

iSGLT2

Pour MRC ou cardiaque avec MRC



Vincent Esnault

**Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU de Nice
Centre de Référence Maladies Rares Syndrome Néphrotique
Excellence Center of the European Society of Hypertension**

Vincent Esnault – Liens d'intérêt

AMGEN

Astra-Zeneka

Astellas

Baxter

Bayer

B Braun

Bellco

BMS-Pfizer

Boehringer-Ingelheim

Fresenius

Genzyme

Hemotech

Lilly

MSD

Mundipharma - Janssen

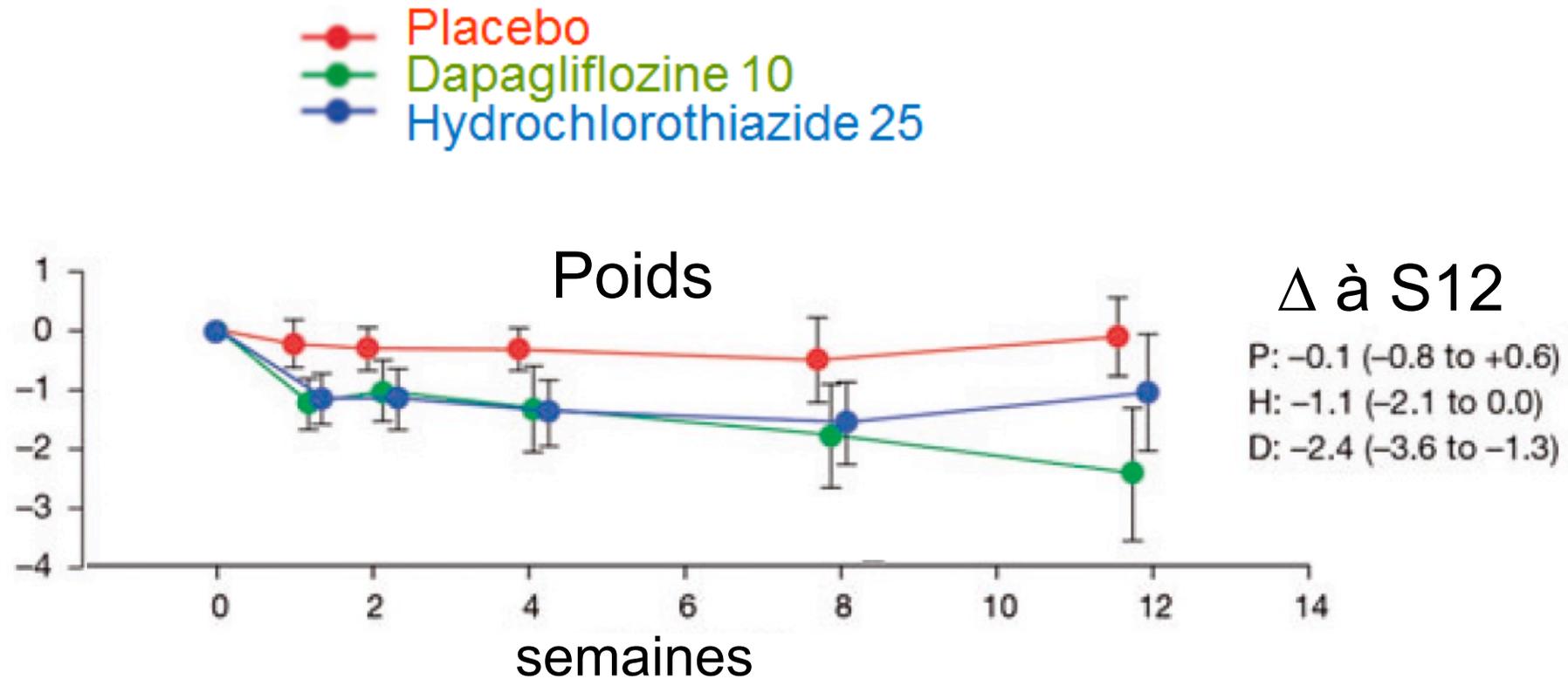
Novartis

Otsuka

Roche

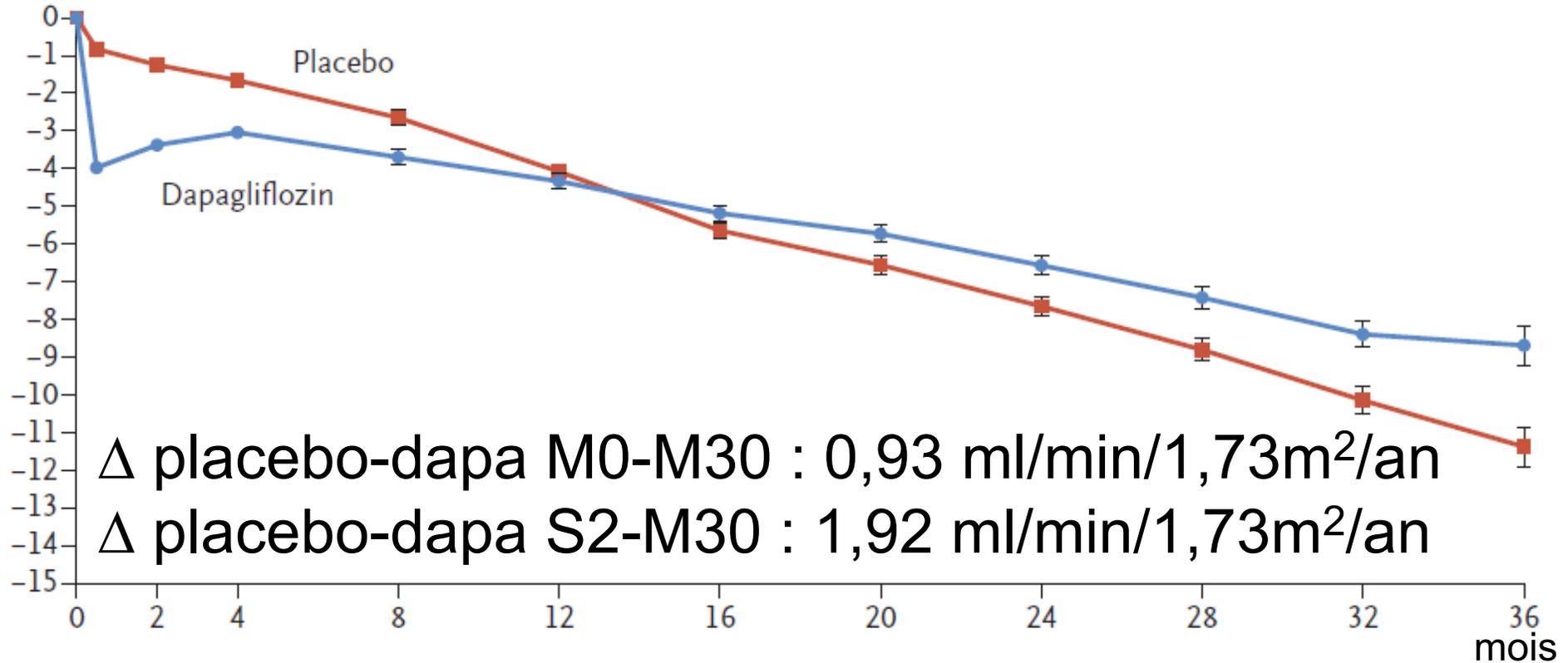
Shire

iSGLT2 : baisse de poids



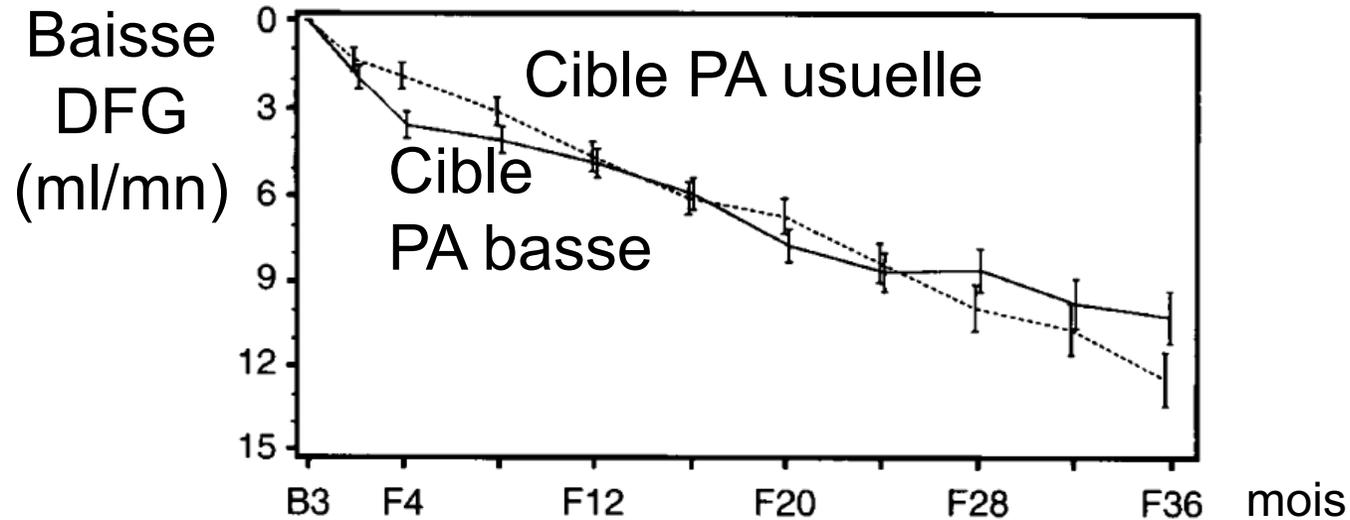
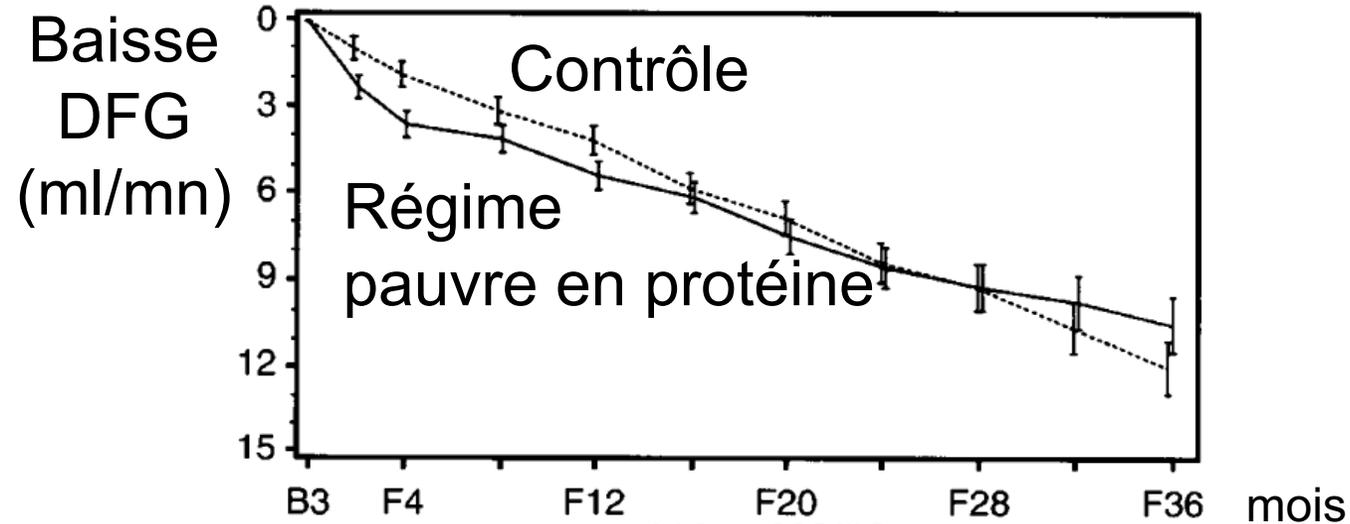
Dapagliflozine ralentit la perte de DFGe

