

Néphroprotection en 2022 : comment ralentir la maladie rénale chronique ?

Alexandre Karras

Néphrologie – Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris

Liens d'intérêts

- Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Vifor, GSK, Pfizer, Novartis, Otsuka

La maladie rénale chronique : quelques chiffres...

- Les registres n'existent que pour les patients dialysés ou transplantés



- **En 2017, en France :**
 - 0.12% de la population adulte en IRCT (1294 pmh)
 - 47.985 patients en dialyse chronique
 - 39.288 patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel
 - 11.016 nouveaux patients arrivant à la dialyse
 - 3.782 patients ont été transplantés

La maladie rénale chronique : quelques chiffres...

- Les registres n'existent que pour les patients dialysés ou transplantés



IRCT

MRC



- **En 2017, en France :**
 - 0.12% de la population adulte en IRCT (1294 pmh)
 - 47.985 patients en dialyse chronique
 - 39.288 patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel
 - 11.016 nouveaux patients arrivant à la dialyse
 - 3.782 patients ont été transplantés

La maladie rénale chronique : quelques chiffres...

- Les registres n'existent que pour les patients dialysés ou transplantés



IRCT

MRC

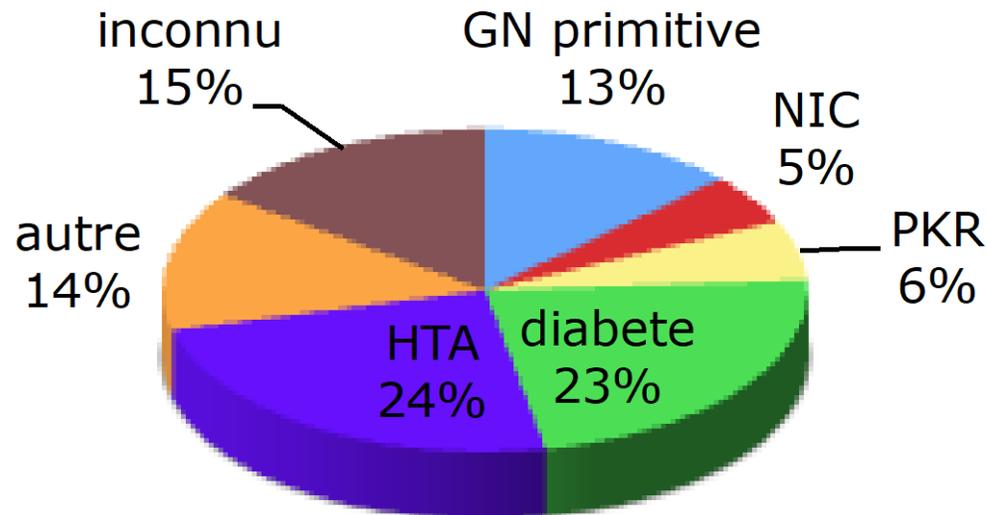


- **En 2017, en France :**
 - 0.12% de la population adulte en IRCT (1294 pmh)
 - 47.985 patients en dialyse chronique
 - 39.288 patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel

Les enquête épidémiologiques estiment la prévalence de la MRC à environ **10% de la population adulte**

Rôle majeur du diabète et de l'HTA

Cause d'IRT

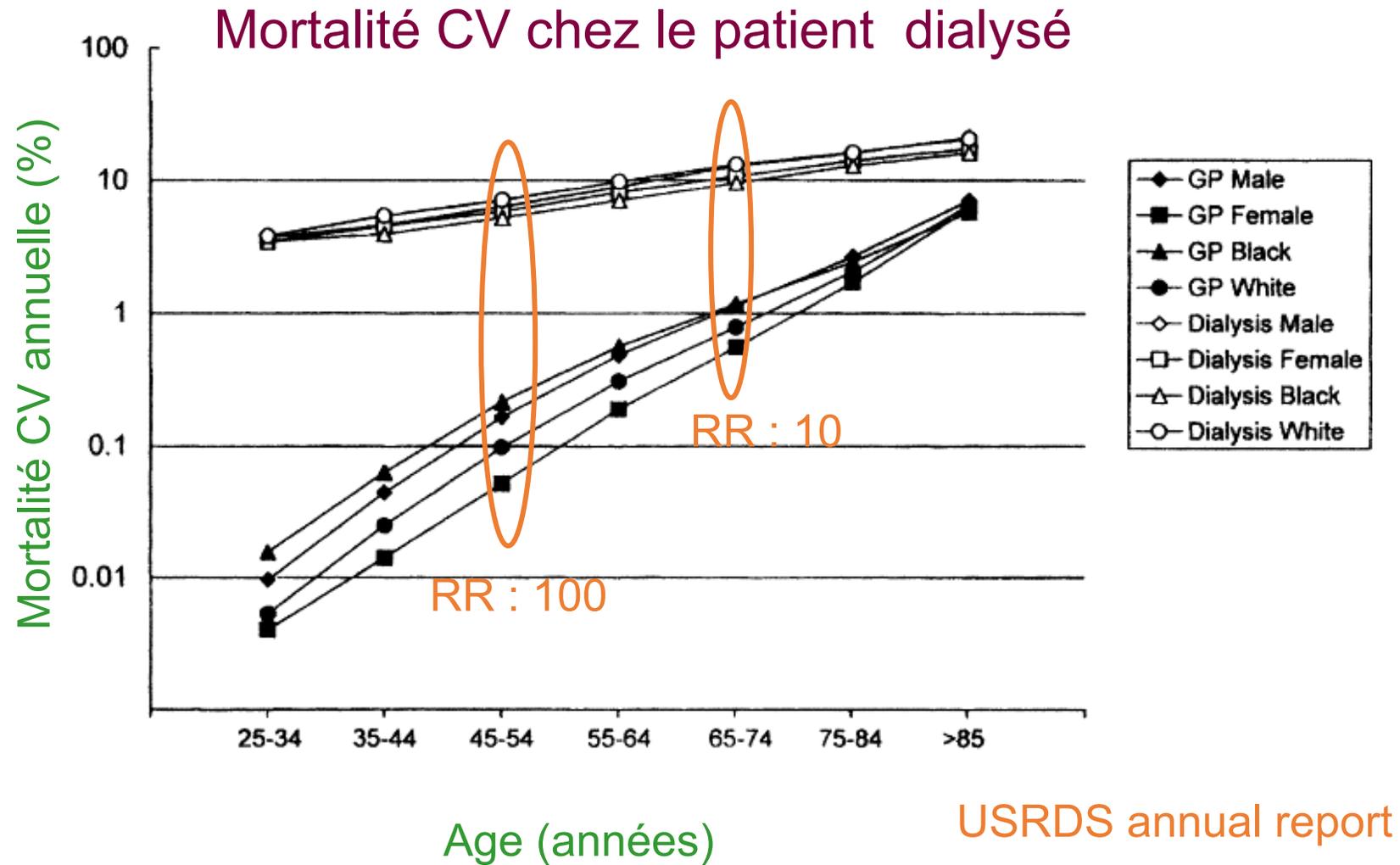


MAIS parmi les patients incidents :

- 47% sont diabétiques
- 25% ont un IMC >30
- 44% ont un tabagisme actif ou passé
- 56% ont un ATCD CV déclaré (coronaropathie, AVC, AOMI, AAA, tb du rythme, ins. Cardiaque)

Néphropathie initiale pour les patients dialysés en France (REIN 2018)

Insuffisance rénale dialysée et risque cardiovasculaire



Insuffisance rénale chronique et risque cardiovasculaire

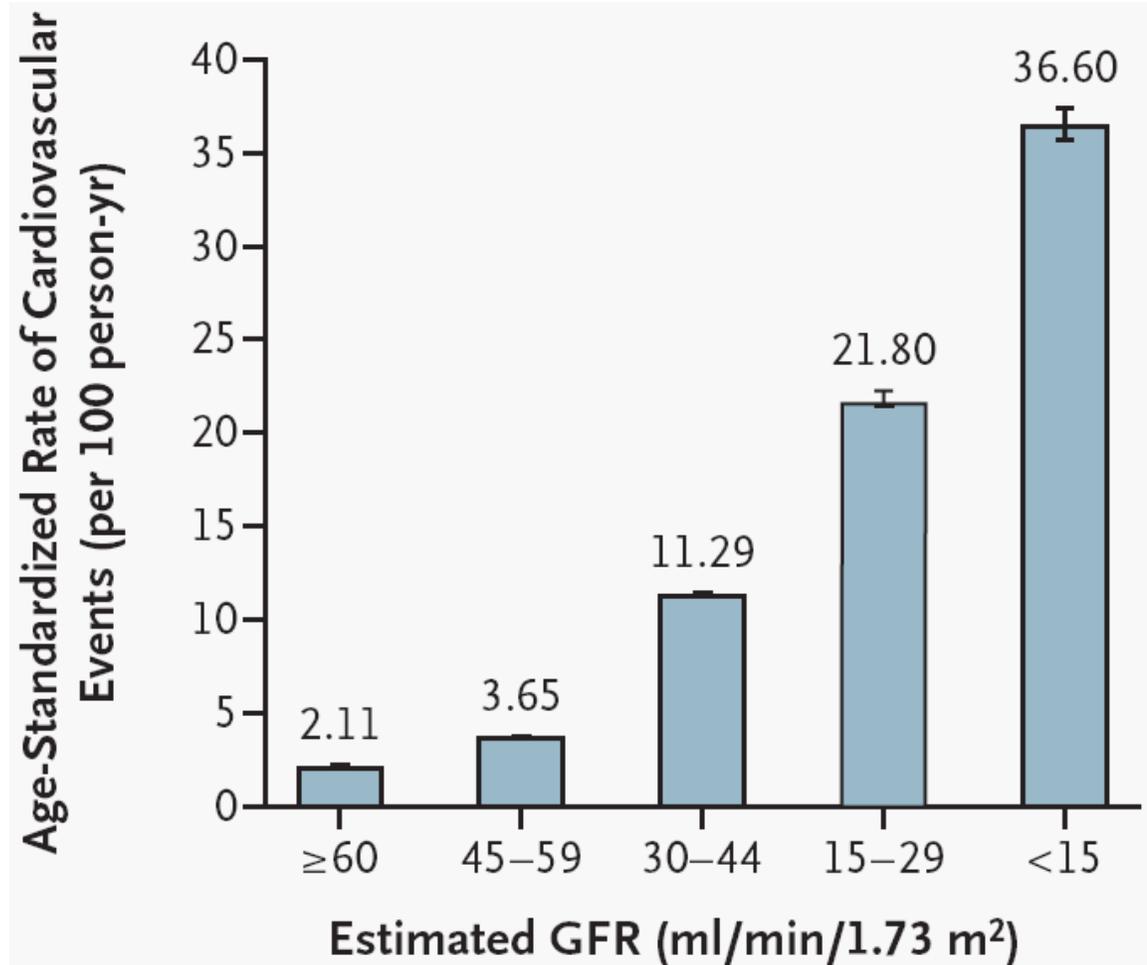
Registre Kaiser
(Californie, USA)

n= 1.120.295
(dialysés exclus)

DFG selon MDRD
<60 : 196.159 pts (17%)
<30 : 8.458 pts (0.7%)

Suivi moyen 2.8 années

138.291 événements CV



Go et al. NEJM, 2004

Insuffisance rénale chronique et risque cardiovasculaire

Table 2. Adjusted Hazard Ratio for Death from Any Cause, Cardiovascular Events, and Hospitalization among 1,120,295 Ambulatory Adults, According to the Estimated GFR.*

Estimated GFR	Death from Any Cause	Any Cardiovascular Event	Any Hospitalization
	<i>adjusted hazard ratio (95 percent confidence interval)</i>		
≥60 ml/min/1.73 m ² †	1.00	1.00	1.00
45–59 ml/min/1.73 m ²	1.2 (1.1–1.2)	1.4 (1.4–1.5)	1.1 (1.1–1.1)
30–44 ml/min/1.73 m ²	1.8 (1.7–1.9)	2.0 (1.9–2.1)	1.5 (1.5–1.5)
15–29 ml/min/1.73 m ²	3.2 (3.1–3.4)	2.8 (2.6–2.9)	2.1 (2.0–2.2)
<15 ml/min/1.73 m ²	5.9 (5.4–6.5)	3.4 (3.1–3.8)	3.1 (3.0–3.3)

* The analyses were adjusted for age, sex, income, education, use or nonuse of dialysis, and the presence or absence of prior coronary heart disease, prior chronic heart failure, prior ischemic stroke or transient ischemic attack, prior peripheral arterial disease, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, cancer, a serum albumin level of 3.5 g per deciliter or less, dementia, cirrhosis or chronic liver disease, chronic lung disease, documented proteinuria, and prior hospitalizations.

† This group served as the reference group.

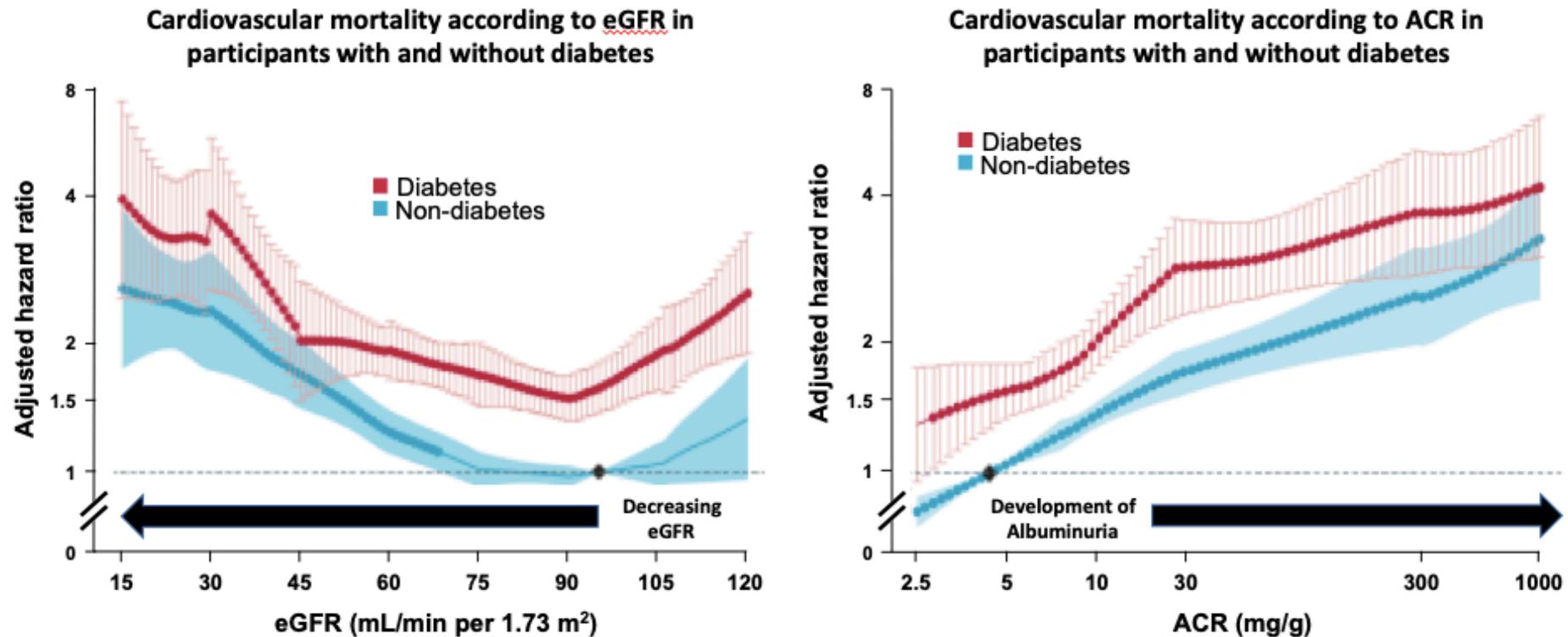
L'IRC reste un FdR CV fort et indépendant, même après ajustement sur les principaux FdR classiques

Un patient diabétique avec MRC a un risque de mort CV 2.5 supérieur au risque d'évolution vers la dialyse...

Packham et al. AJKD 2012

Go et al. NEJM, 2004

Valeur prédictive de la fonction rénale sur la mortalité cardiovasculaire



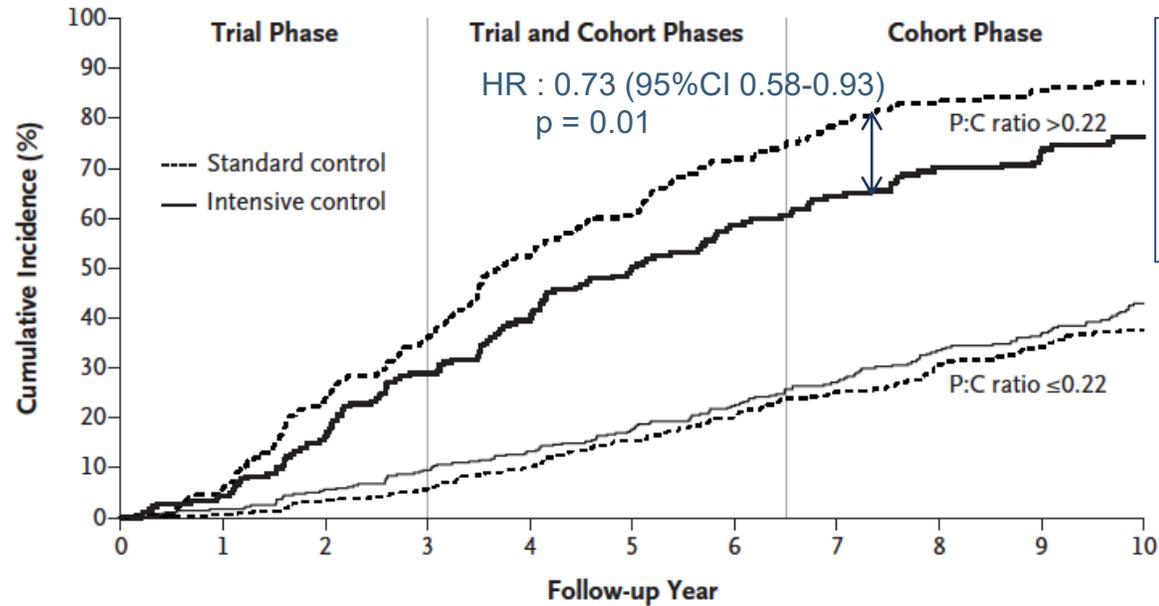
Retarder le développement et la progression de la néphropathie :

- Réduit le risque d'évolution vers la dialyse
- Protège sur le plan cardiovasculaire

Néphroprotection : ce qu'on savait en 2020

- Ensemble de mesures non spécifiques de la néphropathie initiale, ralentissant la progression de la maladie rénale chronique
- **Contrôle de la tension artérielle**
 - Cibles KDIGO 2012
 - Si albuminurie <30 mg/24h <140/90 mmHg
 - Si albuminurie >30 mg/24h <130/80 mmHg

Cibles tensionnelles selon protéinurie



- Etude AASK
 -1056 patients afroaméricains hypertendus, non diabétiques ins rénaux (20-65 ml/min)
 -2 cibles tensionnelles différentes

Moyennes obtenues :
 S: 141/86 mmHg vs
 I: 130/78 mmHg

P:C Ratio >0.22

Standard control	176	165	134	113	81	66	45	32	26	22	13
Intensive control	181	172	151	128	109	87	67	56	47	40	25

P:C Ratio ≤0.22

Standard control	376	373	362	353	332	302	267	234	214	196	128
Intensive control	357	350	335	321	306	282	254	228	206	189	128

Critère composite : doublement de la créatinine, dialyse ou décès

Néphroprotection : ce qu'on savait en 2020

- Ensemble de mesures non spécifiques de la néphropathie initiale, ralentissant la progression de la maladie rénale chronique
- **Contrôle de la tension artérielle**
 - Cibles KDIGO 2012
 - Si albuminurie <30 mg/24h **<140/90 mmHg**
 - Si albuminurie >30 mg/24h **<130/80 mmHg**
 - Cibles KDIGO 2021 : **PAS <120 mmHg si MRC et HTA**
 - Utilisation d'un bloqueur sur SRA (IEC ou ARA2)
 - Si albuminurie >300 mg/24h
 - Si diabète et albuminurie >30 mg/24h

Néphroprotection : ce qu'on savait en 2020

- Ensemble de mesures non spécifiques de la néphropathie initiale, ralentissant la progression de la maladie rénale chronique

- **Contrôle de la tension artérielle**

- Cibles KDIGO 2012

- Si albuminurie <30 mg/24h
- Si albuminurie >30 mg/24h

<140/90 mmHg

<130/80 mmHg

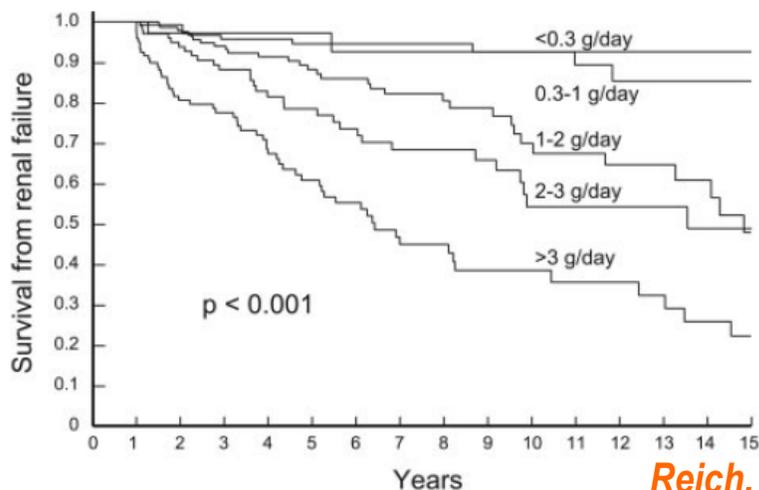
- Cibles KDIGO 2021 :

