



FORUM EUROPÉEN, CŒUR, EXERCICE & PRÉVENTION

iSGLT2i dans la prévention des maladies métaboliques et cardio-rénales

Effets des iSGLT2 sur le rein - Néphroprotection

Pr Dominique Guerrot

Service de Néphrologie & CIC-CRB1404 CHU Rouen - INSERM U1096

Paris - 10 mars 2023

 @dguerrot

www.forumeuropeen.com



Congrès, hébergement, transport

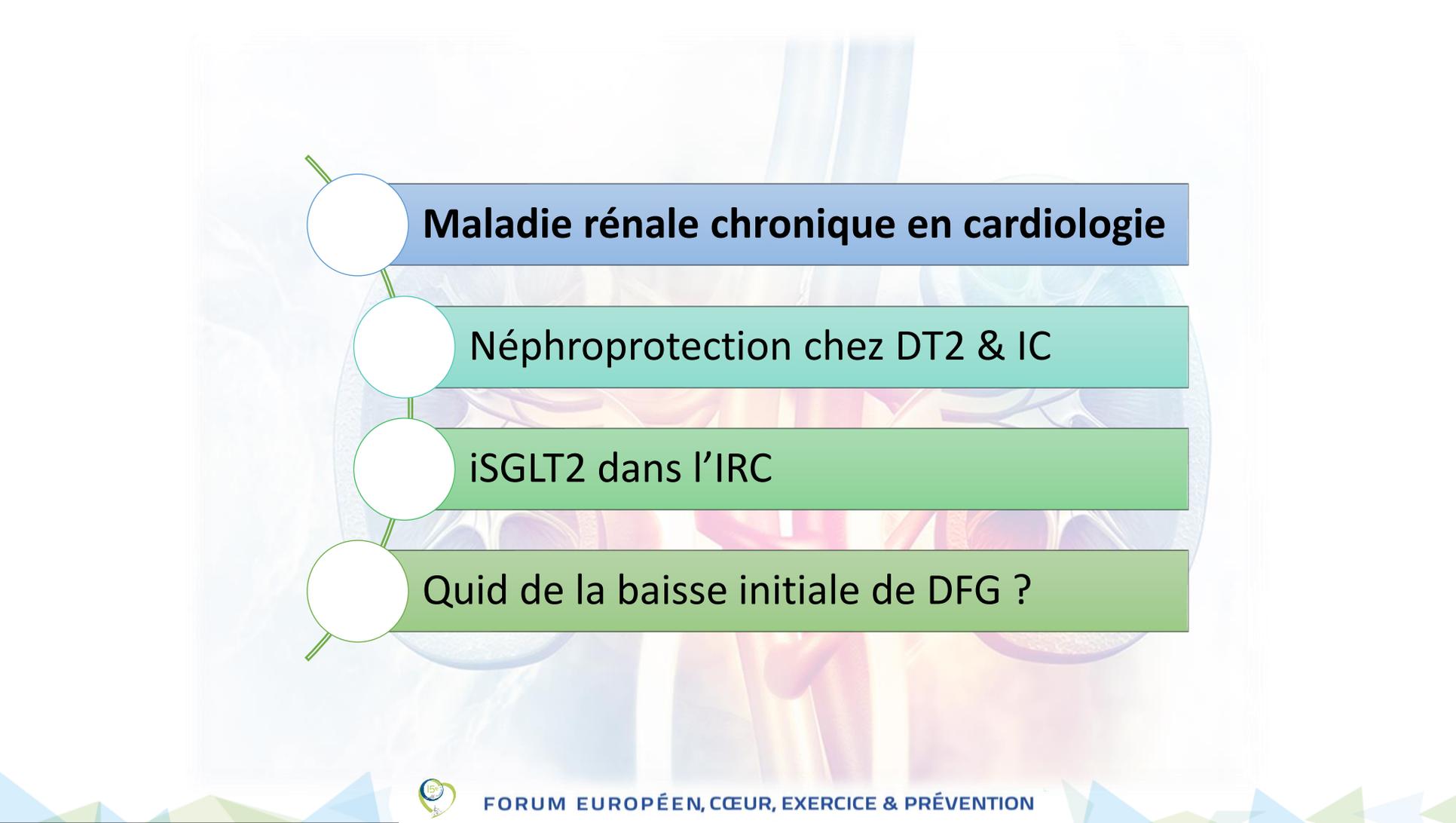
Astra-Zeneca, Servier, Otsuka, Alexion,
Shire-Takeda, Vifor-Fresenius,
Boehringer-Ingelheim Lilly

Financement recherche

Shire-Takeda, Astra Zeneca

Rémunération à titre personnel

0



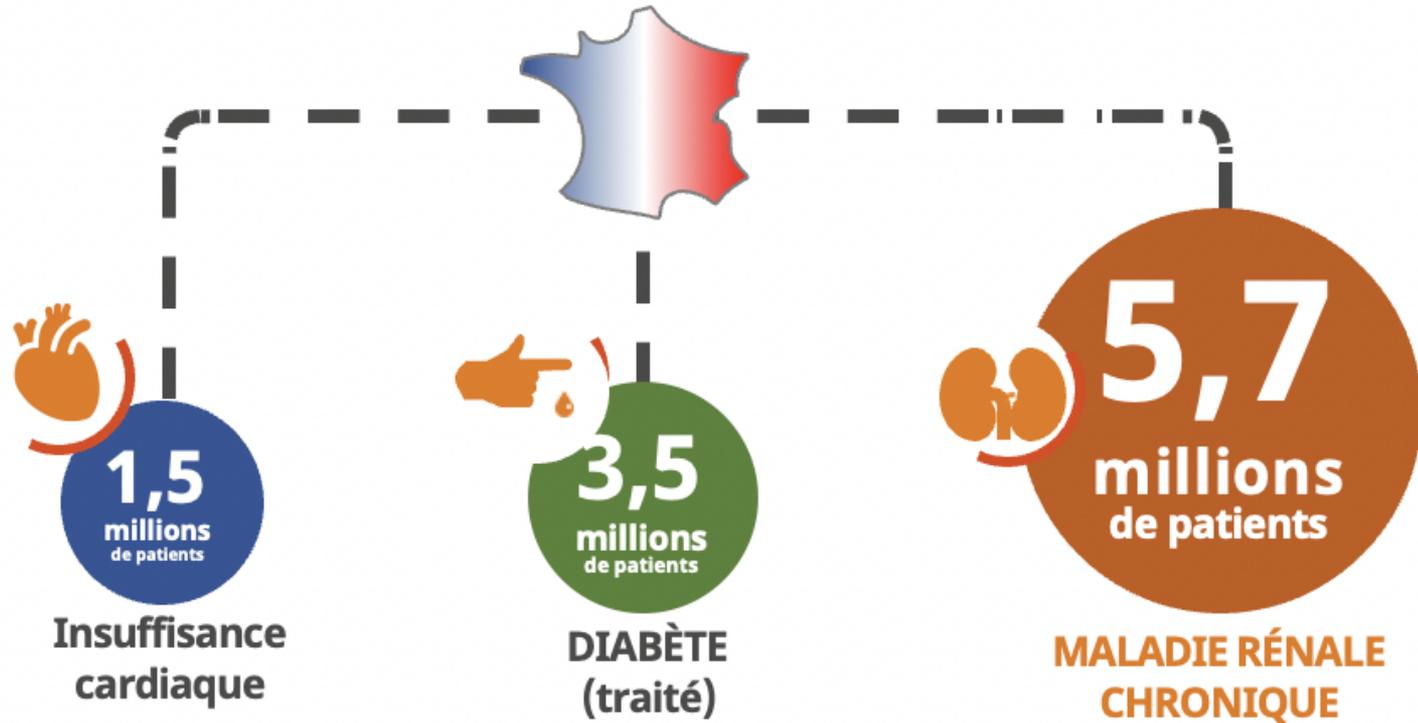
Maladie rénale chronique en cardiologie

Néphroprotection chez DT2 & IC

iSGLT2 dans l'IRC

Quid de la baisse initiale de DFG ?

La maladie rénale chronique c'est fréquent !



Qui dépister pour une MRC en France ?