Δ DFGe (ml/min/1,73m²)



MDRD

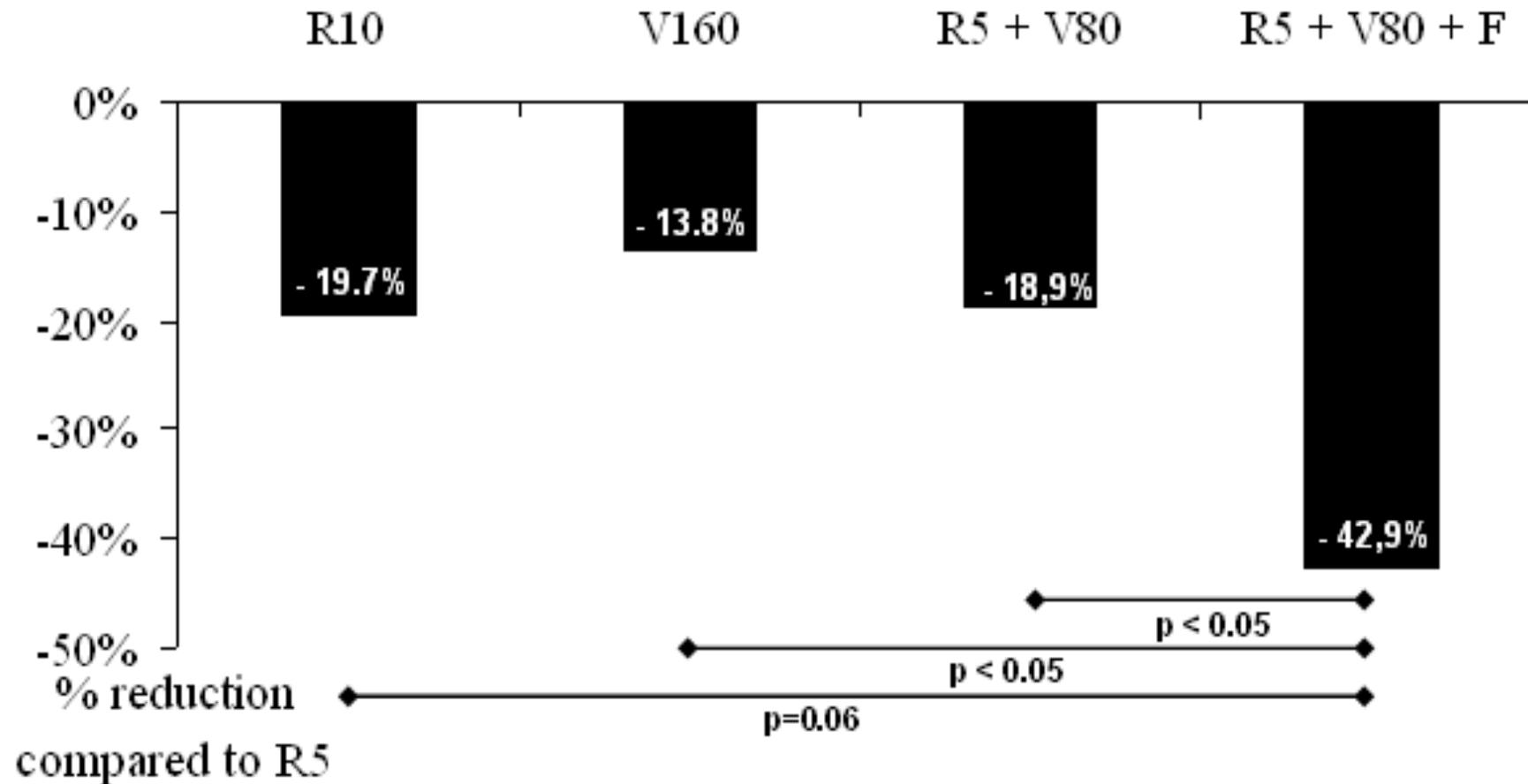
Restriction protéique et/ou PA basse



Klahr. MDRD. NEJM 1994,330,877-84

Synergie IEC +ARA2 + diurétique

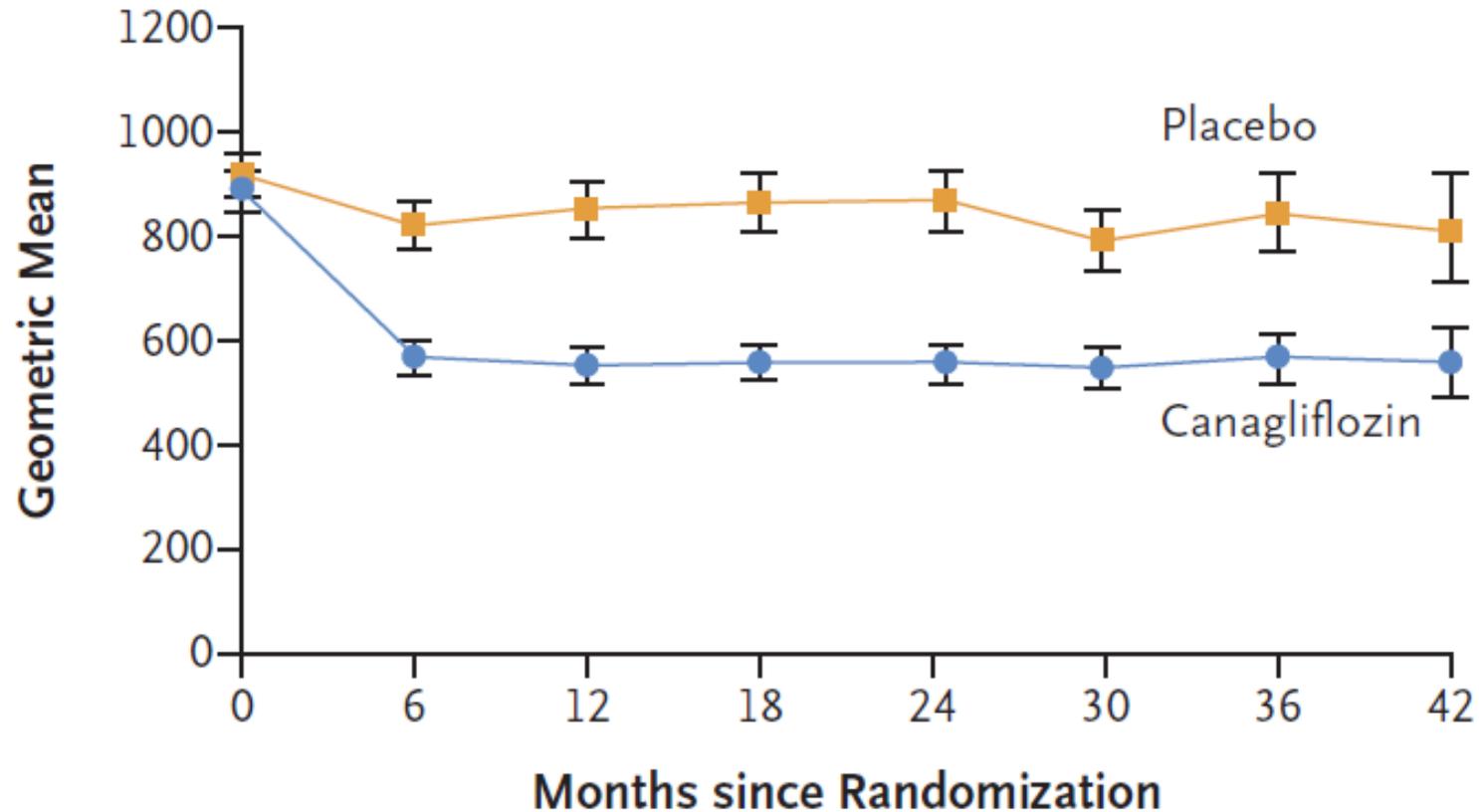
Rapport protéinurie/créatininurie



Canagliflozine baisse la protéinurie

Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio

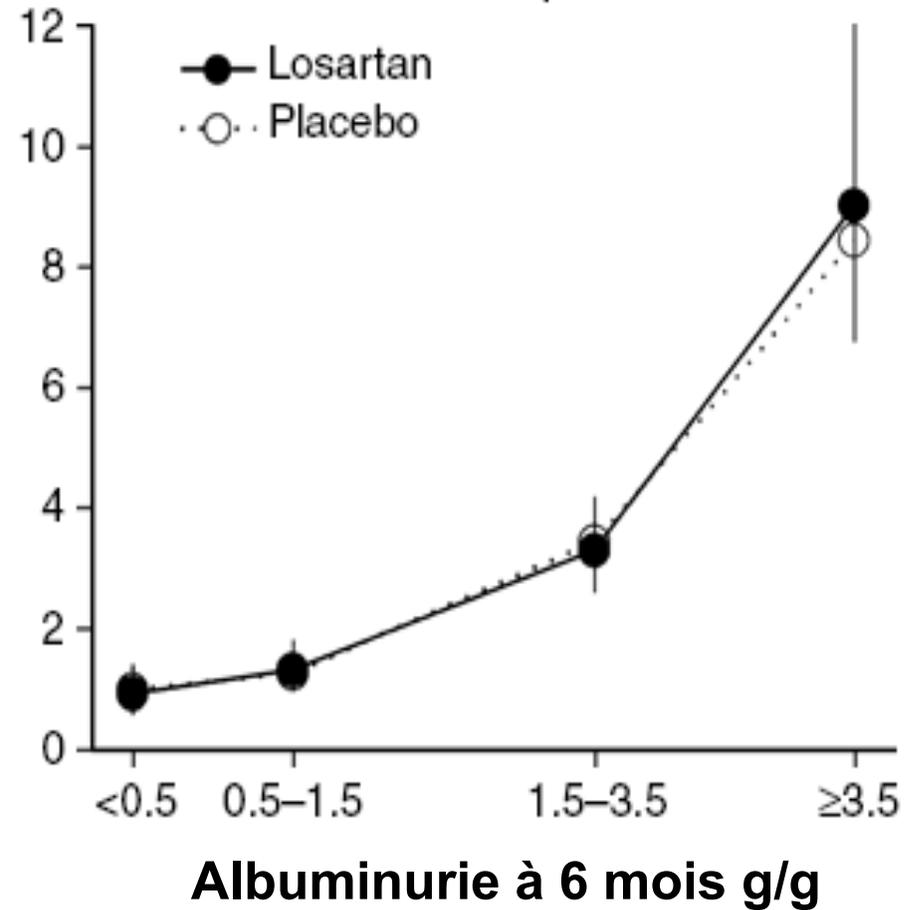
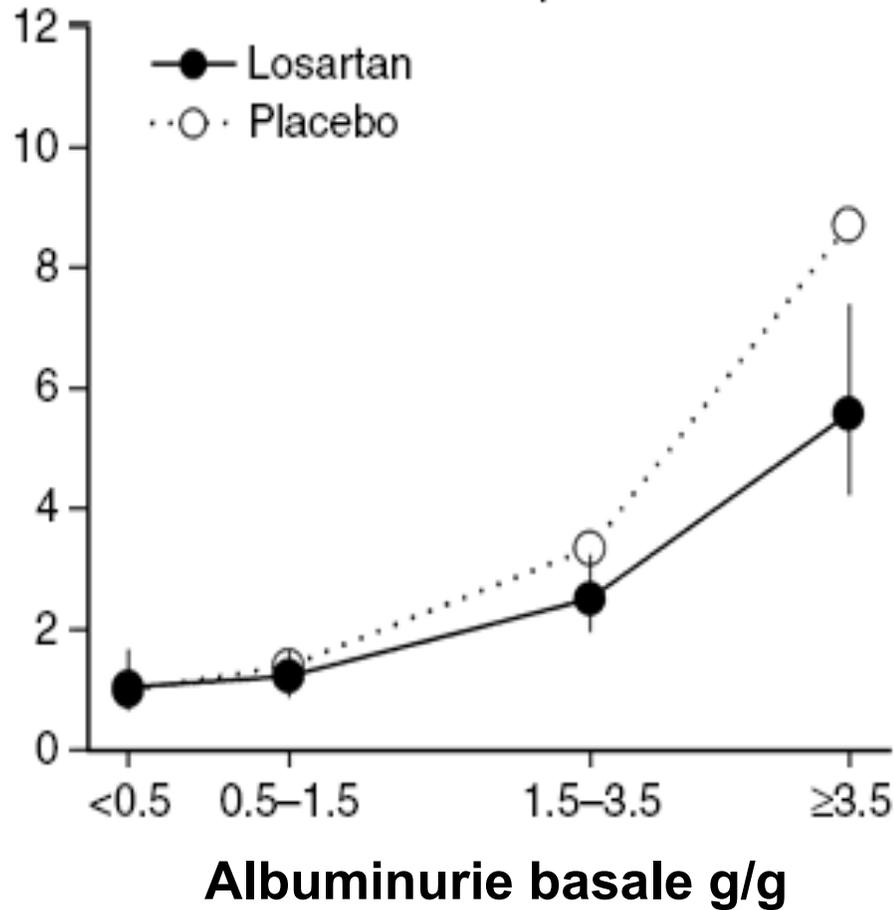
Median Baseline
Canagliflozin 913.5
Placebo 918.0



