



Progression de la maladie rénale chronique :
apport du blocage du système rénine angiotensine
versus inhibiteurs SGLT2

Docteur Pierre DELANAYE
Service de Néphrologie, Dialyse, Transplantation
CHU Sart Tilman
Université de Liège
Liège, Belgique



Pour la petite histoire...

- Les inhibiteurs de SGLT2 sont l'évolution spécifique d'un inhibiteur non spécifique, la **PHLORIZINE**



Chemie und Pharmaceutische Chemie Insbesondere

Ueber das Phloridzin (Phlorrhizin)

L. De Koninck

First published: 1835 | <https://doi.org/10.1002/jlac.18350150105> | Citations: 13

Ueber das Phloridzin (Phlorrhizin);

von *L. De Koninck*,

Doctor der Medicin und Pharmacie u. s. w. in Löwen.

Das *Phloridzin* ist der bittere und zugleich adstringirende (? d. R.) Stoff in der Rinde des Apfel-, Birnen-, Kirschen- und Pflaumenbaums. Dieser Stoff, der auch schon durch Hrn. Prof. Geiger in Heidelberg angedeutet wurde *), war bis jetzt noch nicht für sich dargestellt worden. Durch Zufall erhielt ich eine große Quantität von der Rinde der obengenannten Bäume, und dies war die Veranlassung einer Untersuchung derselben, welche als Resultat eine Substanz gab, die in höchst zarten seidenartigen Nadeln oder langen platten Nadeln und Tafeln krystallisirte, je nachdem die Krystallisation mehr oder weniger in der Hälte bewirkt wurde; die Farbe ist weiß, ein wenig ins Gelbliche (was wohl nur von Spuren anhängenden Farbstoffs herrührt; d. R.); die

1836 - Volume 8, Journal für Praktische Chemie

Ueber das Phloridzin

de Koninck

Pages: 88-101 | First Published: 01 January 1836

88 de Koninck, über das Phloridzin.

II.

Ueber das Phloridzin,

von

de KONINCK.

(Mémoire sur les propriétés et l'analyse de la phloridzine présenté à l'académie royale des Sciences et belles lettres de Bruxelles 1836.

Das Phloridzin hat seinen Namen aus zwei griechischen Wörtern *φλοιός* Rinde und *ρίζα* Wurzel erhalten, weil es aus der Rinde der Pflaumen-, Birn- und vor allen aus dem Aepfelbaume ausgezogen wird. Es besteht schon gebildet und bildet den bitteren, adstringirenden Stoff, den man darin sogleich entdeckt, wenn man die Rinde im frischen Zustande schmeckt. Das Phloridzin ist wahrscheinlich darin in Verbindung mit einem rothen, färbenden Stoffe, von dem wir später zu sprechen Gelegenheit haben werden. Das Phloridzin färbt sich stark

MÉMOIRE
SUR LES
PROPRIÉTÉS ET L'ANALYSE
DE LA PHLORIDZINE,

PRÉSENTÉ A

L'ACADEMIE ROYALE DES SCIENCES ET BELLES-LETTRES
DE BRUXELLES.

PAR L. DE KONINCK,

AGRÉGÉ A L'UNIVERSITÉ DE GAND, MEMBRE DE PLUSIEURS SOCIÉTÉS
SAVANTES, ETC., ETC.

LOUVAIN,

CHEZ VANLINTHOUT ET VANDENZANDE.

1836.

À la Bibliothèque de l'Université
de Gand.
L. De Koninck

MÉMOIRE

SUR LES

PROPRIÉTÉS ET L'ANALYSE
DE LA PHLORIDZINE,

PRÉSENTÉ A

L'ACADEMIE ROYALE DES SCIENCES ET BELLES-LETTRES
DE BRUXELLES.

PAR L. DE KONINCK,

AGRÉGÉ A L'UNIVERSITÉ DE GAND, MEMBRE DE PLUSIEURS SOCIÉTÉS
SAVANTES, ETC., ETC.

LOUVAIN,

CHEZ VANLINTHOUT ET VANDENZANDE.

1836.

ÉTAT NATUREL DE LA PHLORIDZINE (1).

LA PHLORIDZINE, dont le nom a été tiré de deux mots grecs, φλοιός écorce, et ρίζα racine, à cause qu'elle a été extraite de l'écorce des racines de poirier, de prunier, de cérisier et surtout de pommier, y existe toute formée et constitue la matière astringente en même temps qu'amère, que l'on y décèle en les dégustant à l'état frais. Elle y est probablement en combinaison avec une matière colorante rouge, dont nous aurons occasion de parler plus loin (2).

(1) Je crois devoir remarquer que, depuis la première communication que j'ai eu l'honneur de faire à l'Académie, j'ai changé la terminaison *in en ine*, comme plus conforme à la nomenclature généralement adoptée pour désigner les substances organiques tant indifférentes que basiques.

(2) Cette matière présente de remarquable qu'elle se trouve dans les écorces en rapport inverse à la quantité de Phloridzine y contenue. Celle de cérisier en contient le plus, celle de pommier le moins; c'est donc de cette dernière que l'on peut extraire la Phloridzine avec le plus d'avantage.

L'extraction de la Phloridzine est si simple qu'il est étonnant que cette substance n'ait point été isolée plus tôt.

de Koninck L. Observations sur les propriétés fébrifuges de la phloridzine. Bull Soc Med Gand 1836; 1: 75–110

M. DE KONINCK, auteur de ce dernier ouvrage, élu membre résidant dans la séance précédente, donne lecture d'une observation tendant à prouver que la *Phloridzine*, substance alcaloïde qu'il a découverte avec M. STAS dans l'écorce des racines du pommier, jouit de propriétés fébrifuges. Nous donnons ici cette observation :

« Il n'y a plus de doute aujourd'hui que la phloridzine ne soit un remède énergique, en même temps que très-économique, pour rompre les fièvres intermittentes. Le cas que j'ai cru devoir communiquer à la Société en est une nouvelle preuve.

» Ce fait est une nouvelle preuve à ajouter aux nombreuses que nous possédons déjà sur l'efficacité de la nouvelle substance que nous avons proposé d'introduire dans la matière médicale, malgré l'existence d'un grand nombre d'analogues dont l'efficacité a été constatée. »

M. DE KONINCK dépose en même temps sur le bureau un flacon de phloridzine.

BULLETIN
DE LA
SOCIÉTÉ DE MÉDECINE DE GAND.

Séance du 3 Mai 1836.



D. L. de Koninck

Naissance	3 mai 1809 Louvain (Belgique)
Décès	16 juillet 1887 (à 78 ans) Liège (Belgique)
Nationalité	Belgique
Domaines	paléontologie, chimie
Institutions	Université d'État de Louvain
Distinctions	médaille Wollaston en 1875

LIÈGE
Rue Laurent de Koninck

Situation

Coordonnées [📍 50° 38' 03" nord, 5° 33' 27" est](#)

Section Liège

Quartier administratif Laveu

Début Rue Destriveaux

Fin Rue Henri Maus

Morphologie

Type Rue

Fonction(s) urbaine(s) Résidentielle

Forme rectiligne

Longueur ~115 m

Largeur ~11 m

Histoire

Création 1890

PLAN

- Modes d'action
- Les études IEC/ARA2
- Les études SGLT2i
- Conclusions

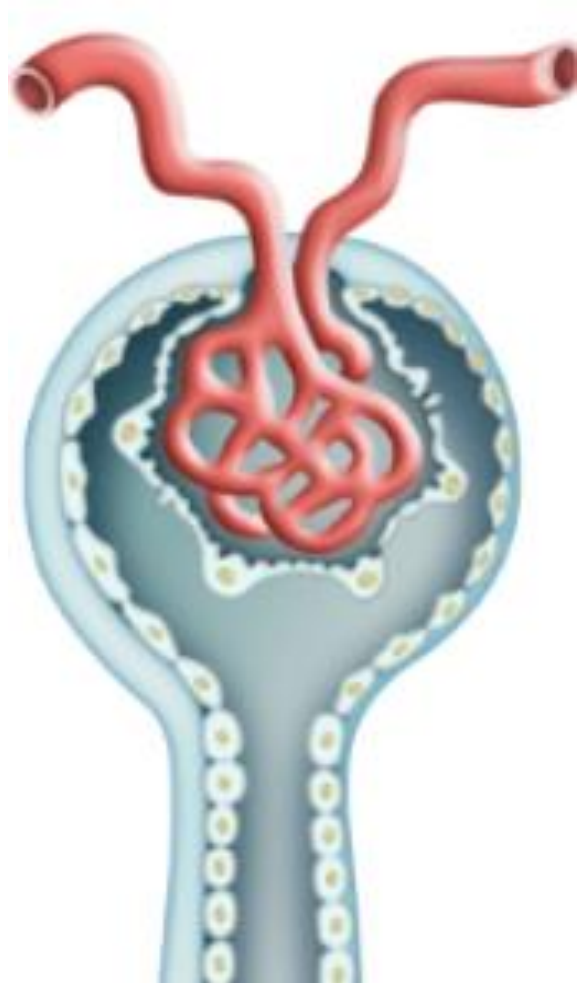
PLAN

- Modes d'action
- Les études IEC/ARA2
- Les études SGLT2i
- Conclusions

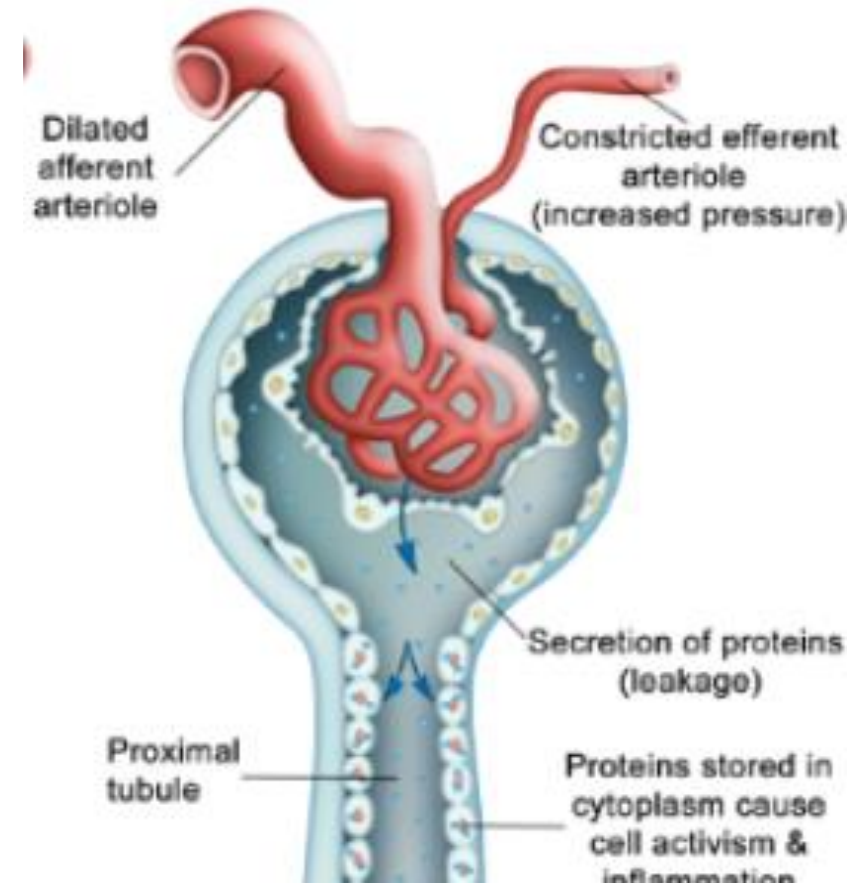
Modes d'action:

Effet sur la pression intra-glomérulaire

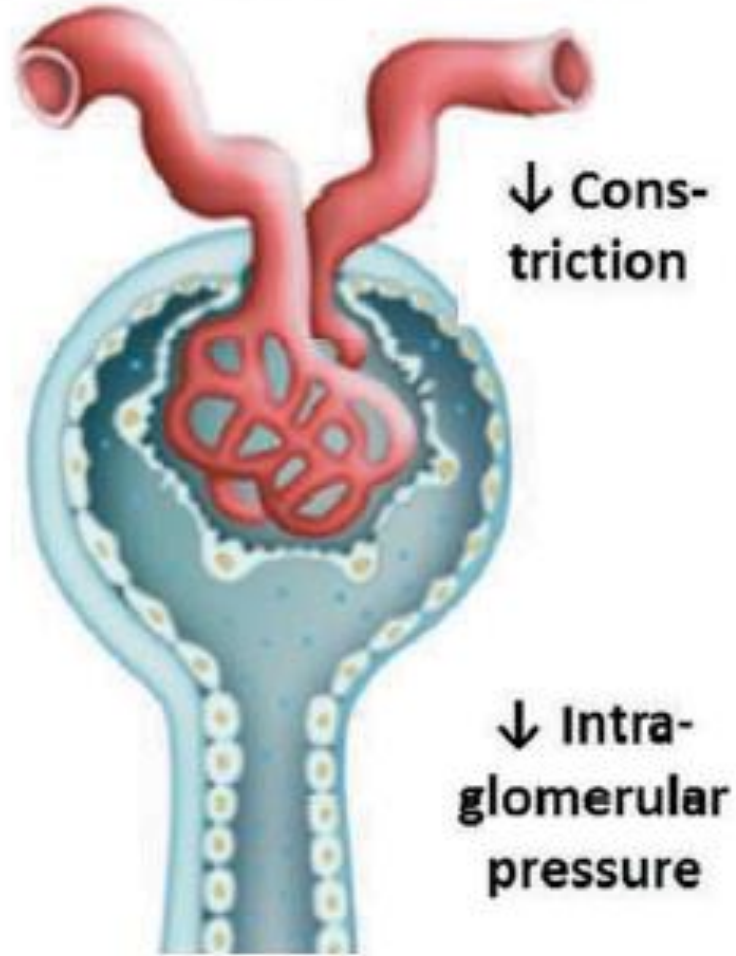
Normal



DT2

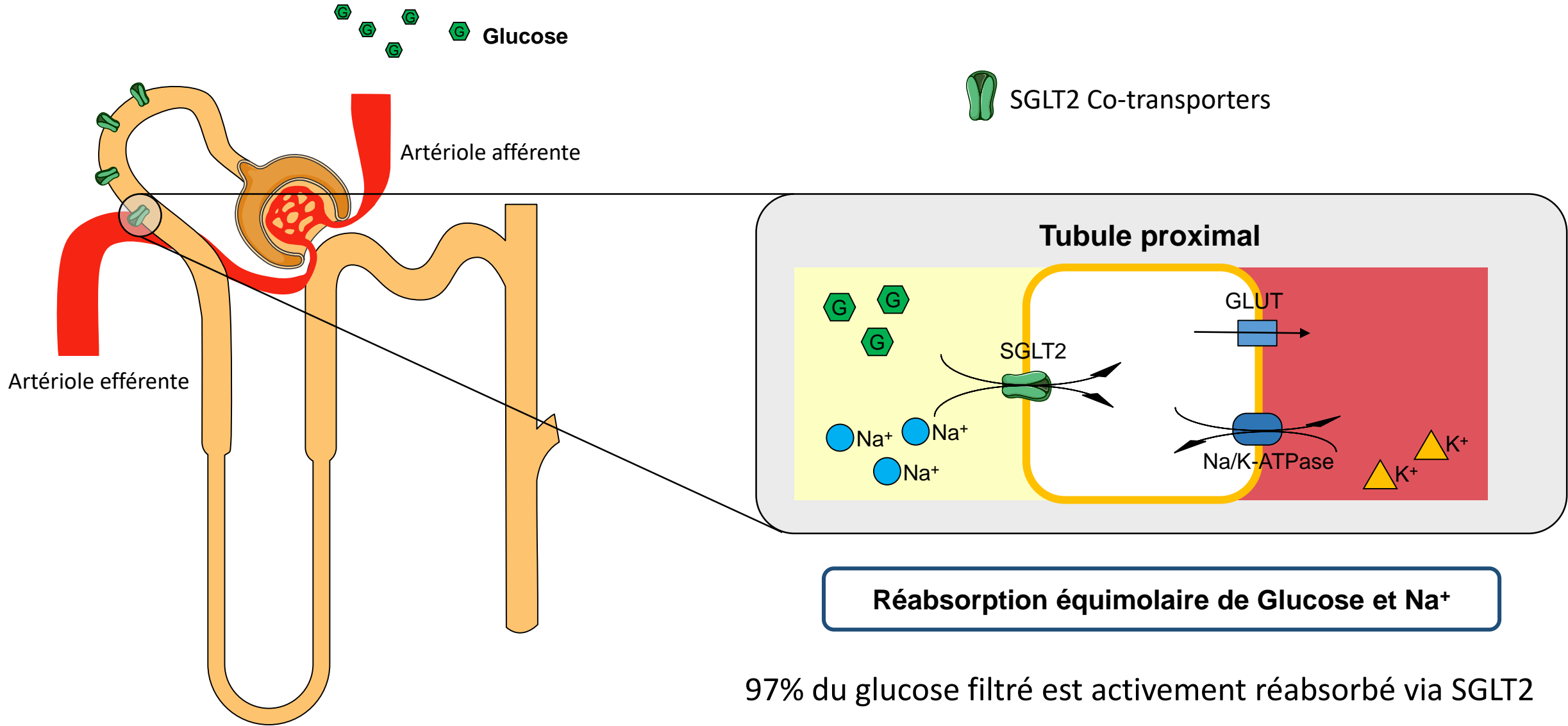


RAAS inhibition



Glucose réabsorption Dans le tube proximal

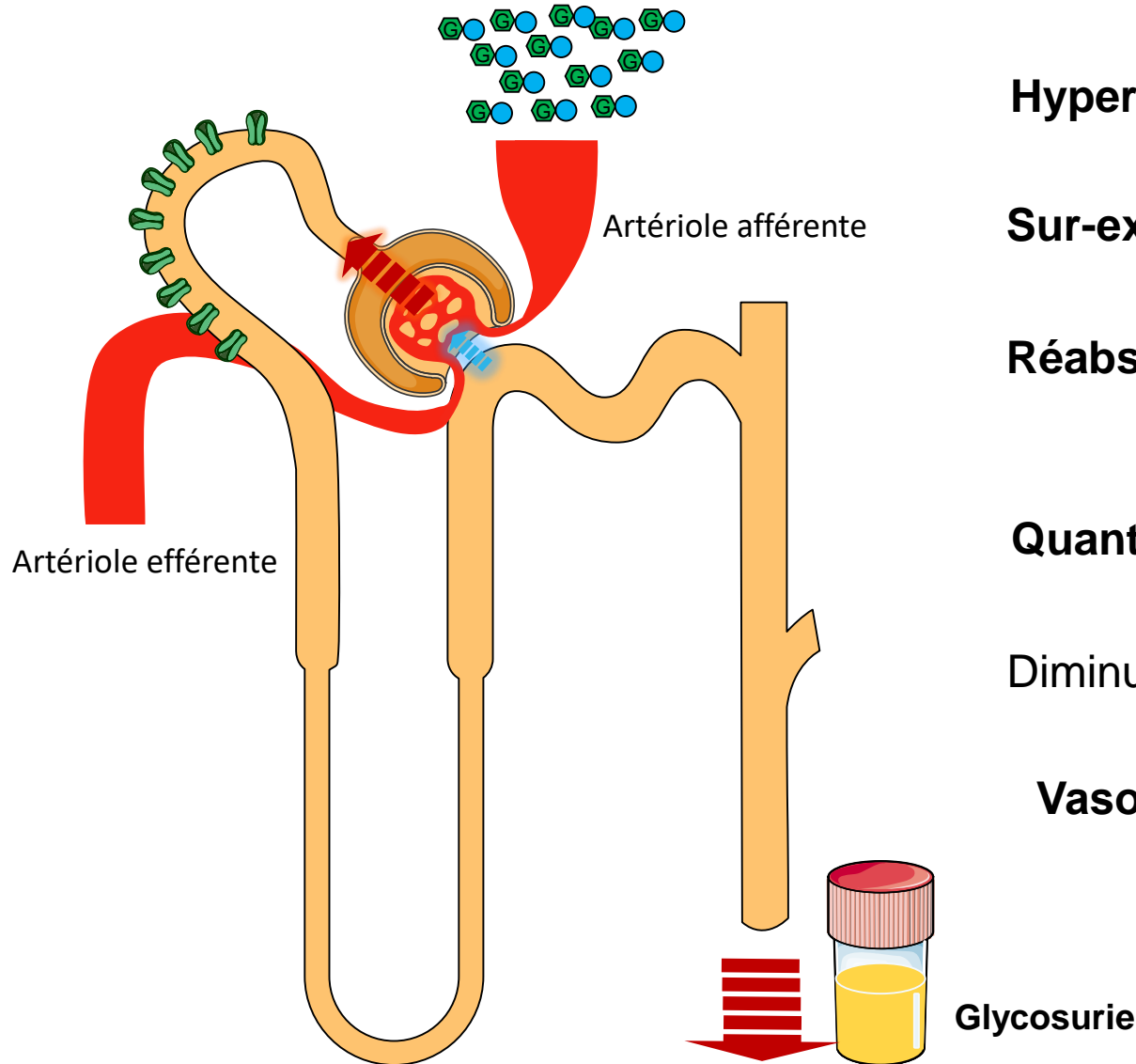
Physiologie



Chez le diabétique

SGLT2 sont sur-exprimés

Chez le diabétique



Hyperglycémie

Sur-expression + hyperactivation du cotransport SGLT2

Réabsorption accrue de Glucose et Na⁺



Quantité diminuée de NaCl délivrée à macula densa

Diminution du feedback tubuloglomérulaire

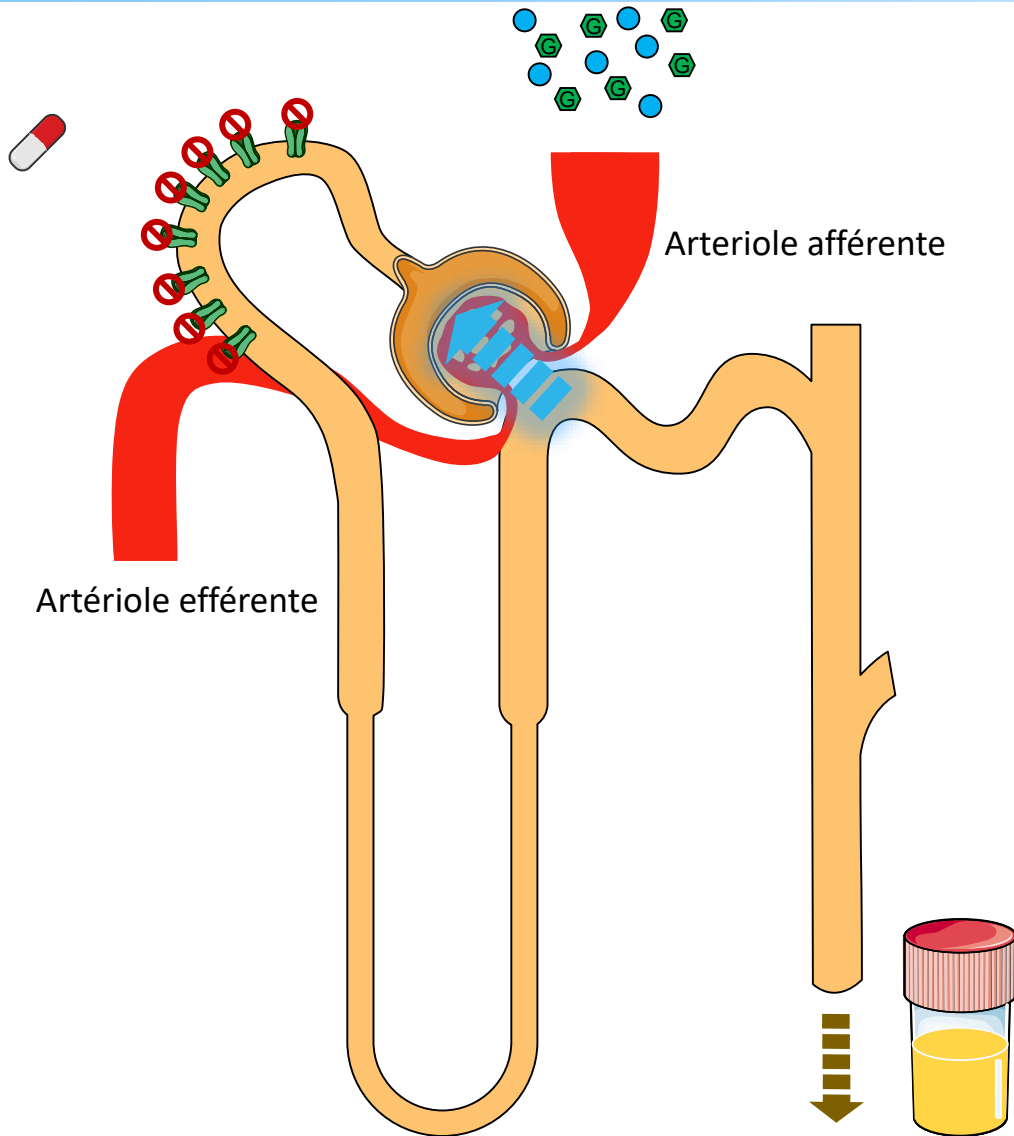
Vasodilatation de l'artériole glomérulaire

=> Hyperfiltration Glomérulaire

Avec les Gliflozines

Inhibition de SGLT2

Avec les Gliflozines



Blocage des co-transporteurs SGLT2



Reabsorption diminuée de glucose et Na⁺

Restauration du feedback **tubuloglomérulaire**

Diminution de la filtration

Diminution du DFG

Glycosurie

Natriurèse

Implications de l'effet sur la pression intra-glomérulaire

- eGFR « dip »
- Effet rénal plus important si albuminurie
- Risque d'IRA « fonctionnelle »

IEC/ARA2 et progression de la MRC

- Etudes menées principalement dans le diabète de Type 1 pour les IEC
- Etudes menées principalement dans le diabète de Type 2 pour les ARA2



**KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the
Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease**

Recommendation 3.2.1: We recommend starting renin-angiotensin-system inhibitors (RASi) (angiotensin-converting enzyme inhibitor [ACEi] or angiotensin II receptor blocker [ARB]) for people with high BP, CKD, and severely increased albuminuria (G1–G4, A3) without diabetes (1B).

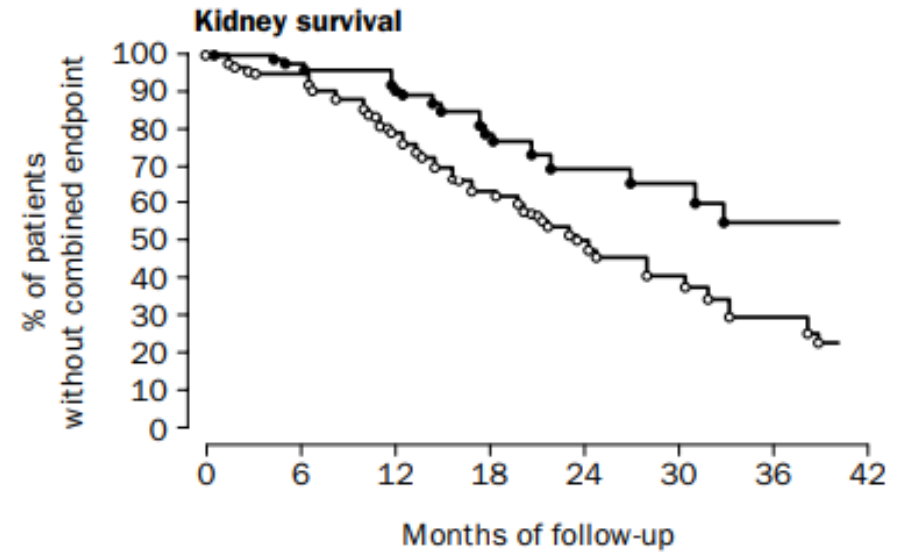
THE LANCET

Articles

Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy

*The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia)**

Lancet 1997; **349**: 1857–63



Number of patients

Ramipril	78	43	38	27	23	19	11
Placebo	88	57	46	36	24	18	10

Figure 4: **Kidney survival**

Recommendation 3.2.2: We suggest starting RASi (ACEi or ARB) for people with high BP, CKD, and moderately increased albuminuria (G1–G4, A2) without diabetes (2C).

Recommendation 3.2.3: We recommend starting RASi (ACEi or ARB) for people with high BP, CKD, and moderately-to-severely increased albuminuria (G1–G4, A2 and A3) with diabetes (1B).