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Facteurs de risque de maladie rénale chronique

Les facteurs de risque retenus pour le dépistage sont (cf. recommandations annexe 2) :

- le diabète ;
- l'hypertension artérielle traitée ou non ;
- la maladie cardiovasculaire athéromateuse ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- l'obésité (IMC > 30 ou 35 kg/m²) ;
- les maladies de système ou auto-immunes (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde...) ;
- les affections urologiques (malformation urinaire, infections urinaires récidivantes, etc.) ;
- les antécédents familiaux de maladie rénale avec insuffisance rénale évolutive³ ;
- les antécédents de néphropathie aiguë ;
- les traitements néphrotoxiques antérieurs (médicaments néphrotoxiques, en particulier AINS, chimiothérapie, etc.) ;
- l'exposition aux produits de contraste iodés, radiothérapie ciblant l'aire rénale, etc. ;
- l'exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure).

Comment dépister une MRC ?

Fréquence et tests de dépistage

Un dépistage annuel de la population à risque est recommandé (avis du groupe de travail) et comporte la prescription d'un dosage sanguin de créatinine et d'un dosage d'albuminurie/créatininurie (A/C).

Le résultat de créatininémie doit être transmis avec l'estimation du DFG selon la formule CKD-EPI. L'examen d'urine est réalisé à partir d'un échantillon d'urine prélevé à toute heure de la journée (préférentiellement les urines du matin). Le dosage de créatinine urinaire est associé à celui de l'albumine.

How to screen?



Spot urine ACR



and
eGFR

What defines CKD diagnosis?



Persistent urine ACR ≥ 30 mg/g
and/or



Persistent eGFR < 60 mL/min/1.73 m²
and/or



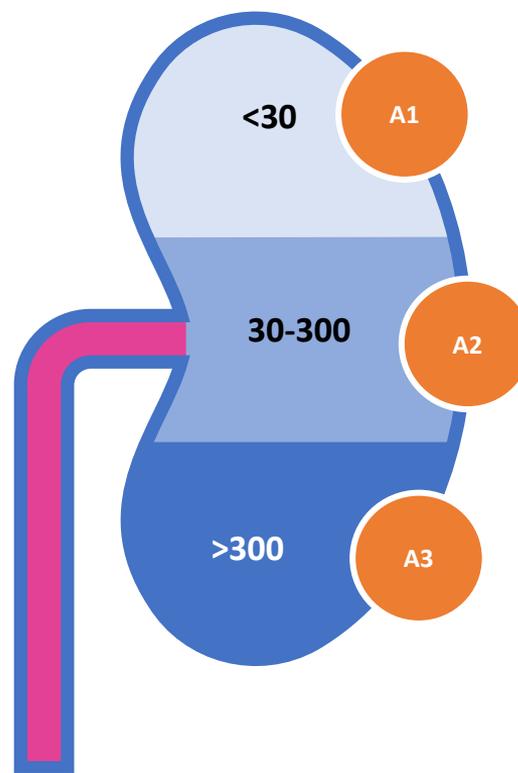
Other evidence of kidney damage

DFGe et RAC : Evaluation de la sévérité de la MRC

DFGe CKD-EPI (mL/min/1.73 m²)



AlbU/CréatU (mg/g)



Qui adresser au Néphro ?

Age < 40 ans		Protéinurie g/g		
		<0,3	0,3-1	>1
DFGe CKD-EPI	>90	Non	Souvent	Toujours
	60-90	Parfois	Toujours	Toujours
	30-60	Toujours	Toujours	Toujours
	<30	Toujours	Toujours	Toujours

Age 40-70 ans		Protéinurie g/g		
		<0,3	0,3-1	>1
DFGe CKD-EPI	>90	Non	Parfois	Toujours
	60-90	Parfois	Souvent	Toujours
	30-60	Souvent	Toujours	Toujours
	<30	Toujours	Toujours	Toujours

Age > 70 ans		Protéinurie g/g		
		<0,3	0,3-1	>1
DFGe CKD-EPI	>90	Non	Parfois	Souvent
	60-90	Non	Parfois	Toujours
	30-60	Souvent	Souvent	Toujours
	<30	Toujours	Toujours	Toujours

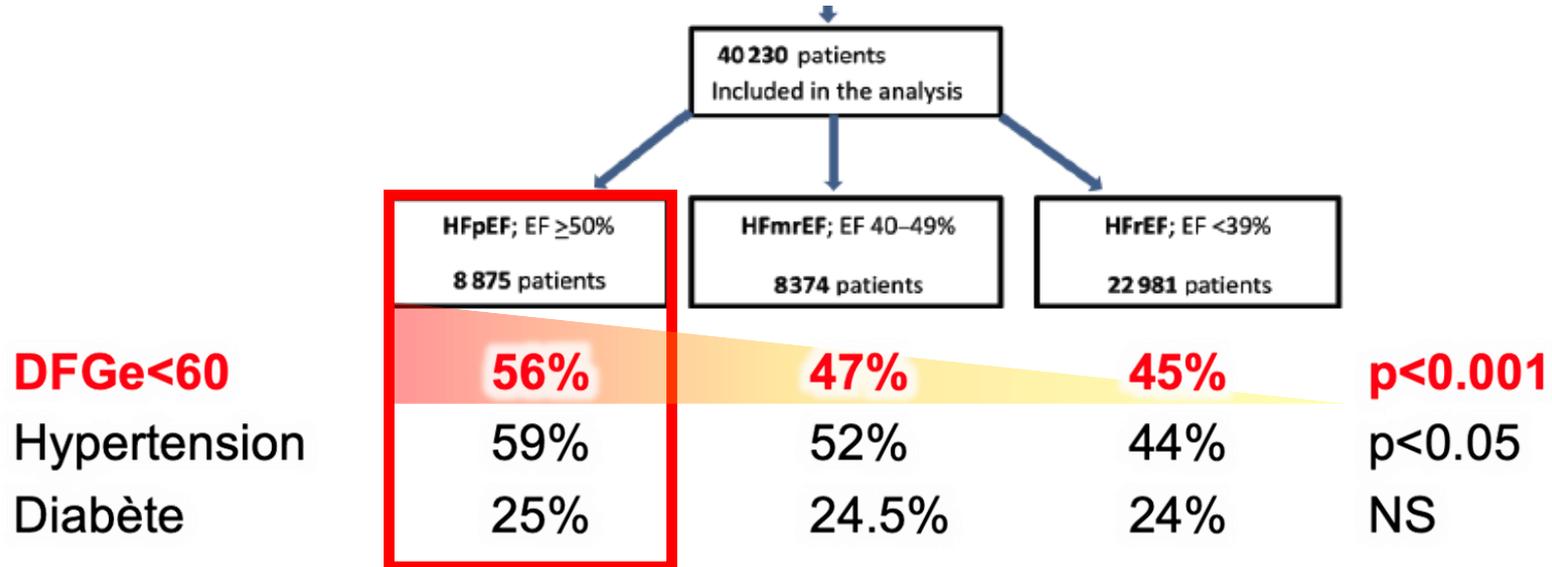
Prévalence de l'IRC dans les différents types d'IC



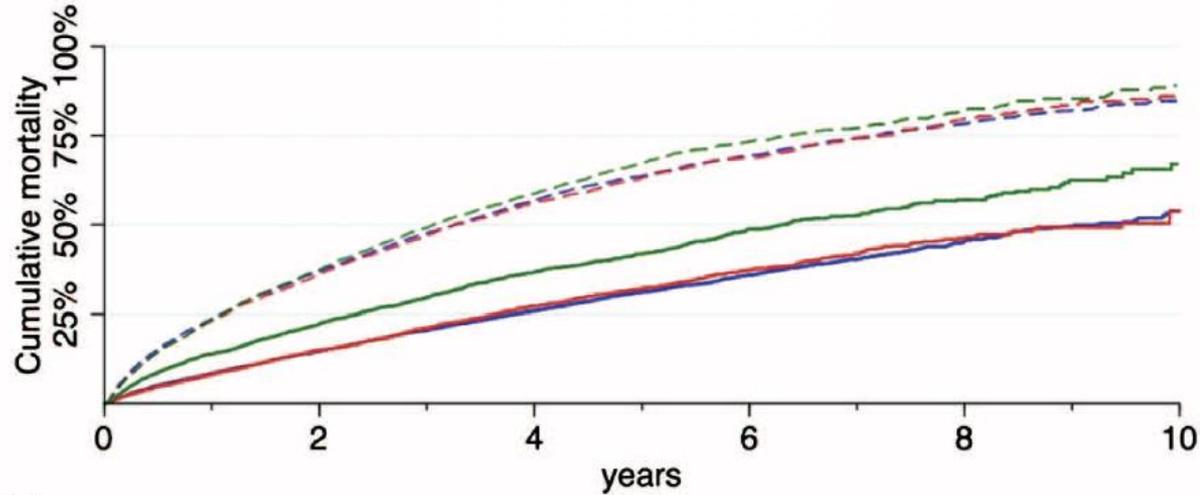
European Journal of Heart Failure (2017) 19, 1606–1614
doi:10.1002/ejhf.821