PAS <120 mmHg

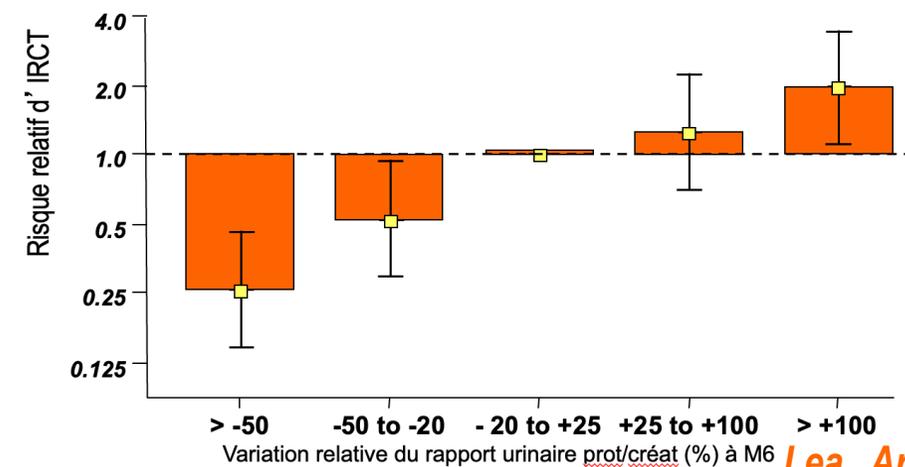
- Utilisation d'un bloqueur sur SRA (IEC ou ARA2)
Si albuminurie >300 mg/24h
Si diabète et albuminurie >30 mg/24h

- **Diminution de la protéinurie** (excellent marqueur pronostic)

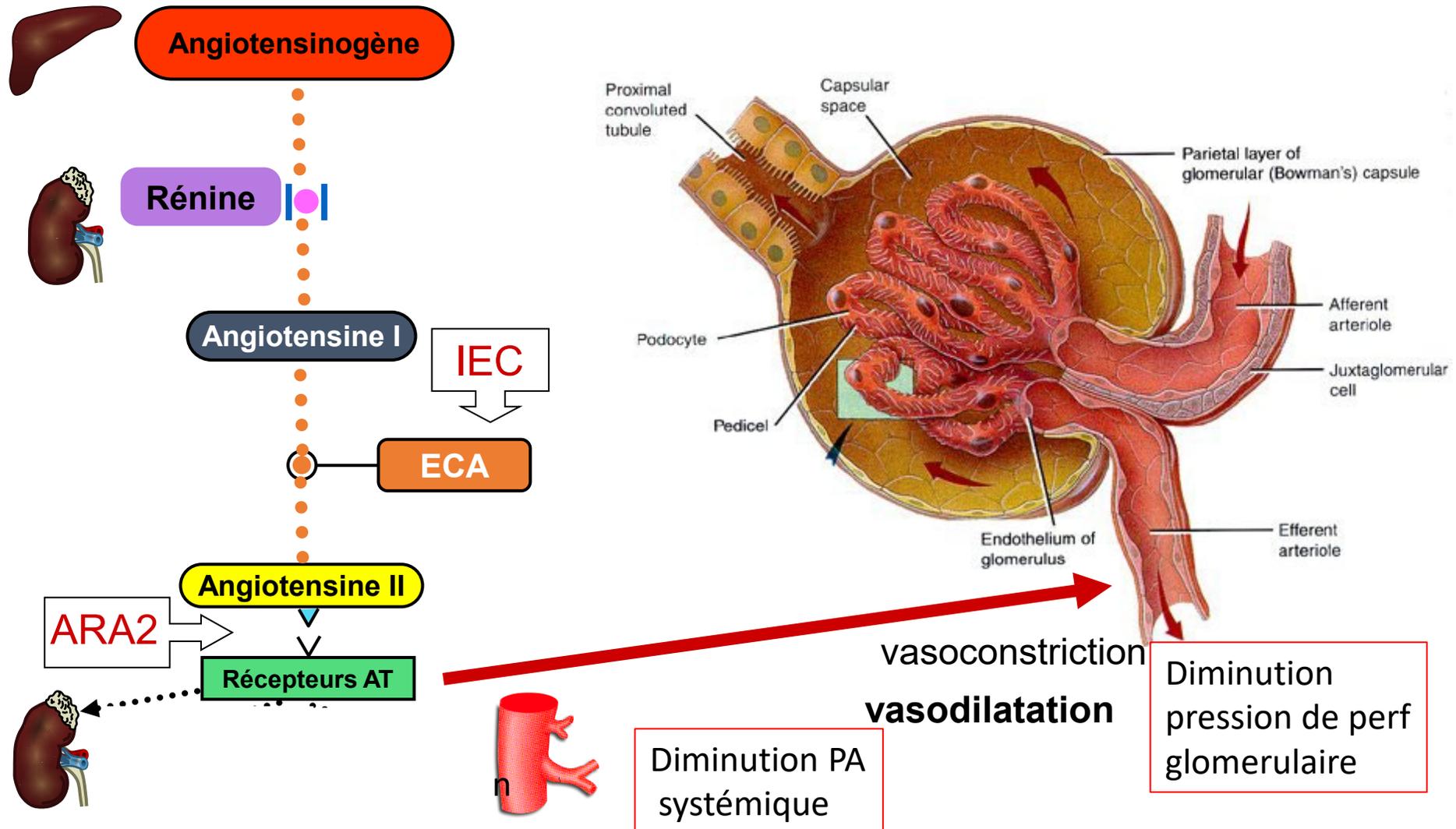
- Au diagnostic



- Sous traitement



Pourquoi les IEC et ARA2 ?



Quelles conséquences des IEC/ARA2 ?

- **Diminution de la protéinurie +++**
 - Via la diminution de la pression de perfusion glomérulaire (plus importante qu'avec les autres anti-hypertenseurs)
- **Majoration de la creat et diminution du DFG**
 - ATTENTION : c'est un effet inhérent au mécanisme d'action, voire un effet bénéfique...
 - Accepté si $\Delta < 30\%$ de la valeur initiale

La diminution initiale du DFG sous IEC/ARA2 est peut-être bénéfique à long terme

Kidney International, Vol. 51 (1997), pp. 793–797

A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function

ALFRED J. APPERLOO, DICK DE ZEEUW, and PAUL E. DE JONG

Department of Medicine, Division of Nephrology, University Hospital Groningen, Groningen, The Netherlands

[original article](#)

<http://www.kidney-international.org>

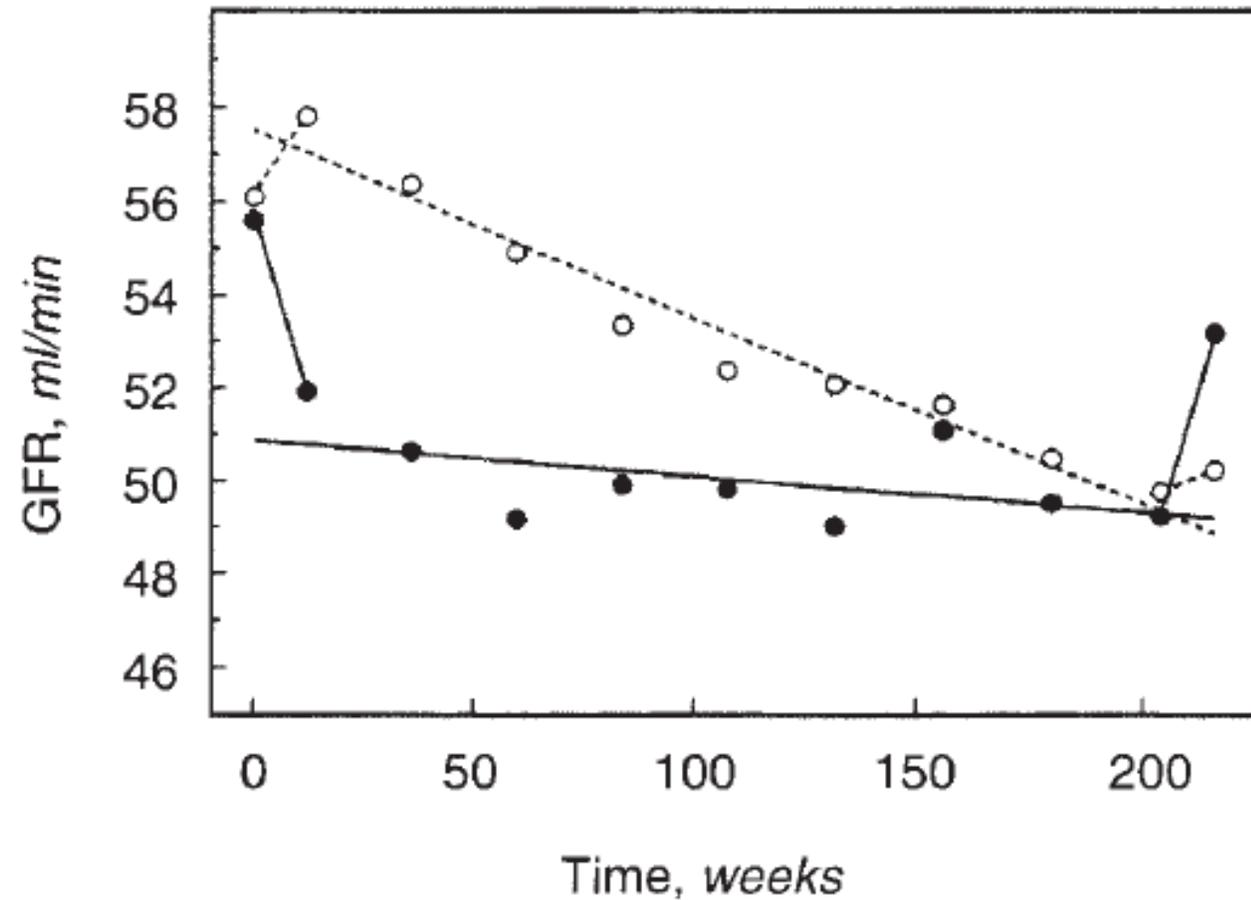
© 2011 International Society of Nephrology

[see commentary on page 235](#)

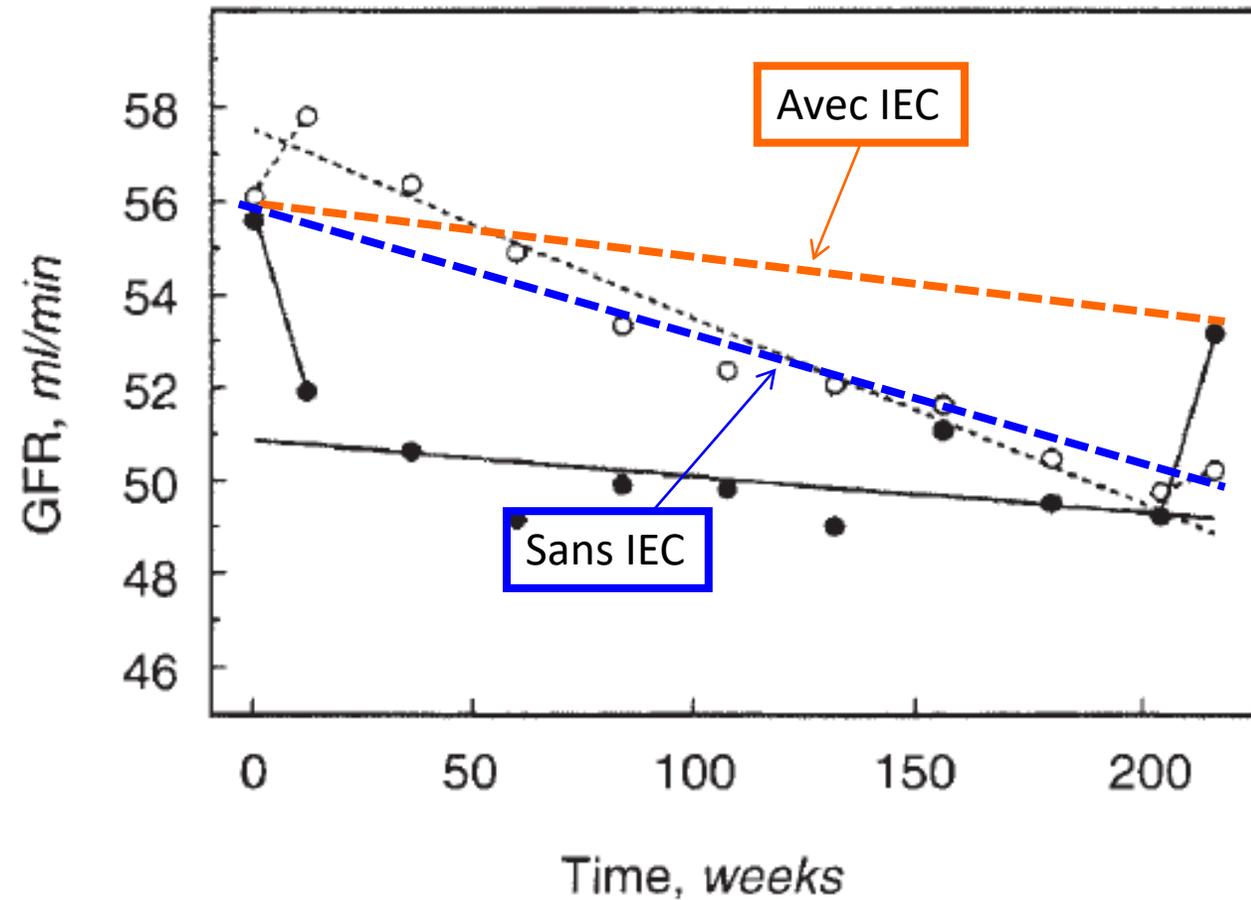
An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function

Frank A. Holtkamp¹, Dick de Zeeuw¹, Merlin C. Thomas², Mark E. Cooper², Pieter A. de Graeff¹, Hans J.L. Hillege³, Hans-Henrik Parving⁴, Barry M. Brenner⁵, Shahnaz Shahinfar⁶ and Hiddo J. Lambers Heerspink¹

La diminution initiale du DFG sous IEC/ARA2 est peut-être bénéfique à long terme



La diminution initiale du DFG sous IEC/ARA2 est peut-être bénéfique à long terme



La diminution initiale du DFG sous IEC/ARA2 est peut-être bénéfique à long terme

Etude RENAAL

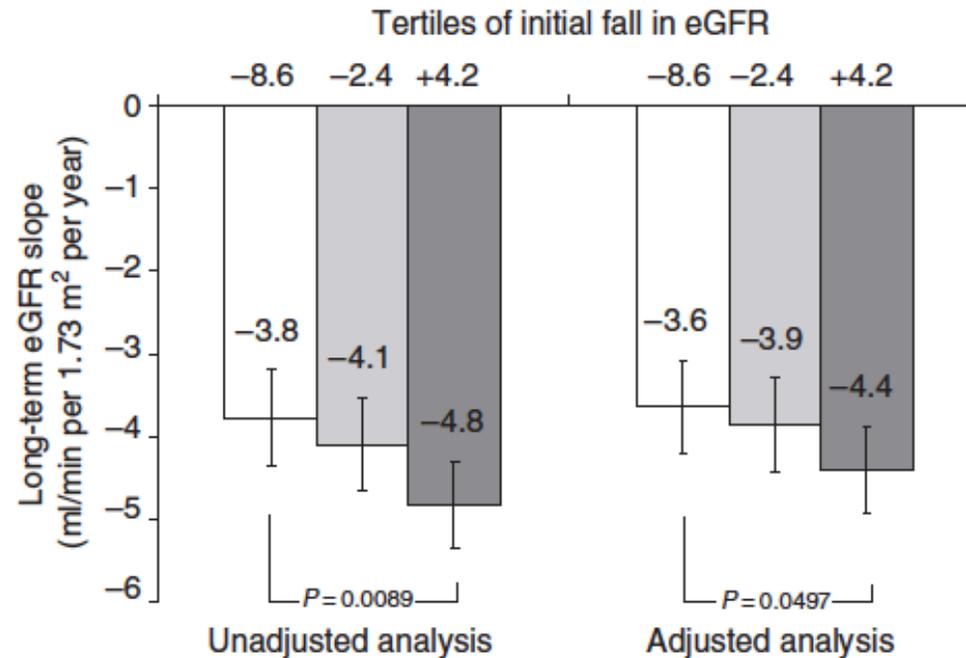


Figure 3 | Long-term estimated glomerular filtration rate (eGFR) slope stratified by acute fall in eGFR in losartan-assigned patients. Adjustment for covariates in the multivariable mixed effects model included gender, eGFR, diastolic blood pressure, hemoglobin, urinary albumin/creatinine ratio (UACR) and month 3 change in UACR. The numbers in each bar reflect the annual mean long-term eGFR slope.

Quelles conséquences des IEC/ARA2 ?

- **Diminution de la protéinurie +++**
Via la diminution de la pression de perfusion glomérulaire (plus importante qu'avec les autres anti-hypertenseurs)
- **Majoration de la creat et diminution du DFG**
 - ATTENTION : c'est un effet inhérent au mécanisme d'action, voire un effet bénéfique...
 - Accepté si $\Delta < 30\%$ de la valeur initiale
 - Doit conduire à l'interruption du traitement si trop importante ($\Delta > 30\%$)

Vérifier l'absence d'autre cause d'IRA ainsi que l'absence de sténose artérielle rénale

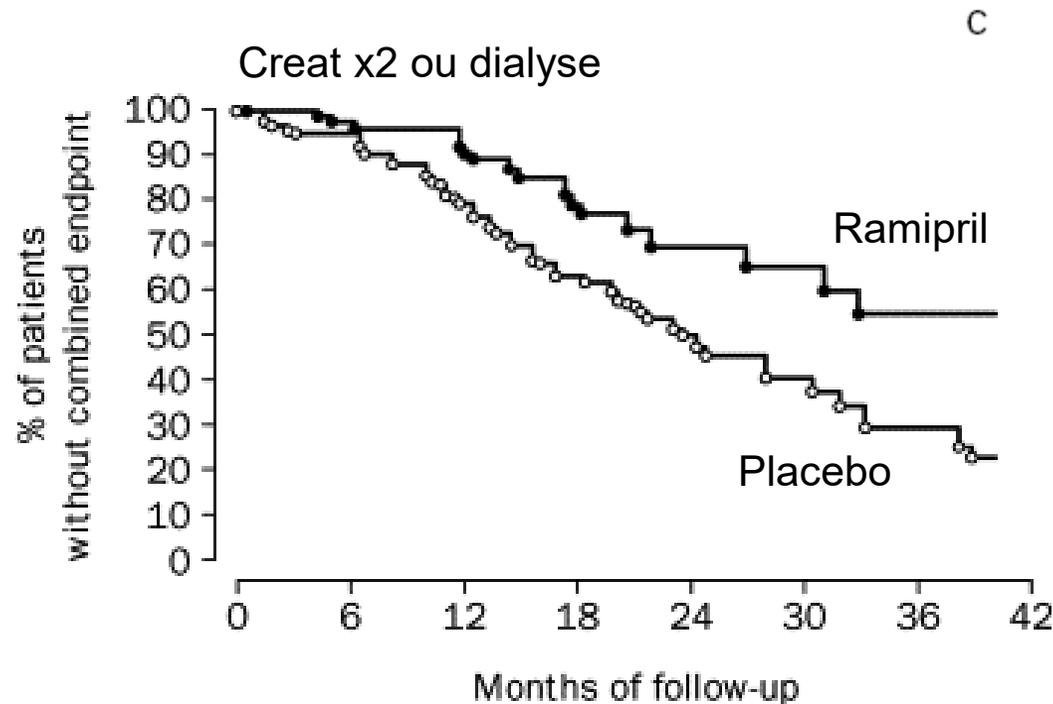
Quelles conséquences des IEC/ARA2 ?

- **Diminution de la protéinurie +++**
 - Via la diminution de la pression de perfusion glomérulaire (plus importante qu'avec les autres anti-hypertenseurs)
- **Majoration de la creat et diminution du DFG**
 - ATTENTION : c'est un effet inhérent au mécanisme d'action, voire un effet bénéfique...
 - Accepté si $\Delta < 30\%$ de la valeur initiale
 - Doit conduire à l'interruption du traitement si trop importante ($\Delta > 30\%$)
- **Risque d'hyperkaliémie !**
 - Surtout si IRC avancée, autre médicament hyperkaliémiant

Quelles conséquences des IEC/ARA2 ?