Table 1. Renal outcomes with ACE inhibitors in type 2 diabetic patients in large studies with renal «hard» endpoints. Only trials with >250 patients in each arm are considered. When available, results are expressed as hazard ratio (HR) with 95% confidence interval

Studies	ACE inhibitor Daily dose vs. placebo	N Active vs. placebo	Median Follow- up years	Mean baseline serum creatinine (mg/dL) or MDRD (ml/min per 1.73 m ²)	Baseline UACR (mg/g) % micro/ macro ACE inhibitor vs. comparator	Change in renal function (SCr or MDRD)	Change in UACR	New onset of persistent macroalbuminuria	Doubling of serum creatinine	Progression to ESRD requiring renal replacement therapy	Composite renal outcome
ACE inhibitors versus placebo											
MICRO-HOPE [39]	Ramipril 10 mg	1808 vs. 1769	4.5	1.07	8.85 vs. 8.85 (32 % micro)	NA	NA	0.76 (0.60–0.97) (p = 0.027)	NA	1.00 (NA)	NA
DIABHYCAR [48]	Ramipril 1.25 mg	2443 vs. 2469	3.9	1.01	74 % micro 26 % macro	SCr +0.9 vs. +0.10 mg/ dL	0.86 (0.72–1.04) (p = 0.07)	NA	0.81 (0.56–1.12)	0.93 (0.41–2.10)	1.03 (a) (0.89–1.2)
PERSUADE [49]	Perindopril 8 mg	721 vs. 781	4.3	1.07	NA	Cr>1.71 mg/ dL 1.6 vs. 1.6% Variation of SCr not different	NA	NA	1 vs. 1%	NA	NA
ADVANCE [40]	Perindopril 4 mg + indapamide 1.25 mg	5569 vs. 5571	4.3	0.99 MDRD 78	15 vs. 15	MDRD -0.5 vs. -0.6 mL/ min	NA	0.59 (0.54–0.88) (p = 0.0027)	(and at least 2.27 mg/dL) 1.21 (0.81–1.79)	1.18 (0.66–2.11)	0.79 (b) (0.73–0.85) (p < 0.0001)
ACE inhibitors versus active comparator											
UKPDS [44]	Captopril 50–100 mg vs. Atenolol 50–100 mg	400 vs. 358	9.0	NA	6 vs. 20 % micro 2 vs. 3 % macro	no difference in SCr change	Micro 31 vs. 26 % p = 0.31	0.50 (NA) p = 0.09	No difference	NA	0.91 (0.15–5.64) p = 0.90 (c)
ALLHAT [45]	Lisinopril 10–40 mg vs. CTD 12.5–25 mg	3212 vs. 5528	4.9	MDRD 78	NA	no difference in MDRD decrease	NA	NA	NA	Lisinopril vs. CTD 1.17 (0.87–1.57)	Lisinopril vs. CTD 1.04 (0.85–1.26) p = 0.71 (d)

(a) Cardiovascular death, myocardial infarct, stroke, heart failure and ESRD (dialysis or transplantation)

(b) Renal events (new macro- and microalbuminuria, doubling SCr reaching at least 2.27 mg/dL, ESRD, death to renal cause)

(c) Renal failure: not precisely defined in the UKPDS publication.