RESEARCH ARTICLE

Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction

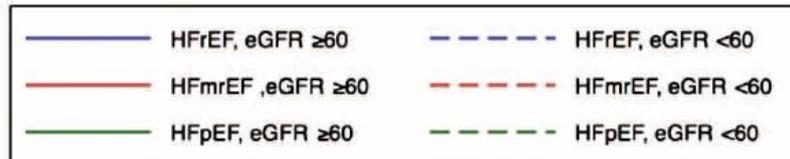


Valeur pronostique de l'IRC dans l'IC

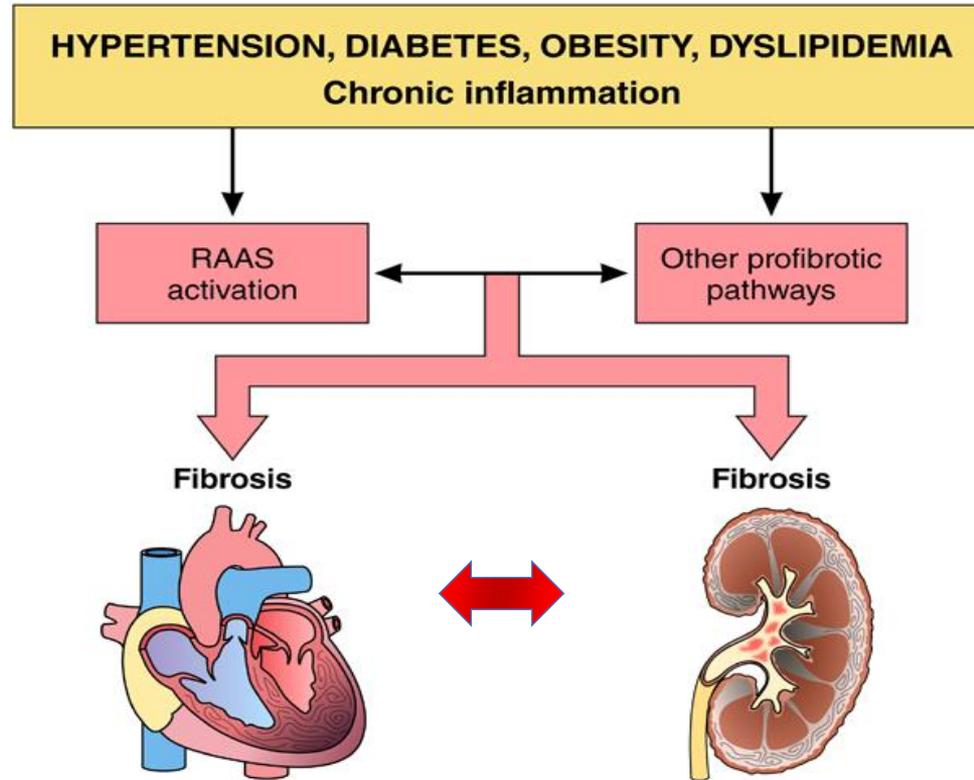


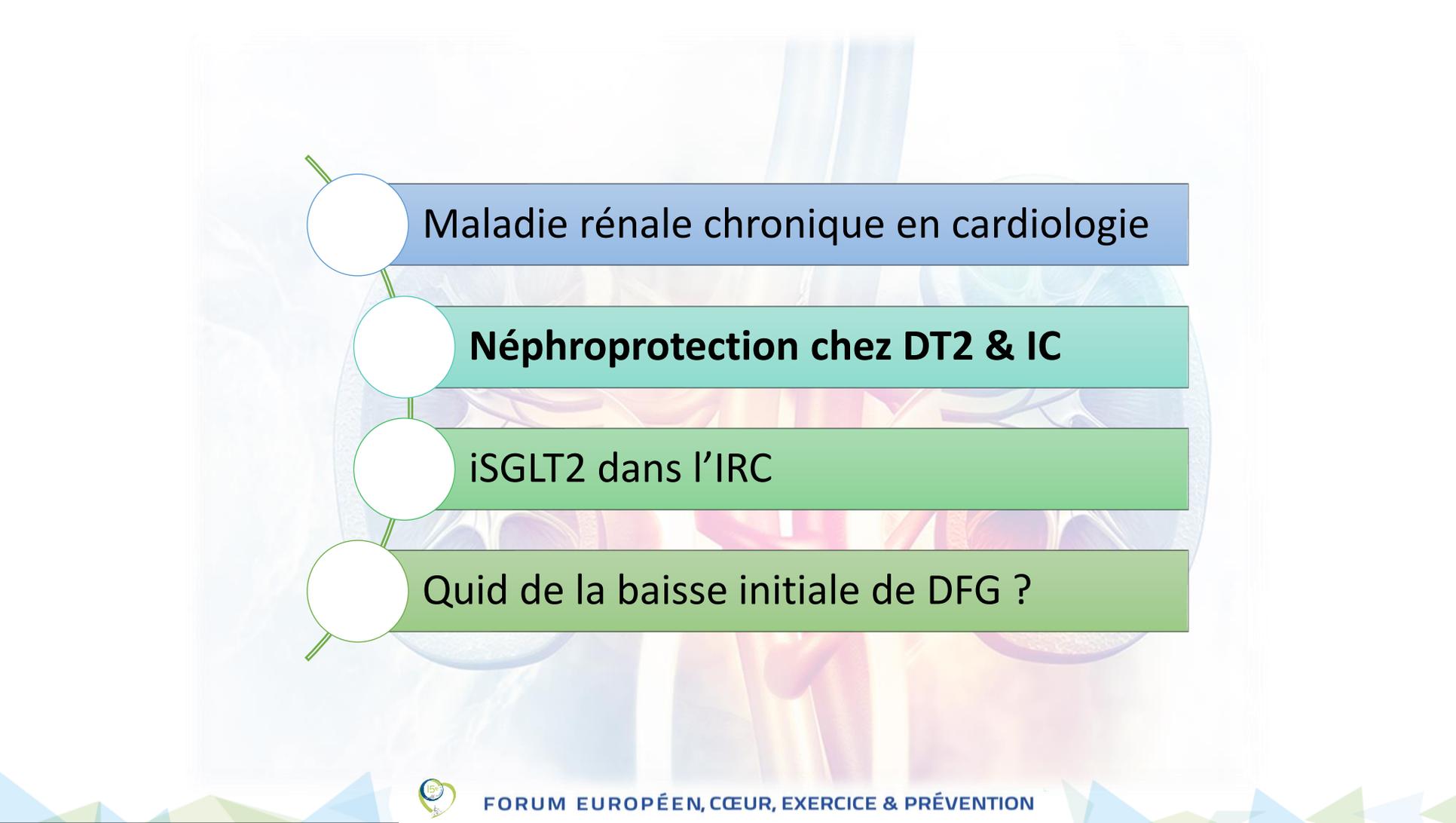
Number at risk

HFrEF, eGFR ≥60	12581	10213	8076	6228	4674	3210	1956	1130	537	226	54
HFrEF, eGFR <60	10353	7184	5239	3788	2618	1746	1046	586	310	147	45
HFmrEF, eGFR ≥60	4379	3571	2855	2267	1681	1169	658	349	155	70	18
HFmrEF, eGFR <60	3963	2758	1978	1415	971	630	370	196	89	42	7
HFpEF, eGFR ≥60	3901	3005	2308	1769	1326	900	498	263	130	55	21
HFpEF, eGFR <60	4961	3419	2400	1644	1108	660	367	186	92	43	15



Interactions cardio-rénales





Maladie rénale chronique en cardiologie

Néphroprotection chez DT2 & IC

iSGLT2 dans l'IRC

Quid de la baisse initiale de DFG ?



Néphroprotection des iSGLT2 – Critère secondaire des études DT2

Date de fin	Avril 2015	Février 2017	Septembre 2018	Octobre 2018
Médicament	empagliflozine	canagliflozine	dapagliflozine	canagliflozine
Étude	EMPA-REG OUTCOME	Programme CANVAS	DECLARE-TIMI 58	CRENCE
Principaux résultats rénaux	↓ composite de : progression >macroalbuminurie dCrS, TRR ou décès d'origine rénale	↓ composite de : baisse de 40 % du DFGe, TRR ou décès d'origine rénale ; ↓ progression de l'albuminurie	↓ composite de : baisse de ≥ 40 % à >60 du DFGe, IRT ou décès d'origine rénale ; ↓ progression de l'albuminurie	↓ composite de : dCrS, IRT, décès d'origine rénale

dCrS : doublement de la créatinine sérique ; IRT : insuffisance terminale; TRR : thérapie de remplacement rénal.