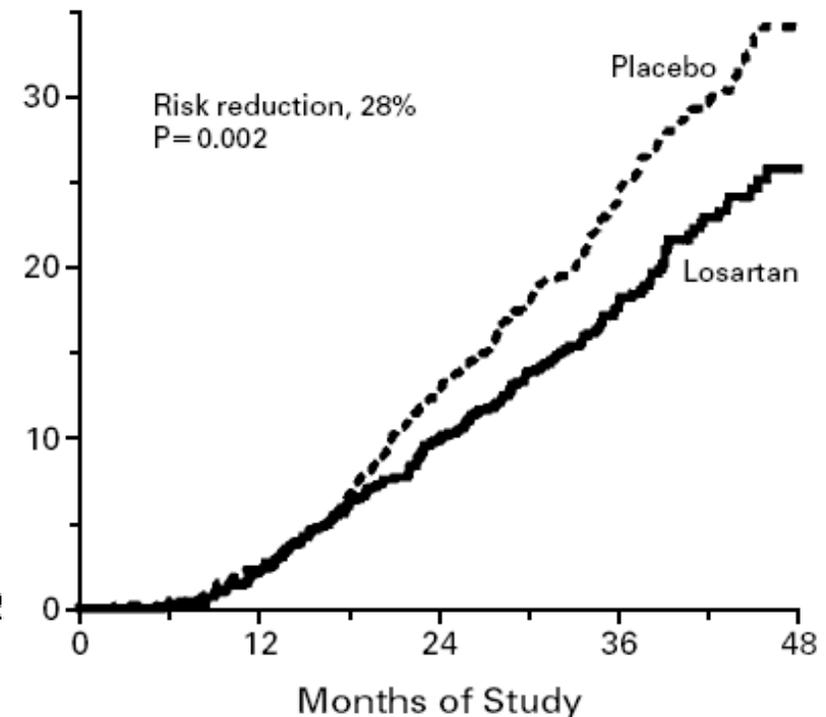
Etude REIN, Lancet 1997

Néphropathie non diabétique



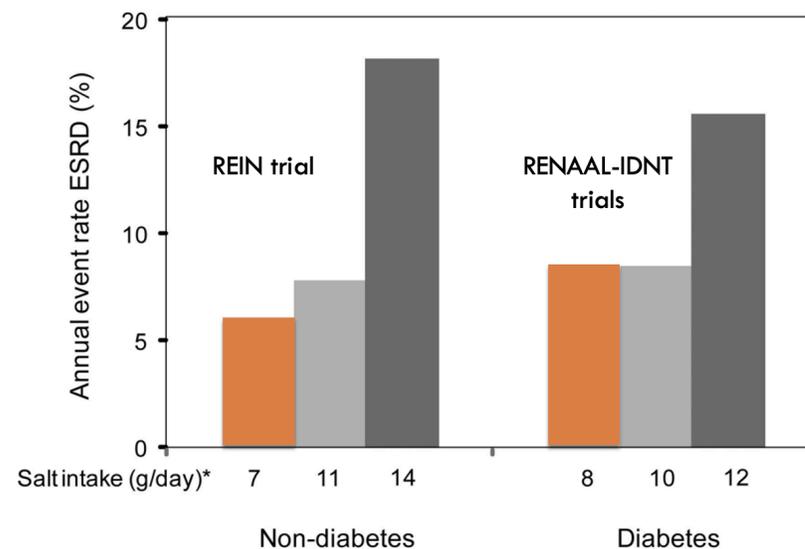
Etude RENAAL, Brenner, NEJM 2001

Néphropathie diabétique



Néphroprotection : ce qu'on savait en 2020

- Ensemble de mesures non spécifiques de la néphropathie initiale, ralentissant la progression de la maladie rénale chronique
- **Contrôle de la tension artérielle**
 - Cibles KDIGO 2012
 - Si albuminurie <30 mg/24h **<140/90 mmHg**
 - Si albuminurie >30 mg/24h **<130/80 mmHg**
 - Cibles KDIGO 2021 : **PAS <120 mmHg**
 - Utilisation d'un bloqueur sur SRA (IEC ou ARA2)
 - Si albuminurie >300 mg/24h
 - Si diabète et albuminurie >30 mg/24h
- **Diminution de la protéinurie** (excellent marqueur pronostic)
- **Réduction des apports sodés**



Néphroprotection : ce qu'on savait en 2020

- Ensemble de mesures non spécifiques de la néphropathie initiale, ralentissant la progression de la maladie rénale chronique
- **Contrôle de la tension artérielle**
 - Cibles KDIGO 2012
 - Si albuminurie <30 mg/24h **<140/90 mmHg**
 - Si albuminurie >30 mg/24h **<130/80 mmHg**
 - Cibles KDIGO 2021 : **PAS <120 mmHg**
 - Utilisation d'un bloqueur sur SRA (IEC ou ARA2)
 - Si albuminurie >300 mg/24h
 - Si diabète et albuminurie >30 mg/24h
- **Diminution de la protéinurie** (excellent marqueur pronostic)
- **Réduction des apports sodés** (cible 6 gr/j)

Pour estimer les apports sodés du patient :

$$\text{NaCl (g/24h)} = \text{natriurèse (mmol/24h)/17}$$

Néphroprotection : ce qu'on savait en 2020

- Ensemble de mesures non spécifiques de la néphropathie initiale, ralentissant la progression de la maladie rénale chronique
- **Contrôle de la tension artérielle**
 - Cibles KDIGO 2012
 - Si albuminurie <30 mg/24h **<140/90 mmHg**
 - Si albuminurie >30 mg/24h **<130/80 mmHg**
 - Cibles KDIGO 2021 : **PAS <120 mmHg**
- **Utilisation d'un bloqueur sur SRA (IEC ou ARA2)**
 - Si albuminurie >300 mg/24h
 - Si diabète et albuminurie >30 mg/24h
- **Diminution de la protéinurie** (excellent marqueur pronostic)
- **Réduction des apports sodés** (cible 6 gr/j)
- **Arrêt du tabac**

Néphroprotection : ce qu'on savait en 2020

- Ensemble de mesures non spécifiques de la néphropathie initiale, ralentissant la progression de la maladie rénale chronique
- **Contrôle de la tension artérielle**
 - Cibles KDIGO 2012
 - Si albuminurie <30 mg/24h **<140/90 mmHg**
 - Si albuminurie >30 mg/24h **<130/80 mmHg**
 - Cibles KDIGO 2021 : **PAS <120 mmHg**
- **Utilisation d'un bloqueur sur SRA (IEC ou ARA2)**
 - Si albuminurie >300 mg/24h
 - Si diabète et albuminurie >30 mg/24h
- **Diminution de la protéinurie** (excellent marqueur pronostic)
- **Réduction des apports sodés** (cible 6 gr/j)
- **Arrêt du tabac**
- **Régime hypoprotidique** (0.8g/kg/j si DFGe <30)

Néphroprotection : ce qu'on savait en 2020

- Ensemble de mesures non spécifiques de la néphropathie initiale, ralentissant la progression de la maladie rénale chronique
- **Contrôle de la tension artérielle**
 - Cibles KDIGO 2012
 - Si albuminurie <30 mg/24h **<140/90 mmHg**
 - Si albuminurie >30 mg/24h **<130/80 mmHg**
 - Cibles KDIGO 2021 : **PAS <120 mmHg**
- **Utilisation d'un bloqueur sur SRA (IEC ou ARA2)**
 - Si albuminurie >300 mg/24h
 - Si diabète et albuminurie >30 mg/24h
- **Diminution de la protéinurie** (excellent marqueur pronostic)
- **Réduction des apports sodés** (cible 6 gr/j)
- **Arrêt du tabac**
- **Régime hypoprotidique** (0.8g/kg/j si DFGe <30)
- **Amélioration de l'équilibre glycémique**

Etude	Objectifs HbA1c	Bénéfice
ADVANCE	6.5 % vs 7.3%	- 9% de microalbuminurie -30% de macroalbuminurie
ACCORD	6.3% vs 7.6%	-21% de microalbuminurie -32% de macroalbuminurie
VADT	6.9% vs 8.4%	-32% de microalbuminurie -37% de macroalbuminurie

Néphroprotection : ce qu'on savait en 2020

- Ensemble de mesures non spécifiques de la néphropathie initiale, ralentissant la progression de la maladie rénale chronique
- **Contrôle de la tension artérielle**
 - Cibles KDIGO 2012
 - Si albuminurie <30 mg/24h **<140/90 mmHg**
 - Si albuminurie >30 mg/24h **<130/80 mmHg**
 - Cibles KDIGO 2021 : **PAS <120 mmHg**
- **Utilisation d'un bloqueur sur SRA (IEC ou ARA2)**
 - Si albuminurie >300 mg/24h
 - Si diabète et albuminurie >30 mg/24h
- **Diminution de la protéinurie** (excellent marqueur pronostic)
- **Réduction des apports sodés** (cible 6 gr/j)
- **Arrêt du tabac**
- **Régime hypoprotidique** (0.8g/kg/j si DFGe <30)
- **Amélioration de l'équilibre glycémique**

Etude DCCT/EDIC : risque d'évolution vers l'IRC (creat >177)
0.6% vs 1.9% (p=0.01)

Etude UKPDS : risque de doubler son chiffre de creat
0.7% vs 1.76% (p=0.027)

Nathan, Arch Int Med 2009

UKPDS group, Lancet 1998

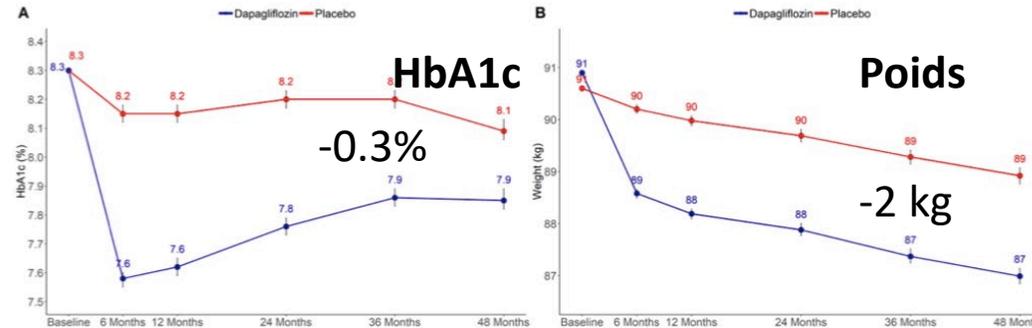
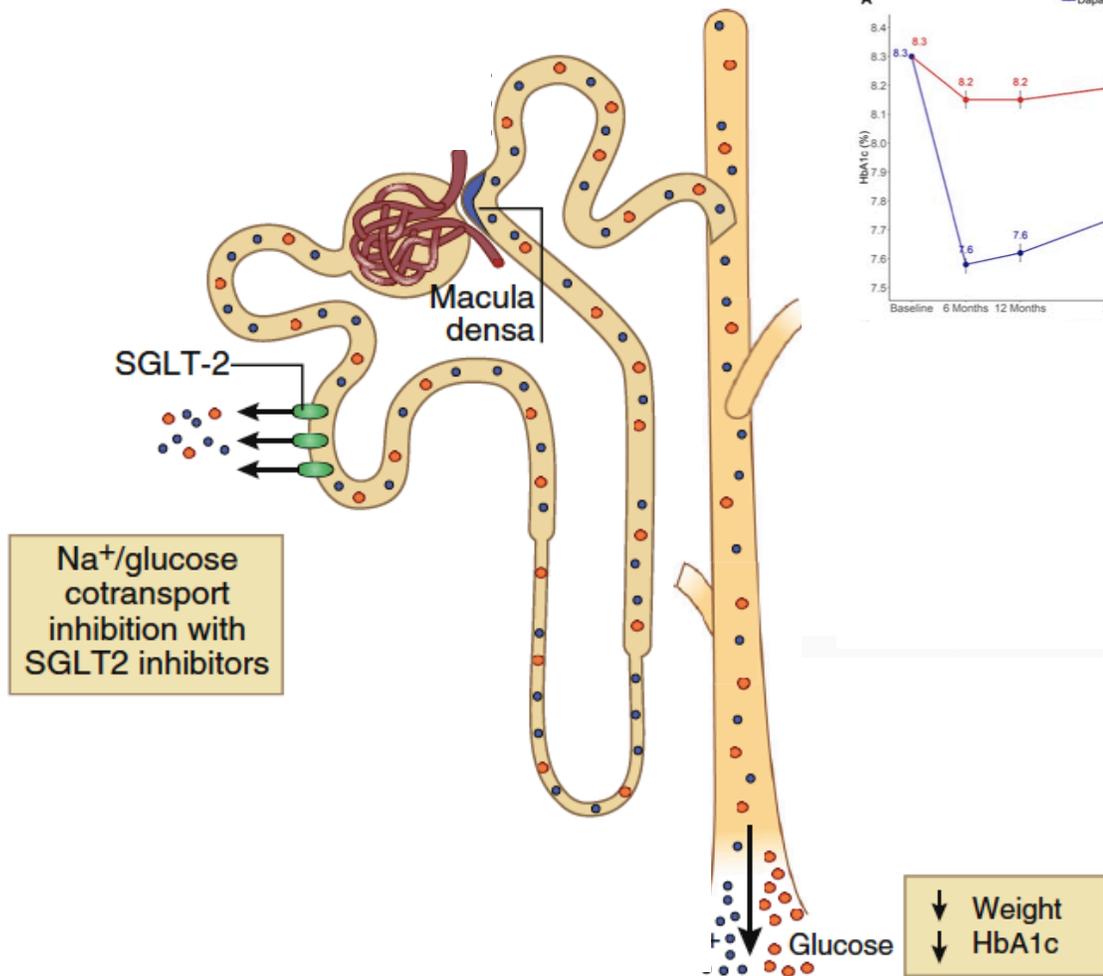
Effet des nouveaux traitements hypoglycémiants arrivés ces dernières années ?

Classe thérapeutique	DCI	Nom commercial
Biguanides	Metformine	Glucophage Stagid
Sulfamides	Glibenclamide Glicazide Glimepiride	Daonil Diamicron Amarel
Glinides	Repaglinides	Novonorm
Inhibiteurs DPP4 (gliptines)	Sitagliptine Vildagliptine	Januvia Galvus
Agonistes GLP1R	Dulaglutide Exenatide Liraglutide Semaglutide	Trulicity Byetta Victoza Ozempic
Inhibiteurs alphaglucosidases	Acarbose	Glucor
Inhibiteurs SGLT2	Dapagliflozine Empagliflozine	Forxiga Jardiance

Inhibiteurs du SGLT2 : Nouvelle classe d'hypoglycémifiants

- Premiers essais thérapeutiques des iSGLT2 dans le diabète

Essai DECLARE

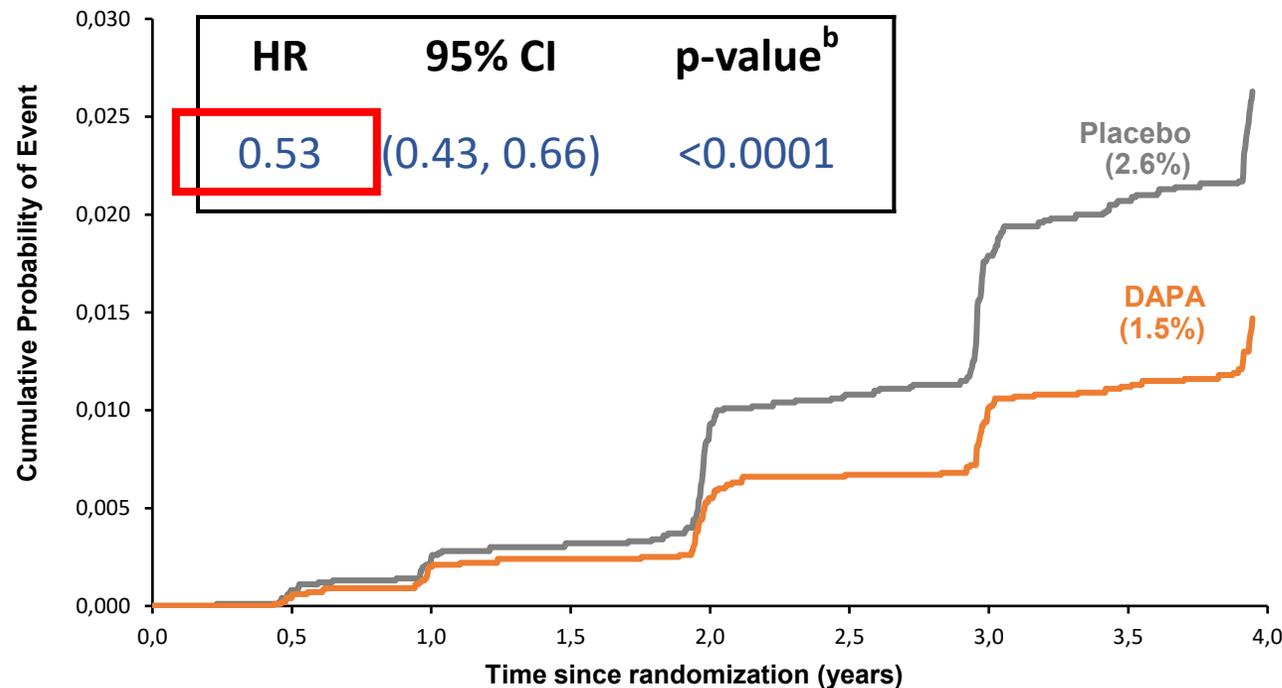
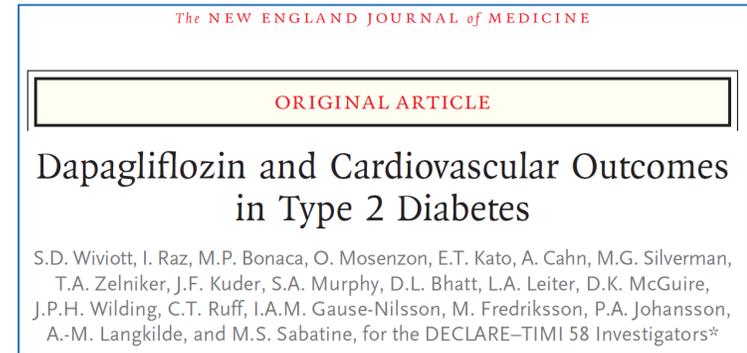


Inhibiteurs du SGLT2 : Nouvelle classe d'hypoglycémifiants

- Premiers essais thérapeutiques des iSGLT2 dans le diabète

Un effet néphroprotecteur inattendu dans le diabète

Etude DECLARE : analyse exploratoire, sur un critère secondaire rénal



No. at risk	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0
DAPA 10 mg	8582	8523	8422	8338	8242	8127	8004	7522	5464
Placebo	8578	8504	8415	8321	8193	8056	7925	7403	5382

Renal-specific endpoint :

- eGFR decrease $\geq 40\%$ to < 60 ml/min/1.73m²
- and/or
- ESRD (dialysis or transplantation)
- and/or
- Renal death

N ENGL J MED 380;4 NEJM.ORG JANUARY 24, 2019

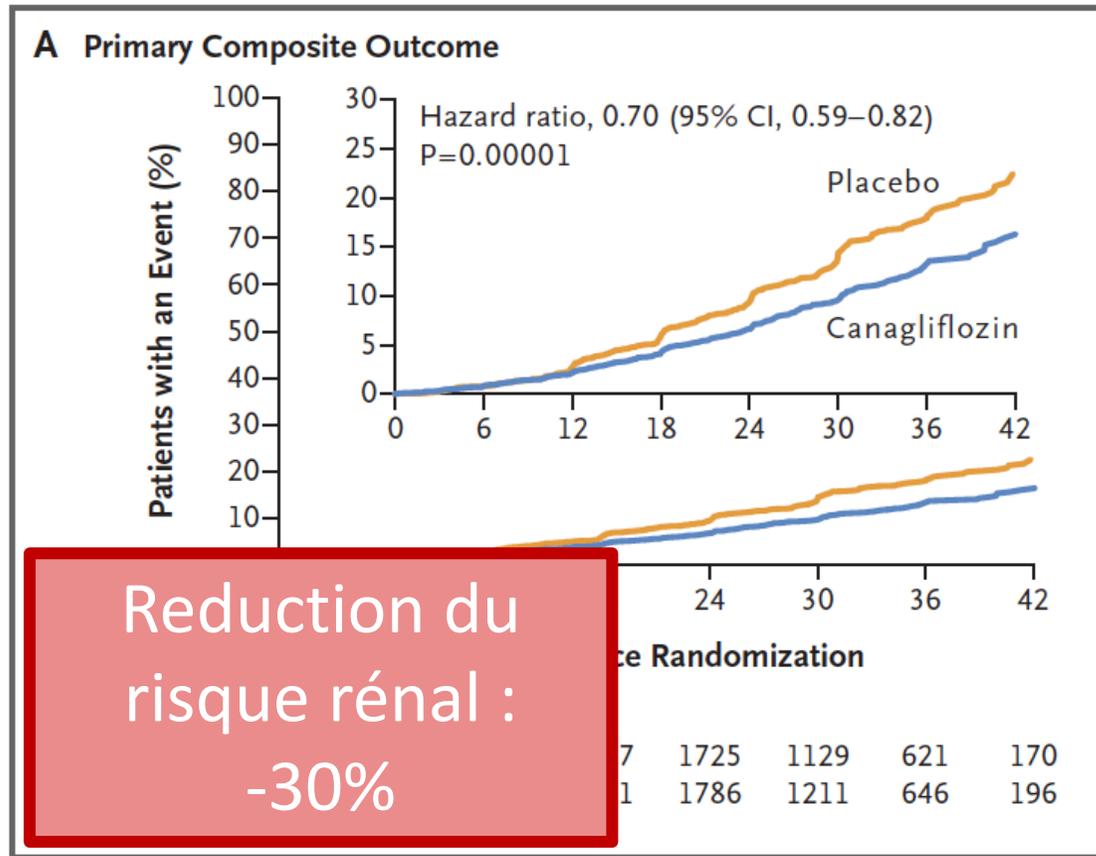
Population peu « néphrologique » :
 DFGe moyen 85.2 mL/min/1.73 m²
 7% de patients avec DFG <60
 31% avec albuminurie

Inhibiteurs du SGLT2 : Nouvelle classe d'hypoglycémifiants

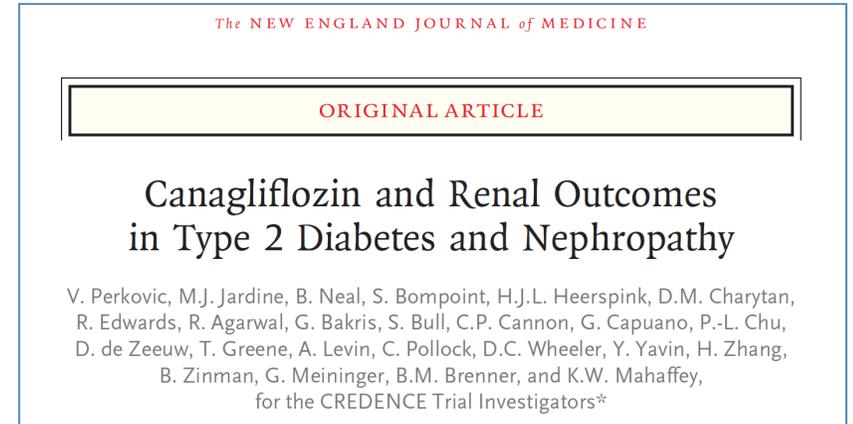
- Premiers essais thérapeutiques des iSGLT2 dans le diabète

Un effet néphroprotecteur inattendu dans le diabète

Etude CRENDENCE : Confirmation dans une population néphrologique



Reduction du
risque rénal :
-30%



Perkovic, NEJM 2019

Critère primaire d'évaluation composite :

IRCT (dialyse ou transpl)

et/ou

doublment de la creat

et/ou

mort d'origine rénale ou CV

Caractéristiques patients (n=4401) :