Perkovic CREDESCENCE. NEJM 2019,380,2295-306

Néphropathie diabétique (RENAAL) Protéinurie résiduelle à 6 mois → IRT

Risque de doublement de créatininémie ou IRT



De Zeeuw, *Kidney Int* 2004;65:2309-2320

Dapagliflozine diminue le risque rénal

67,5% DT2, UACR 0,2-5 g/g, DFGe 25-75 ml/min/1,73m² (CKD-EPI)
IEC ou ARA2

→ Arrêt prématuré après n=4304 suivi médian 2,4 ans

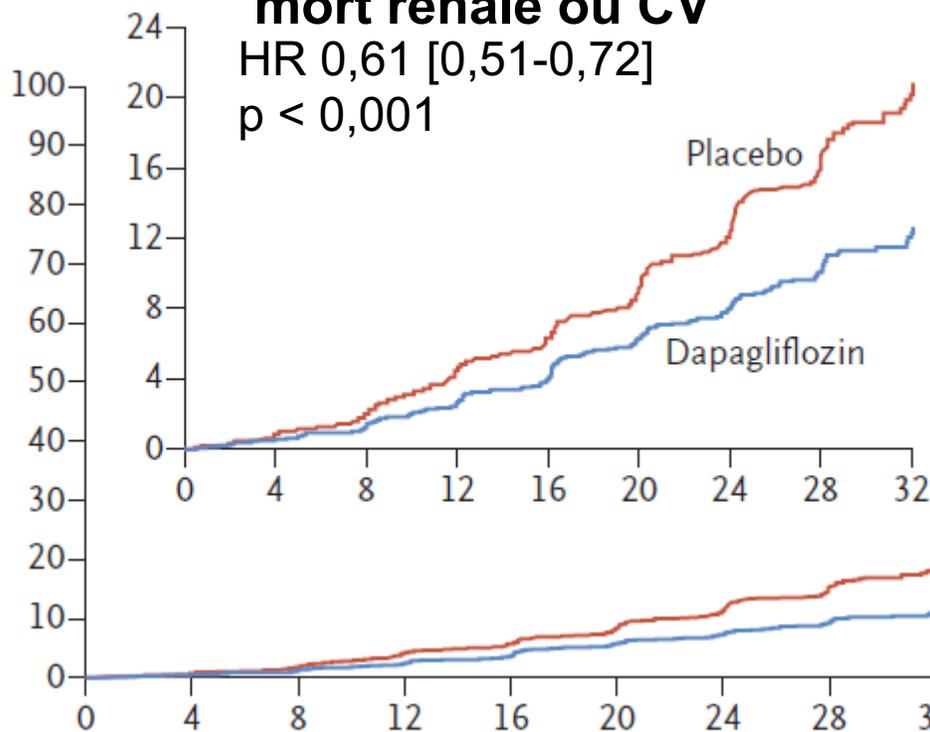
IRT (dialyse, transplant ou DFGe<15) IRT (dialyse, transplant ou DFGe<15)

perte > 50% DFGe

mort rénale ou CV

HR 0,61 [0,51-0,72]

p < 0,001

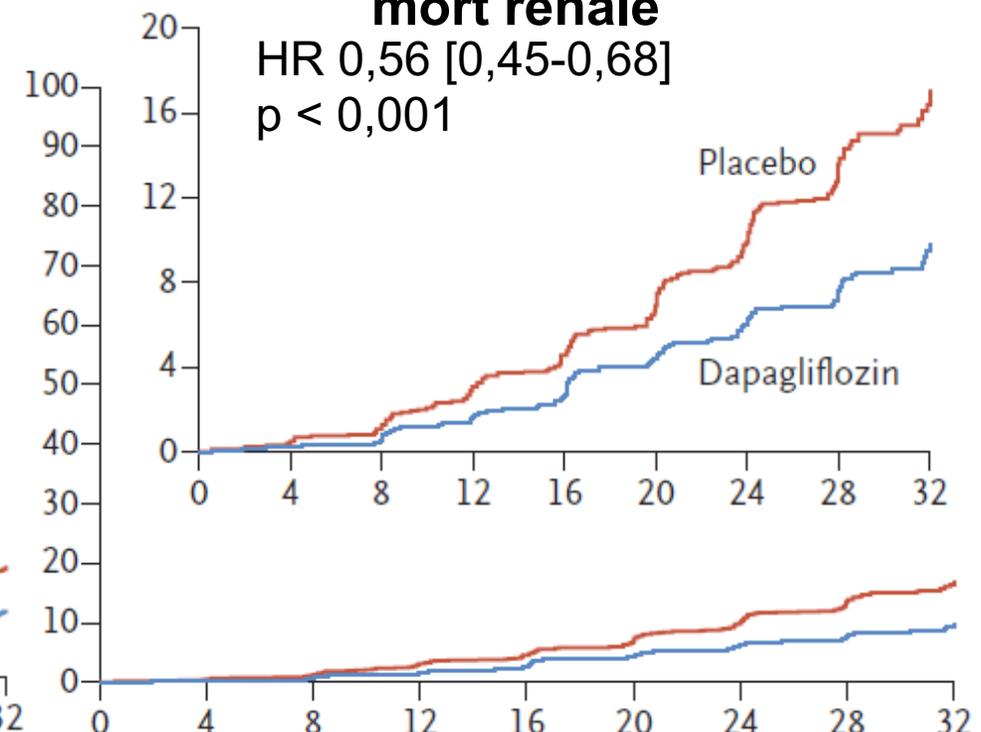


perte > 50% DFGe

mort rénale

HR 0,56 [0,45-0,68]

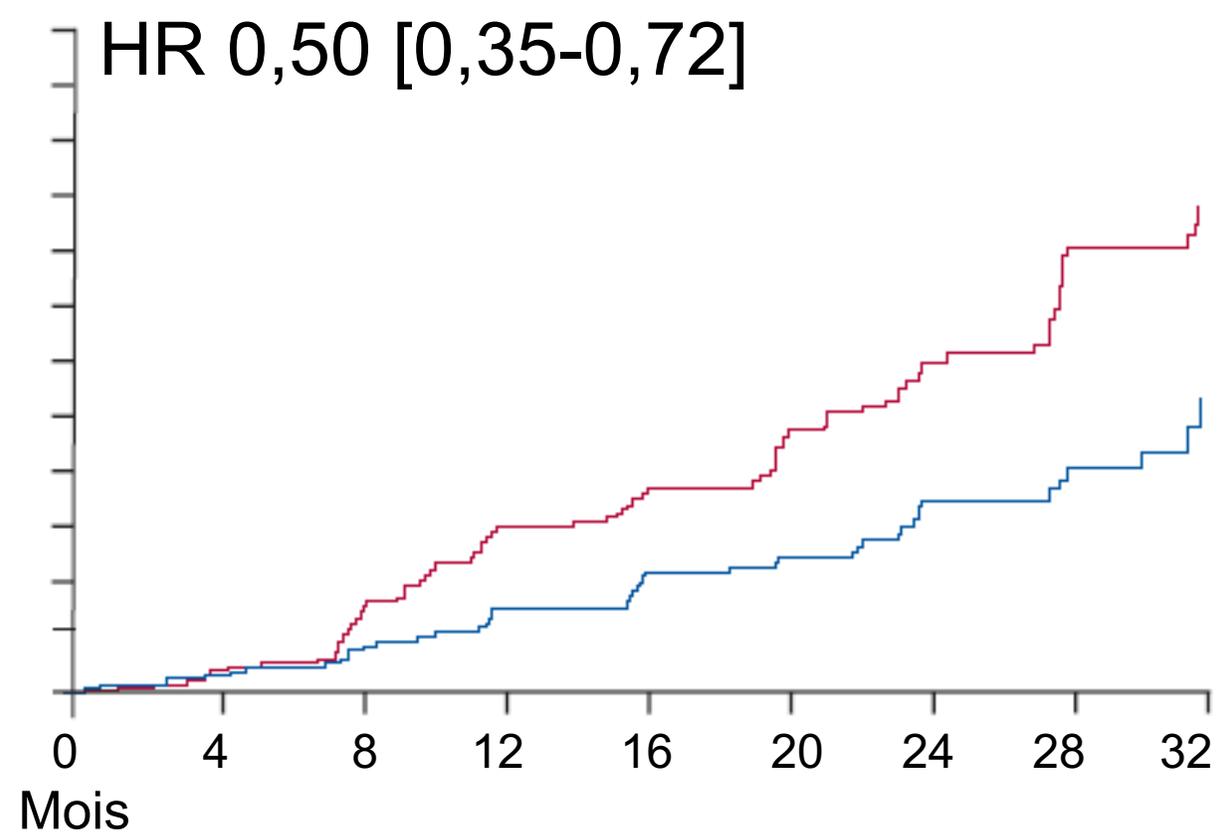
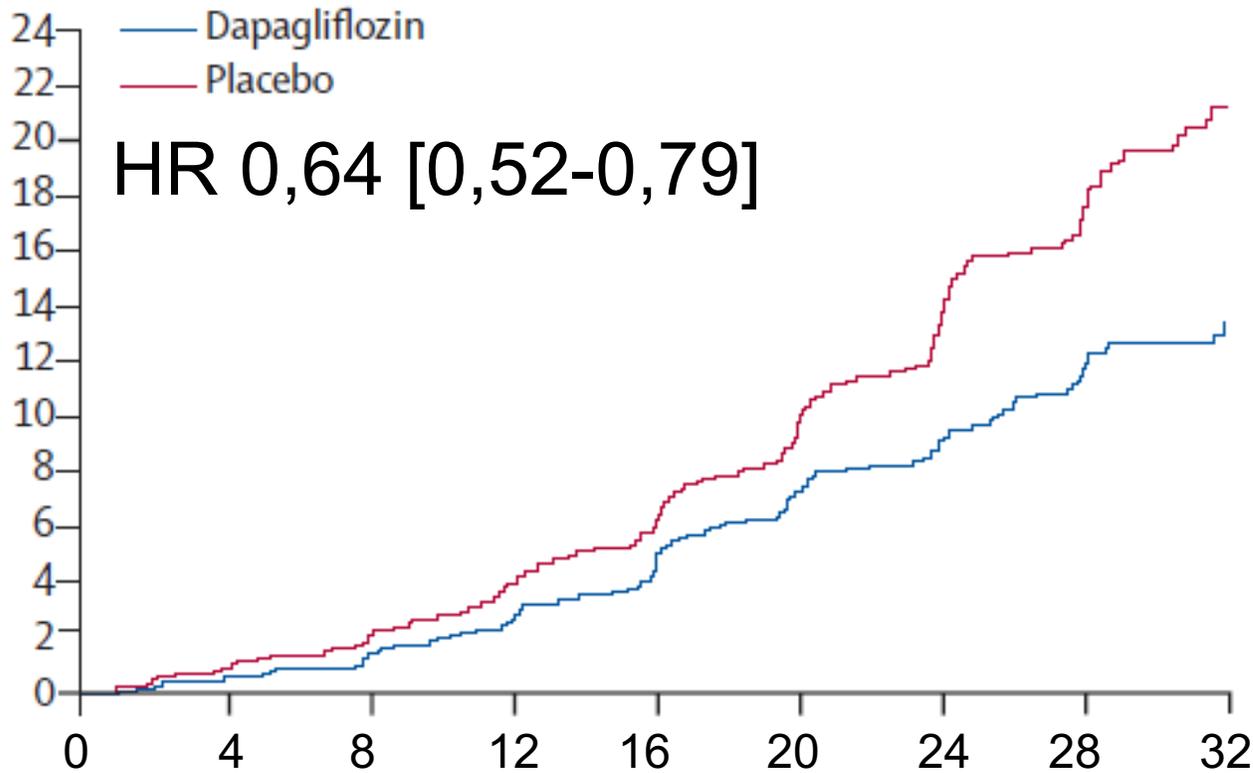
p < 0,001