(d) ESRD (death due to renal cause, transplantation, dialysis) or eGFR decline of 50%

ACE: angiotensin converting enzyme. UACR: urinary albumin-creatinine ratio. eGFR: estimated glomerular filtration rate. ESRD: end-stage renal disease. MDRD: Modification of Diet on Renal Disease. SCr: serum creatinine. NA: not available.

CTD: chlorthalidone. Micro: microalbuminuria. Macro: macroalbuminuria.

Table 2. Renal outcomes with ARA II in type 2 diabetic patients in large studies with renal « hard » endpoints. No data available on new onset of persistent macroalbuminuria in these studies. Only trials with > 250 patients in each arm are considered. When available, results are expressed as hazard ratio (HR) with 95% confidence interval.

Studies	ARA II Daily dose vs. comparator	N Active vs. placebo	Median Follow-up years	Mean baseline serum creatinine (mg/dL) or MDRD (ml/min per 1.73 m ²)	Baseline JACR (mg/g) or UA 24 h (g/24 h) ARA II vs. comparator	Change in renal function (MDRD or CrCL)	Change in UA or UACR	Doubling of serum creatinine	Progression to ESRD requiring renal replacement therapy	Composite renal outcome
ARA II versus placebo										
IDNT [37]	Irbesartan 300 mg	579 vs. 569	2.6	1.68	(median UA) 1.9 g/24h	CrCl -5.5 vs. -6.5 mL/min (<i>p</i> < 0.05)	UA: -1.1 vs. -0.3 g/24h (<i>p</i> = NA)	0.67 (0.52–0.87) (<i>p</i> = 0.003)	0.77 (0.57–1.03) (<i>p</i> = 0.07)	0.80 (a) (0.66–0.97) (<i>p</i> = 0.02)
RENAAL [38]	Losartan (50 or 100 mg)	751 vs. 762	3.4	1.9	1237 vs. 1261 mg/g	MDRD -4.4 vs. -5.2 (<i>p</i> = 0.01)	UACR: -35% vs. increasing (<i>p</i> < 0.001)	0.75 (0.61–0.92) (<i>p</i> = 0.006)	0.72 (0.58–0.89) (<i>p</i> = 0.002)	0.84 (b) (0.72–0.98) (<i>p</i> = 0.02)
ROADMAP [54]	Olmesartan (40 mg)	2232 vs. 2215	3.2	MDRD 85	4 vs. 3 mg/g Geometric mean 6.3 vs. 5.9	MDRD -5 vs. -1 mL/min (<i>p</i> < 0.001)	Microalbuminuria 0.77 (0.63–0.94) (<i>p</i> = 0.01)	23% vs. 23%	0 vs. 0	NA
ARAII versus active comparator										
IDNT [37]	Irbesartan 300 mg vs. Amlodipine 10 mg	579 vs. 567	2.6	1.67 vs. 1.65	(median UA) 1.9 vs. 1.9 g/24h	CrCl -5.5 vs. -6.8 mL/min (significant)	UA: -1.1 vs. -0.1 g/24h (<i>p</i> = NA)	0.63 (0.48–0.61) (<i>p</i> < 0.001)	0.77 (0.57–1.03) (<i>p</i> = 0.07)	0.77 (c) (0.63–0.93) (<i>p</i> = 0.006)
CASE-J [55]	Candesartan 12 mg vs. Amlodipine 10 mg	1011 vs. 1007	3.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.31 (d) (0.06–1.57)

(a) Doubling SCr or ESRD (dialysis, transplantation, SCr>6.0 mg/dL) or death

(b) Doubling SCr or ESRD (dialysis or transplantation) or death

(c) Doubling SCr or ESRD (dialysis, transplantation, SCr>6.0 mg/dL) or death

(d) SCr ≥4.0 mg/dL, doubling of SCr with SCr > 2.0 mg/dL and ESRD

ARA II: angiotensin receptor antagonist type 2. UA: urinary albumin. UACR: urinary albumin-creatinine ratio. eGFR: estimated glomerular filtration rate. ESRD: end-stage renal disease. MDRD: Modification of Diet on Renal Disease. SCr: serum creatinine. CrCl: creatinine clearance. NA: not available.

Recommendation 3.3.1: We recommend avoiding any combination of ACEi, ARB, and direct renin inhibitor (DRI) therapy in patients with CKD, with or without diabetes (1B).

Table 3. Renal outcomes with dual blockade of RAAS in type 2 diabetic patients in large studies with renal « hard » endpoints. No data available on 'new onset of persistent macroalbuminuria' in these studies. Only trials with > 250 patients in each arm are considered. When available, results are expressed as hazard ratio (HR) with 95% confidence interval

Studies	RAAS inhibitor Daily dose vs. placebo	N Active vs. placebo	Median Follow- up years	Mean baseline SCr (mg/dL) or MDRD (ml/min per 1.73 m ²)	Baseline UACR (mg/g) RAAS inhibitor vs. Placebo	Change in renal function (1/SCr or eGFR)	Change in UACR from baseline	Doubling of serum creatinine	Progression to ESRD requiring renal replacement therapy	Composite renal outcome
ACE + ARA II										
ORIENT [61]	All treated by ACE Olmesartan 10–40 mg vs. Placebo	282 vs. 284	3.4	1.63	1700 vs. 1690	1/SCr -0.933 vs. -1.164 L mmol /year	-24.9 vs. -3.1% (<i>p</i> < 0.001)	0.94 (0.73–1.23)	1.08 (0.78–1.49)	0.97 (a) (0.75–1.24)
VA NEPHRON D [62]	All treated with losartan Lisinopril 10–40 mg vs. placebo	724 vs. 724	2.2	MDRD 54	862 vs. 842	-2.9 vs. -2.7 mL/ min/1.73 m ² /year	Decline in UACR higher with combination <i>p</i> < 0.001	NA	0.66 (0.41–1.07)	0.88 (b) (0.70–1.12)
Aliskiren + ACE ou ARA II										
ALTITUDE [63]	All treated by ACE or ARA II Aliskiren 300 mg vs. placebo	4274 vs. 4287	2.7	MDRD 57	206 vs. 208	NA	0.86 (0.83–0.89)	0.97 (0.80–1.17)	ESRD (+ renal death) 1.08 (0.84–1.4)	1.03 (c) (0.87–1.23)

(a) Dialysis, transplantation, SCr>5 mg/dL, all cause death or doubling SCr

(b) ESRD, or death or decreased of eGFR of 30 ml/min if baseline eGFR is above 60 or decline of 50% if baseline eGFR < 60

(c) ESRD, death due to renal, doubling SCr (reaching at least 0.9 mg/dL in women and 1.2 mg/dL in men)

ACE: angiotensin converting enzyme. ARA II: angiotensin receptor antagonist type 2. RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system. UACR: urinary albumin-creatinine ratio. eGFR: estimated glomerular filtration rate. ESRD: end-stage renal disease. MDRD: Modification of Diet on Renal Disease. SCr: serum creatinine. CrCl: creatinine clearance. NA: not available.

Practice Point 3.5.1: RASi (ACEi or ARB) should be administered using the highest approved dose that is tolerated to achieve the benefits described because the proven benefits were achieved in trials using these doses.

Practice Point 3.5.2: Changes in BP, serum creatinine, and serum potassium should be checked within 2–4 weeks of initiation or increase in the dose of a RASi, depending on the current GFR and serum potassium.

Practice Point 3.5.3: Hyperkalemia associated with use of RASi can often be managed by measures to reduce the serum potassium levels rather than decreasing the dose or stopping RASi.

Practice Point 3.5.4: Continue ACEi or ARB therapy unless serum creatinine rises by more than 30% within 4 weeks following initiation of treatment or an increase in dose.

Practice Point 3.5.5: Consider reducing the dose or discontinuing ACEi or ARB in the setting of either symptomatic hypotension or uncontrolled hyperkalemia despite medical treatment, or to reduce uremic symptoms while treating kidney failure (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <15 ml/min per 1.73 m²).

