DE CAS : Mme BT– Femme de 57 ans

Après l’amorce de l’inhibiteur du SGLT2 son DFG a chuté à
28 mL/min/1,73 m²

Question 3.1: Tirera-t-elle les mêmes bienfaits CV et rénaux de son traitement?

Question 3.2: Est-ce que son traitement est encore sûr du point de vue rénal?

Antécédents médicaux	Médicaments	Examens	Épreuves de laboratoire
<ul style="list-style-type: none">• Diabète de type 2 depuis 15 ans<ul style="list-style-type: none">• Néphropathie, Rétinopathie et neuropathie• Hypertension• Goutte – 2 crises par année malgré le traitement actuel• Dyslipidémie• IMC 28	<ul style="list-style-type: none">• Périndopril à 8 mg/indapamide à 2,5 mg par jour• Amlodipine à 5 mg par jour• Metformine/sitagliptine à libération prolongée à 850/50 mg par jour• Lantus à 5 U administré par voie sous-cutanée au coucher• Atorvastatine à 20 mg administrée par voie orale au coucher• Allopurinol à 300 mg 1 f.p.j.• Colchicine au besoin en cas de crise de goutte• Gabapentine à 300 mg administrée par voie orale 1 f.p.j.	<ul style="list-style-type: none">• TA : 137/78 mmHg• Œdème périphérique léger	<ul style="list-style-type: none">• Taux d’HbA_{1C} : 7,1 %• DFG :<ul style="list-style-type: none">• 46 il y a 2 ans• 41 l’an dernier• 33 (taux de créatinine : 216) maintenant• RAC : 58 mg/mmol• Taux de C-LDL : 1,94 mmol/L• Taux d’urate : 524 µmol/L

Merci pour votre attention!

Questions?