Dapagliflozine avec ou sans diabète

Diabétique

Non-diabétique



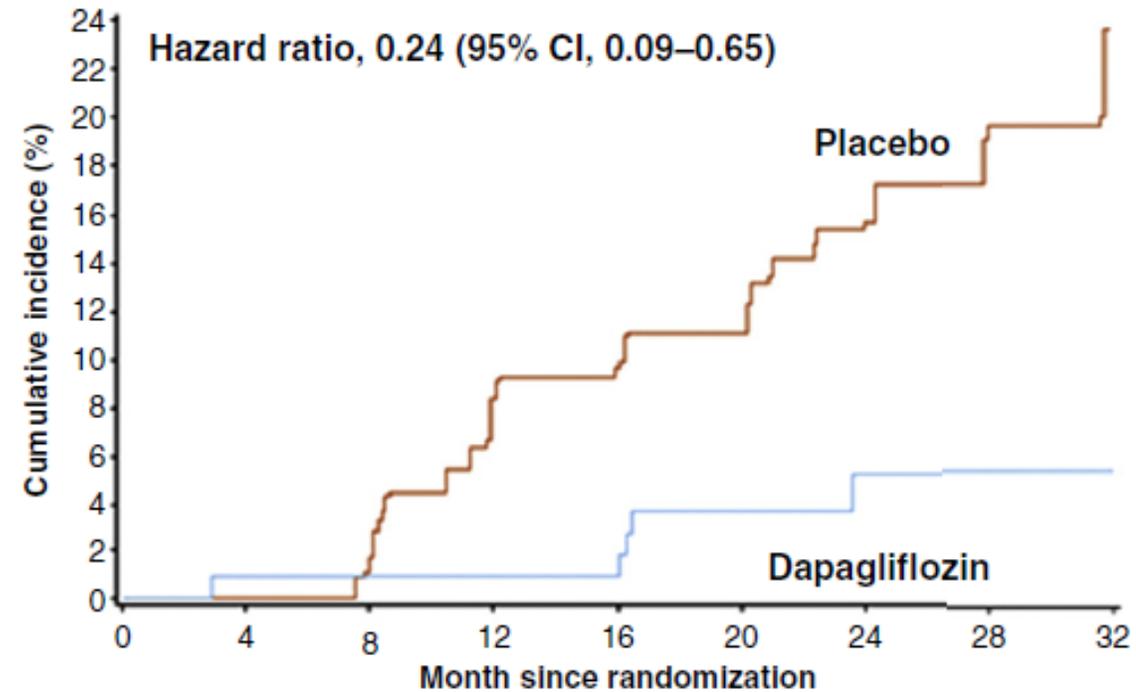
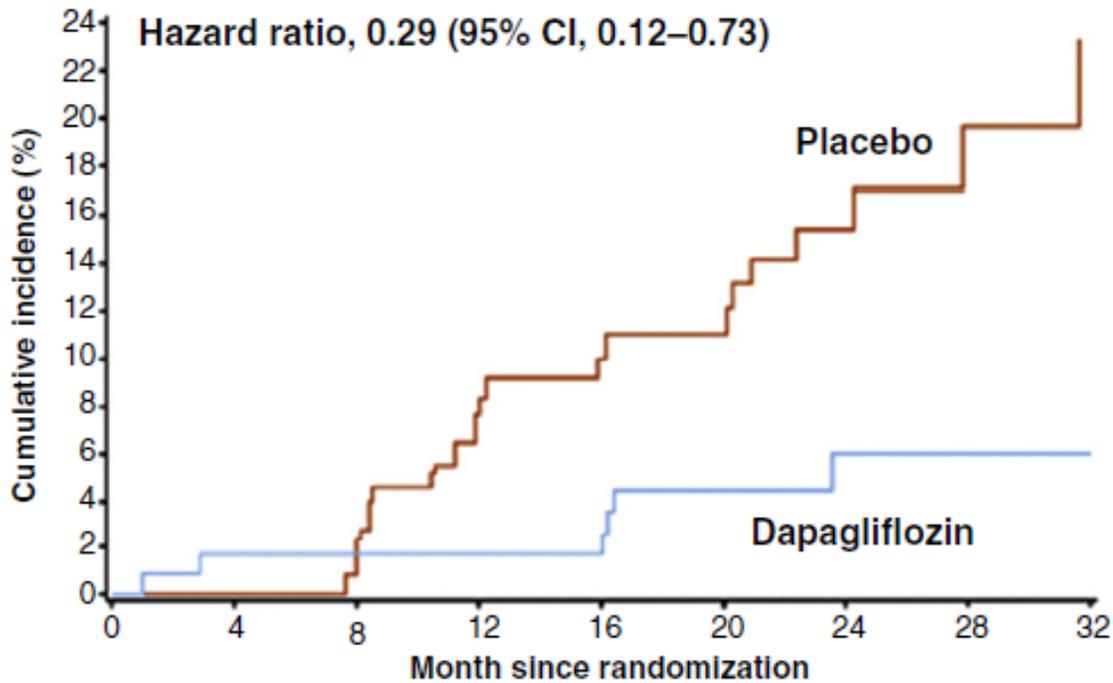
Wheeler. Lancet Diabetes Endocrinol 2021,1,22-31

Dapagliflozine pour NIgA

270 NIgA, UACR 900 mg/g, DFGe 43,8 ml/min/1,73m² (CKD-EPI)

IRT (dialyse, transplant ou DFGe<15)
perte > 50% DFGe
mort rénale ou CV

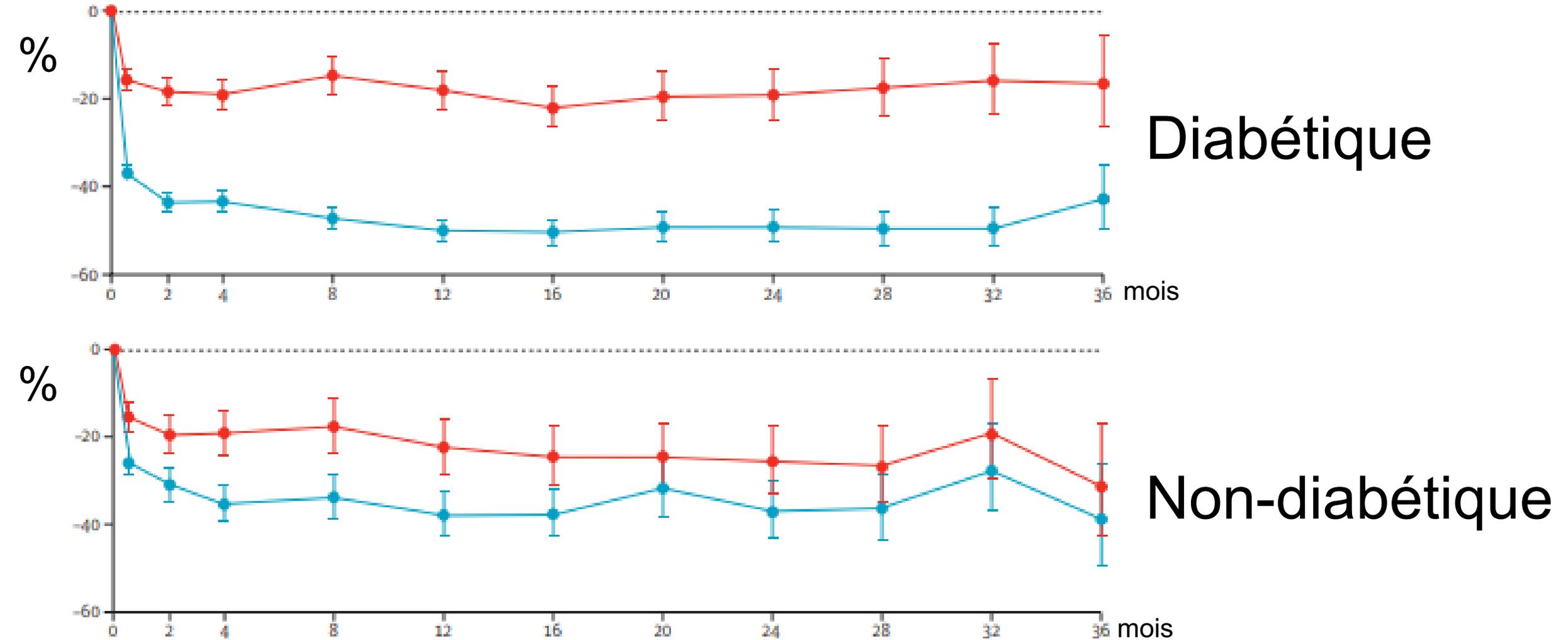
IRT (dialyse, transplant ou DFGe<15)
perte > 50% DFGe
mort rénale



No. at Risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32
Dapagliflozin	137	107	106	105	104	93	61	43	17	
Placebo	133	113	108	101	96	92	51	32	19	