D'où recommandations KDIGO 2020 & 2022

Prise en charge **précoce** néphropathie diabétique des patients **DT2** avec MRC (DFGe ≥ 30)

Metformine



iSGLT2 (gliflozine)



HRrEF : Etude EMPEROR-REDUCED



520 centers
20 countries



Double-blind
trial



Class II – IV
heart failure
n = 3730



Ejection fraction
<40%

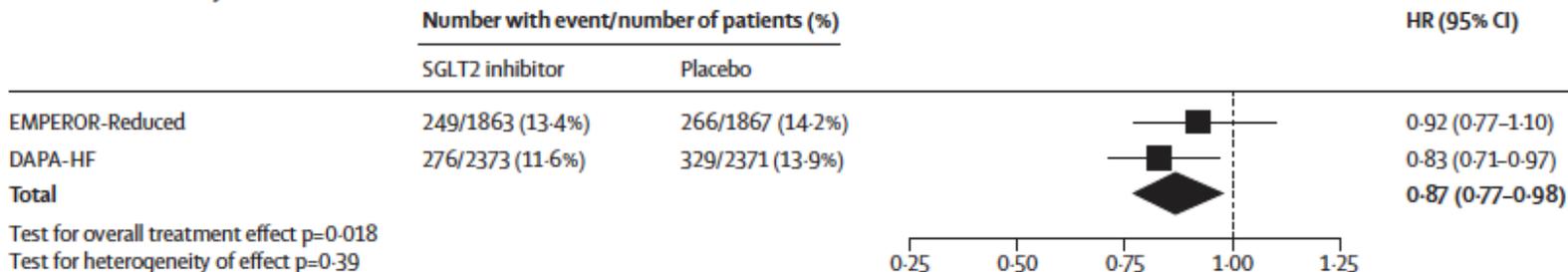


Median follow up
16 months

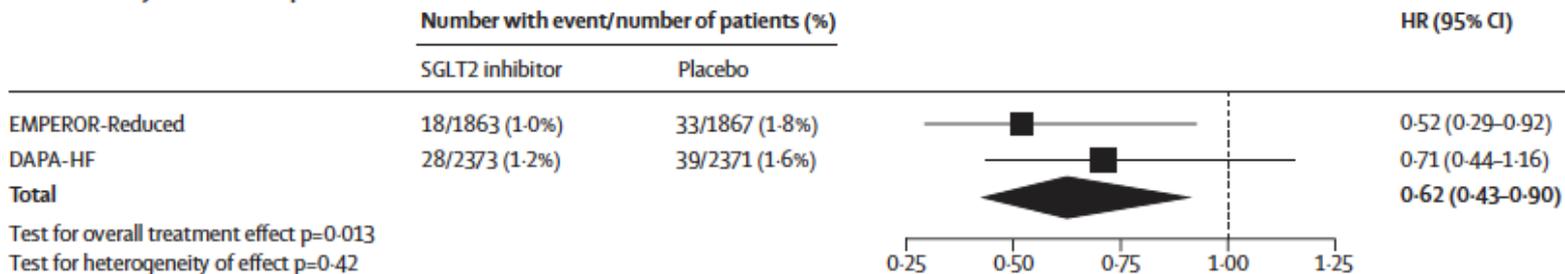
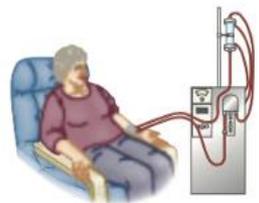


HFrEF : Méta-analyse DAPA-HF + EMPEROR-Reduced

A All-cause mortality



E First kidney outcome composite





AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY.
Advancing Heart Care
Worldwide

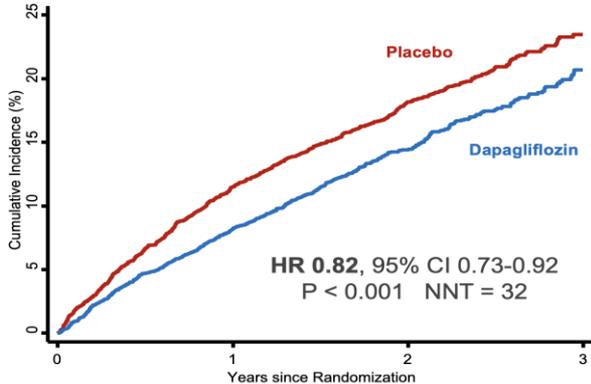
DELIVER

Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly
Reduced or Preserved Ejection Fraction

International, Multicenter, Double-Blind, Randomized Controlled Trial

OBJECTIVE: To assess the safety and efficacy of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, in heart failure (HF) patients with ejection fraction >40%, irrespective of diabetes status.

Primary Endpoint: CV Death or Worsening HF



Solomon SD et al. NEJM 2022

6,263
PATIENTS

INCLUSION CRITERIA: Stabilized HF with or without type 2 diabetes mellitus with LVEF > 40% and elevated natriuretic peptide levels.



DAPAGLIFLOZIN
(N=3,131)

vs.



PLACEBO
(N=3,132)

PRIMARY ENDPOINT

Composite of hospitalization for HF, urgent visit for HF, or CV death, for dapagliflozin vs. placebo: 16.4% vs. 19.5%, p<0.001.

SECONDARY ENDPOINT

Death from any cause for dapagliflozin vs. placebo: 15.9% vs. 16.8%, not statistically significant.

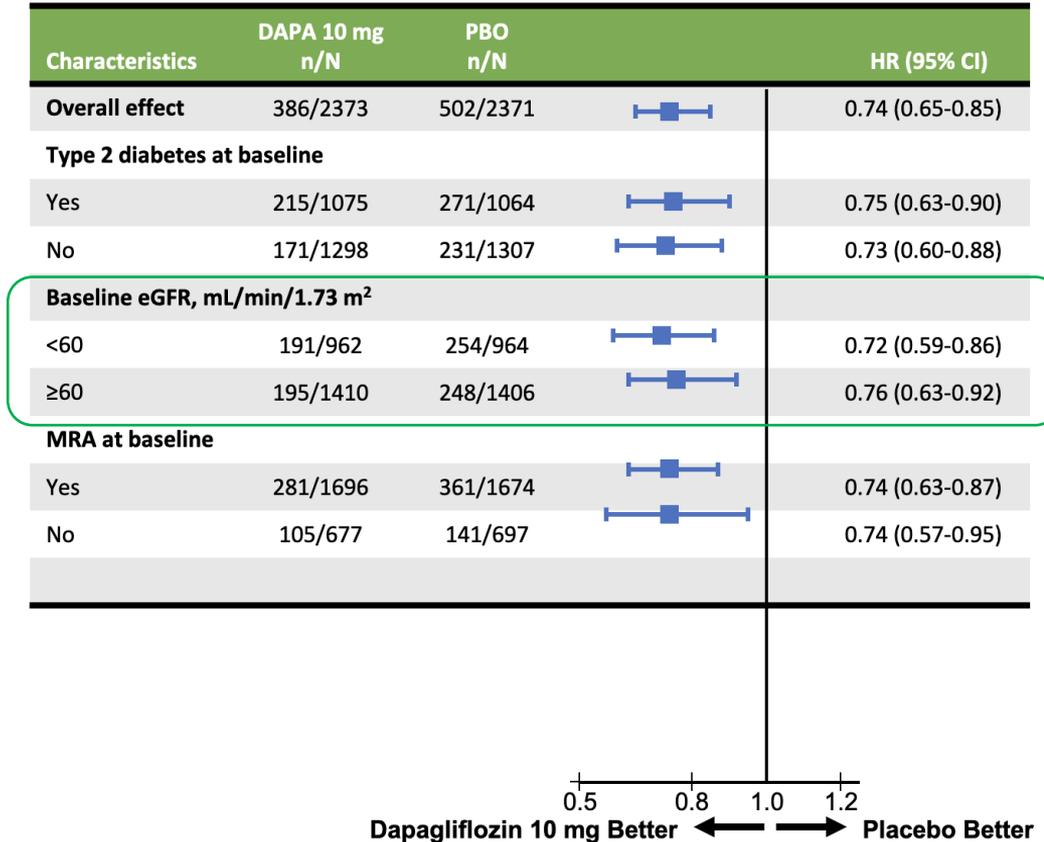
CONCLUSION

Dapagliflozin resulted in lower risk of worsening HF or CV death vs. placebo among patients with LVEF > 40%.