-age moyen 63 ans,

-HbA1c moyenne 8.3%

-TA moyenne 140/78

-DFGe moyen 56 +/-18 ml/min

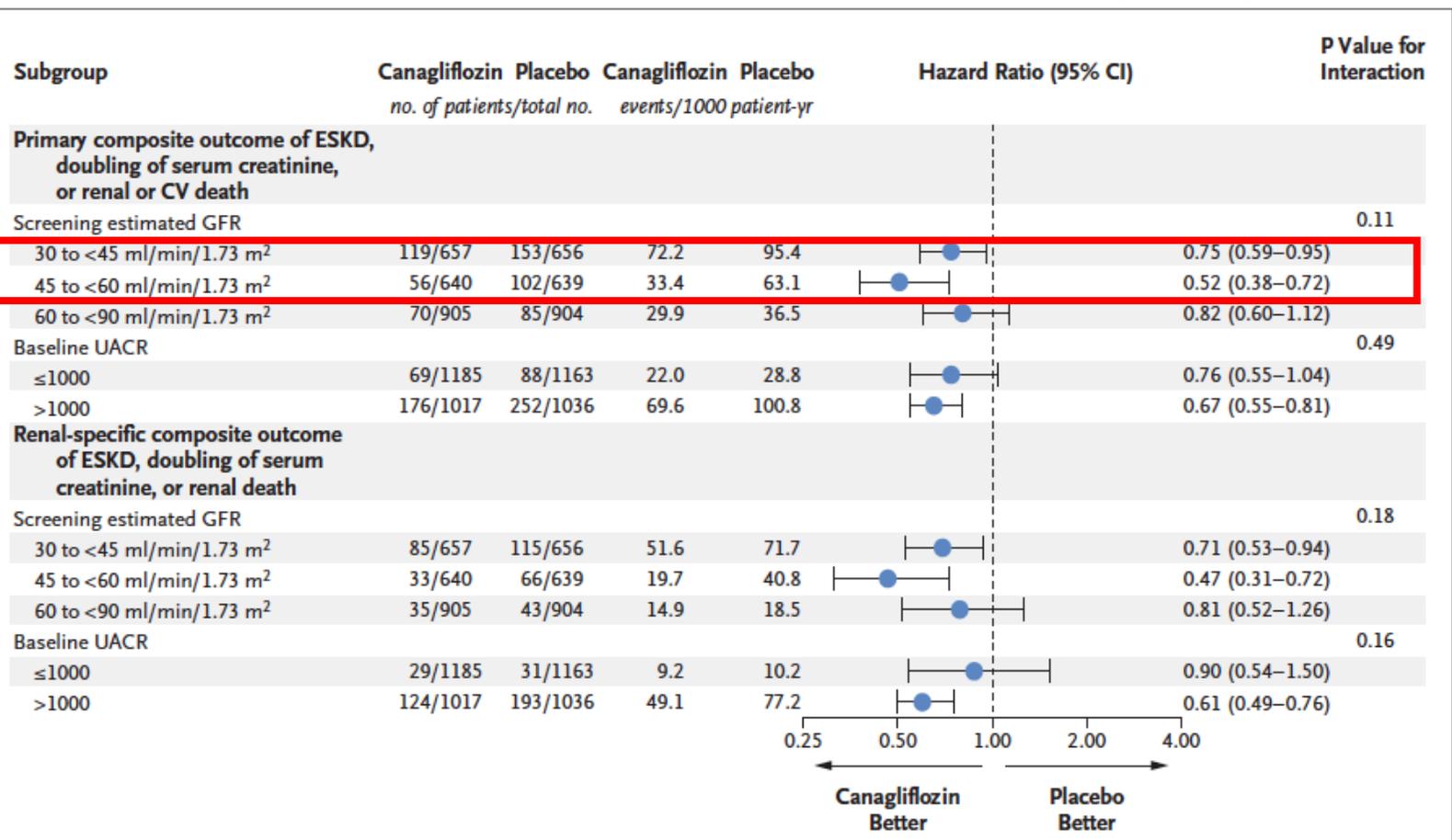
-Albuminurie médiane 927 mg/g

Inhibiteurs du SGLT2 : Nouvelle classe d'hypoglycémifiants

- Premiers essais thérapeutiques des iSGLT2 dans le diabète

Un effet néphroprotecteur inattendu dans le diabète

Etude CRENDENCE : Confirmation dans une population néphrologique



Perkovic, NEJM 2019

Caractéristiques patients (n=4401) :

- age moyen 63 ans,
- HbA1c moyenne 8.3%
- TA moyenne 140/78
- DFGe moyen 56 +/-18 ml/min
- Albuminurie médiane 927 mg/g

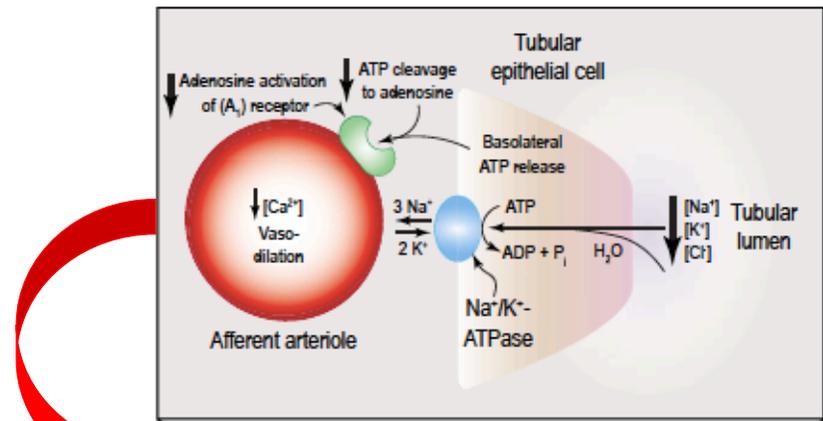
Inhibiteurs du SGLT2 : plus qu'un simple hypoglycémiant ?

La protection rénale ne peut pas être expliquée seulement par l'amélioration de l'équilibre glycémique et tensionnel.

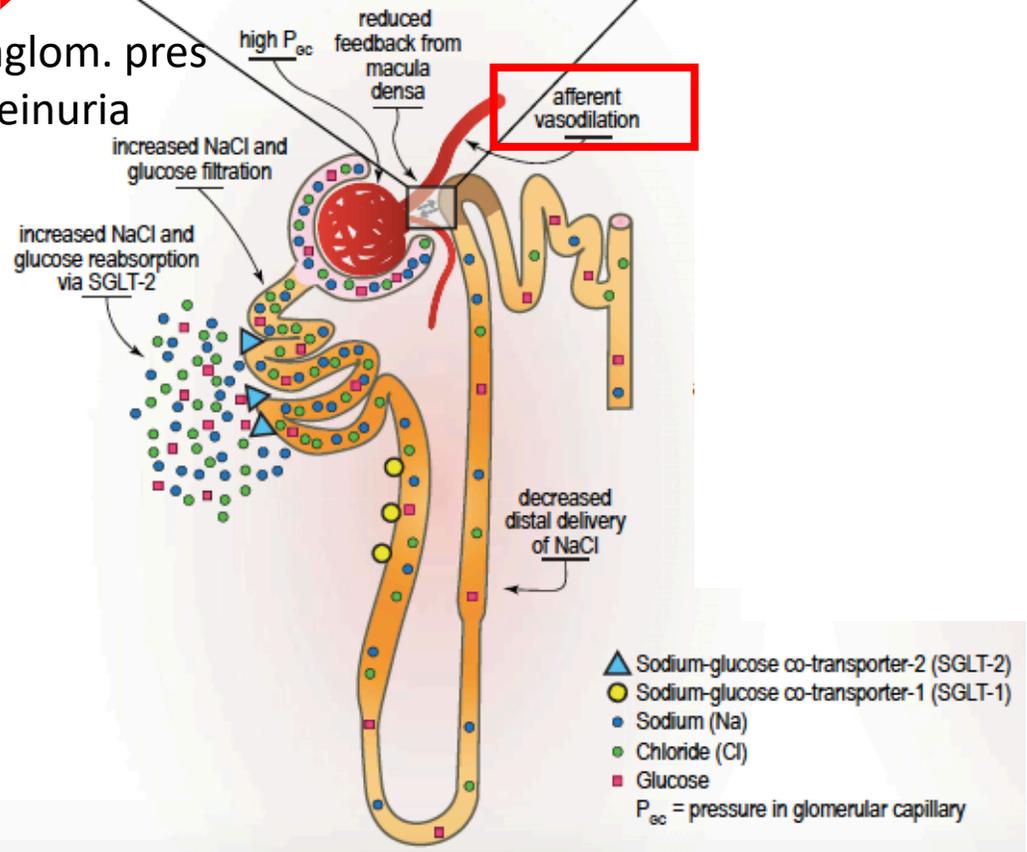
Hypothèse principale :

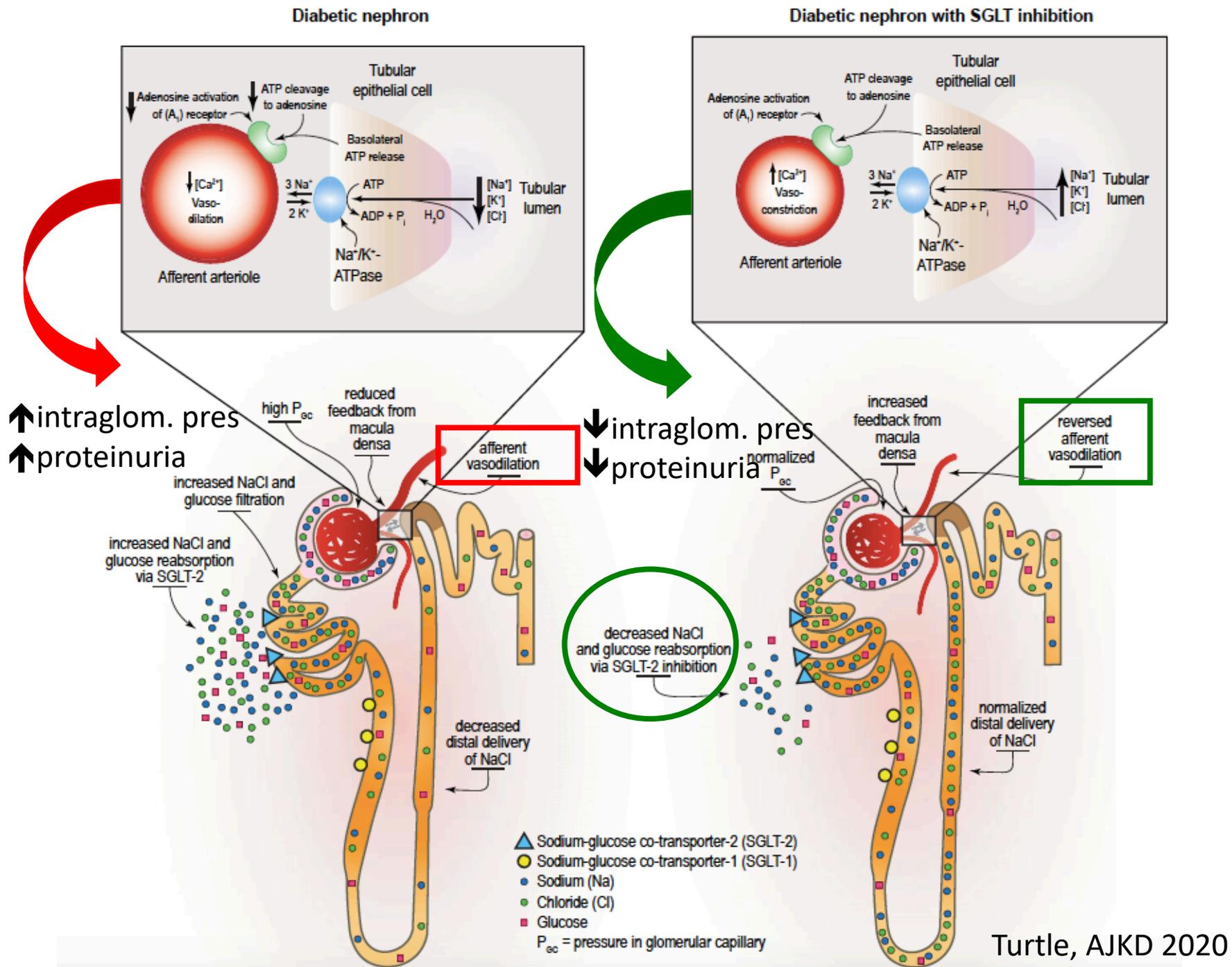
La restauration du feedback tubulo-glomérulaire
(aboli dans la néphropathie diabétique)
et diminution de la pression intra-glomérulaire

Diabetic nephron



↑ intraglom. pres
 ↑ proteinuria





Inhibiteurs du SGLT2 : plus qu'un simple hypoglycémiant ?

La protection rénale ne peut pas être expliquée seulement par l'amélioration de l'équilibre glycémique et tensionnel.

Hypothèse principale :

La restauration du feedback tubulo-glomérulaire
(aboli dans la néphropathie diabétique)
et diminution de la pression intra-glomérulaire

Pourquoi les autres diurétiques (natriurétiques) n'ont pas le même effet sur l'appareil juxta-glomérulaire ?

- les diurétiques de l'anse bloquent le transport d'ions dans la macula densa
- les diurétiques thiazidiques et distaux agissent en amont de la macula densa

Inhibiteurs du SGLT2 : plus qu'un simple hypoglycémiant ?

La protection rénale ne peut pas être expliquée seulement par l'amélioration de l'équilibre glycémique et tensionnel.

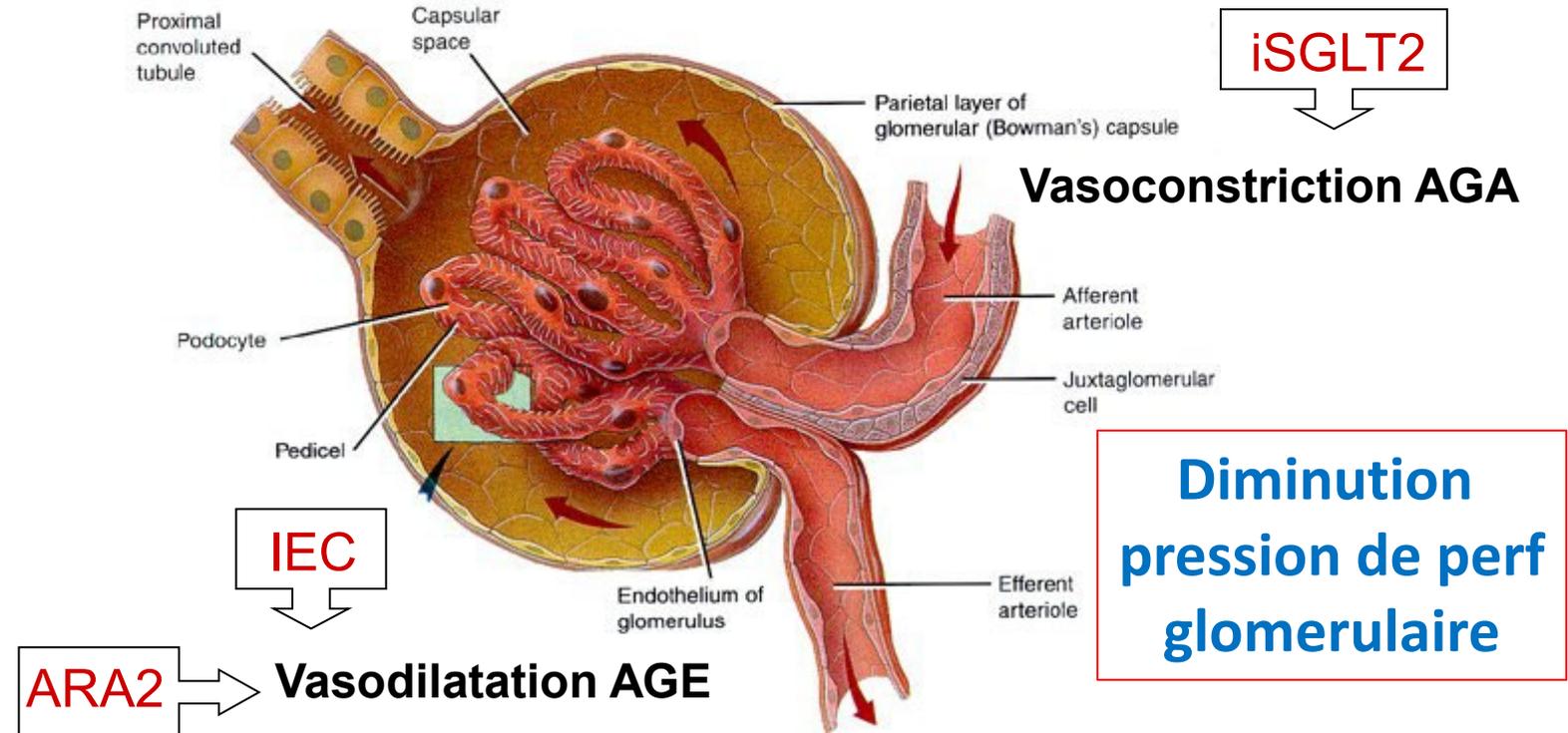
Hypothèse principale :

La restauration du feedback tubulo-glomérulaire (aboli dans la néphropathie diabétique) et diminution de la pression intra-glomérulaire

Pourquoi les autres diurétiques (natriurétiques) n'ont pas le même effet sur l'appareil juxta-glomérulaire ?

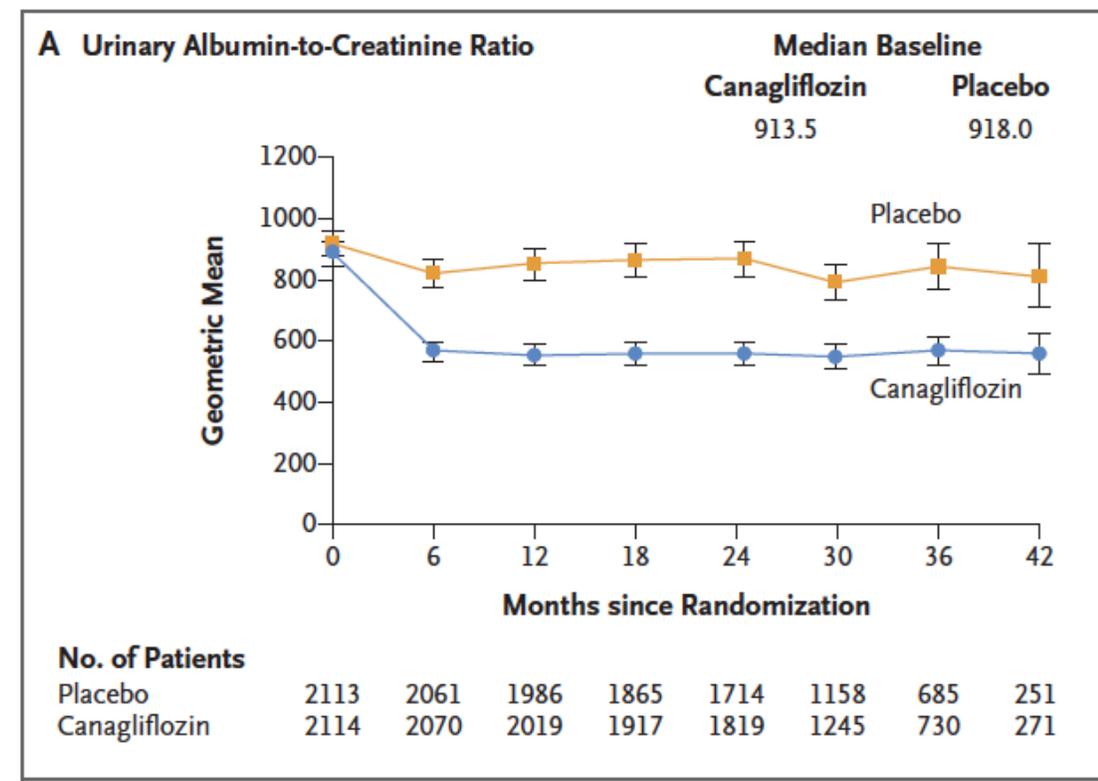
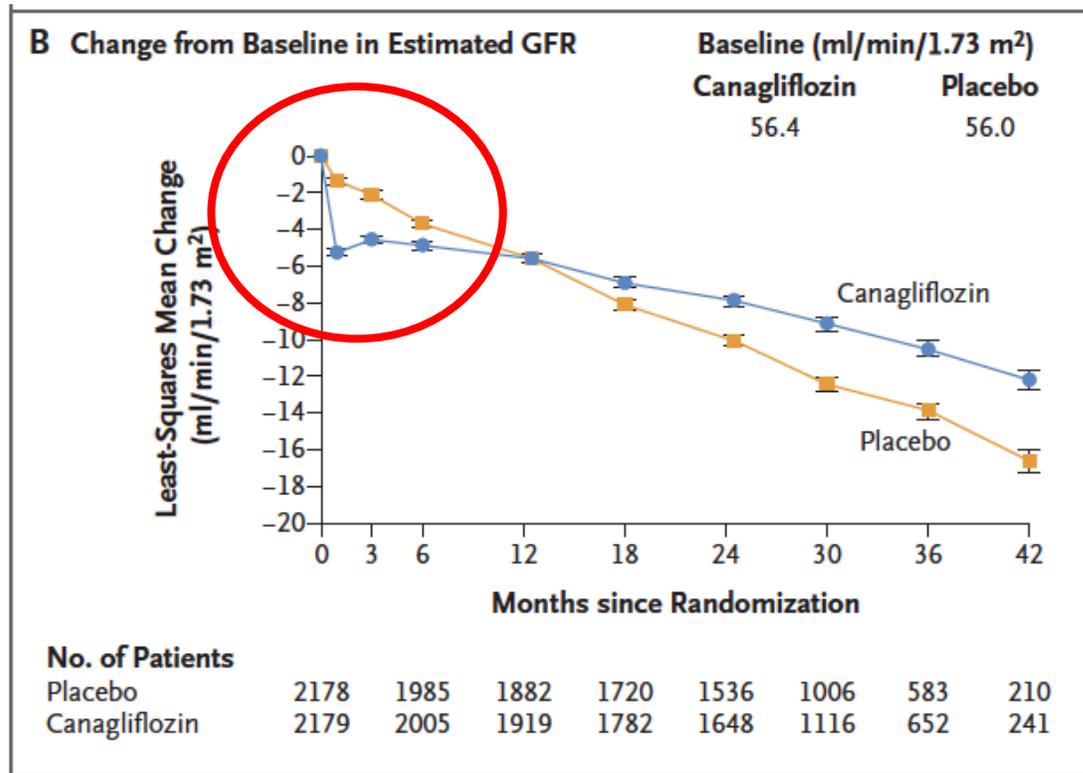
- les diurétiques de l'anse bloquent le transport d'ions dans la macula densa
- les diurétiques thiazidiques et distaux agissent en amont de la macula densa

Effet synergique avec les IEC et ARA2 +++



Inhibiteurs du SGLT2 : plus qu'un simple hypoglycémiant ?