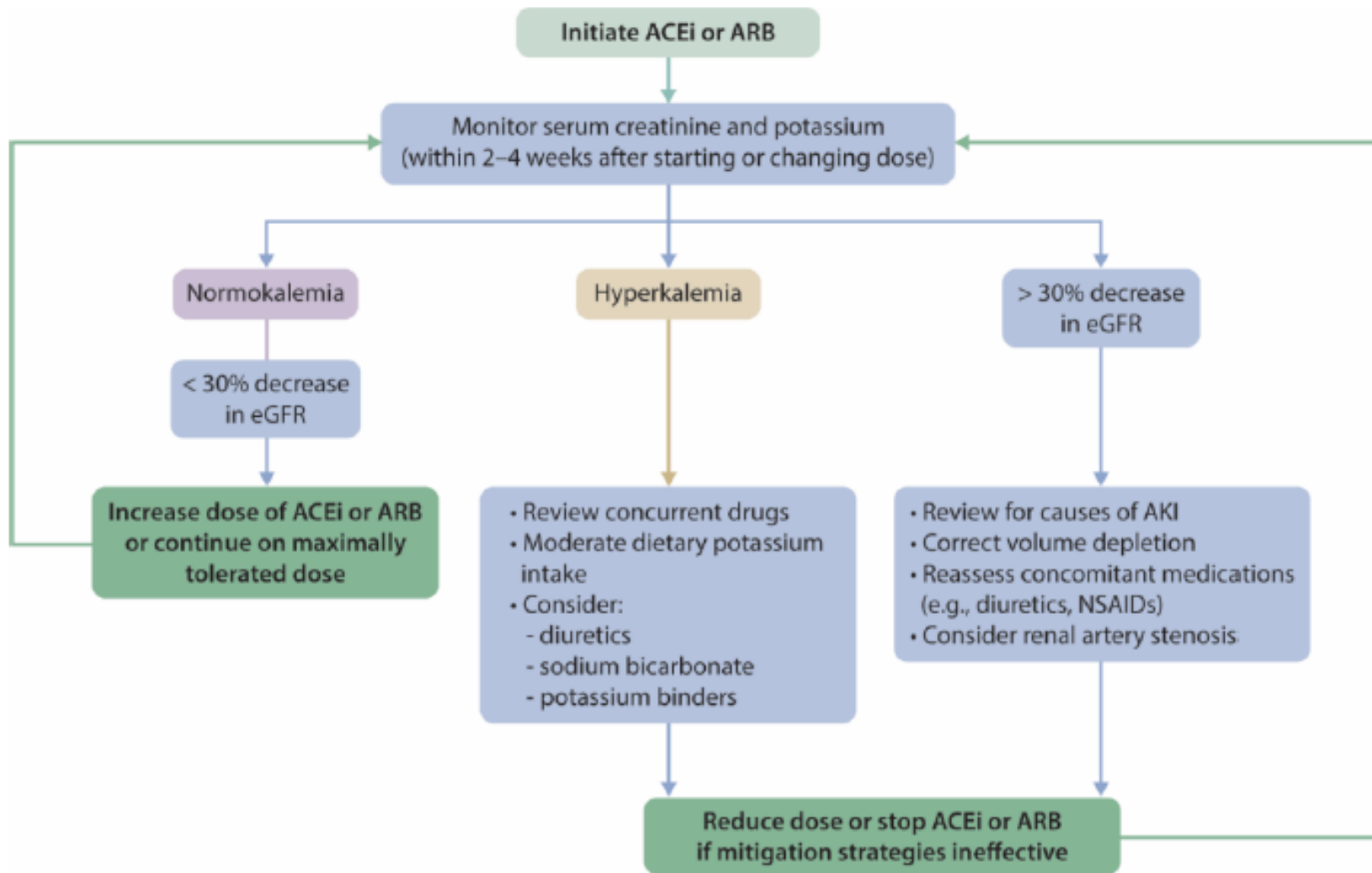


Figure 16. Algorithm for monitoring of potassium and glomerular filtration rate (GFR) after initiation of renin-angiotensin system inhibitors (RASi). ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AKI, acute kidney injury; ARB, angiotensin II receptor blocker; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

SGLT2i et progression de la MRC

- Effets remarquables en termes de néphroprotection
- Et CV (DC)

Rappel des effets rénaux des principales études CV

Table 1. Categorization of albuminuria and renal outcomes in the cardiovascular RCTs

Criteria	EMPA-REG OUTCOME (n = 6953; Empagliflozin)	CANVAS (n = 10 033; Canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58 (n = 16 842; Dapagliflozin)	VERTIS CV (n = 8246; Ertugliflozin)
Baseline albuminuria, n (%)				
A1 (<30 mg/g)	4171 (60.0)	7007 (69.8)	11 644 (69.1)	4783 (59.6)
A2 (30–300 mg/g)	2013 (29.0)	2266 (22.6)	4029 (23.9)	2492 (31.0)
A3 (>300 mg/g)	769 (11.1)	760 (7.6)	1169 (6.9)	755 (9.4)

Rappel des effets rénaux des principales études CV

Criteria	EMPA-REG OUTCOME (n = 6953; Empagliflozin)	CANVAS (n = 10 033; Canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58 (n = 16 842; Dapagliflozin)	VERTIS CV (n = 8246; Ertugliflozin)
Renal outcomes				
HR (95% CI)				
Composite renal outcome	0.54 (0.40–0.75)	0.53 (0.33–0.84)	0.53 (0.43–0.66)	0.81 (0.63–1.04)
creat ×2 or –40%	0.56 (0.39–0.79)	0.50 (0.30–0.84) –40%	0.54 (0.43–0.57)	0.64 (0.40–1.01) –40%
Need for RRT	0.45 (0.21–0.97)	0.60 (0.47–0.78) 0.77 (0.30–1.97)	0.31 (0.13–0.79)	0.65 (0.49–0.87) 0.96 (0.50–1.83)

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; RRT, renal replacement therapy.
 creat ×2, doubling of the serum creatinine; NA, not available; –40%, decrease \geq 40% in eGFR.

Rappel des effets rénaux des principales études « rénales »

Table 3. Categorization of albuminuria and median concentrations in three RCTs that recruited patients with CKD

UACR	CREDESCENCE (n = 4401; Canagliflozin)	DAPA-CKD (n = 4304; Dapagliflozin)	SCORED (n = 10 584; Sotagliflozin)
Concentration in the placebo group (mg/g), median (IQR)	923 (459–1794)	934 (482–1868)	74 (18–486)
Concentration in the SGLT2i group (mg/g), median (IQR)	931 (473–1868)	965 (472–1903)	75 (17–477)
A1 (<30 mg/g), n (%)	31 (0.7)	NA	3709 (35.0)
A2 (30–300 mg/g), n (%)	496 (11.3)	NA	3589 (23.9)
A3 (>300 mg/g), n (%)	3874 (88.0)	NA	3286 (31.0)
UACR >1000 mg/g, n (%)	2053 (46.6)	2079 (48.3)	NA

IQR, interquartile range; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio; NA, not available.

Rappel des effets rénaux des principales études « rénales »

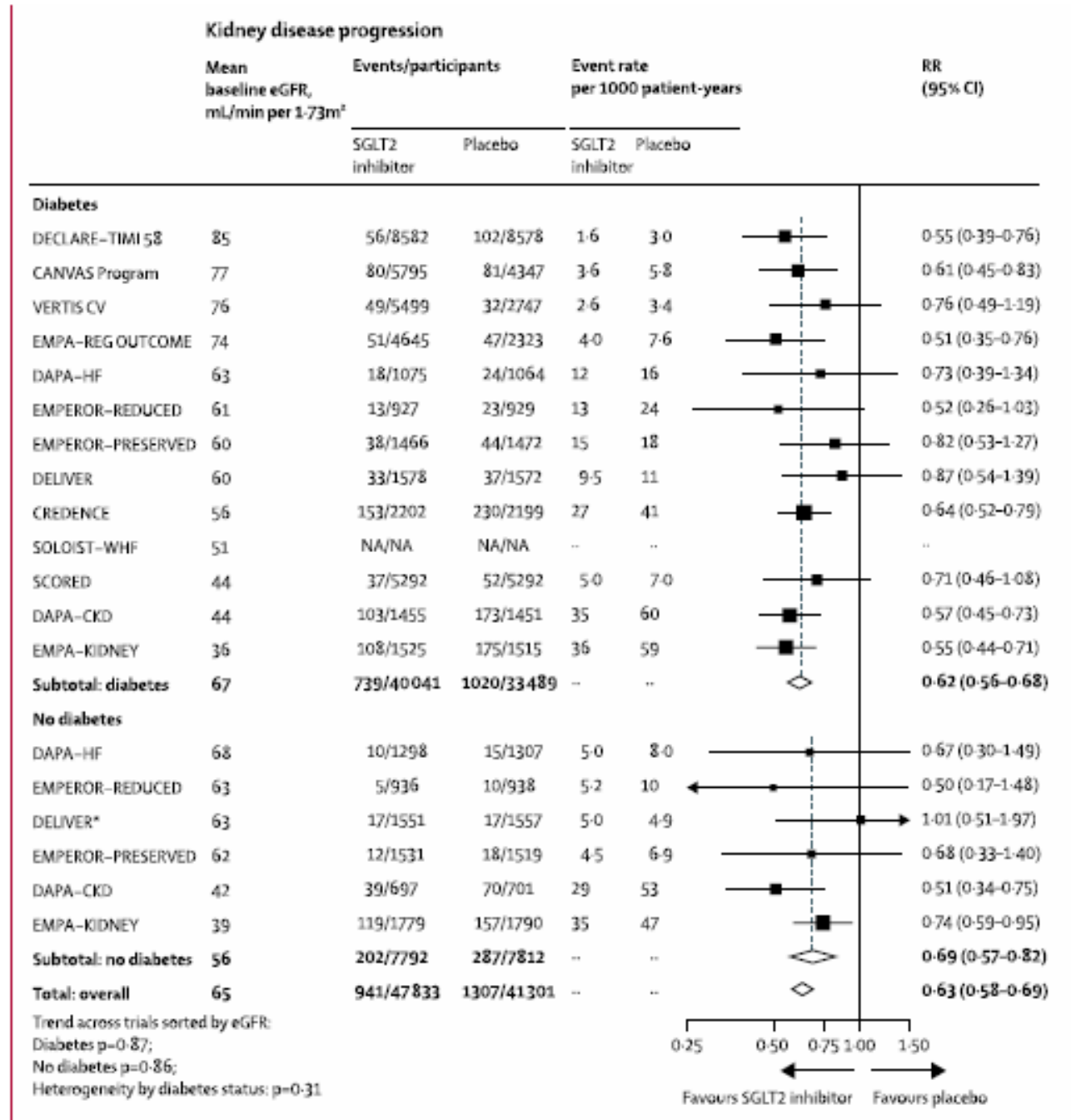
Table 4. Absolute and relative effects on renal outcomes in patients treated with SGLT2i versus placebo in CREDENCE and DAPA-CKD

Outcomes	CREDENCE N=4401		CREDENCE, HR (95%CI)	DAPA-CKD N=4304		DAPA-CKD, HR (95%CI)
	Participants with an event per 1000 patient-years			Participants with an event per 1000 patient-years		
	Canagliflozin	Placebo	Dapagliflozin	Placebo		
Renal composite outcomes	27.0	40.4	0.66 (0.53–0.81)	33	58	0.56 (0.45–0.68)
Decrease in eGFR \geq 50%	NA	NA	NA	26	48	0.53 (0.42–0.67)
Doubling of creatinine	20.7	33.8	0.60 (0.48–0.76)	NA	NA	NA
RRT	20.4	29.4	0.68 (0.54–0.86)	25	38	0.64 (0.50–0.82)
eGFR <15 mL/min/1.73 m ²	13.6	22.2	0.60 (0.45–0.80)	19	28	0.67 (0.51–0.88)
Need for dialysis	13.3	17.7	0.74 (0.55–1.00)	15	22	0.66 (0.48–0.90)

In DAPA-CKD, the number of events was expressed per 100 patient-years (here multiplied by 10 to present the results as in CREDENCE, i.e. per 1000 patient-years). eGFR, estimated glomerular filtration rate; RRT, renal replacement therapy; NA, not available.