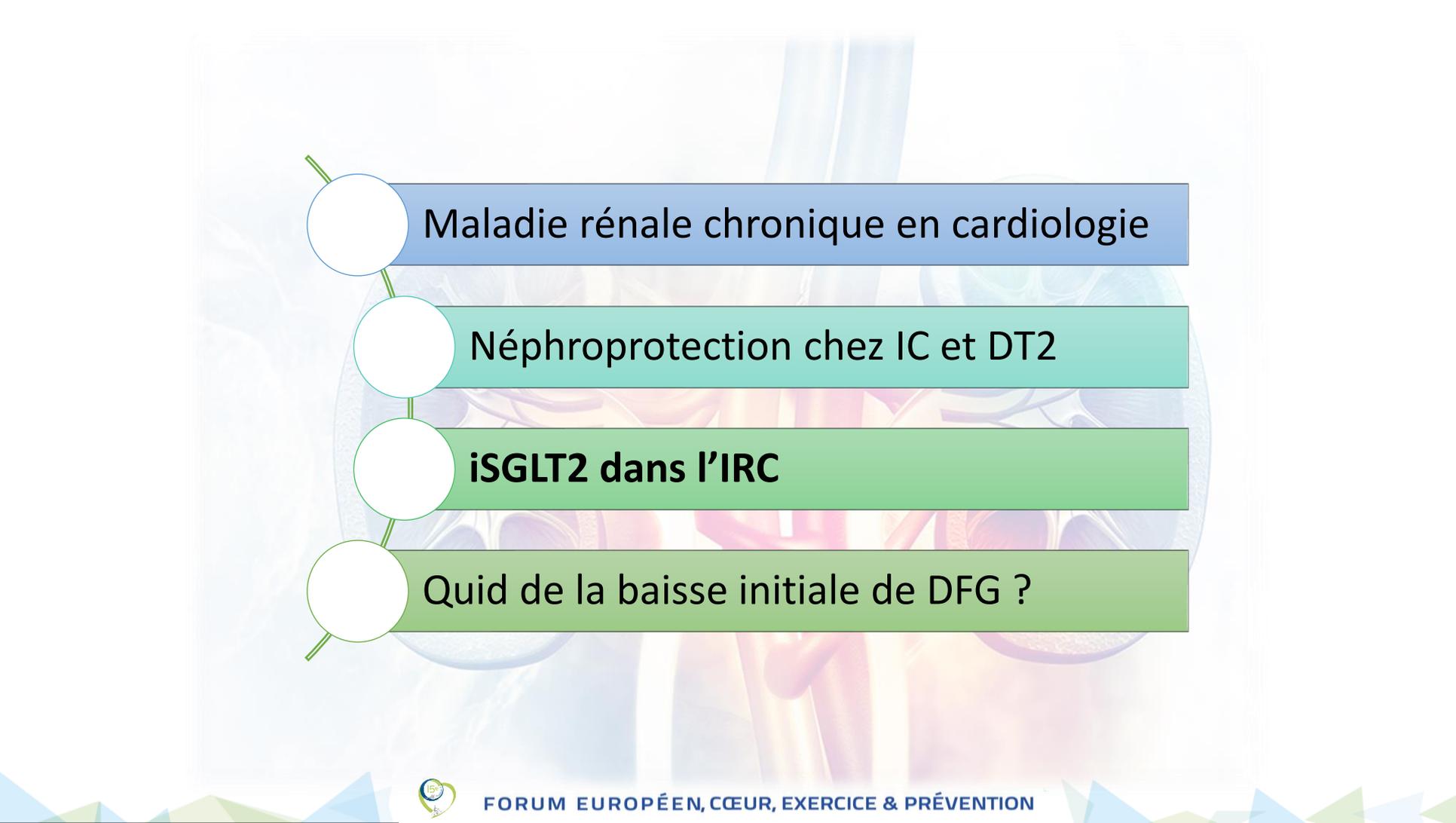
FORUM EUROPÉEN, CŒUR, EXERCICE & PRÉVENTION

Efficacité de la Dapagliflozine dans la HFpEF indépendante du DFGe



Solomon SD et al. NEJM 2022





Maladie rénale chronique en cardiologie

Néphroprotection chez IC et DT2

iSGLT2 dans l'IRC

Quid de la baisse initiale de DFG ?

Principales études iSGLT2 en Néphro

			Albuminuria (ACR) categories (mg/g)			
			A1	A2	A3	
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
			<30	30–300	>300	
GFR categories (mL/min per 1.73m ²)	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89	E	C	D
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

CREDESCENCE TRIAL:
 eGFR ≥30 to <90 ml/min/1.73 m²
 and uACR ≥300 mg/g

DAPA-CKD TRIAL:
 eGFR ≥25 to <75 ml/min/1.73 m²
 and uACR ≥200 mg/g

EMPA-KIDNEY TRIAL:
 eGFR ≥45 to <75 ml/min/1.73 m²
 and uACR ≥200 mg/g
 OR
 eGFR ≥25 to <45 ml/min/1.73 m²

E = EMPA-REG, C = CANVAS, D = DECLARE TIMI 58

SGLT2i

SGLT2i should be initiated for patients with T2D and CKD when eGFR is ≥20 ml/min/1.73 m² and can be continued after initiation at lower levels of eGFR. SGLT2i markedly reduce risks of CKD progression, heart failure, and atherosclerotic cardiovascular diseases, even when blood glucose is already controlled.



CREDESCENCE

Double-blind, Placebo-controlled,
Multicentric RCT
(N=4401)

Inclusion:

Type 2 DM
eGFR: ≥ 30 -90
and UACR: >300 - ≤ 5000 mg/g

 **Canagliflozin VS placebo**

2019

Median follow-up: 2.62 yrs



Renal-specific composite of ESKD,
2* S. Cr or death from renal causes:
HR 0.66; (0.53 to 0.81)



CV death, MI, or stroke:
HR 0.80 (0.67 -0.95)
Hospitalization for heart failure:
HR 0.61; (0.47 to 0.80)

DAPA-CKD

Double-blind, Placebo-controlled,
Multicentric RCT
(N=4304)

Inclusion:

eGFR: ≥ 25 -75 and
UACR: ≥ 200 - ≤ 5000 mg/g

With or without DM

 **Dapagliflozin VS placebo**

2020

Median follow up : 2.4 yrs

Composite of sustained decline in
eGFR of at least 50%, ESKD,
or death from renal causes:
HR 0.56; (0.45 to 0.68)

Composite of death from CV
causes or hospitalization
for heart failure:
HR 0.71; (0.55 to 0.92)

EMPA-KIDNEY

Double-blind, Placebo-controlled,
Multicentric parallel group RCT
(N=6609)

Inclusion:

eGFR: ≥ 20 -45 or
eGFR ≥ 45 to < 90 with UACR ≥ 200 mg/g

With or without DM

 **Empagliflozin VS placebo**

2022

Median follow-up: 2 yrs



Progression of kidney disease
or death from CV causes:
HR 0.72; (0.64 to 0.82)