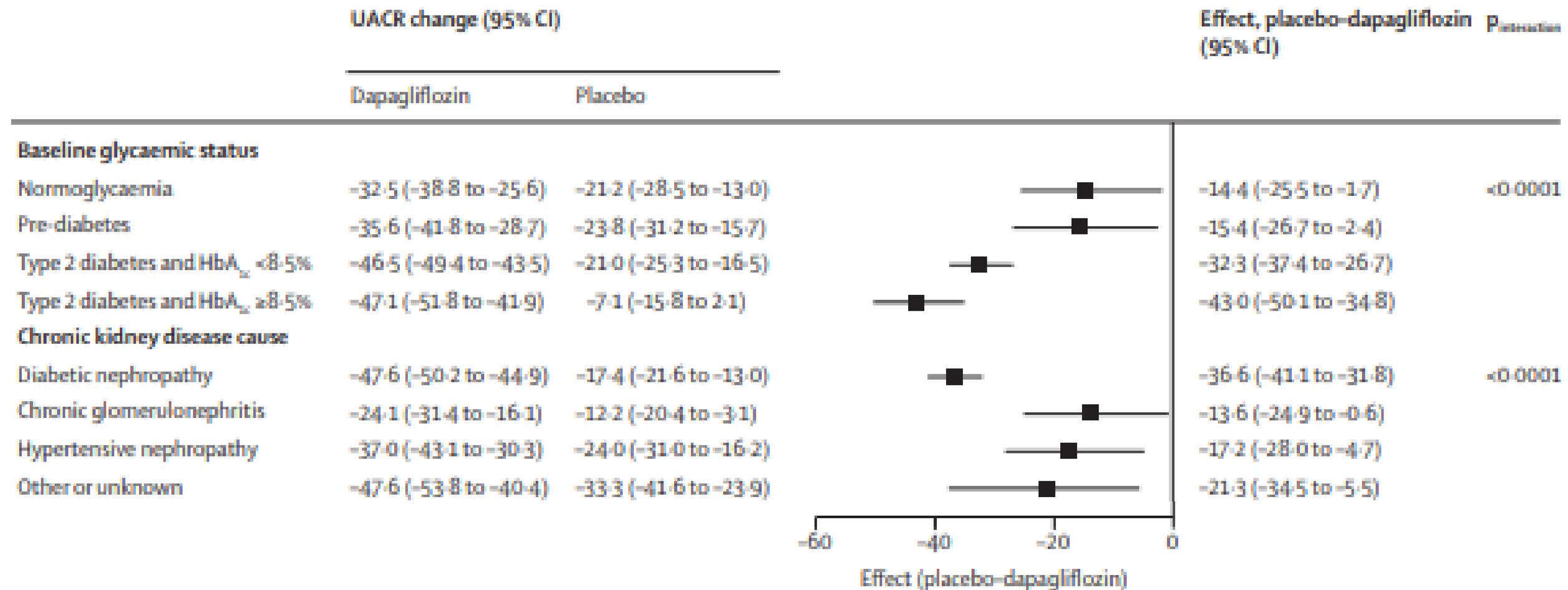
No. at Risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32
Dapagliflozin	137	107	106	105	104	93	61	43	17	
Placebo	133	113	108	101	96	92	51	32	19	

Dapagliflozine : Baisse RAC avec ou sans diabète



Jongs. Lancet Diabetes Endocrinol 2021,9,755–66

Dapagliflozine : Baisse RAC avec ou sans diabète



iSGLT2 : glomérulonéphrite

Néphroprotection au-delà de l'albuminurie

1/ Baisse de l'albuminurie plus faible chez les non-diabétiques

2/ Néphroprotection comparable (meilleure ?) chez les non-diabétiques

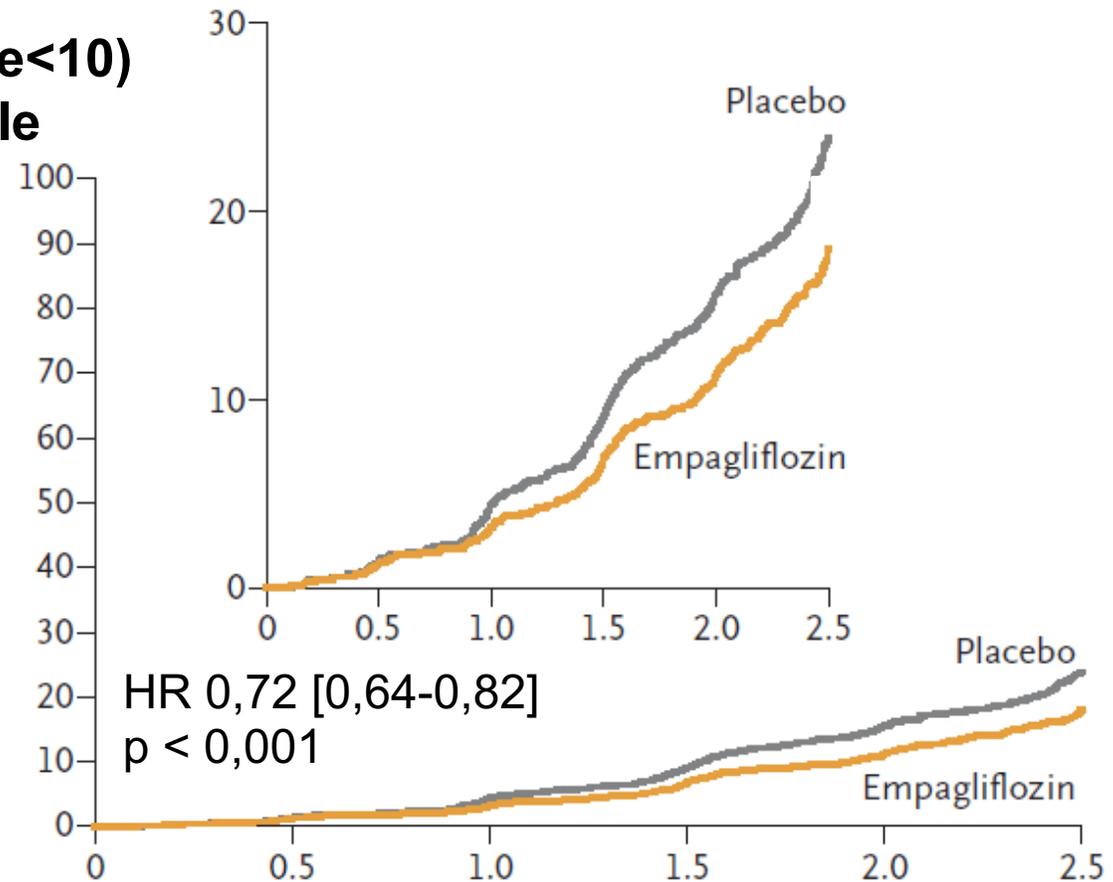
→ Effet immunologique ?

Empagliflozine diminue le risque rénal

46% DT2, DFGe 20-45 ml/min/1,73m², ou 45-90 si UACR > 0,2 g/g,
85% IEC ou ARA2

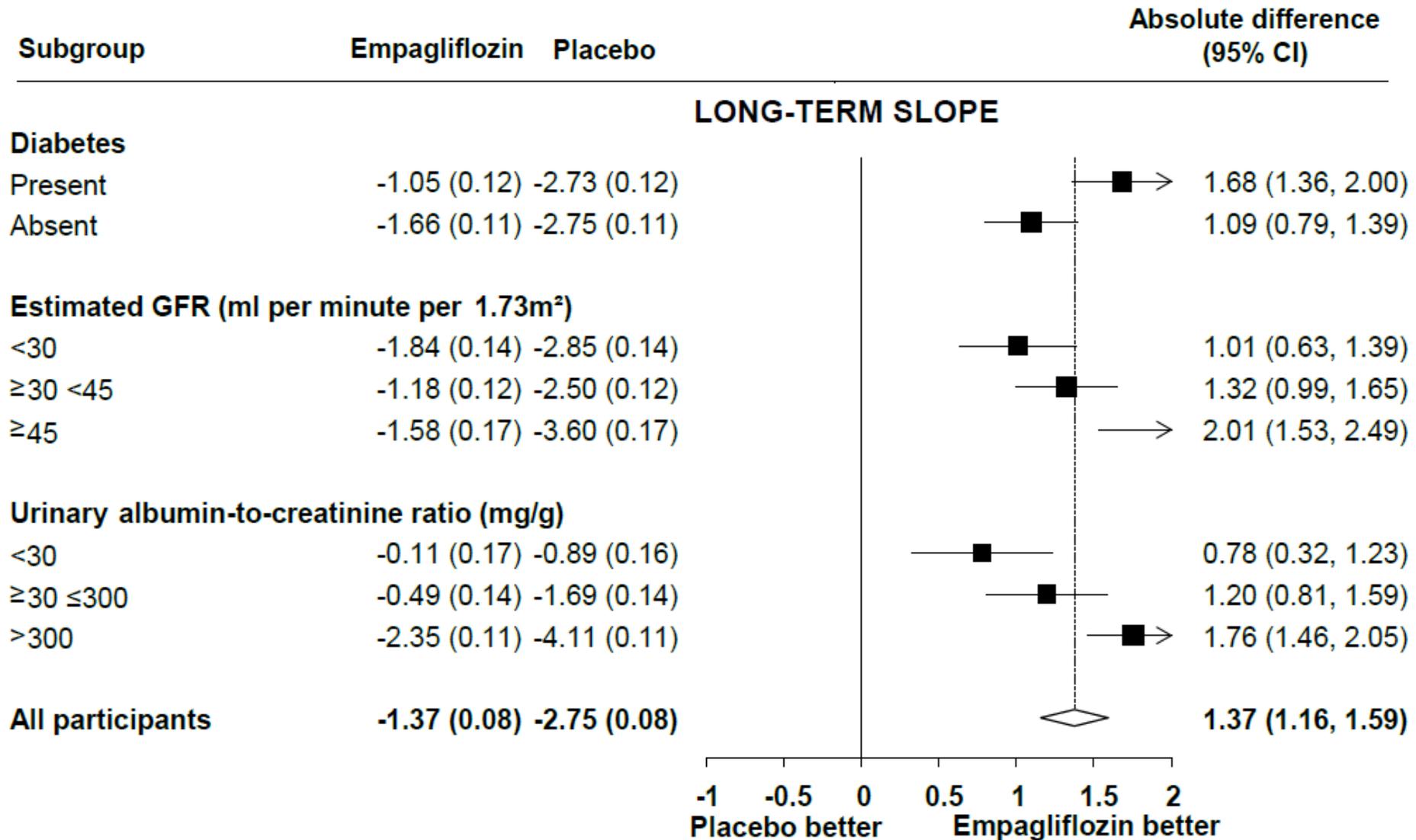
→ Arrêt prématuré après n=6609 suivi médian 2 ans