In a collaborative metanalysis including those 2 and 11 other trials (13 trials with just over 90,000 randomized participants) in comparison to placebo, those allocated to an SGLT2i experienced a 37% reduction in the risk of kidney disease progression

KDIGO, Review



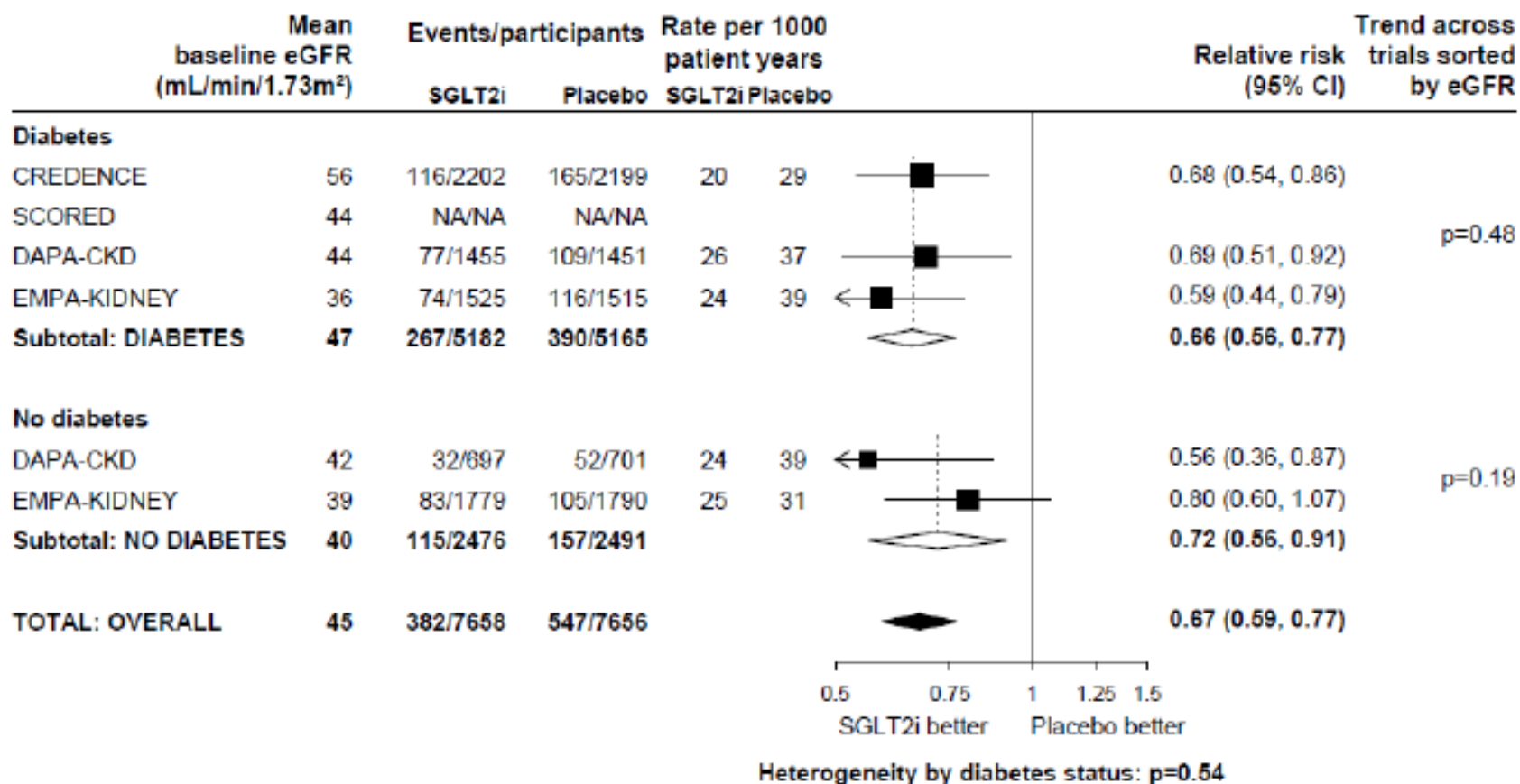


Figure 19. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2) inhibition versus placebo on kidney failure (CKD trials). Kidney failure defined as a composite of sustained eGFR <15 ml/min per 1.73 m² (or eGFR <10 ml/min per 1.73 m² in EMPA-KIDNEY), maintenance dialysis, or kidney transplantation. Data for kidney failure not available for Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk (SCORED).⁴¹³ CI, confidence interval; eGFR estimated glomerular filtration rate; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2.

Diminution de l'albuminurie: CREDENCE

Outcomes	Participants with an event per 1000 patient-years		Relative effect, HR (95% CI)
	Canagliflozin	Placebo	
Reduction in albuminuria	NA	NA	
UACR \leq 1000 mg/g	NA	NA	35% (29–39)
UACR $>$ 1000– $<$ 3000 mg/g	NA	NA	29% (21–35)
UACR \geq 3000 mg/g	NA	NA	14% (–2–28)

Effet « Dip »: CREDENCE

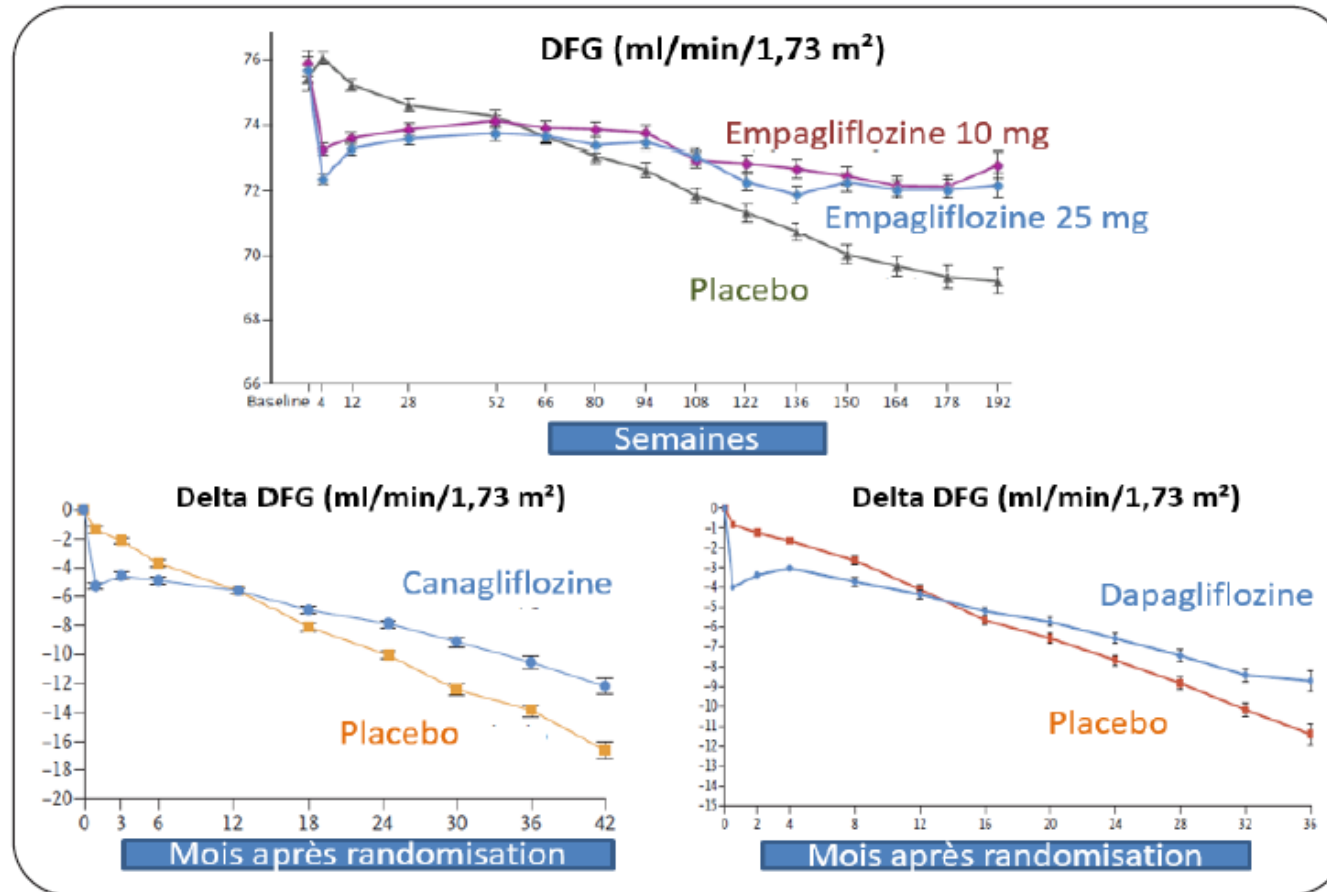


Figure 1. Illustration de l'évolution biphasique remarquablement reproductible des effets des iSGLT2 sur le débit de filtration glomérulaire (DFG), avec une diminution initiale suivie d'une protection soutenue par rapport au placebo : à titre d'exemple, résultats dans EMPA-REG OUTCOME (en haut), CREDENCE (en bas à gauche) et Dapa-CKD (en bas à droite).

Impact of the initial decline in estimated glomerular filtration rate on the risk of new-onset atrial fibrillation and adverse cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors

Yi-Hsin Chan MD^{1,2,3}  | Shao-Wei Chen MD^{4,5} | Tze-Fan Chao MD^{6,7} |
Yi-Wei Kao MS⁸ | Chien-Ying Huang MS¹ | Pao-Hsien Chu MD^{1,2} 

Diabetes Obes Metab. 2021;23:2077–2089.