Effets sur la fonction rénale à court terme : comme les IEC/ARA2 !!!



Inhibiteurs du SGLT2 : néphroprotection hors diabète ?

DAPA-CKD: Dapagliflozin in Patients With Chronic Kidney Disease

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

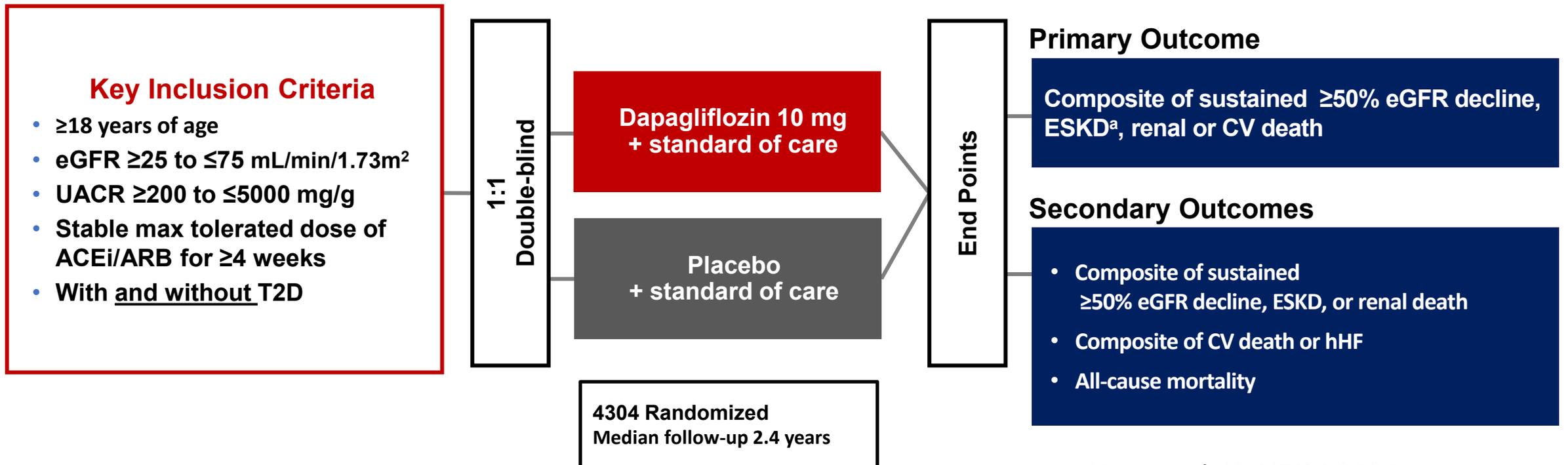
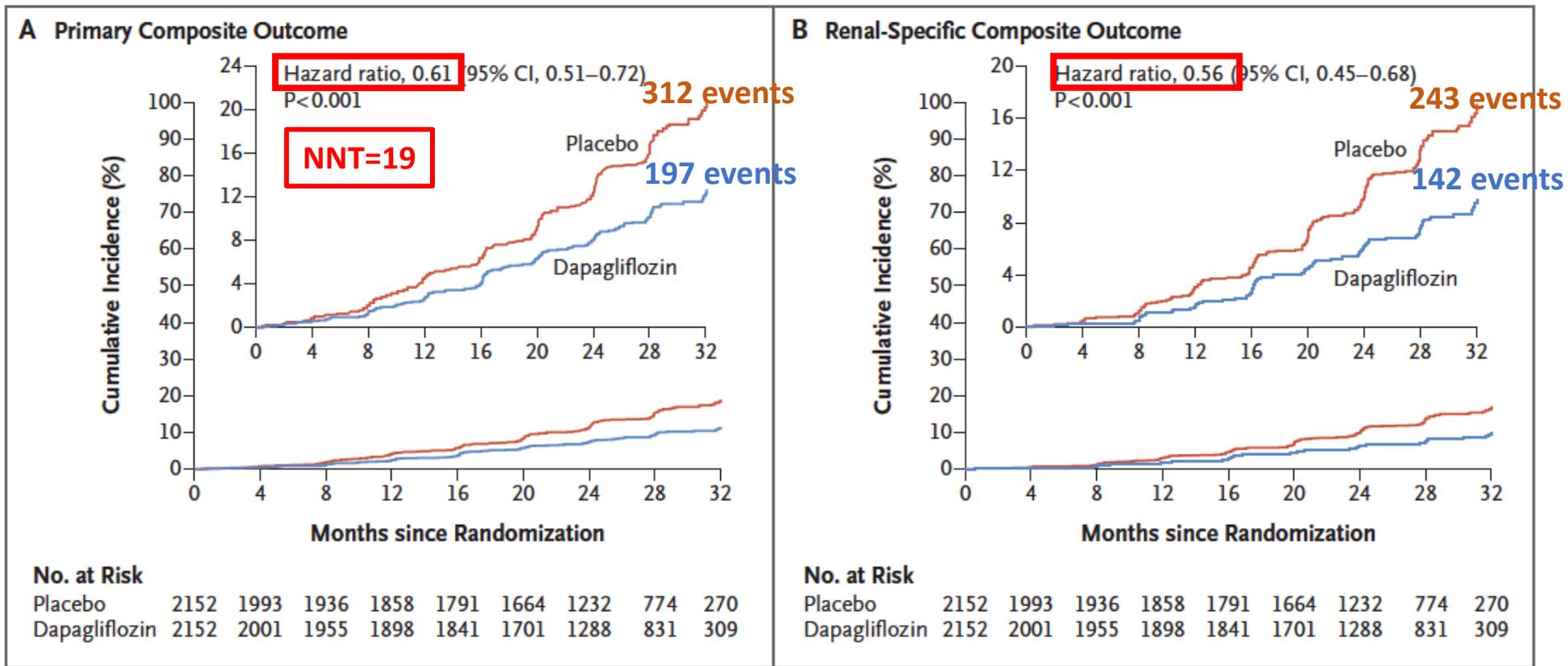


Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.*

Characteristic	Dapagliflozin (N= 2152)	Placebo (N= 2152)
Age — yr	61.8±12.1	61.9±12.1
Female sex — no. (%)	709 (32.9)	716 (33.3)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	136.7±17.5	137.4±17.3
Diastolic	77.5±10.7	77.5±10.3
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m ²	43.2±12.3	43.0±12.4
Distribution — no. (%)		
≥60 ml/min/1.73 m ²	234 (10.9)	220 (10.2)
45 to <60 ml/min/1.73 m ²	646 (30.0)	682 (31.7)
30 to <45 ml/min/1.73 m ²	979 (45.5)	919 (42.7)
<30 ml/min/1.73 m ²	293 (13.6)	331 (15.4)
Urinary albumin-to-creatinine ratio [§]		
Median (interquartile range)	965 (472–1903)	934 (482–1868)
>1000 — no. (%)	1048 (48.7)	1031 (47.9)
Type 2 diabetes — no. (%)	1455 (67.6)	1451 (67.4)
Cardiovascular disease — no. (%) [¶]	813 (37.8)	797 (37.0)
Heart failure — no. (%)	235 (10.9)	233 (10.8)
Previous medication — no. (%)		
ACE inhibitor	673 (31.3)	681 (31.6)
ARB	1444 (67.1)	1426 (66.3)
Diuretic	928 (43.1)	954 (44.3)

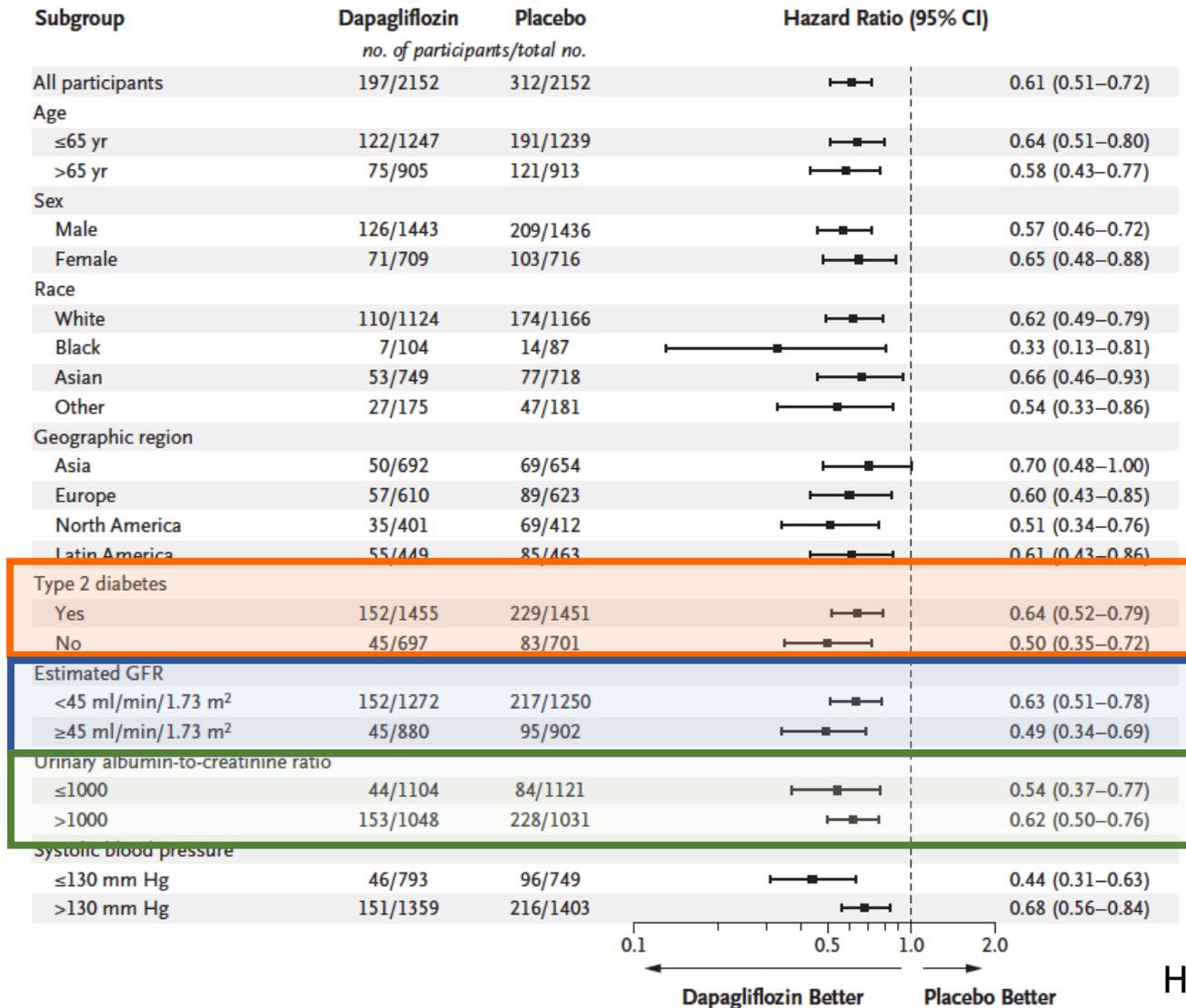
Inhibiteurs du SGLT2 : néphroprotection hors diabète ?

DAPA-CKD: Dapagliflozin in Patients With Chronic Kidney Disease



Inhibiteurs du SGLT2 : néphroprotection hors diabète ?

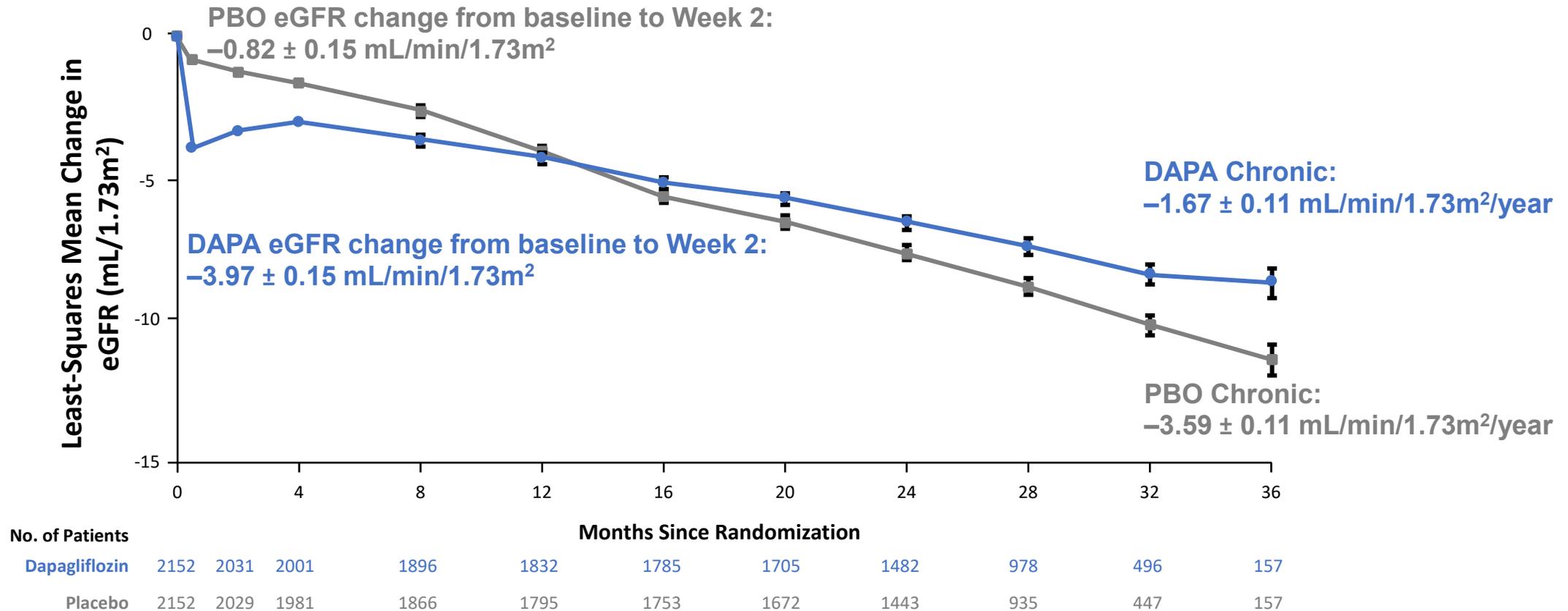
DAPA-CKD



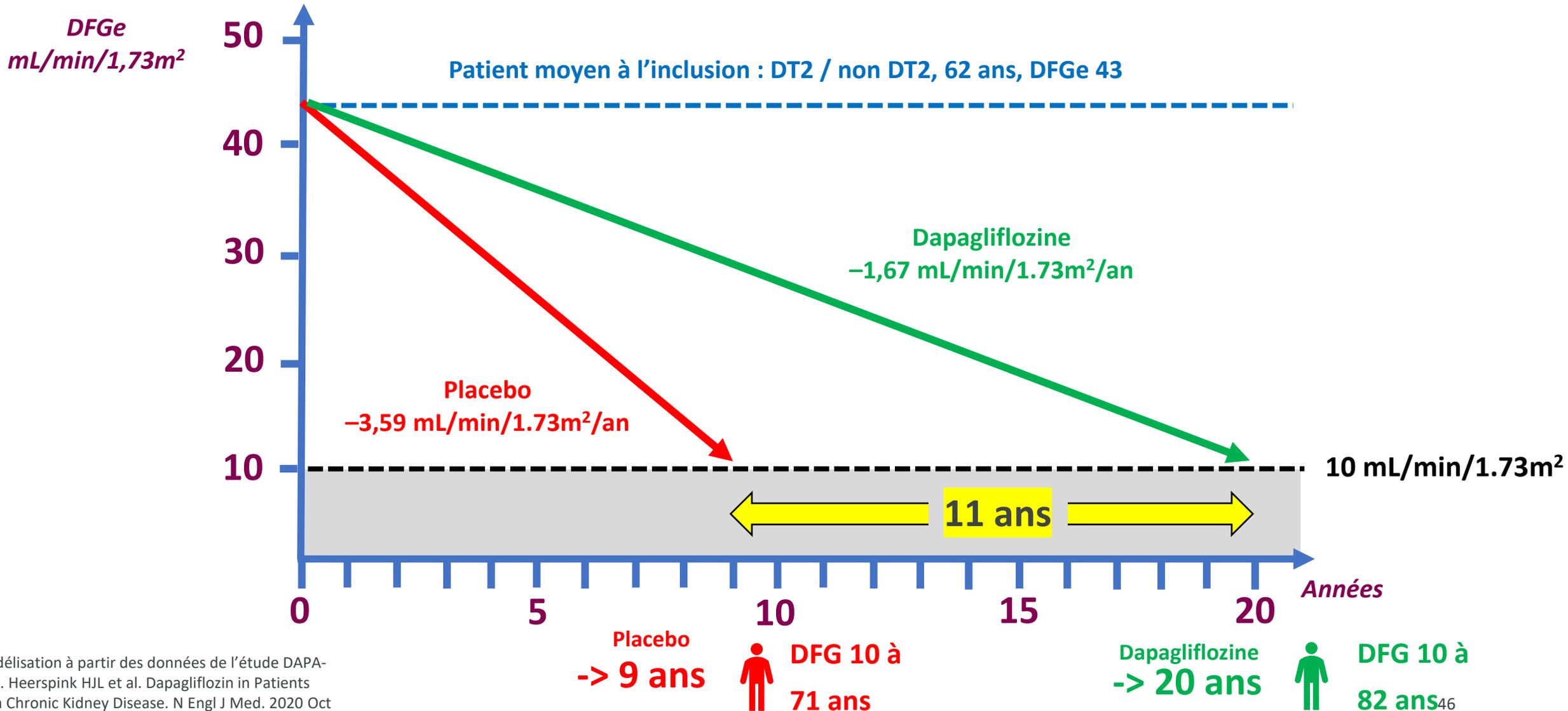
Inhibiteurs du SGLT2 : néphroprotection hors diabète ?

DAPA-CKD

DFGe



Etude DAPA-CKD : En pratique ce que cela signifie ...

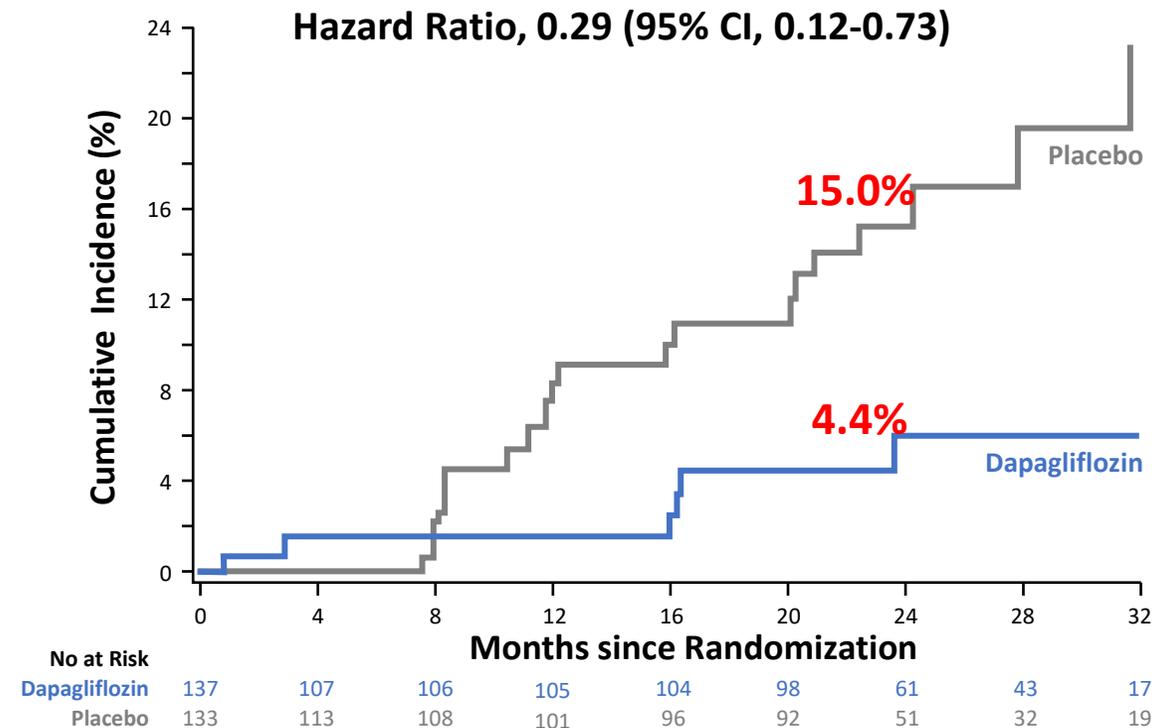


Inhibiteurs du SGLT2 : néphroprotection hors diabète ?

DAPA-CKD : exemple de la néphropathie à IgA (maladie de Berger)

270 patients avec IgAN
(40% européens, 59% asiatiques)
Prouvée par PBR ds 94% des cas
TA moyenne 127/79
31.5% sous IEC
68.5% sous ARA2
DFGe moyen 44 ml/min
Albuminurie moyenne : 900 mg/g
(44% au dessus de de 1 g/g)

Composite of sustained $\geq 50\%$ eGFR decline, ESKD, renal or CV death



Autres agents pharmacologiques ?

- **Agonistes récepteur GLP-1 ?**
- **Antagonistes récepteur minéralocorticoïdes (MRA) ?**
- **Associations ?**

Agonistes GLP-1R

Plusieurs molécules désormais utilisées en pratique clinique :

- Liraglutide (Victoza[®] , Xultophy[®])
- Semaglutide (Ozempic[®])
- Dulaglutide (Trulicity[®])

Bénéfice clairement démontré pour la perte de poids et la réduction du risque cardiovasculaire (MACE) chez le patient diabétique (essais LEADER, SUSTAIN-6...)

Utilisation possible dans l'IRC, y compris sévère

Ont-ils un intérêt pour la néphroprotection ?