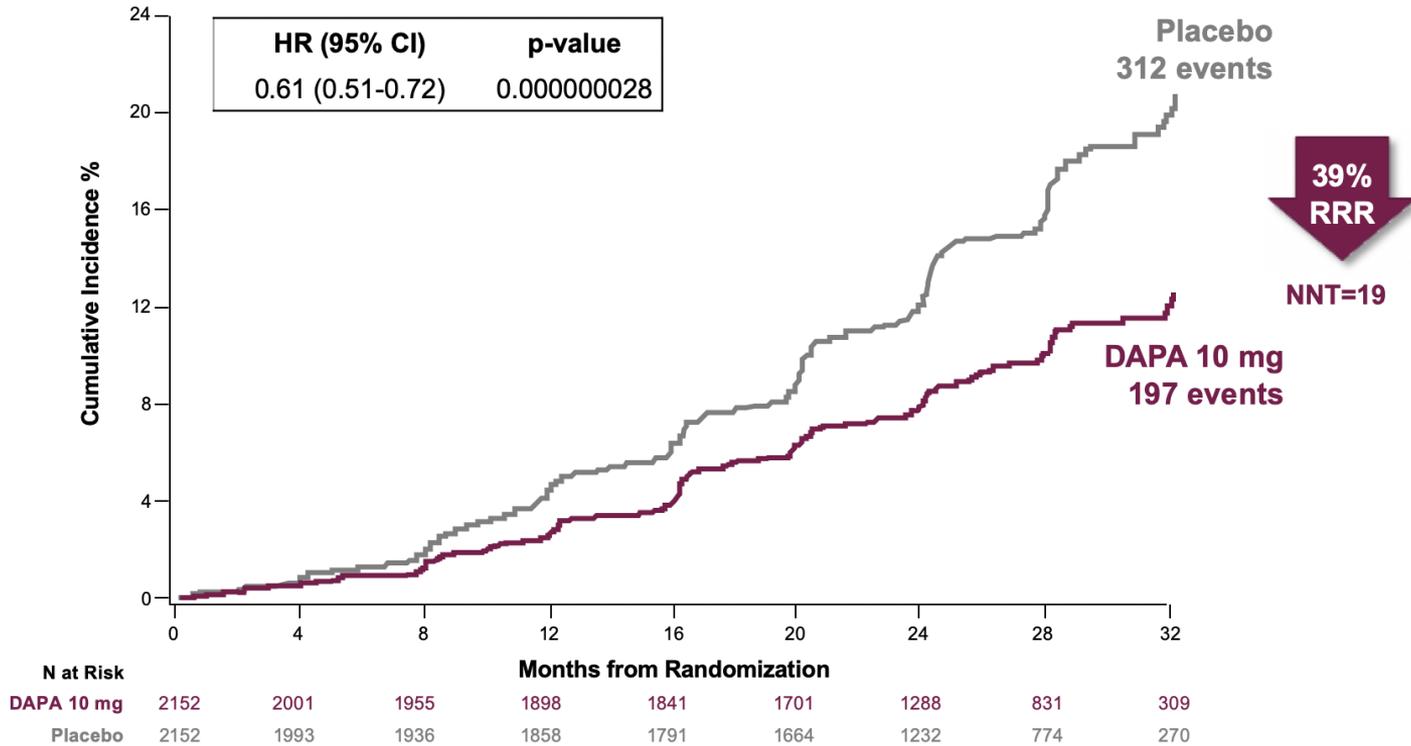
Rate of hospitalization from
any cause:
HR 0.86; (0.78 to 0.95)

CV: cardiovascular, ESKD: End-stage kidney diseases, eGFR: estimated glomerular filtration rate in ml per minute per 1.73 m^2 HR: Hazard ratio, MI: Myocardial infarction, RCT: Randomized Controlled Trials, S.Cr: Serum creatinine, SGLT2: Sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors, UACR: urinary albumin-to-creatinine ratio



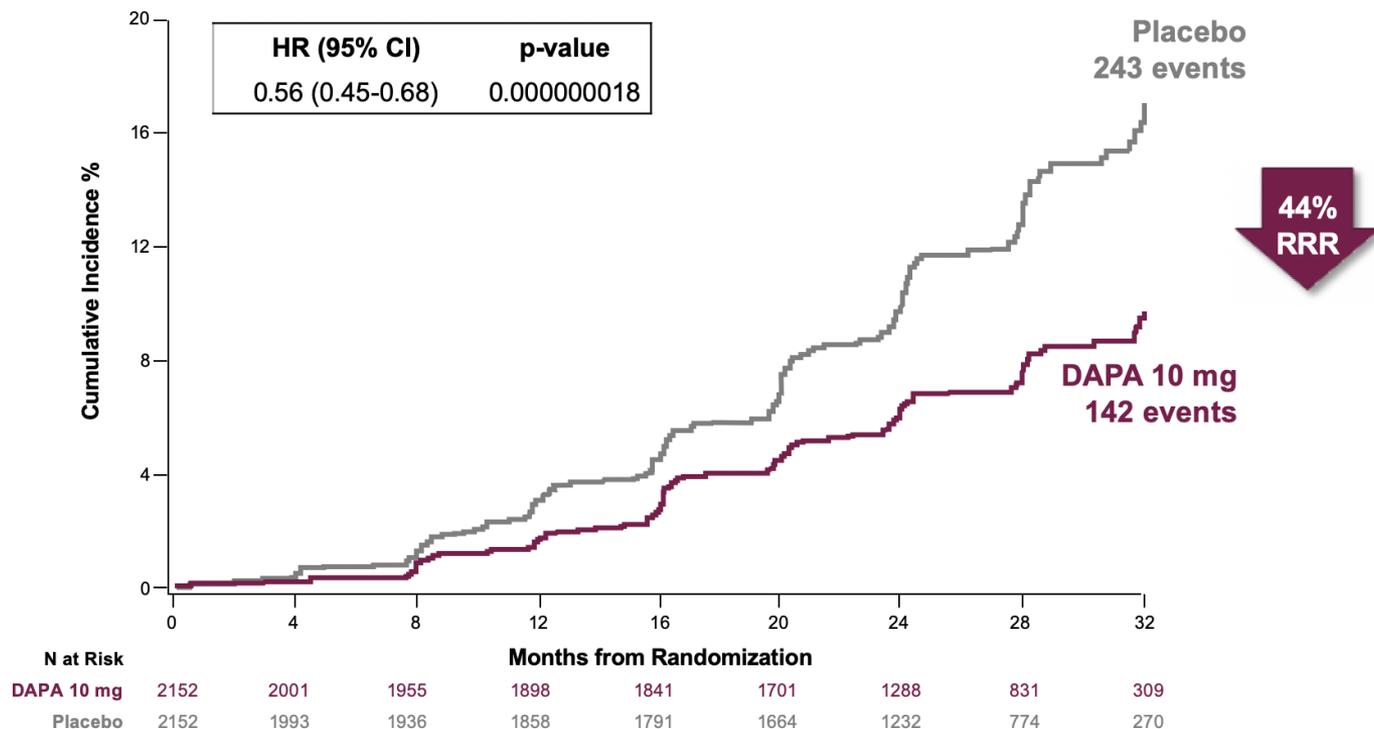
DAPA-CKD : critère primaire composite

Baisse DFGe > 50%, IRCT, Mort rénale ou CV



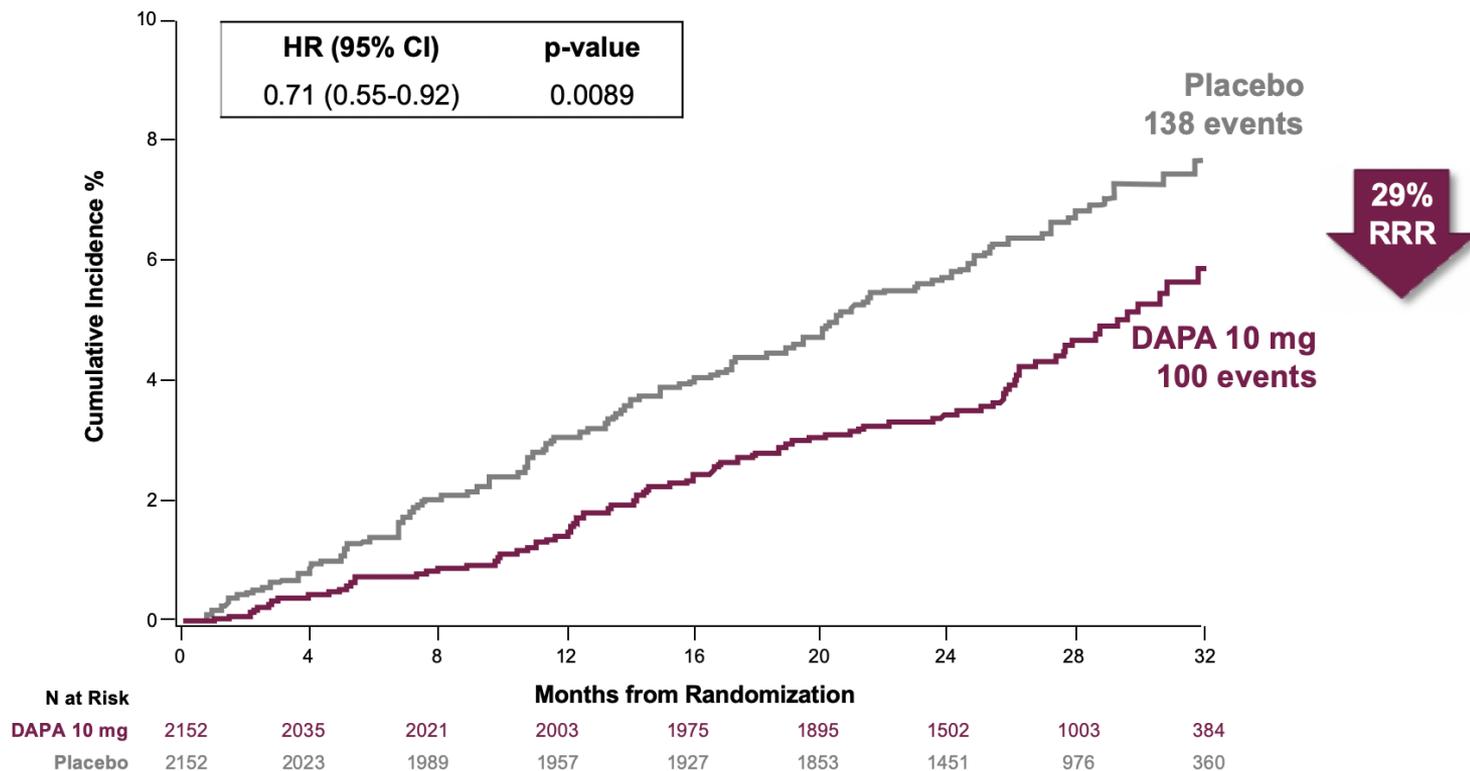
DAPA-CKD : critère secondaire **rénal** composite