Diminution de DFGe de $3,5 \pm 14,0$ % après une période médiane de 10 semaines

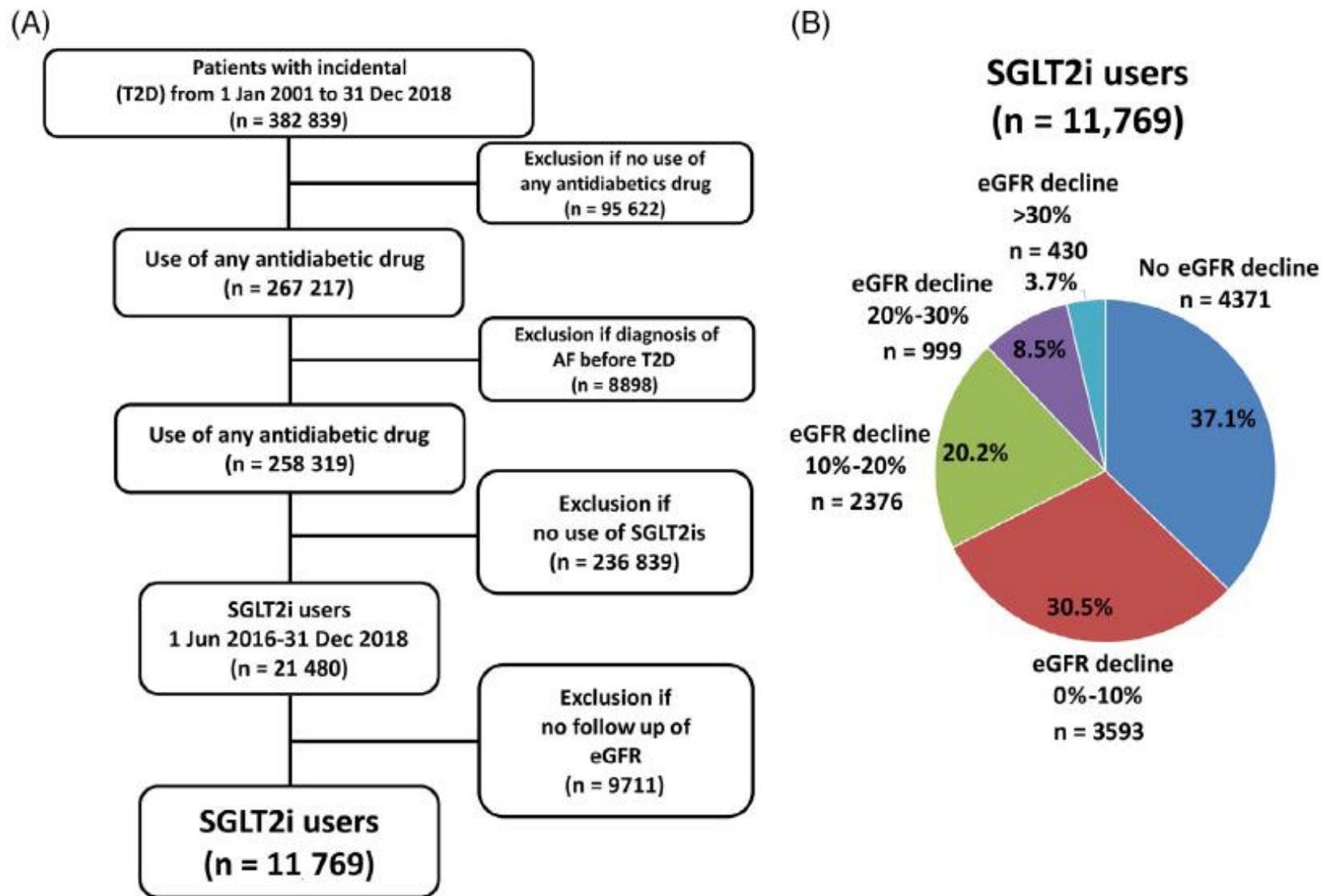


FIGURE 1 Enrolment of patients with type 2 diabetes (T2D) treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2is). A, A total of 11 769 patients with T2D without prevalent atrial fibrillation (AF) who were treated with SGLT2is from 1 June 2016 to 31 December 2018 were recruited. B, A total of 37.1% patients experienced no estimated glomerular filtration rate (eGFR) decline, and 30.5%, 20.2%, 8.5% and 3.7% of patients experienced an initial eGFR decline of 0%-10%, 10%-20%, 20%-30% and >30%, respectively, following SGLT2i treatment

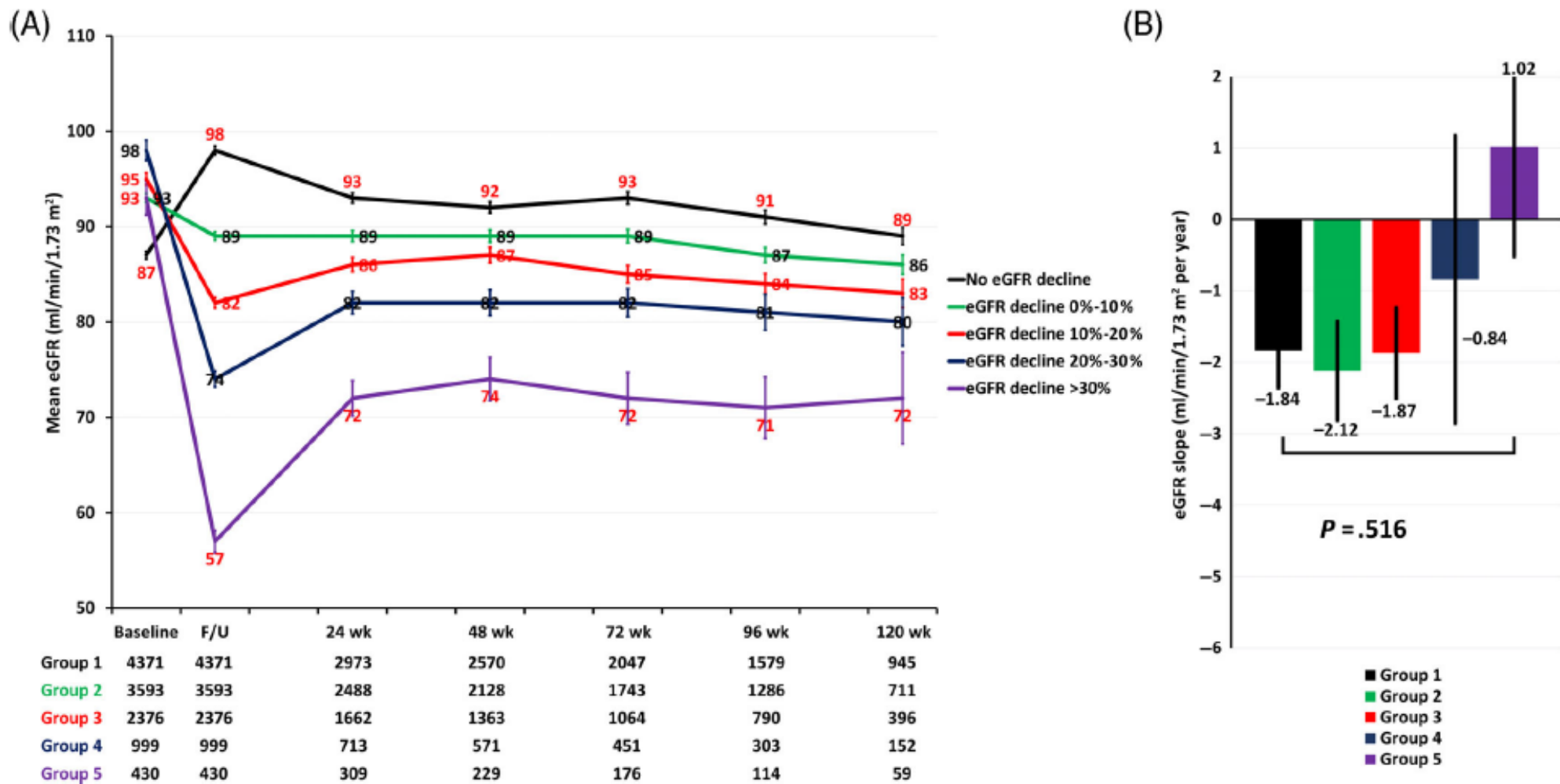


FIGURE 2 The mean (standard error) of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and changes in long-term eGFR trajectories (from baseline to the last available measurements) for patients following sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT2i) treatment according to an acute change in the eGFR. A, In general, the mean eGFR remained stable from 24 weeks onward in all eGFR decline categories as well as in the subset with a pronounced eGFR decline of >30%. B, There was no difference in the eGFR slope across the five study groups ($P = .516$). F/U, follow up



Clinical Kidney Journal, 2021, 1–9

doi: 10.1093/ckj/sfab096

Advance Access Publication Date: 11 June 2021

CKJ Review

CKJ REVIEW

Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors: renal outcomes according to baseline albuminuria



Pierre Delanaye ^{1,2}, Karl Martin Wissing ³ and Andre J. Scheen^{4,5}

Table 5. Relative and absolute effects of canagliflozin on renal outcomes in three subgroups of patients separated according to baseline UACR in CREDENCE

Outcomes	Participants with an event per 1000 patient-years		Relative effect, HR (95% CI)	P for interaction	Absolute treatment effects (95% CI)*	P for interaction
	Canagliflozin	Placebo				
Reduction in albuminuria	NA	NA				
UACR ≤1000 mg/g	NA	NA	35% (29–39)	0.03	162.9 mg/g (137.9–186)	NA
UACR >1000–<3000 mg/g	NA	NA	29% (21–35)		355.2 mg/g (263.3–438.5)	
UACR ≥3000 mg/g	NA	NA	14% (–2–28)		340.9 mg/g (–51.2–669.0)	

Effets rénaux selon albuminurie dans CREDENCE

Jardine M, CJASN, 2021, p384

* For event rates the treatment effect is expressed as absolute risk reduction/1000 patients/2.6 years with 95% confidence interval. Reduction in albuminuria: the relative effect is the percentage change in the geometric mean of canagliflozin relative to placebo and the absolute effect is the absolute change in the geometric mean of canagliflozin relative to placebo. eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio; HR, hazard ratio; CI, Confidence Interval; NA, not available.

Table 5. Relative and absolute effects of canagliflozin on renal outcomes in three subgroups of patients separated according to baseline UACR in CREDENCE