**IRT (dialyse, transplant ou DFGe<10)
perte > 40% DFGe ou mort rénale
ou mort cardiovasculaire**



Herrington. EMPA-kidney. NEJM 2022

Empagliflozine ralentit la perte de DFGe



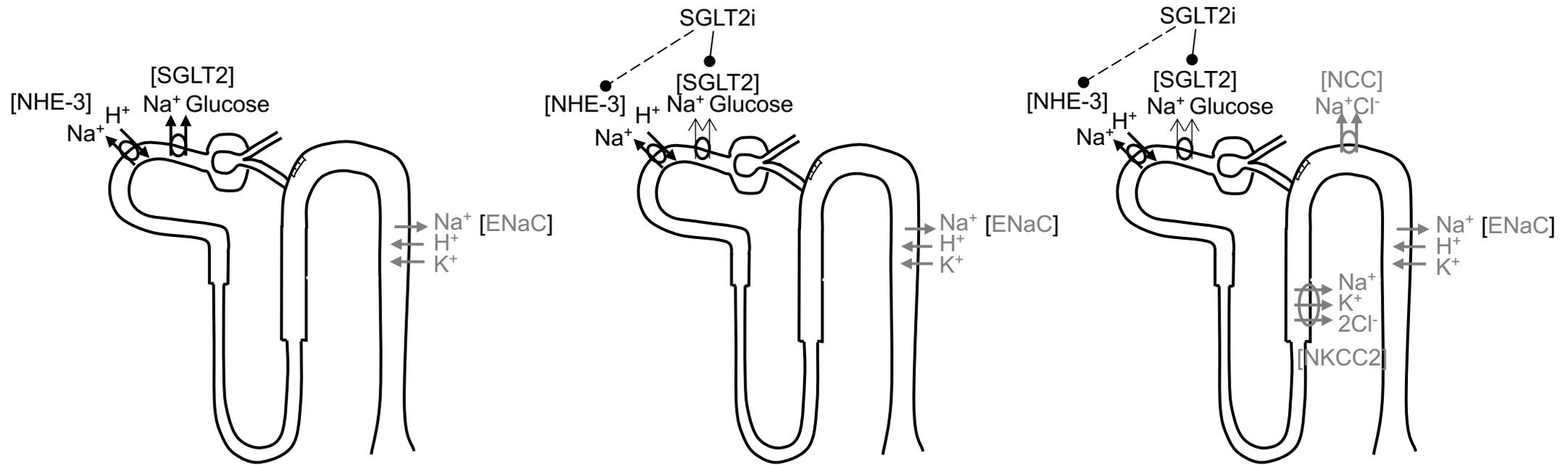
Herrington. EMPA-kidney. NEJM 2022

Dapagliflozine diminue le risque d'IRA

A. Adverse Events of Interest – no. (%)	Dapagliflozin 10mg (N=2149)	Placebo (N=2149)
Renal and urinary disorders	119 (5.5)	170 (7.9)
Acute kidney injury	39 (1.8)	52 (2.4)
End stage renal disease	26 (1.2)	36 (1.7)
Chronic kidney disease	20 (0.9)	31 (1.4)