Baisse DFGe > 50%, IRCT, Mort rénale



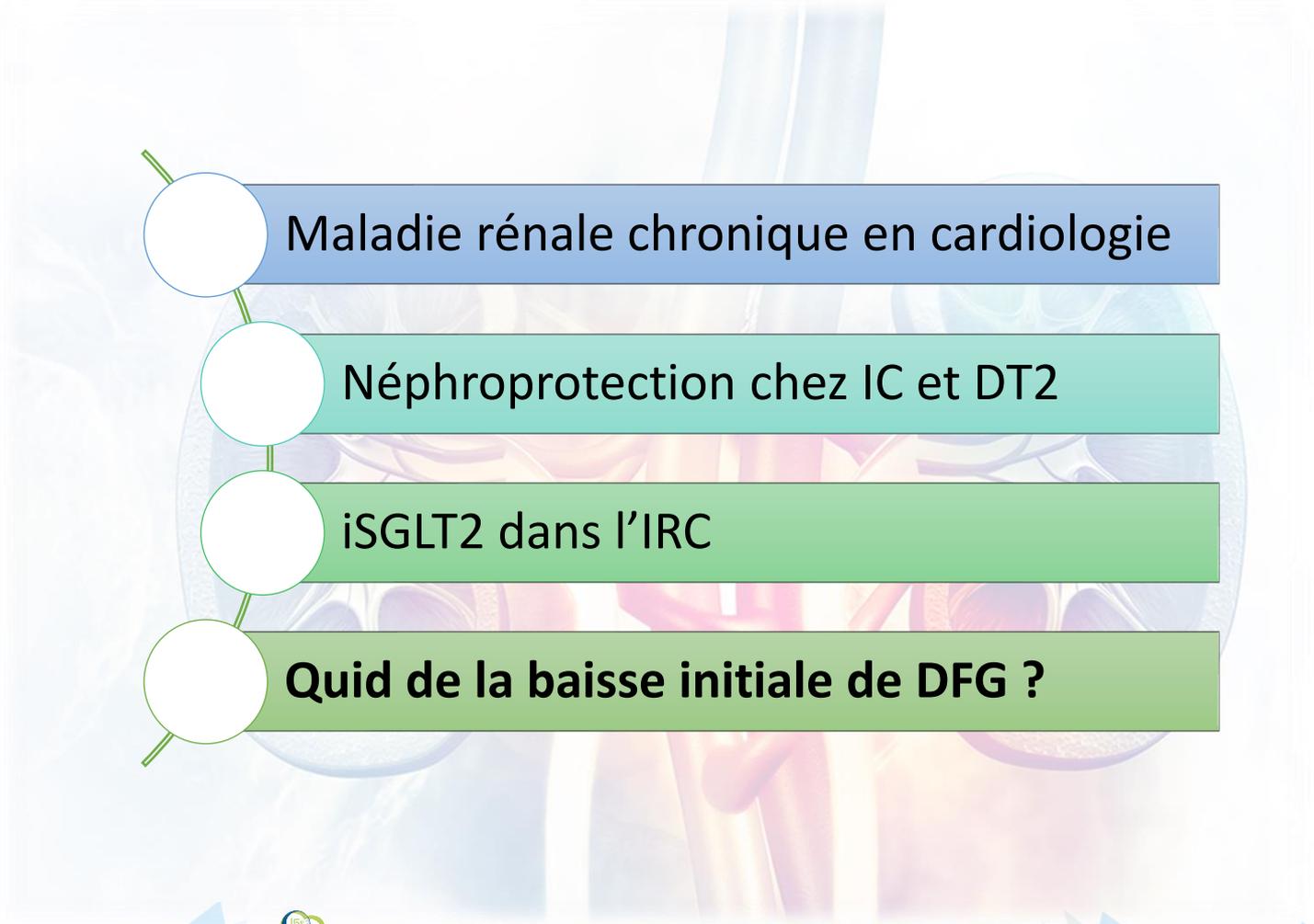
DAPA-CKD : critère secondaire CV composite

Mort CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque



DAPA-CKD Trial - Heerspink HJL et al. NEJM 2020 - Diapositives #ESC2020





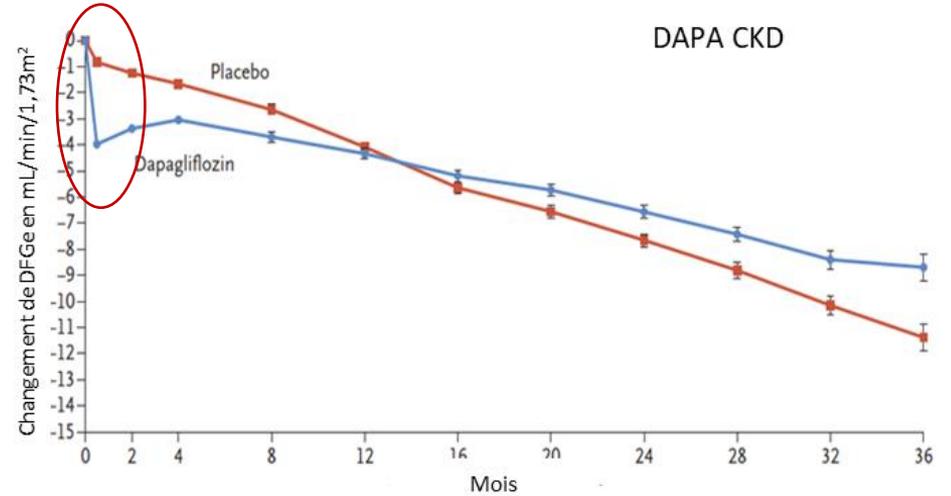
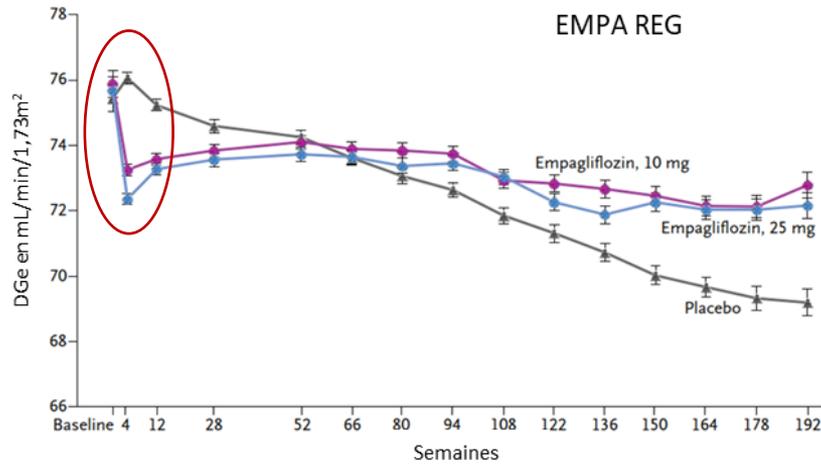
Maladie rénale chronique en cardiologie