Agonistes GLP-1R

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes

Johannes F.E. Mann, M.D., David D. Ørsted, M.D., Ph.D.,
Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Steven P. Marso, M.D.,
Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Søren Rasmussen, Ph.D., Karen Tornøe, M.D., Ph.D.,
Bernard Zinman, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D.,
for the LEADER Steering Committee and Investigators*

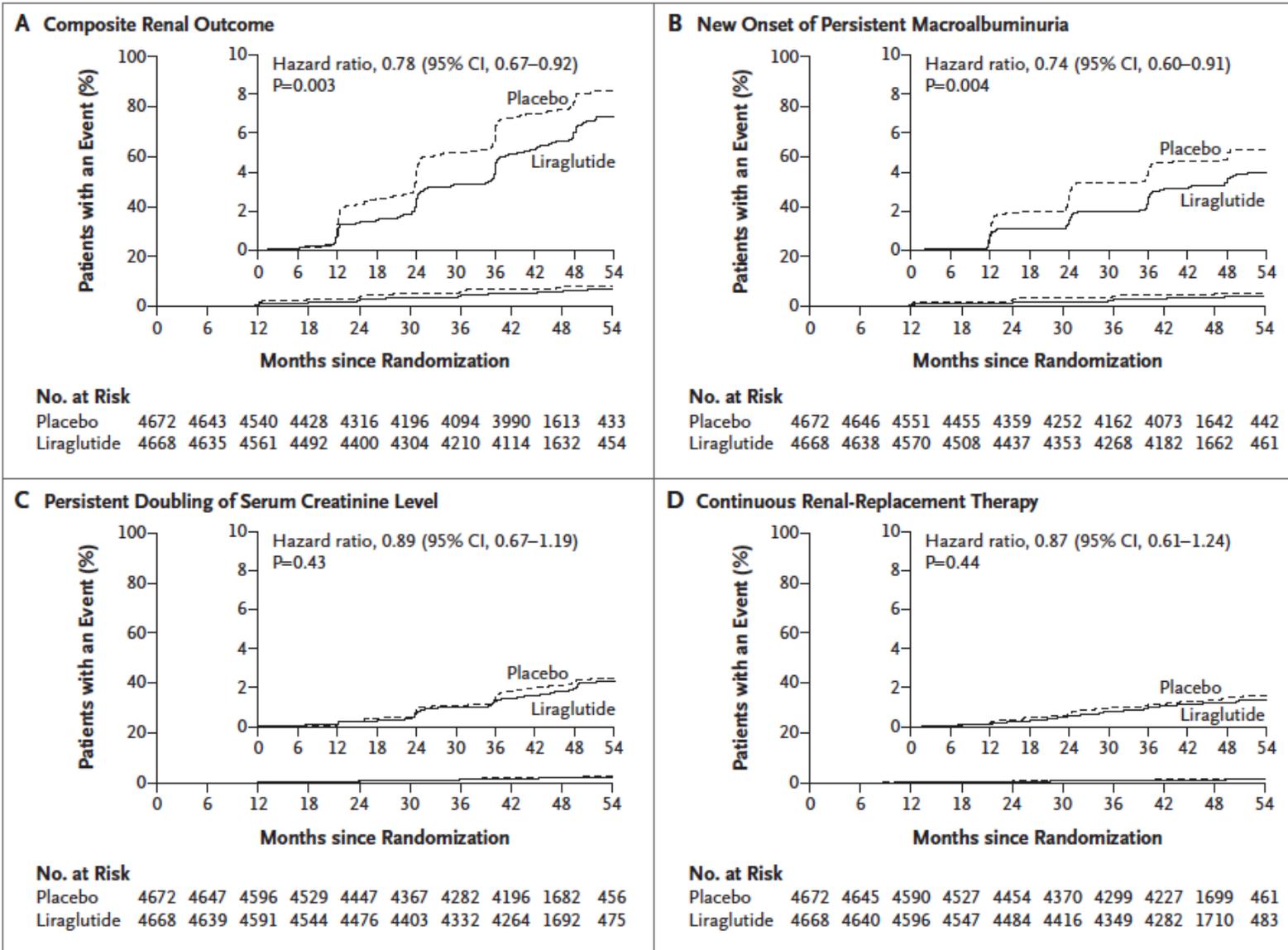
N ENGL J MED 377;9 NEJM.ORG AUGUST 31, 2017

N=9.340 patients DT2
Liraglutide vs placebo
Suivi moyen 3.8 ans
PA moyenne 136/77 mmHg
DFGe moyen 80 ml/min
(20% <60 ml/min, 2.4%<30 ml/min)
Micro-alb : 26%, macro-alb 10%
89% sous IEC ou ARA2

Critère rénal composite :

- Apparition de macro-albuminurie
- Doublement de la creat
- Nécessité de dialyse
- Décès d'origine rénale

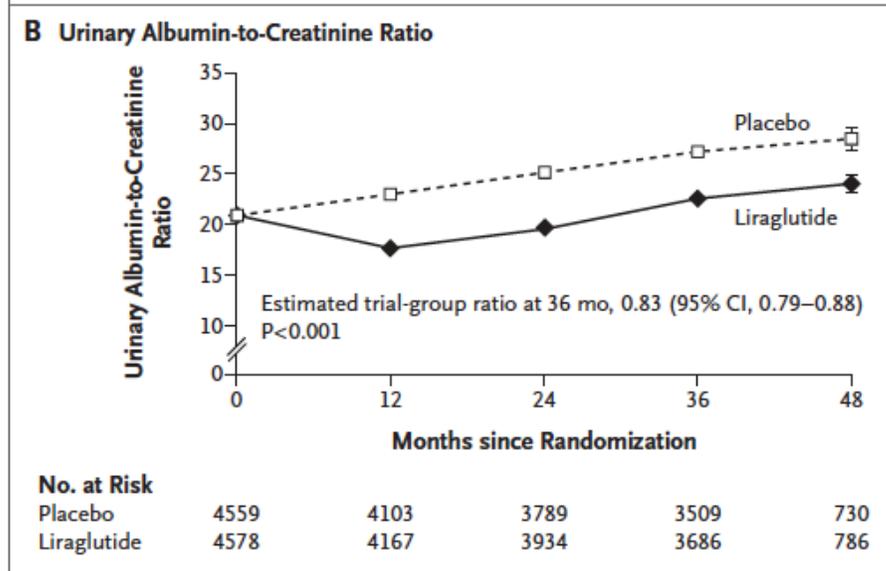
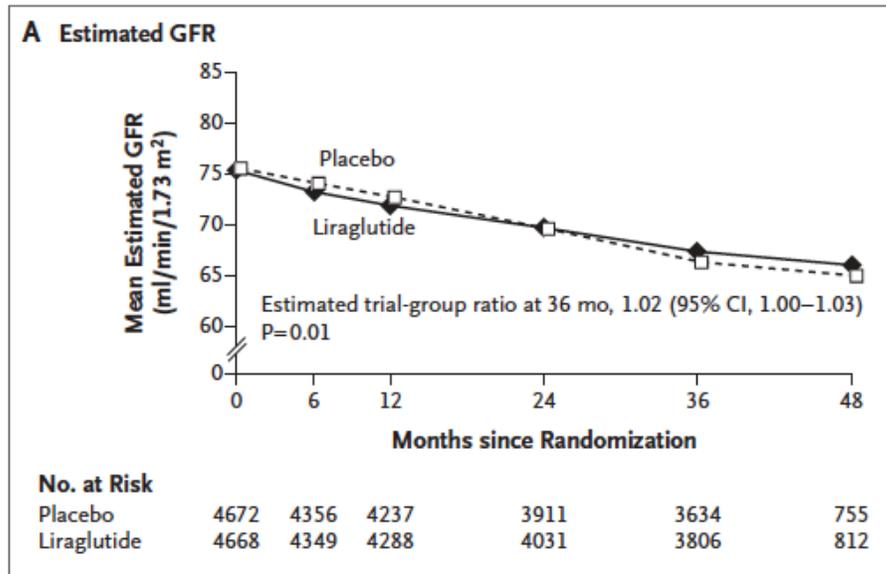
Agonistes GLP-1R



N=9340 patients DT2
 Liraglutide vs placebo
 Suivi moyen 3.8 ans
 TA moyenne 136/77 mmHg
 DFGe moyen 80 ml/min
 (20% <60 ml/min, 2.4% <30 ml/min)
 Micro-alb : 26%, macro-alb 10%
 89% sous IEC ou ARA2

- Critère rénal composite :
- Apparition de macro-albuminurie
 - Doublement de la creat
 - Nécessité de dialyse
 - Décès d'origine rénale

Agonistes GLP-1R



N=9340 patients DT2
Liraglutide vs placebo
Suivi moyen 3.8 ans
TA moyenne 136/77 mmHg
DFGe moyen 80 ml/min
(20% <60 ml/min, 2.4% <30 ml/min)
Micro-alb : 26%, macro-alb 10%
89% sous IEC ou ARA2

Diminution de 17% de l'ACR à M36

Agonistes GLP-1R

Circulation. 2022;145:575–585.

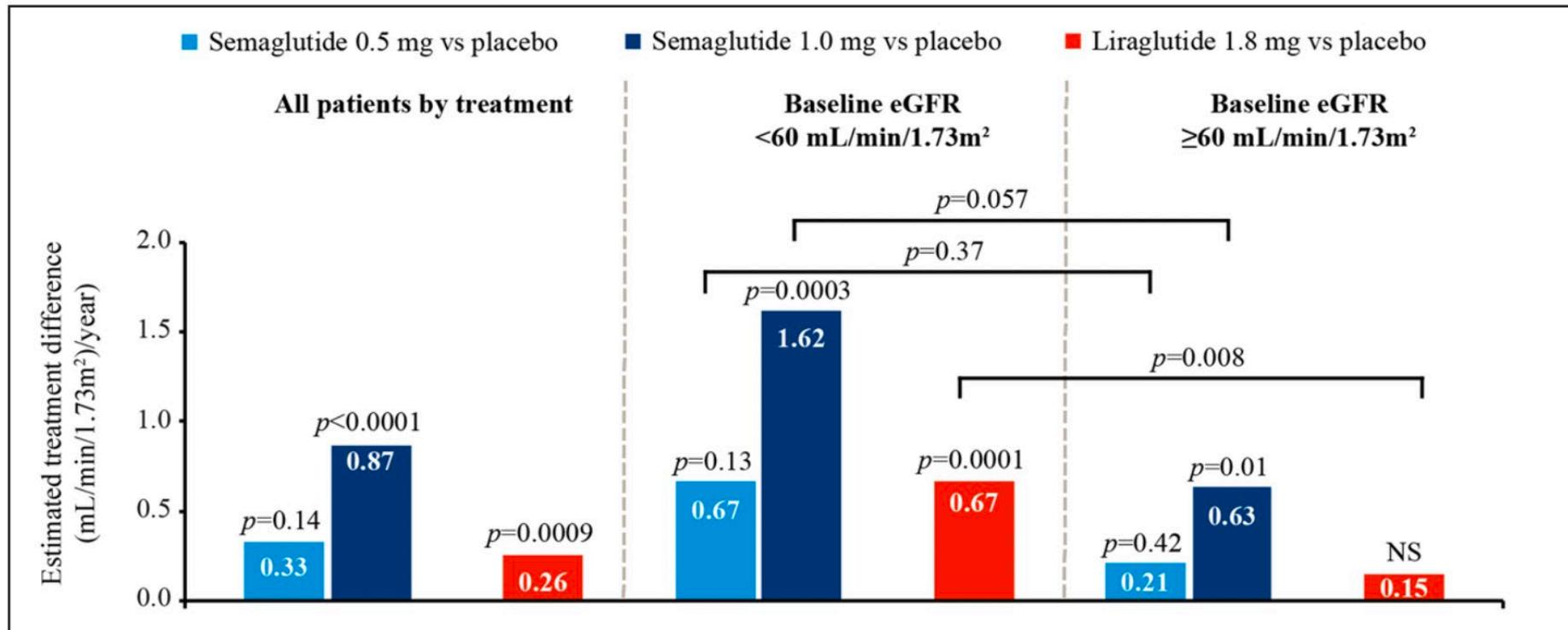
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER

Ahmed M. Shaman, PhD; Stephen C. Bain, MD; George L. Bakris, MD; John B. Buse, MD; Thomas Idorn, MD; Kenneth W. Mahaffey, MD; Johannes F.E. Mann, MD; Michael A. Nauck, MD; Soren Rasmussen, PhD; Peter Rossing, MD; Benjamin Wolthers, MD; Bernard Zinman, MD; Vlado Perkovic, PhD

n=12.637 patients diabétiques à haut risque CV
SUSTAIN (semaglutide) : placebo vs 0.5mg/sem vs 1 mg/sem
n= 3297, suivi moyen 2.1 années
LEADER (liraglutide) : placebo vs 1.8 mg/j
n= 9340, suivi moyen 3.8 années



Agonistes GLP-1R

Table 2. Selected Adverse Events Reported during the Trial.*

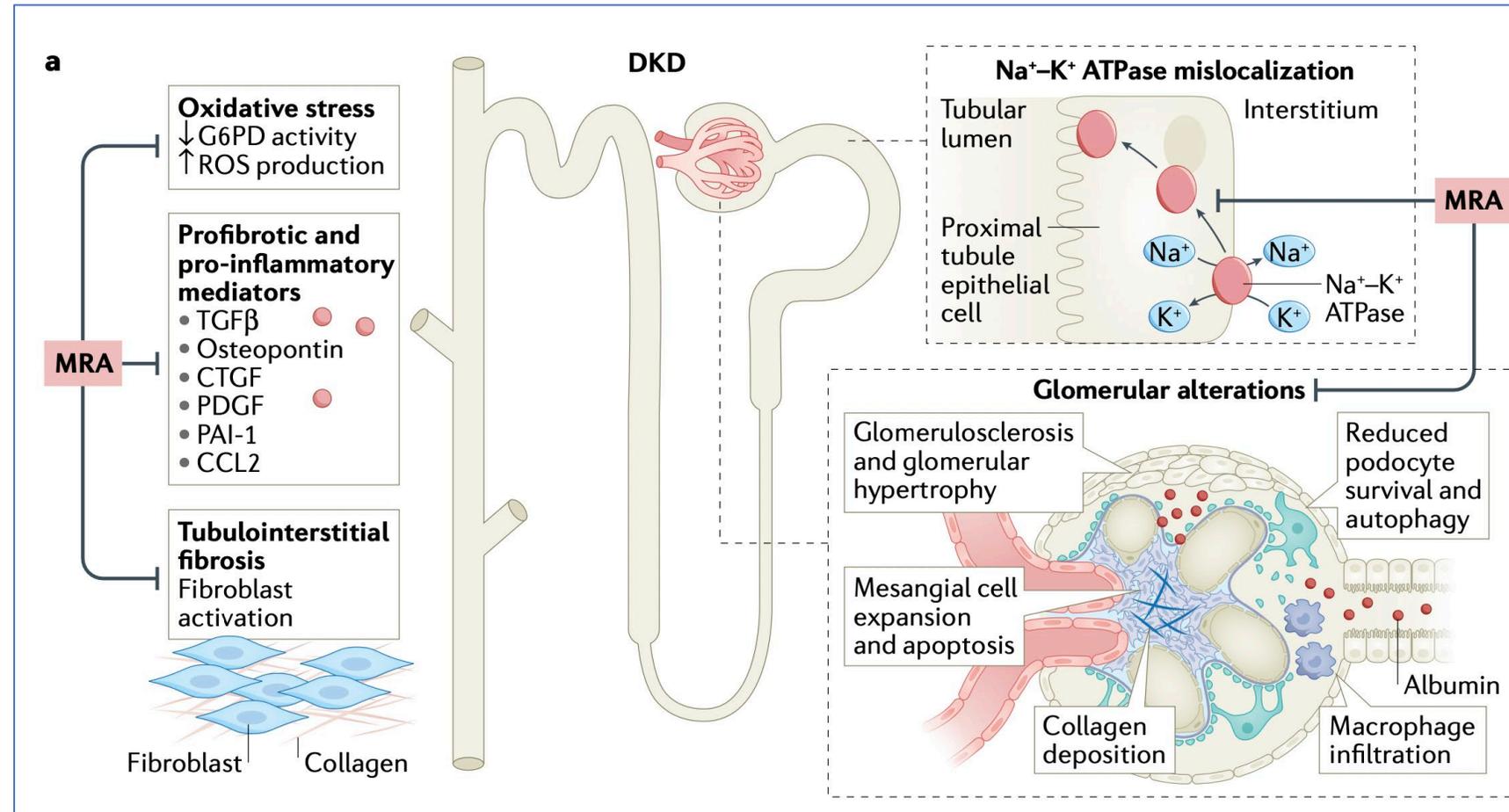
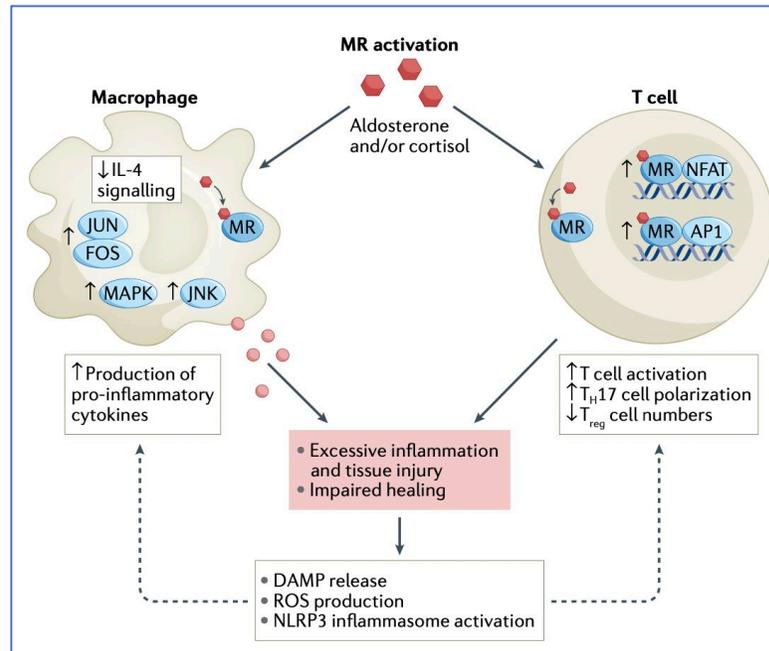
Event	Liraglutide (N = 4668) <i>no. of patients (%)</i>	Placebo (N = 4672) <i>no. of patients (%)</i>	P Value
Adverse event			
Any adverse event	2909 (62.3)	2839 (60.8)	0.12
Serious adverse event	2320 (49.7)	2354 (50.4)	0.51
Confirmed hypoglycemia†	2039 (43.7)	2130 (45.6)	0.06
Severe adverse event			
Severe hypoglycemia†	114 (2.4)	153 (3.3)	0.02
Acute gallstone disease	145 (3.1)	90 (1.9)	<0.001
Cholelithiasis	68 (1.5)	50 (1.1)	0.09
Acute cholecystitis	36 (0.8)	21 (0.4)	0.046
Hypothyroidism	44 (0.9)	33 (0.7)	0.21
Hyperthyroidism	13 (0.3)	8 (0.2)	0.27
Diabetic foot ulcer	181 (3.9)	198 (4.2)	0.38
Nausea	77 (1.6)	18 (0.4)	<0.001
Vomiting	31 (0.7)	2 (<0.1)	<0.001
Diarrhea	27 (0.6)	5 (0.1)	<0.001
Increased lipase level‡	15 (0.3)	11 (0.2)	0.43
Abdominal pain	11 (0.2)	3 (0.1)	0.03
Decreased appetite	11 (0.2)	2 (<0.1)	0.01
Abdominal discomfort	10 (0.2)	0	0.002

Tolérance digestive +++

Attention si prescription chez un patient sous IEC/ARA2, diurétique, iSGLT2...

Antagonistes récepteurs des minéralocorticoïdes

Physiopathologie



Antagonistes récepteurs des minéralocorticoïdes

Spironolactone/Eplerenone

Etudes randomisées vs placebo
en add-on d'un traitement par IEC/ARA2

Maladie rénale chronique stade 1 à 5

Jugement en fin de traitement :

- DFGe

13 études, 1165 patients

- Protéinurie

14 études, 1193 patients

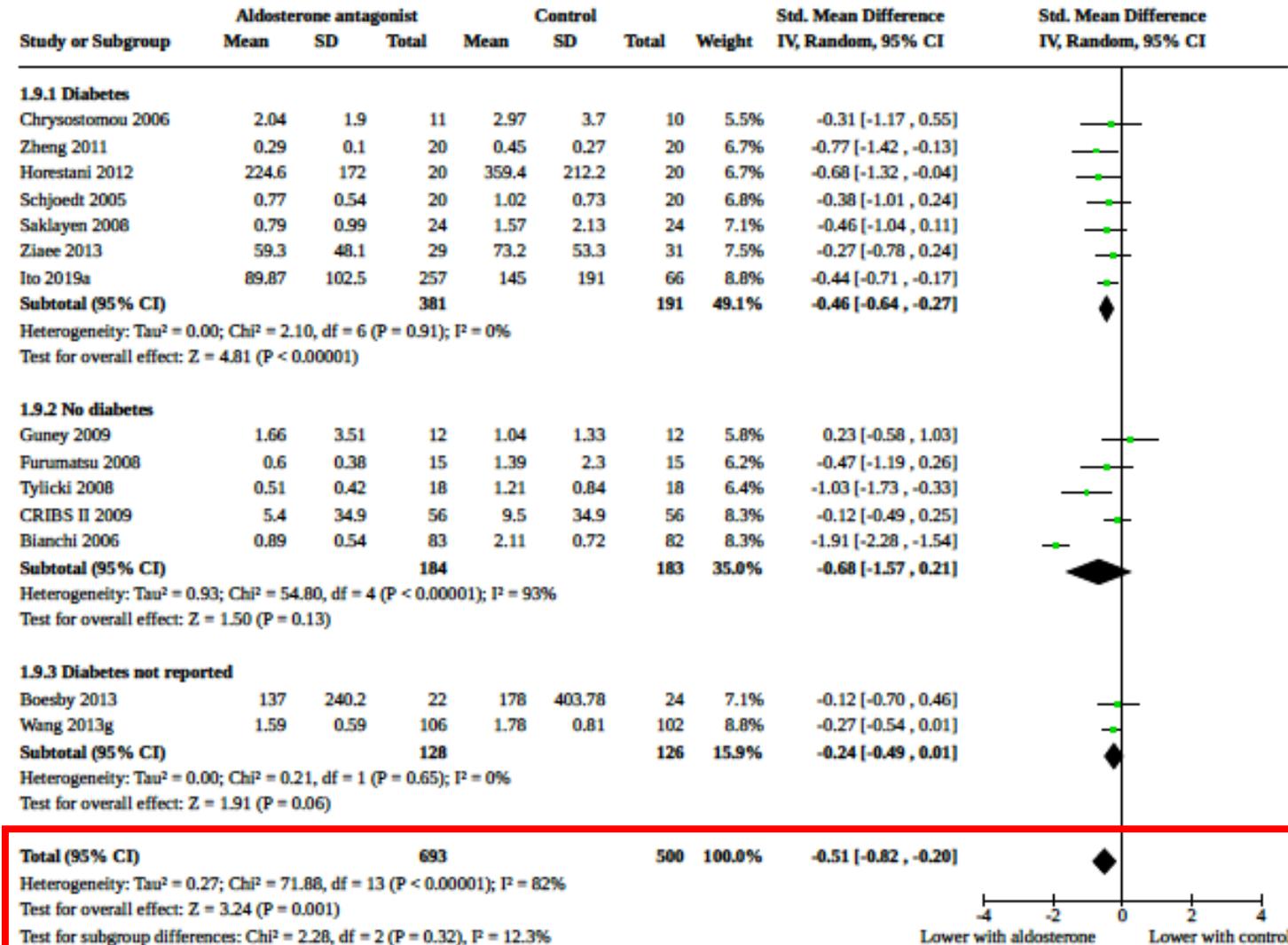


Cochrane Database of Systematic Reviews

Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease (Review)

2020

Figure 7. Effect of aldosterone antagonists versus placebo or standard care on **proteinuria**.