iSGLT2 diminue le risque d'IRAF

Balance glomérulo-tubulaire

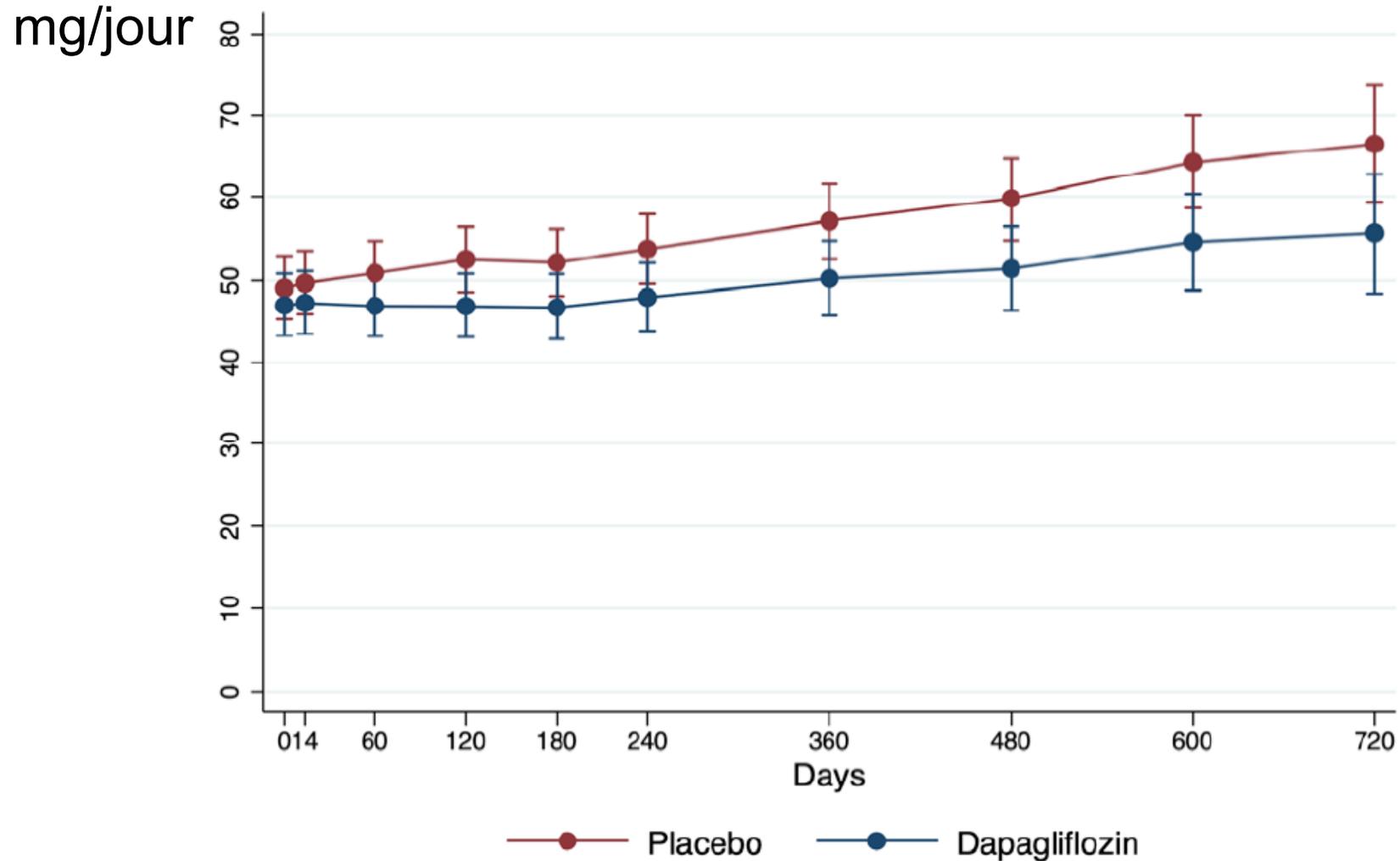


1. Acute dehydration
or congestive heart failure

2. Congestive heart failure
+ SGLT2i

3. Acute dehydration
+ SGLT2i

DAPA-HF : Dose diurétique de l'anse

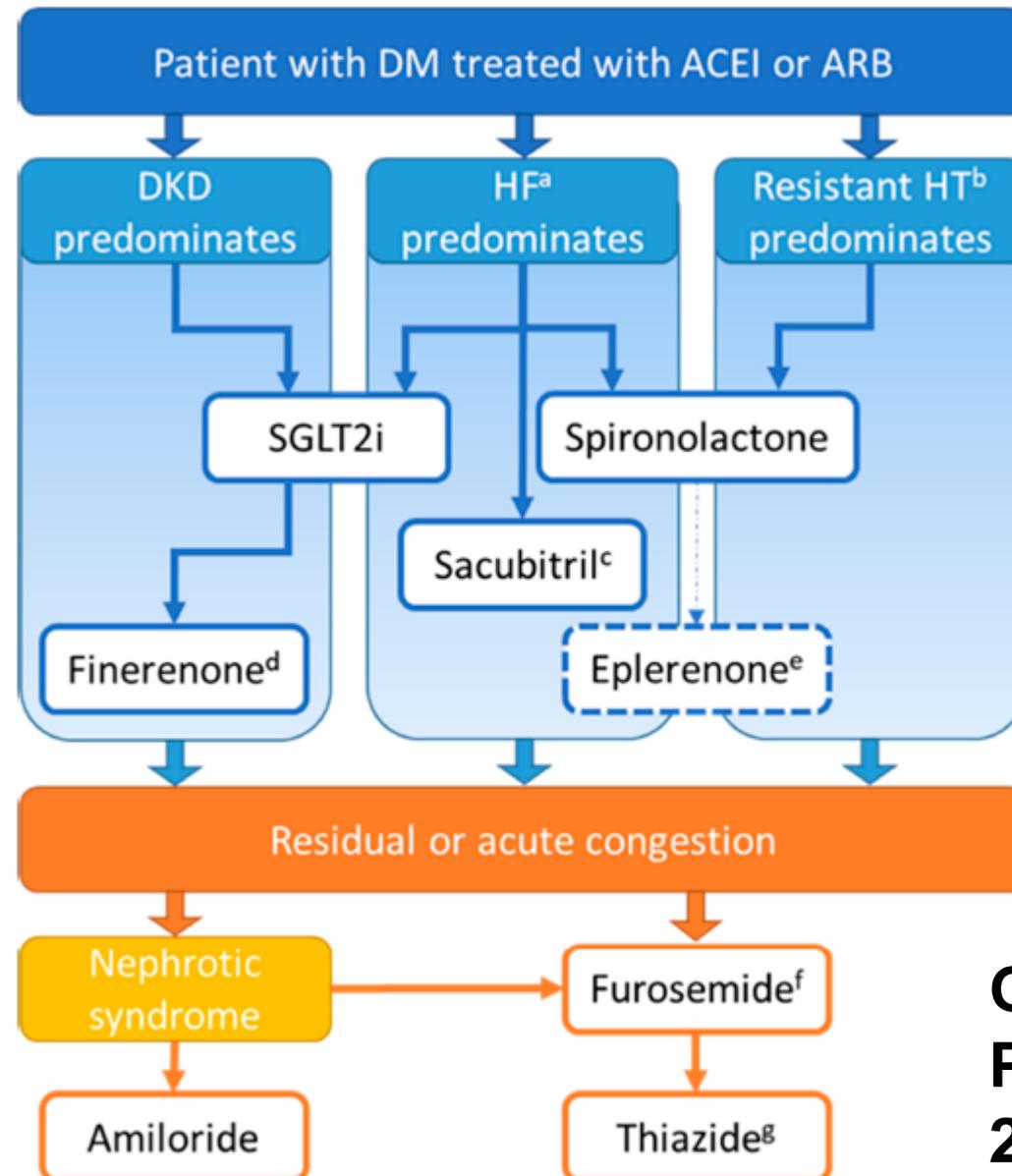


Jackson. Circulation 2020,142,1040–1054

DAPA-HF : Dose diurétique de l'anse

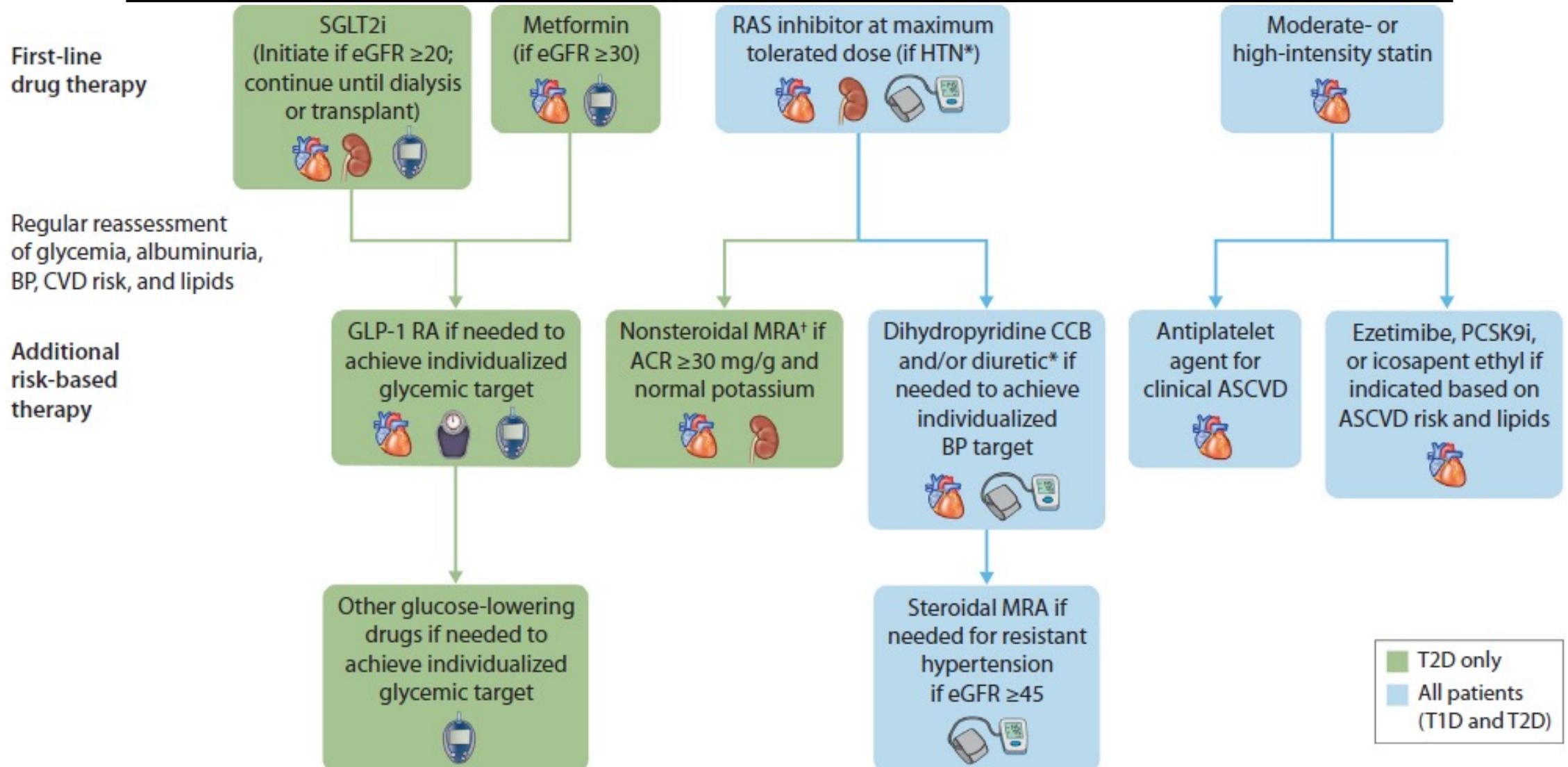
	Réduction		Augmentation	
	M6	M12	M6	M12
Dapagliflozine	10,4%	12,4%	5,8%	10,2%
Placebo	7,3%	8,7%	9,9%	14,2%
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Quel(s) diurétique(s) en cas de diabète ?