Néphroprotection chez IC et DT2

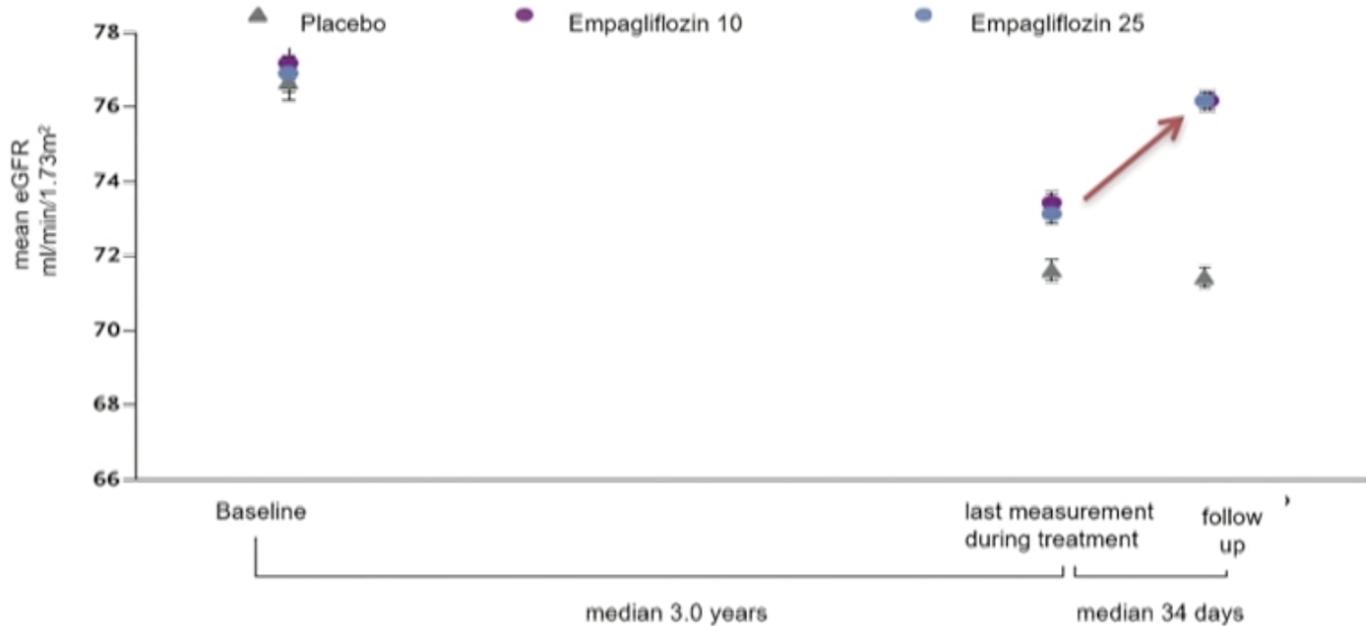
iSGLT2 dans l'IRC

Quid de la baisse initiale de DFG ?

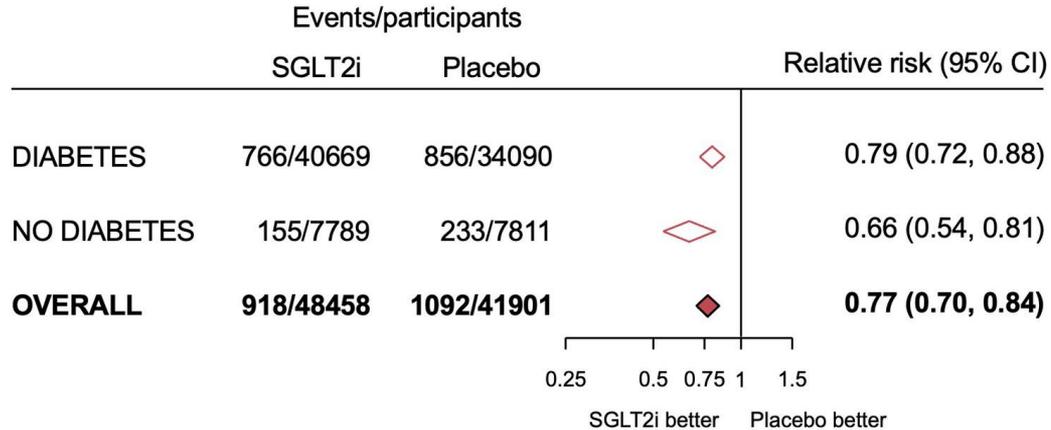
Sous gliflozines, une baisse initiale de DFGe



EMPAREG : Récupération de même amplitude à l'arrêt

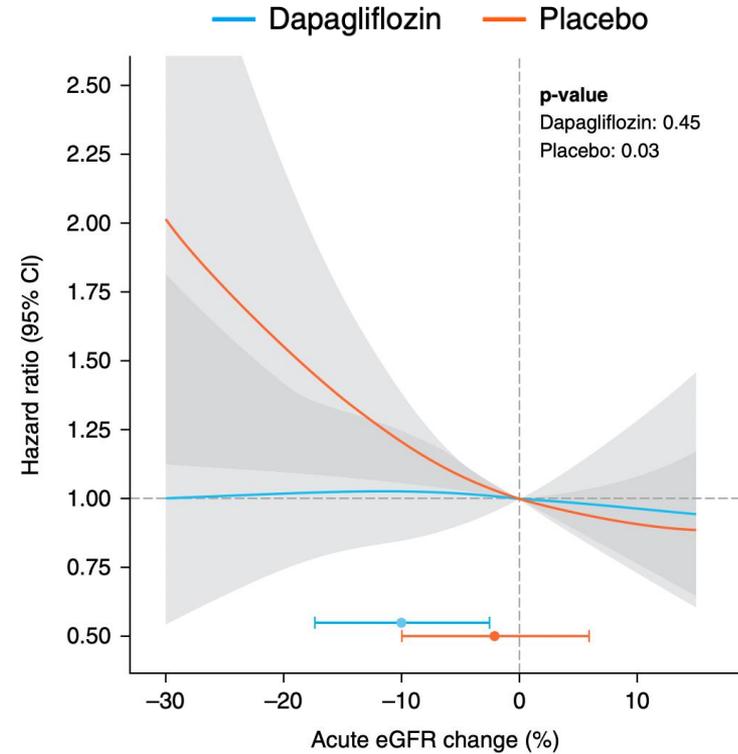
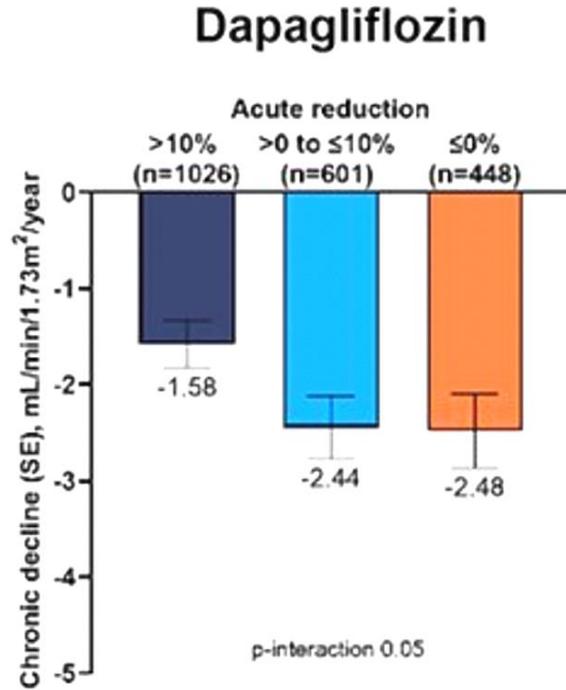


Acute Kidney Injury



Heterogeneity by diabetes status: $p=0.12$

Baisse initiale du DFG : conséquences sur le devenir rénal (DAPA-CKD)



DU BON USAGE DES INHIBITEURS DES SGLT2 EN NÉPHROLOGIE CLINIQUE

QUI TRAITER ?

QUAND COMMENCER ? QUAND ARRÊTER ?

DIMINUTION DU DFG EN DÉBUT DE TRAITEMENT (« DIP »)

Comme cela est observé avec les IEC ou ARA2, une diminution du DFG est constatée à l'initialisation des iSGLT2 chez de très nombreux patients (mais pas chez tous, entre 40 et 50% des patients). Il s'agit d'un effet hémodynamique et réversible qui ne préjuge aucunement de l'efficacité thérapeutique. Si la diminution du DFG dépasse les 30% (ce qui arrive dans moins de 5% des cas), il est proposé de diminuer les doses de diurétiques prescrits concomitamment. Si le patient n'a pas de diurétiques, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement mais de réévaluer, au cas par cas, la balance risque bénéfice pour le patient.



Que retenir ?

- Dépister la MRC ? Simple & impacte la prise en charge
- Bénéfice cardio - rénal des iSGLT2 dans l'IC
- Cardio & Néphro : même combat !



LA COURSE DU CŒUR



4 JOURS

4 NUITS

Pour faire courir la vie



Je donne, tu donnes... ils courent.
Le don d'organes, je dis OUI !

PARIS / BOURG SAINT MAURICE - LES ARCS

Du 22 au 26 mars 2023