Antagonistes récepteurs des minéralocorticoïdes

Spironolactone/Eplerenone

Etudes randomisées vs placebo
en add-on d'un traitement par IEC/ARA2

Maladie rénale chronique stade 1 à 5

Jugement en fin de traitement :

- DFGe

13 études, 1165 patients

- Protéinurie

14 études, 1193 patients



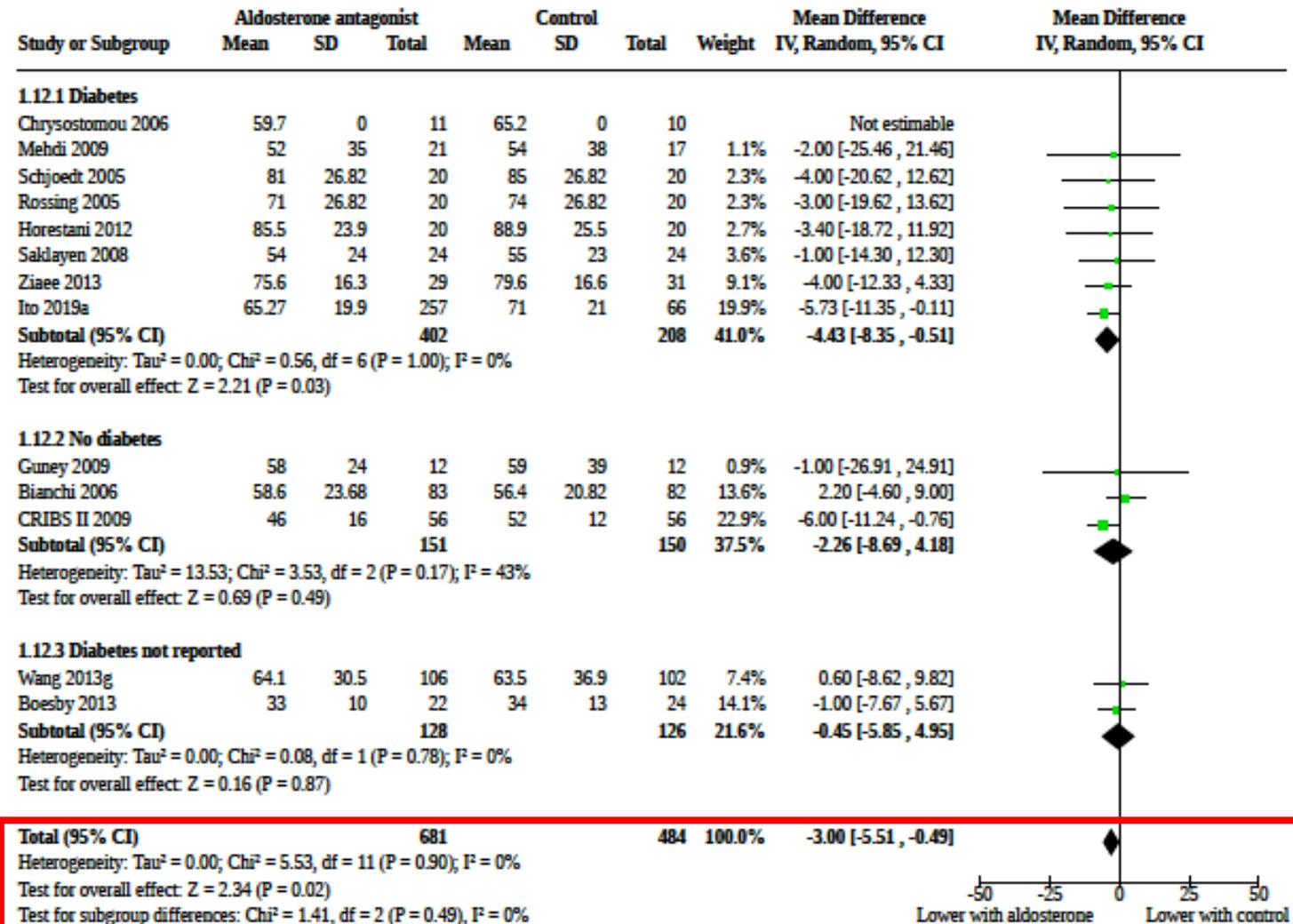
Cochrane Database of Systematic Reviews

Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease (Review)

2020

Chung EYM, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, Strippoli GFM

Figure 8. Effect of aldosterone antagonists versus placebo or standard care on **GFR [mL/min/1.73 m²]**.



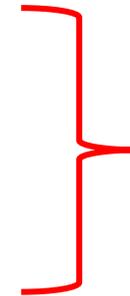
Antagonistes récepteurs des minéralocorticoïdes

Mais effets secondaires de la spironolactone :

-Hyperkaliémie

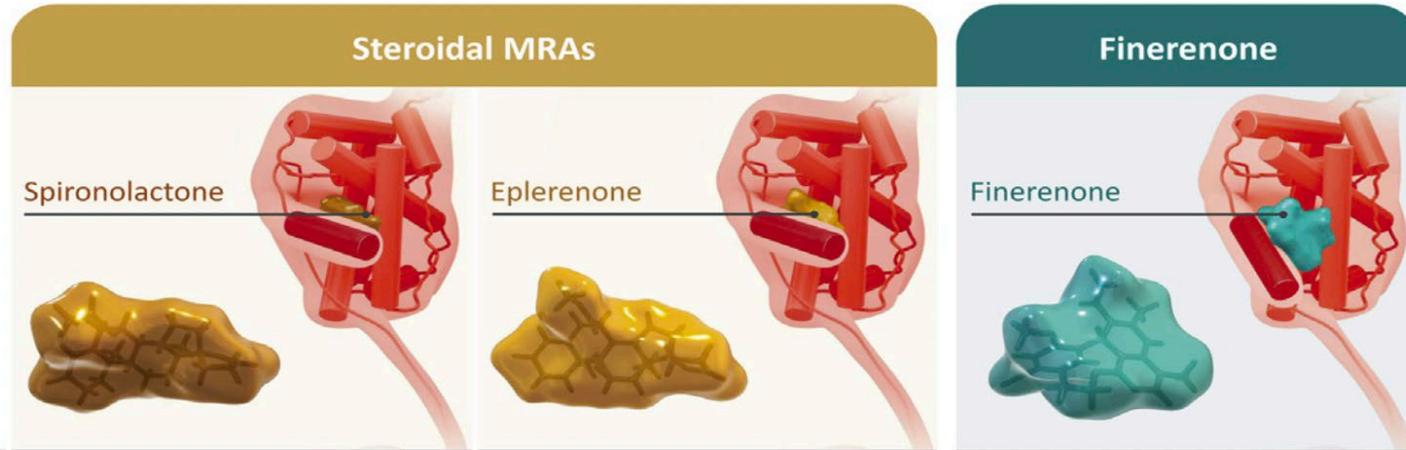
-Insuffisance rénale aiguë (en cas de deshydratation)

-Gynécomastie, troubles de la libido



**Surtout si association
avec IEC/ARA2**

Antagonistes récepteurs des minéralocorticoïdes



Antagoniste non-stéroïdien

	Spironolactone	Eplerenone	Finerenone
Structural properties	Flat (steroidal)	Flat (steroidal)	Bulky (nonsteroidal)
Potency to MR	+++	+	+++
Selectivity to MR	+	++	+++
CNS penetration	+	+	-
Sexual side effects	++	(+)	-
Half-life	> 20 h**	4-6 h**	2-3 h*
Active metabolites	++	-	-
Effect on BP	+++	++	+

Antagonistes récepteurs des minéralocorticoïdes

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

George L. Bakris, M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D., Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B., B.S., and Gerasimos Filippatos, M.D., for the FIDELIO-DKD Investigators*

n=5734 patients, 48 pays
DT2 et MRC, Randomisation finerenone vs placebo

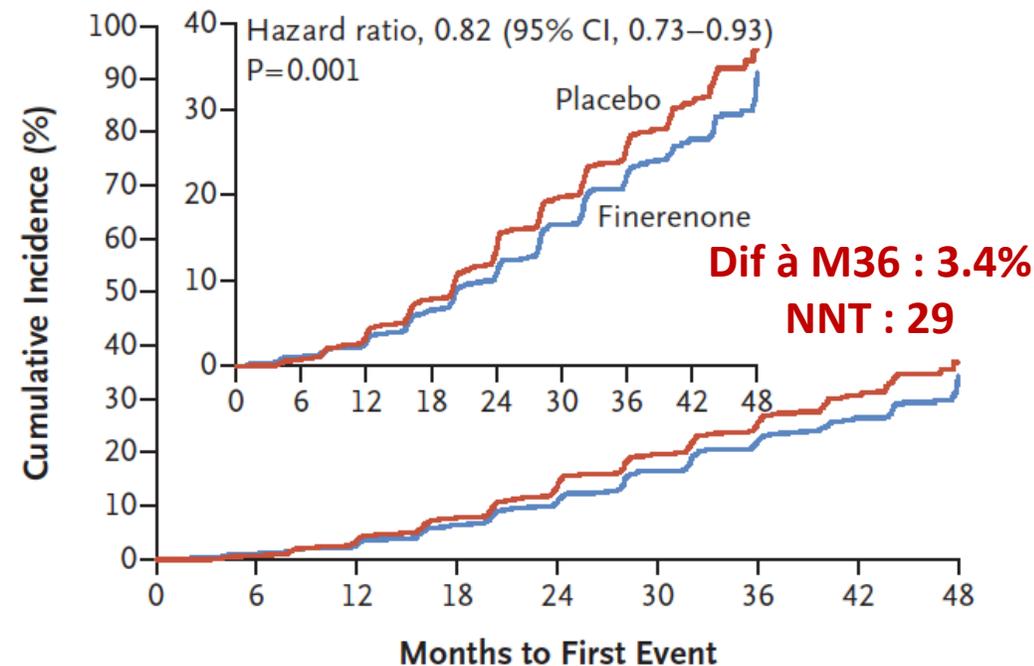
DFG >60 : 11% PU 30-300 mg/g : 12%
DGF 45-60 : 33% PU >300 mg/g. : 88%
DFG 25-45 : 52%

IEC/ARA2 : 100%
Diurétique : 56%
Insuline 64%

Critère rénal composite :

Diminution DFG >40% ou
DFG <15 ml/min ou
Dialyse/transplantation ou
Décès de cause rénale

A Primary Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2841	2724	2586	2379	1758	1248	792	453	82
Finerenone	2833	2705	2607	2397	1808	1274	787	441	83

Antagonistes récepteurs des minéralocorticoïdes

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

George L. Bakris, M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D., Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B., B.S., and Gerasimos Filippatos, M.D., for the FIDELIO-DKD Investigators*

n=5734 patients, 48 pays

DT2 et MRC, Randomisation finerenone vs placebo

DFG >60 : 11%

DGF 45-60 : 33%

DFG 25-45 : 52%

PU 30-300 mg/g : 12%

PU >300 mg/g. : 88%

IEC/ARA2 : 100%

Diurétique : 56%

Insuline 64%

Critère rénal composite :

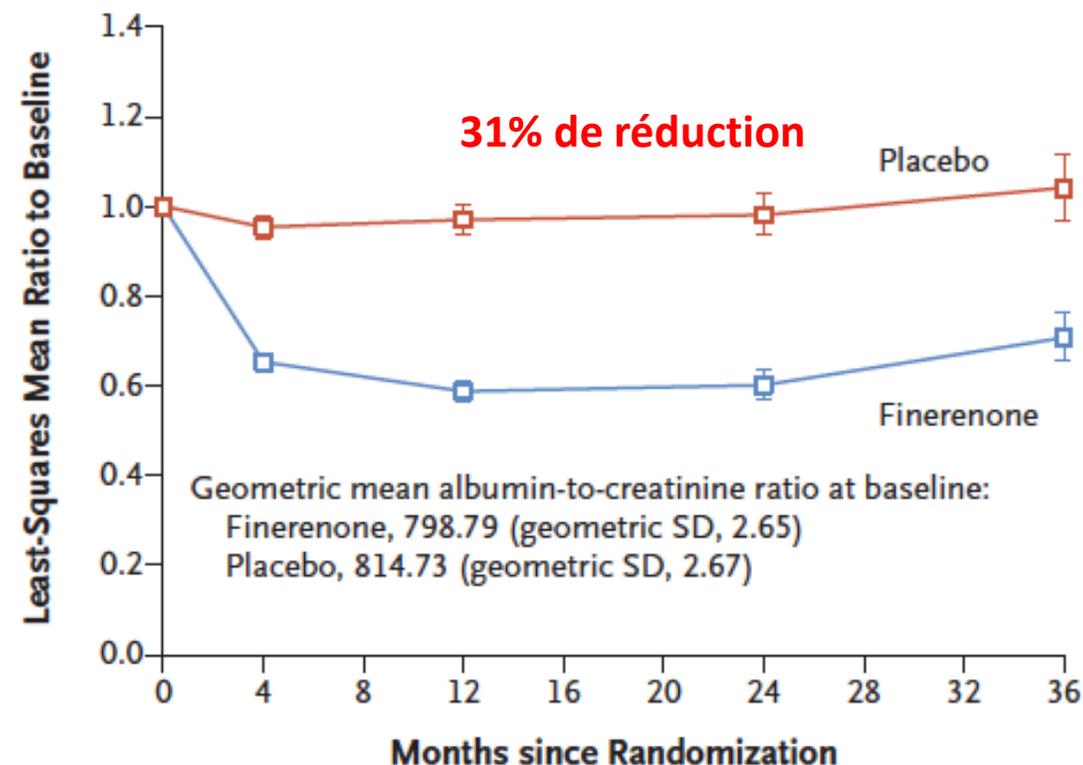
Diminution DFG >40% ou

DFG <15 ml/min ou

Dialyse/transplantation ou

Décès de cause rénale

Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio



Antagonistes récepteurs des minéralocorticoïdes

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

Table 2. Safety Outcomes.*

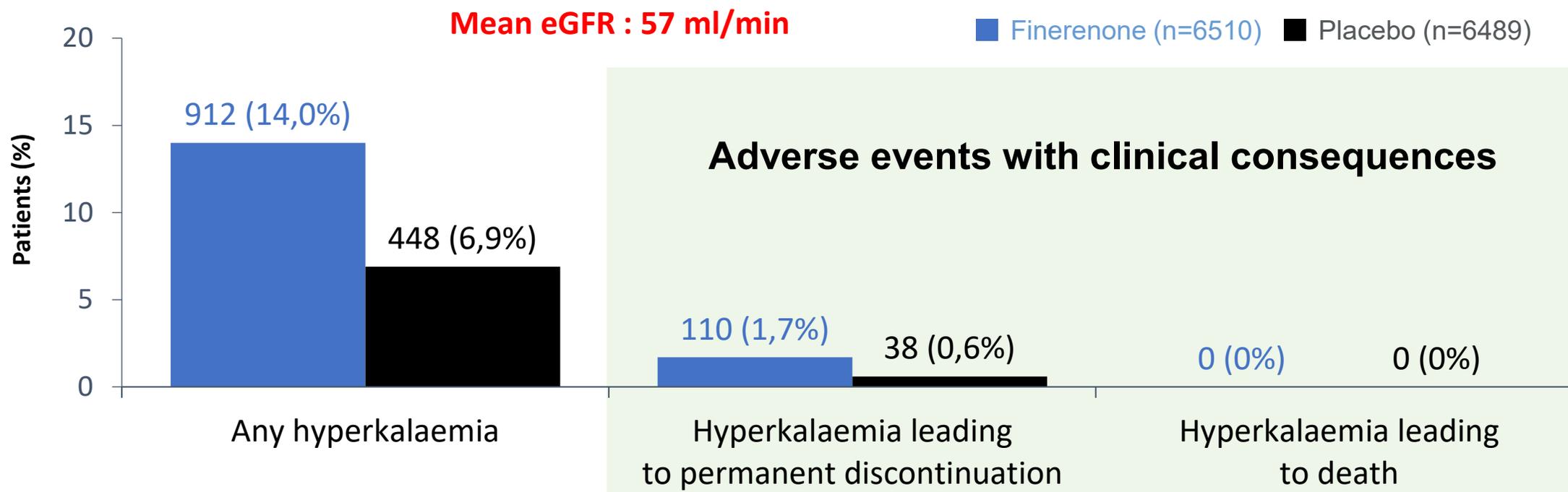
Event	Finerenone (N= 2827)	Placebo (N= 2831)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	2468 (87.3)	2478 (87.5)
Adverse event related to trial regimen	646 (22.9)	449 (15.9)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	207 (7.3)	168 (5.9)
Any serious adverse event†	902 (31.9)	971 (34.3)
Serious adverse event related to trial regimen†	48 (1.7)	34 (1.2)
Serious adverse event leading to discontinuation of trial regimen†	75 (2.7)	78 (2.8)
Investigator-reported hyperkalemia‡	516 (18.3)	255 (9.0)
Hyperkalemia related to trial regimen	333 (11.8)	135 (4.8)
Serious hyperkalemia†	44 (1.6)	12 (0.4)
Hospitalization due to hyperkalemia	40 (1.4)	8 (0.3)
Permanent discontinuation of trial regimen due to hyperkalemia	64 (2.3)	25 (0.9)
Investigator-reported hypokalemia	28 (1.0)	61 (2.2)
Investigator-reported renal-related adverse events		
Acute kidney injury§	129 (4.6)	136 (4.8)

Antagonistes récepteurs des minéralocorticoïdes

Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis

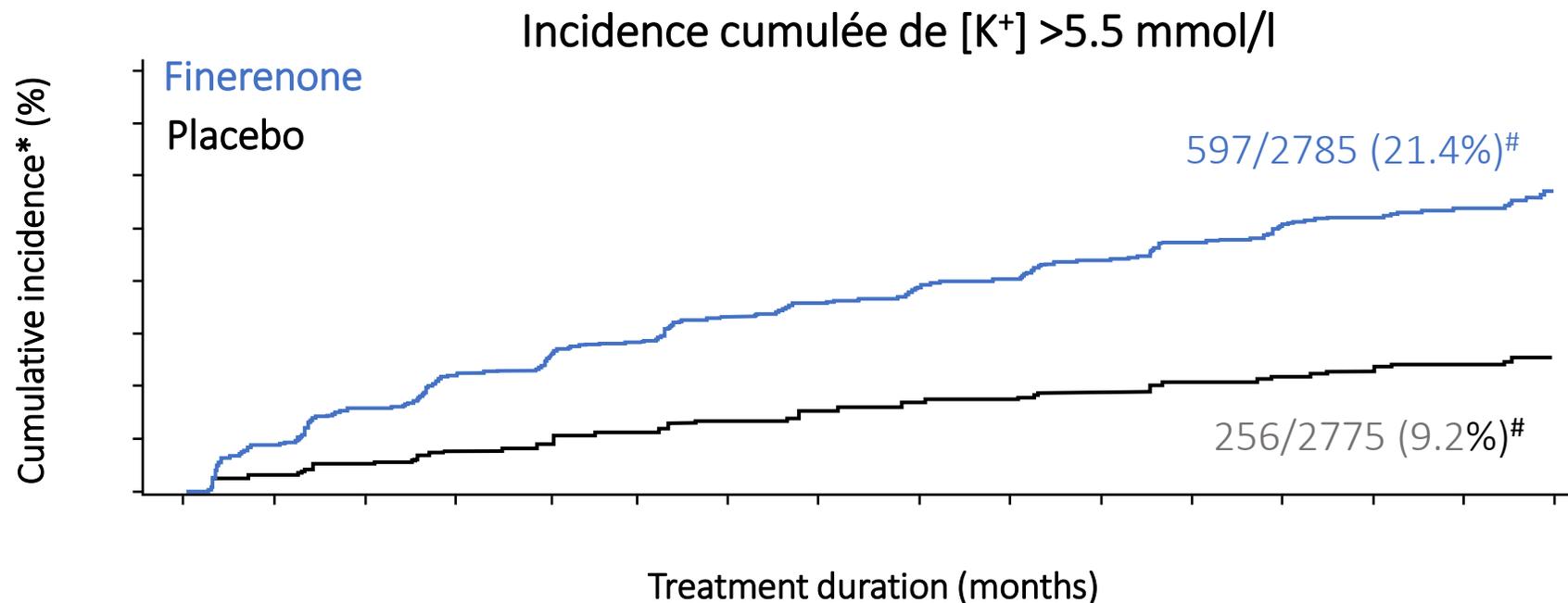
Rajiv Agarwal^{1*†}, Gerasimos Filippatos^{2*†}, Bertram Pitt³, Stefan D. Anker⁴, Peter Rossing^{5,6}, Amer Joseph⁷, Peter Kolkhof⁸, Christina Nowack⁹, Martin Gebel¹⁰, Luis M. Ruilope^{11,12,13}, and George L. Bakris¹⁴; on behalf of the FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators[‡]

Investigator-reported hyperkalemia during the 3-years study



Antagonistes récepteurs des minéralocorticoïdes

FIDELIO DKD : Mean eGFR : 44 ml/min



Attention

- régime
- chélateurs K
- surveillance

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Patients at risk [‡]	2785	2603	2425	2253	2147	2056	1898	1650	1356	1178	970	777	580	445	318	183
	2775	2672	2571	2453	2349	2251	2128	1881	1524	1310	1076	865	648	499	375	221
Patients with events	0	125	216	303	357	381	440	471	502	512	541	561	578	583	588	594
	0	44	73	104	135	148	175	199	216	220	230	241	246	250	254	256

Associations de molécules ?