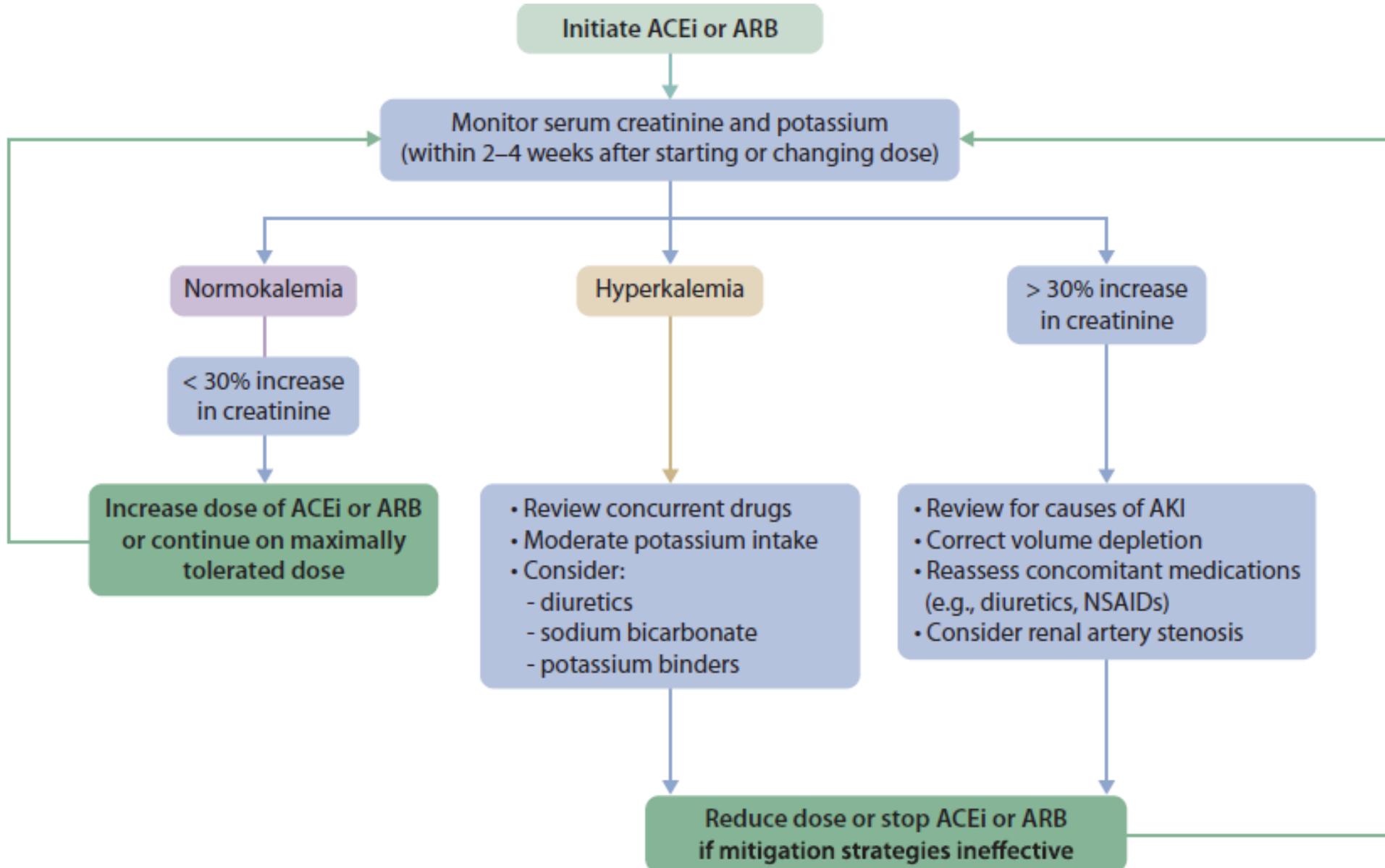


Gérard.
Pharmaceutics
2022,14,1569

Traitement de la MRC du diabétique



Gestion du blocage du SRAA

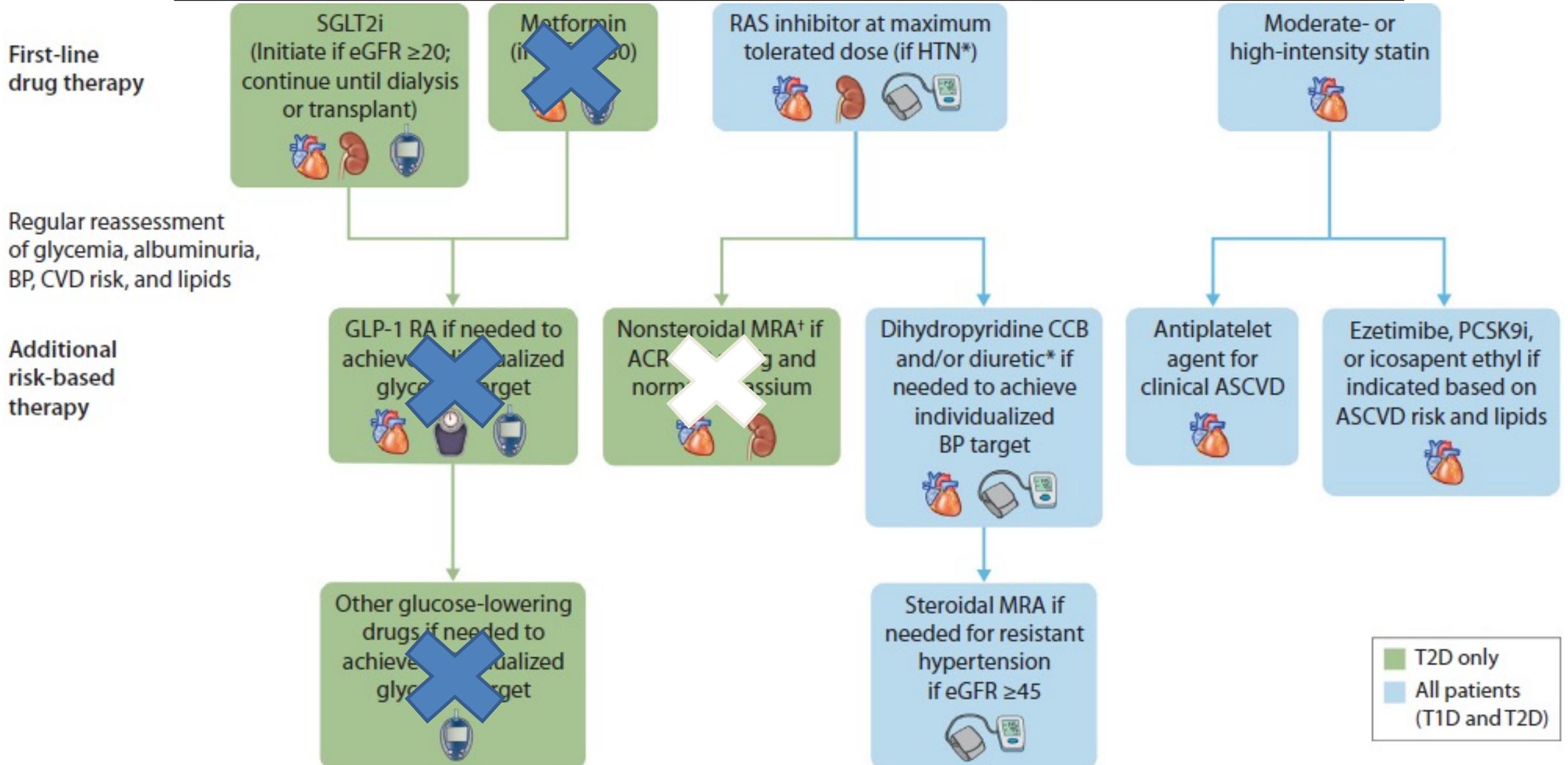


**De Boer.
Kidney Int 2022
102(5),S1-S127**

Traitement de la MRC du diabétique

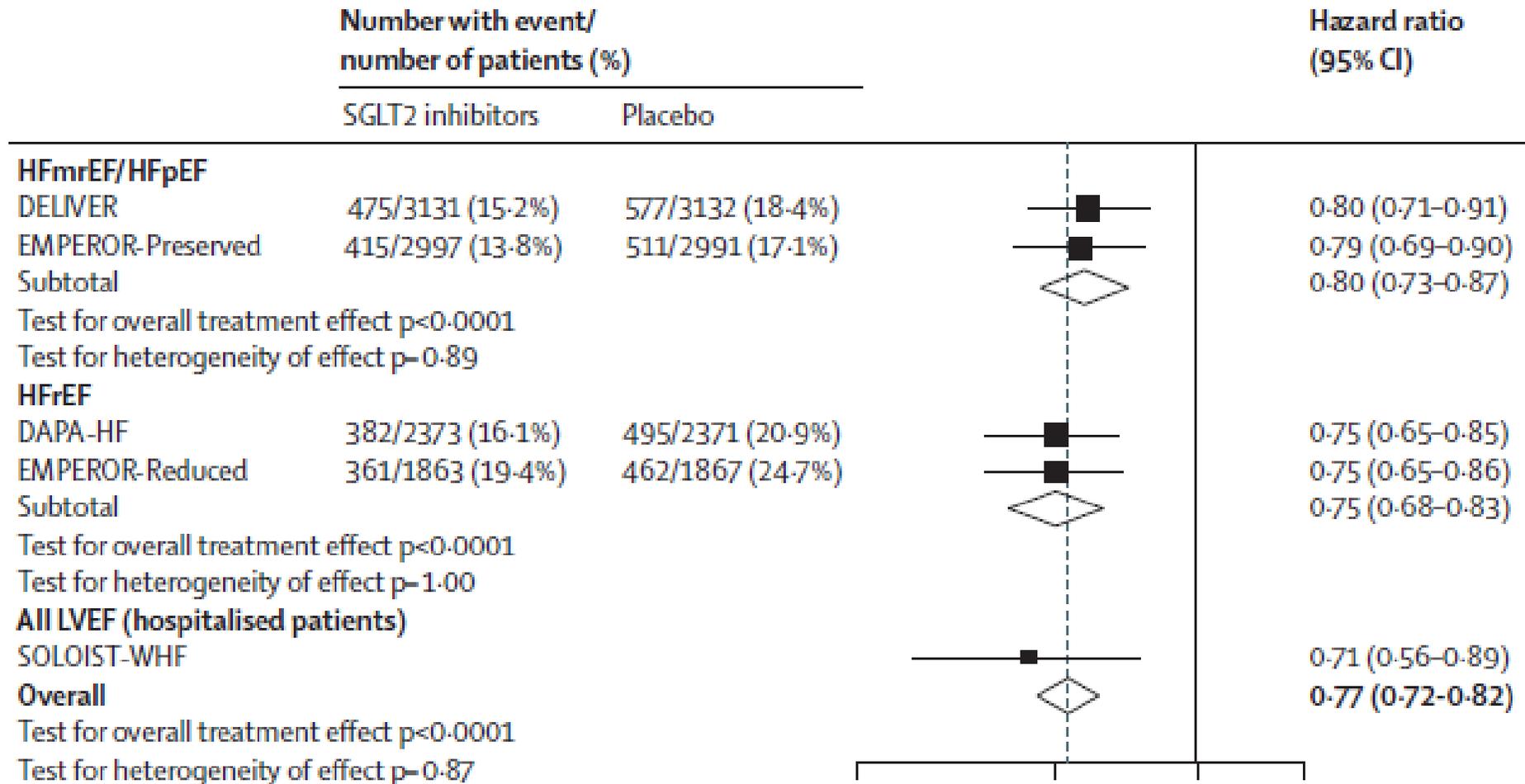
	Stage 3b (eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ²)	Stage 4 (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m ²)	Stage 5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m ²)
Metformin	Reduce dose to 1000 mg/day	Contraindicated	
Insulin	Initiate and titrate conservatively to avoid hypoglycemia		
SGLT2 inhibitors*			
Dapagliflozin	10 mg daily [†]	Initiation not recommended with eGFR <25 mL/min/1.73 m ² ; may continue if tolerated for kidney and CV benefit until dialysis	
Empagliflozin	10 mg daily [‡]	Initiation not recommended with eGFR <20 mL/min/1.73 m ² ; may continue if tolerated for kidney and CV benefit until dialysis	
GLP-1 receptor agonists[§]			
Dulaglutide	No dose adjustment required		
Liraglutide	No dose adjustment required		
Semaglutide	No dose adjustment required		

Traitement de la MRC hors diabète



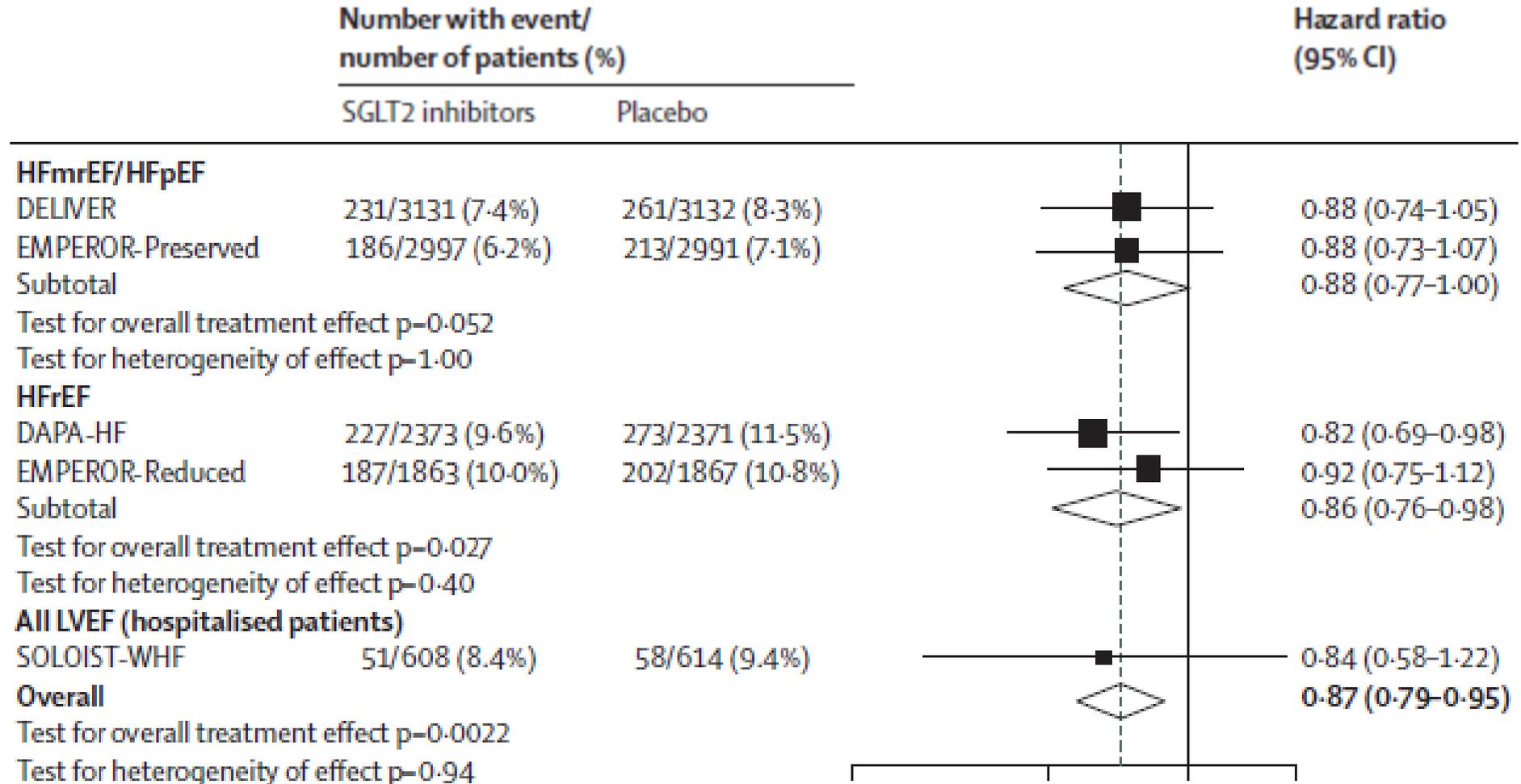
iSGLT2 – méta-analyse

Poussée insuffisance cardiaque ou mort CV

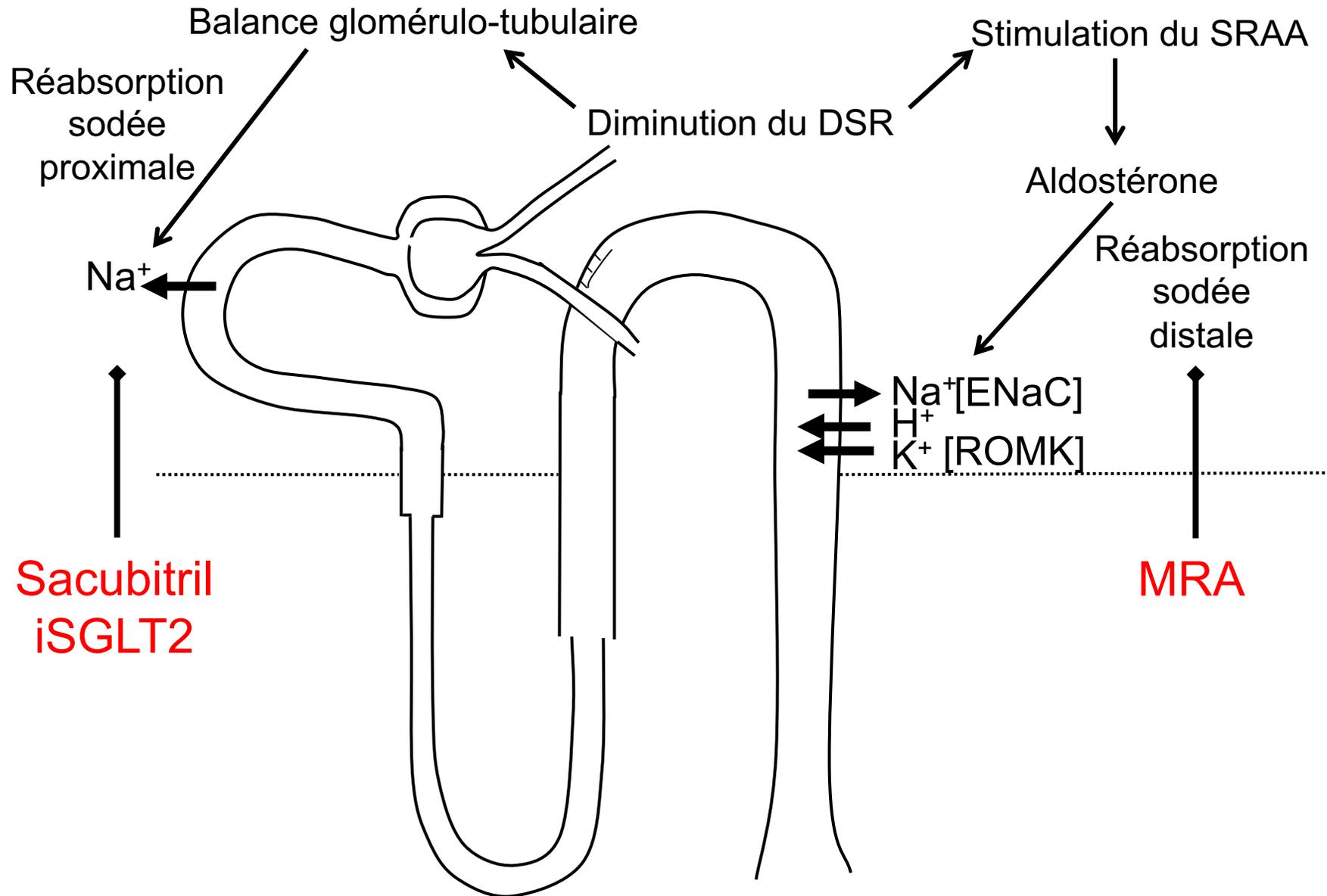


iSGLT2 – méta-analyse

Mort cardiovasculaire



Rétention sodée si FEVG altérée



iSRAA + iSGLT2 si MRC : conclusions

1/ Intérêt d'associer natriurétiques

- sacubitril/valsartan (ARNI) > IEC
- ARM limite l'échappement de l'aldostérone
- iSGLT2 efficace même si ARNI et MRA

2/ Limite DFG (+/- RAC) pour instauration iSGLT2

- Dapa : DFGe > 25 et RAC > 200 mg/G
- Empa : DFGe > 20 quelque soit le RAC

3/ Chercher le poids sec idéal, mais pas trop sec...

- Diminuer diurétique de l'anse si IRA sans signes de congestion
- IRAF: urée/créat > 100

4/ Hyperkaliémie non menaçante : modérée (5-6) ou > 6 sans signes ECG

- Attention hémolyse : prélèvement à domicile
- Régime, bicarbonate de Na, résine