JASN
Journal of the American
Society of Nephrology

Avril 2022

Albuminuria-Lowering Effect of Dapagliflozin, Eplerenone, and their Combination in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Cross-Over Clinical Trial

Michele Provenzano,¹ Maria Jesús Puchades ², Carlo Garofalo ¹, Niels Jongs,³ Luis D'Marco ⁴, Michele Andreucci,⁵ Luca De Nicola,¹ Jose Luis Gorritz ² and Hiddo J.L. Heerspink ³ on behalf of the ROTATE-3 study group*

Etude ROTATE : randomisée, en ouvert

Inclusion (n=46) :

MRC stade 2 et 3 :

-DFGe 30-90mL/min/1,73m²

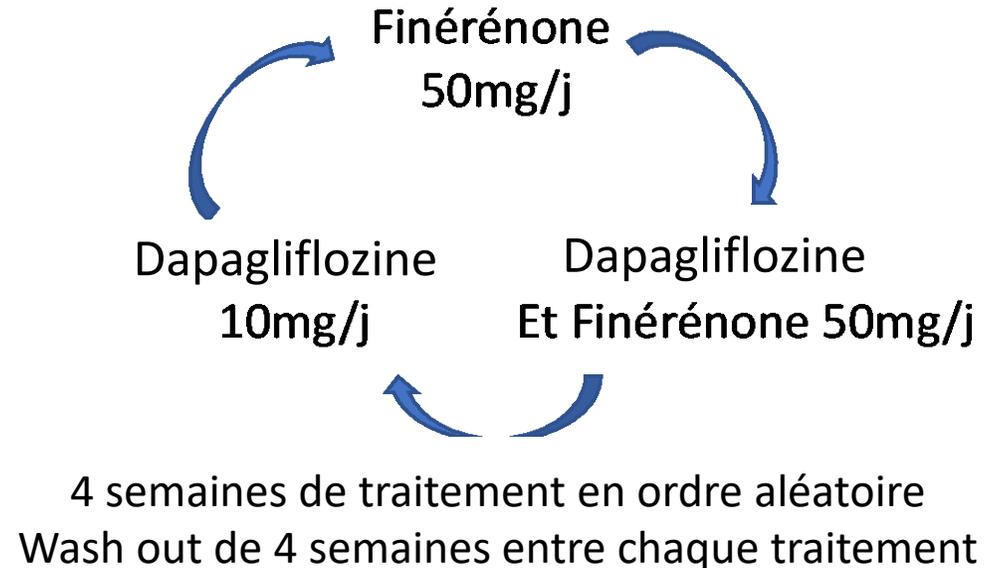
-UACR 100mg – 350mg/jour

Kaliémie ≤ 5mmol/L

Sous IEC ou ARA2 à dose maximale tolérée ≥ 4 semaines

Exclusion :

Diabète de type 1, PKRAD, néphropathie lupique, vascularite à ANCA, immunosuppression, cancer



Critères de jugement :

Primaire : Δ UACR

Secondaires : Δ DFGe, Δ Kaliémie, Δ PAS
Et % patients avec Δ UACR > 30% et 50%

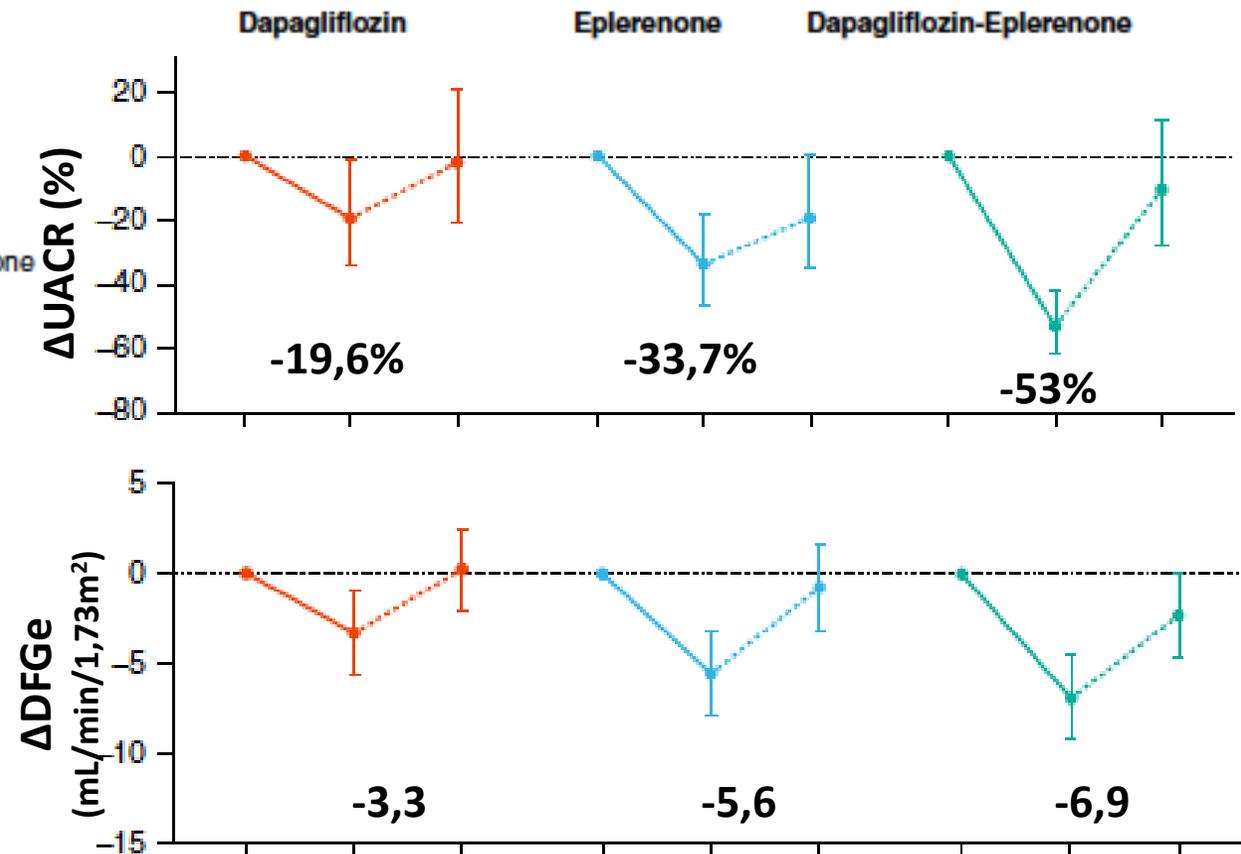
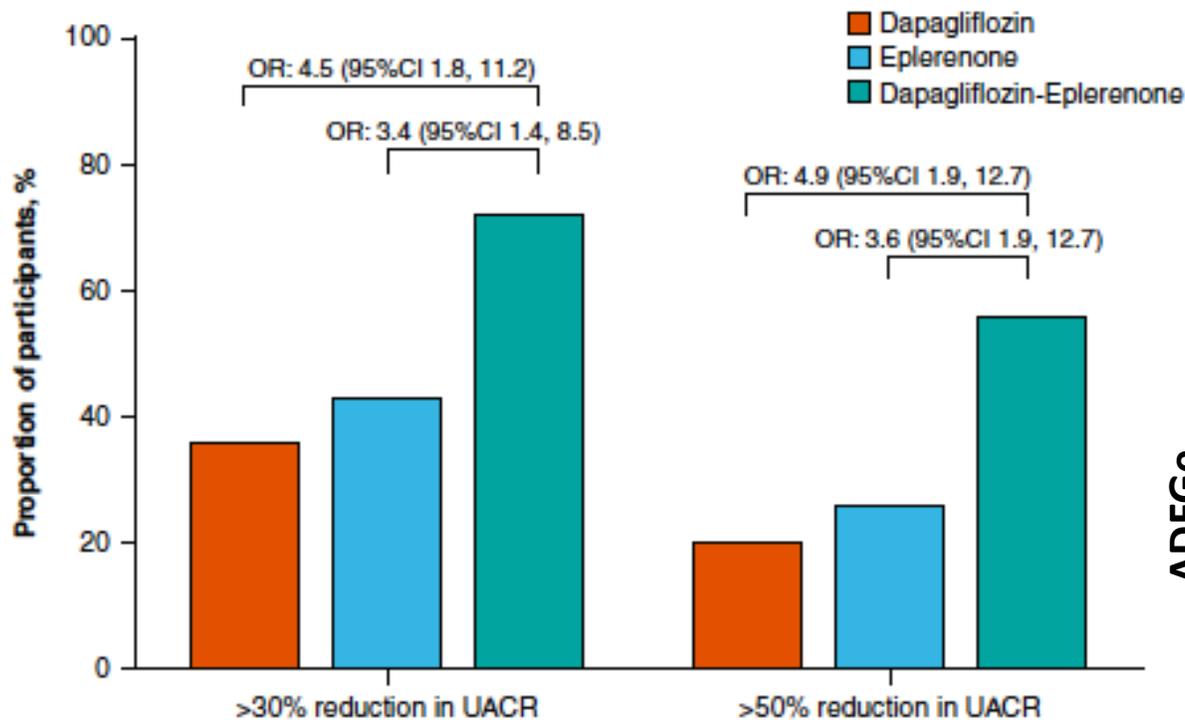
Associations de molécules ?

JASN
Journal of the American Society of Nephrology

Avril 2022

Albuminuria-Lowering Effect of Dapagliflozin, Eplerenone, and their Combination in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Cross-Over Clinical Trial

Michele Provenzano,¹ Maria Jesús Puchades ², Carlo Garofalo ¹, Niels Jongs,³ Luis D'Marco ⁴, Michele Andreucci,⁵ Luca De Nicola,¹ Jose Luis Gorriz ² and Hiddo J.L. Heerspink ³ on behalf of the ROTATE-3 study group*



Associations de molécules ?

CLINICAL RESEARCH

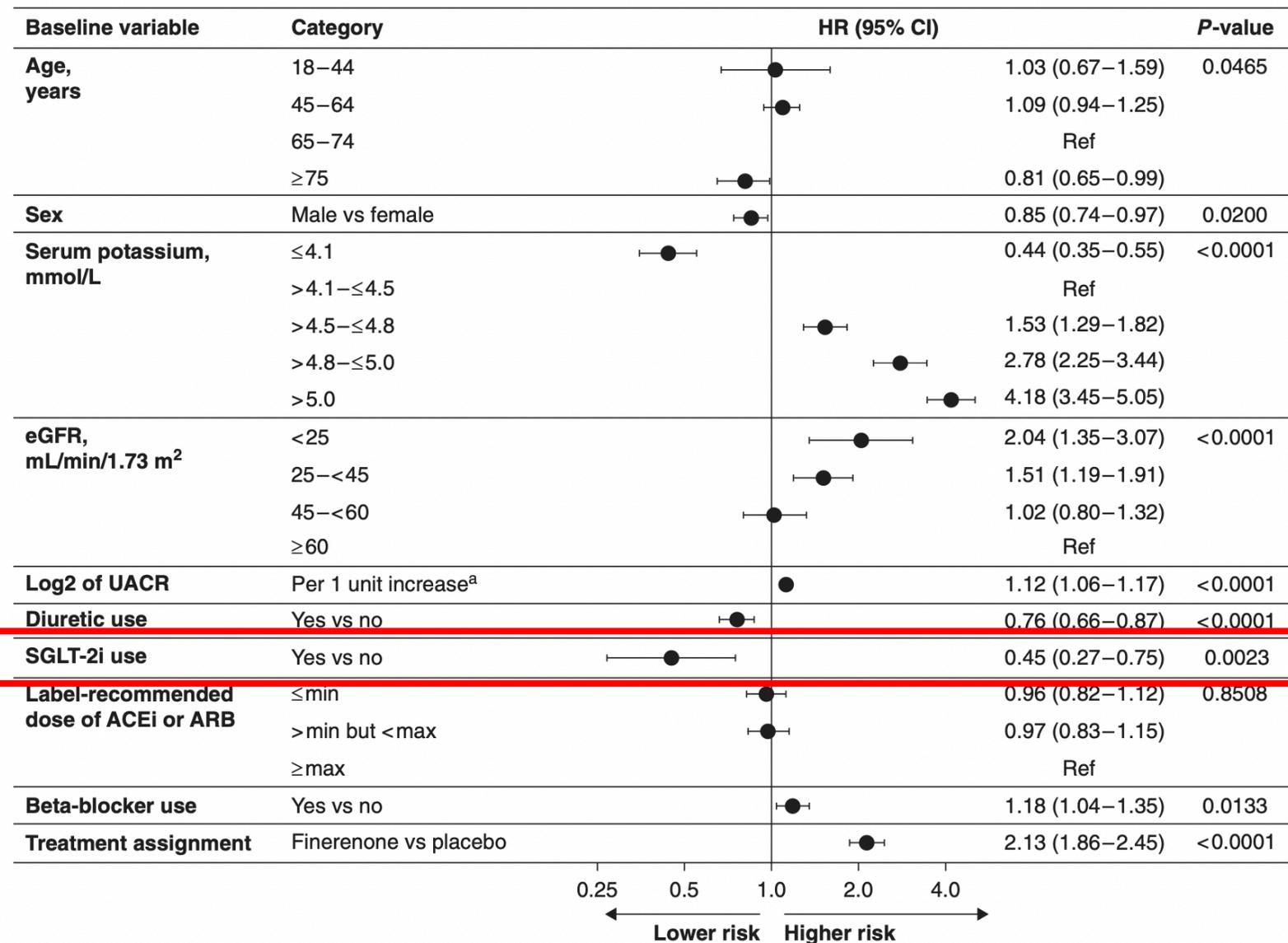
www.jasn.org

Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial

Rajiv Agarwal¹, Amer Joseph², Stefan D. Anker³, Gerasimos Filippatos⁴, Peter Rossing^{5,6}, Luis M. Ruilope^{7,8,9}, Bertram Pitt¹⁰, Peter Kolkhof¹¹, Charlie Scott¹², Robert Lawatschek¹³, Daniel J. Wilson¹⁴ and George L. Bakris¹⁵ on behalf of the FIDELIO-DKD Investigators*

JASN 33: 225–237, 2022.

Le traitement par iSGLT2 réduit le risque d'hyperkaliémie induite par la finérenone



Recommandations 2022 (Néphropathie diabétique)



Lifestyle

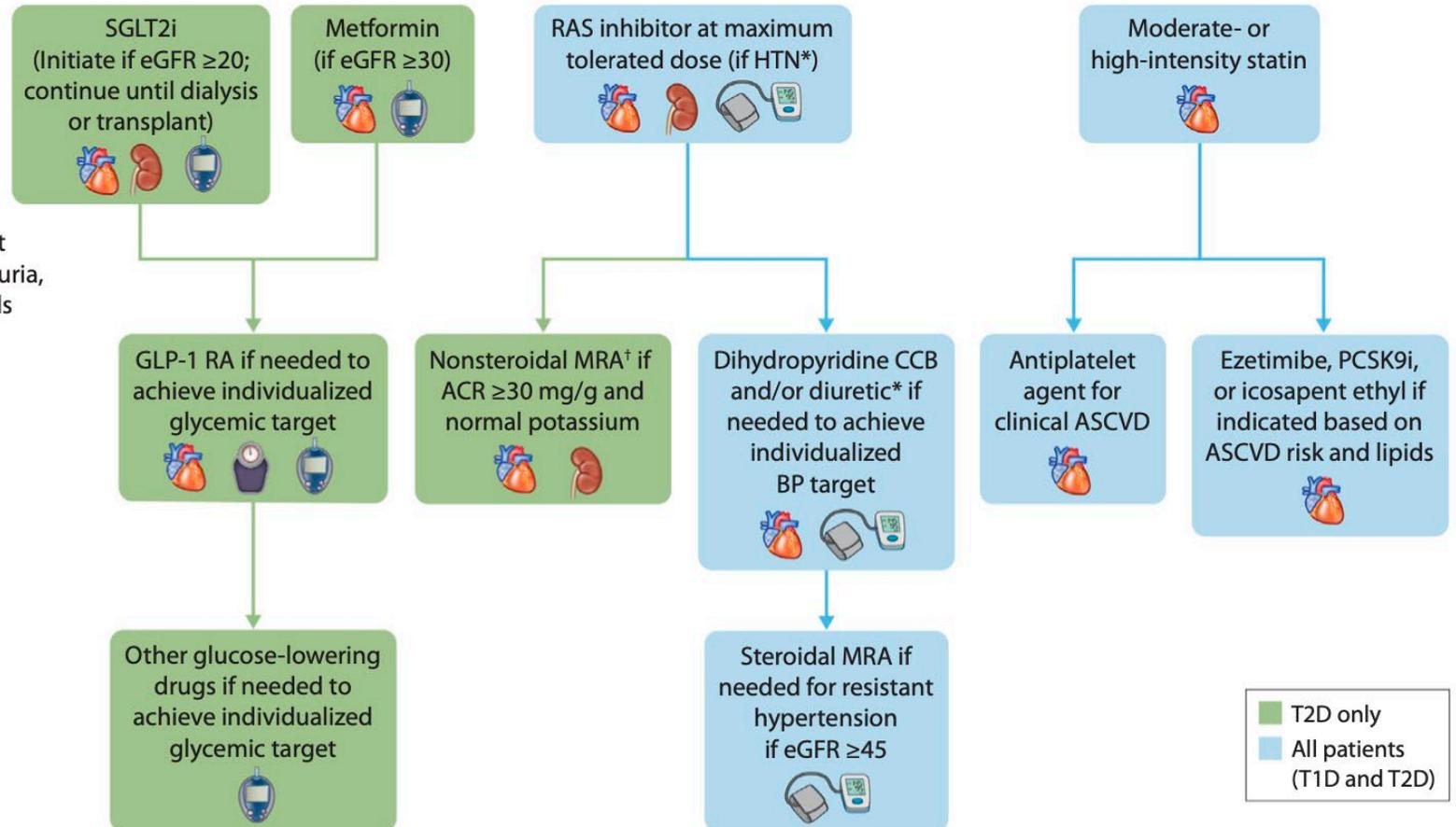


Regular risk factor reassessment (every 3–6 months)

First-line drug therapy

Regular reassessment of glycemia, albuminuria, BP, CVD risk, and lipids

Additional risk-based therapy



Conclusions

Le ralentissement de la progression de la MRC .

- Nécessite une optimisation des règles hygiéno-diététiques (protides, sodium, sd métabolique, exercice physique, arrêt tabac), mais surtout :
- Impose le contrôle de la pression artérielle (<130/80) en utilisant préférentiellement les **IEC ou ARA2**, améliorant la protéinurie, paramètre de suivi essentiel
- Les **inhibiteurs du SGLT2** constituent une vraie révolution dans le domaine, réduisant la protéinurie mais aussi le risque de survenue de l'IRCT, tant dans le diabète que dans la néphropathie glomérulaire
- Les **antagonistes des récepteurs de GLP1** tout comme les **antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (MRA)** sont des nouvelles armes thérapeutiques prometteuses dans la néphropathie diabétique
- Les **combinaisons** de ces stratégies semblent synergiques et pourraient limiter les effets secondaires dans certains cas

Depistage de la MRC

- Pathologie probablement très fréquente+++
(8-10% de la population générale aurait un DFG_e<60)

Depistage de la MRC

- Pathologie probablement très fréquente+++
(8-10% de la population générale aurait un DFG_e<60)
- Comment dépister ?
 - Créatininémie (et DFG_e),
 - Albuminurie/Créatininurie

Depistage de la MRC

- Pathologie probablement très fréquente+++
(8-10% de la population générale aurait un DFG_e<60)
- Comment dépister ?
 - Créatininémie (et DFG_e),
 - Albuminurie/Créatininurie
- Qui dépister ?

A faire une fois par an

Facteurs de risque

- *Diabète*
- *Hypertension*
- *Obésité > 30 kg/m²*
- *Maladie cardiovasculaire*
- *Personnes âgées > 60 ans*
- *Antécédents familiaux d'insuffisance rénale chronique*
- *Uropathies obstructives*
- *Maladies de système*
- *Médicaments néphrotoxiques*
- *Bas poids de naissance (<2,5 kg)*
- *Épisodes d'insuffisance rénale aiguë*

Depistage de la MRC

- Pathologie probablement très fréquente+++
(8-10% de la population générale aurait un DFG_e<60)
- Comment dépister ?
 - Créatininémie (et DFG_e),
 - Albuminurie/Créatininurie
- Qui dépister ?
- Quand envoyer en néphrologie ?

Prise en charge de la MRC

Quand adresser un patient en Néphrologie ?

Éléments relevant d'un avis spécialisé

- *un DFG < 30 ml/min/1,73 m²*
- *un ratio protéinurie/créatininurie > 1000 mg/g*
- *un déclin rapide de la fonction rénale :
baisse du DFG > 4 ml/min/1,73 m² par an*
- *une baisse du DFG > 30% en 4 mois sans explication évidente*
- *une hyperkaliémie > 5,5 mol/l résistante au traitement*
- *une hypertension résistante au traitement*
- *un doute sur l'étiologie de la néphropathie*
- *âge < 18 ans*