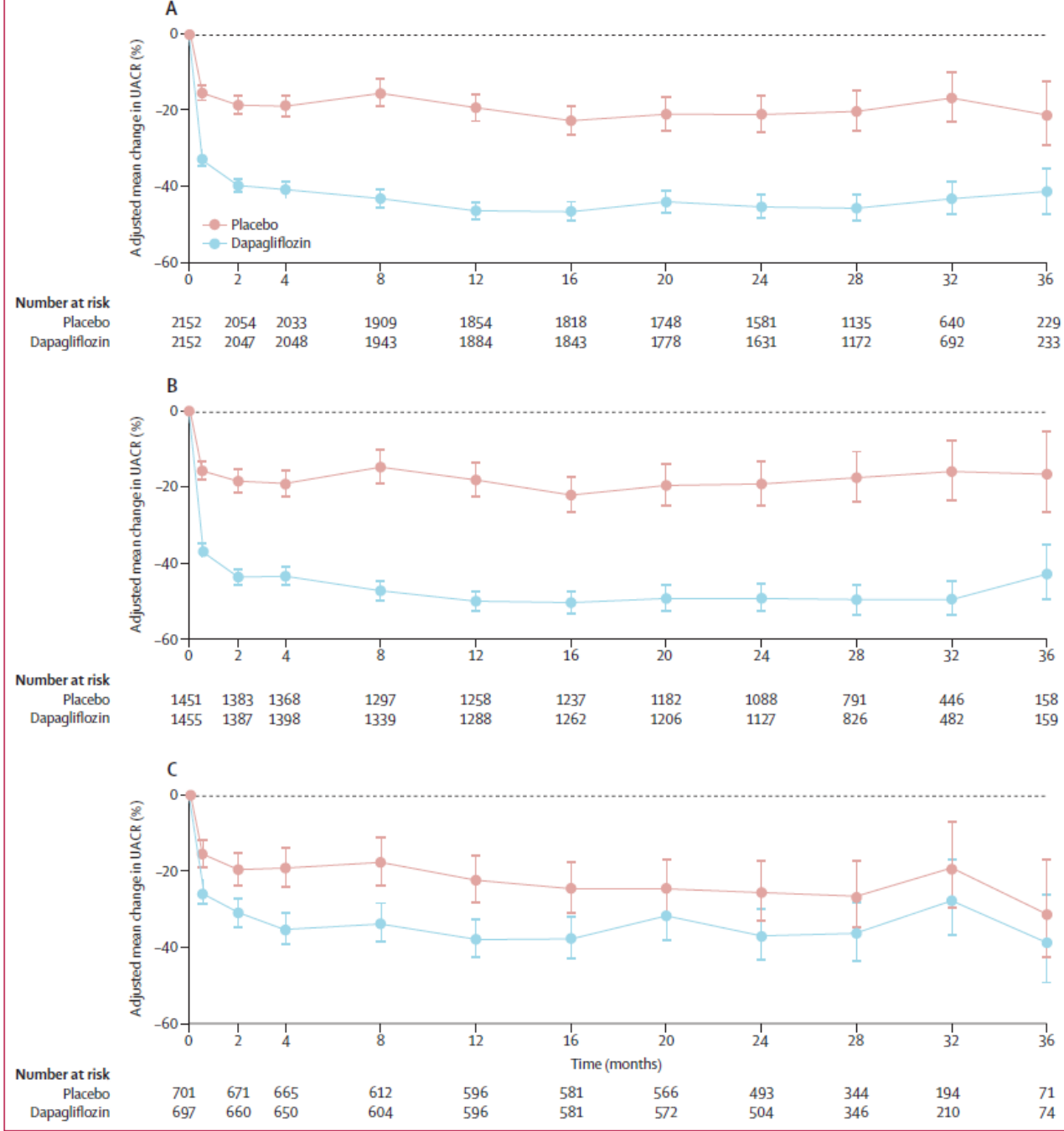
Outcomes	Participants with an event per 1000 patient-years		Relative effect, HR (95% CI)	P for interaction	Absolute treatment effects (95% CI)*	P for interaction
	Canagliflozin	Placebo				
Reduction in albuminuria	NA	NA				
UACR ≤1000 mg/g	NA	NA	35% (29–39)	0.03	162.9 mg/g (137.9–186)	NA
UACR >1000–<3000 mg/g	NA	NA	29% (21–35)		355.2 mg/g (263.3–438.5)	
UACR ≥3000 mg/g	NA	NA	14% (–2–28)		340.9 mg/g (–51.2–669.0)	
Composite renal outcome						
UACR ≤1000 mg/g	9.2	10.2	0.90 (0.54–1.50)	0.25	–2 (–15–11)	<0.001
UACR >1000–<3000 mg/g	33.6	48.8	0.67 (0.49–0.92)		–37 (–68 to –7)	NNT = 9
UACR ≥3000 mg/g	106.9	172	0.57 (0.41–0.79)		–120 (–200 to –41)	
Dialysis, kidney transplantation, eGFR <15 mL/min/1.73 m ² or death from a renal cause						
UACR ≤1000 mg/g	6.4	7.2	0.89 (0.48–1.63)	0.36	–2 (–13–9)	0.002
UACR >1000–<3000 mg/g	26.9	34.9	0.75 (0.52–1.07)		–20 (–47–7)	
UACR ≥3000 mg/g	80.8	126.9	0.58 (0.40–0.84)		–91 (–165 to –18)	
Dialysis, kidney transplantation, eGFR <15 mL/min/1.73 m ²						
UACR ≤1000 mg/g	6.0	7.2	0.84 (0.46–1.56)	0.39	–3 (–13–8)	0.002
UACR >1000–<3000 mg/g	26.9	34.9	0.75 (0.52–1.07)		–20 (–47–7)	
UACR ≥3000 mg/g	79.0	125.2	0.57 (0.39–0.83)		–92 (–165 to –19)	
Dialysis, kidney transplantation or death from a renal cause						
UACR ≤1000 mg/g	5.1	4.2	1.19 (0.57–2.48)	0.17	2 (–7–11)	0.003
UACR >1000–<3000 mg/g	17.3	20.9	0.81 (0.52–1.27)		–9 (–31–13)	
UACR ≥3000 mg/g	48.4	81.8	0.54 (0.34–0.86)		–72 (–134 to –10)	
Doubling of serum creatinine						
UACR ≤1000 mg/g	5.4	7.5	0.71 (0.38–1.32)	0.68	–5 (–16–5)	<0.001
UACR >1000–<3000 mg/g	26.5	41.4	0.62 (0.44–0.88)		–37 (–65 to –9)	
UACR ≥3000 mg/g	88.4	146.2	0.56 (0.39–0.80)		–107 (–183 to –32)	

* For event rates the treatment effect is expressed as absolute risk reduction/1000 patients/2.6 years with 95% confidence interval. Reduction in albuminuria: the relative effect is the percentage change in the geometric mean of canagliflozin relative to placebo and the absolute effect is the absolute change in the geometric mean of canagliflozin relative to placebo. eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio; HR, hazard ratio; CI, Confidence Interval; NA, not available.

Effets rénaux selon albuminurie dans CREDENCE

Jardine M, CJASN, 2021, p384

Effets rénaux selon albuminurie dans DAPA-CKD



Baseline UACR level, mg/g	UACR change (95% CI)		Effect, placebo-dapagliflozin (95% CI)	P _{interaction}
	Dapagliflozin	Placebo		
≤1000	-36.5 (-39.9 to -32.9)	-13.2 (-17.9 to -8.3)	-26.9 (-32.3 to -21.0)	0.24
>1000	-49.0 (-51.8 to -46.0)	-25.4 (-29.6 to -20.9)	-31.7 (-37.0 to -25.9)	

Effect (placebo-dapagliflozin)

Jongs N, Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, p743

Figure 1: Change from baseline in urinary albumin-to-creatinine ratio in the dapagliflozin and placebo groups in all participants (A), in patients with type 2 diabetes (B), and patients without type 2 diabetes (C)

Error bars show 95% CIs. UACR=urinary albumin-to-creatinine ratio.



SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis



Brendon L Neuen, Tamara Young, Hiddo J L Heerspink, Bruce Neal, Vlado Perkovic, Laurent Billot, Kenneth W Mahaffey, David M Charytan, David C Wheeler, Clare Arnott, Severine Bompont, Adeera Levin, Meg J Jardine

Figure 5: Effect of SGLT2 inhibitors on substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to kidney disease, stratified by baseline eGFR (A), UACR (B), and use of RAS blockade (C)

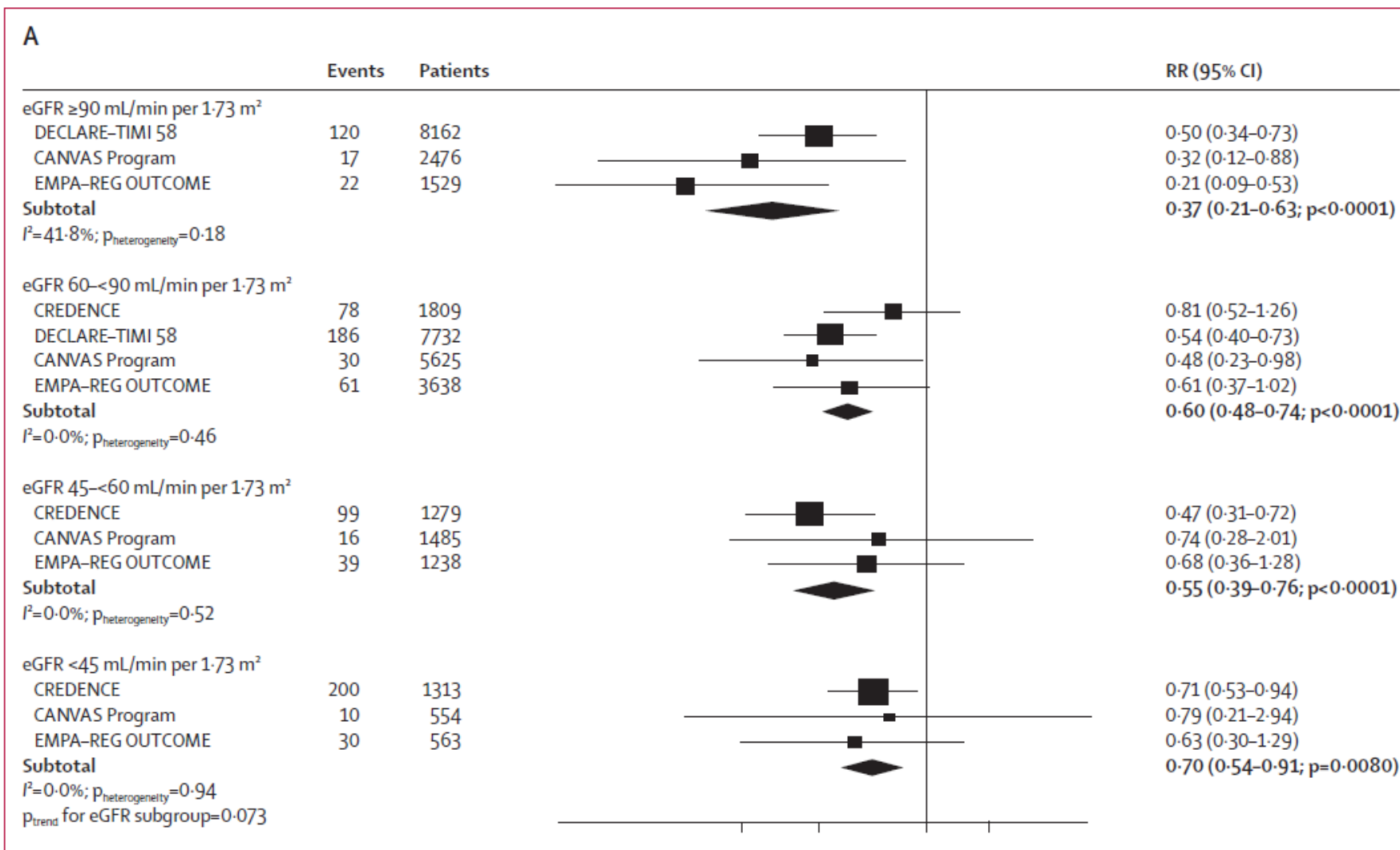


Figure 5: Effect of SGLT2 inhibitors on substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to kidney disease, stratified by baseline eGFR (A), UACR (B), and use of RAS blockade (C)

B

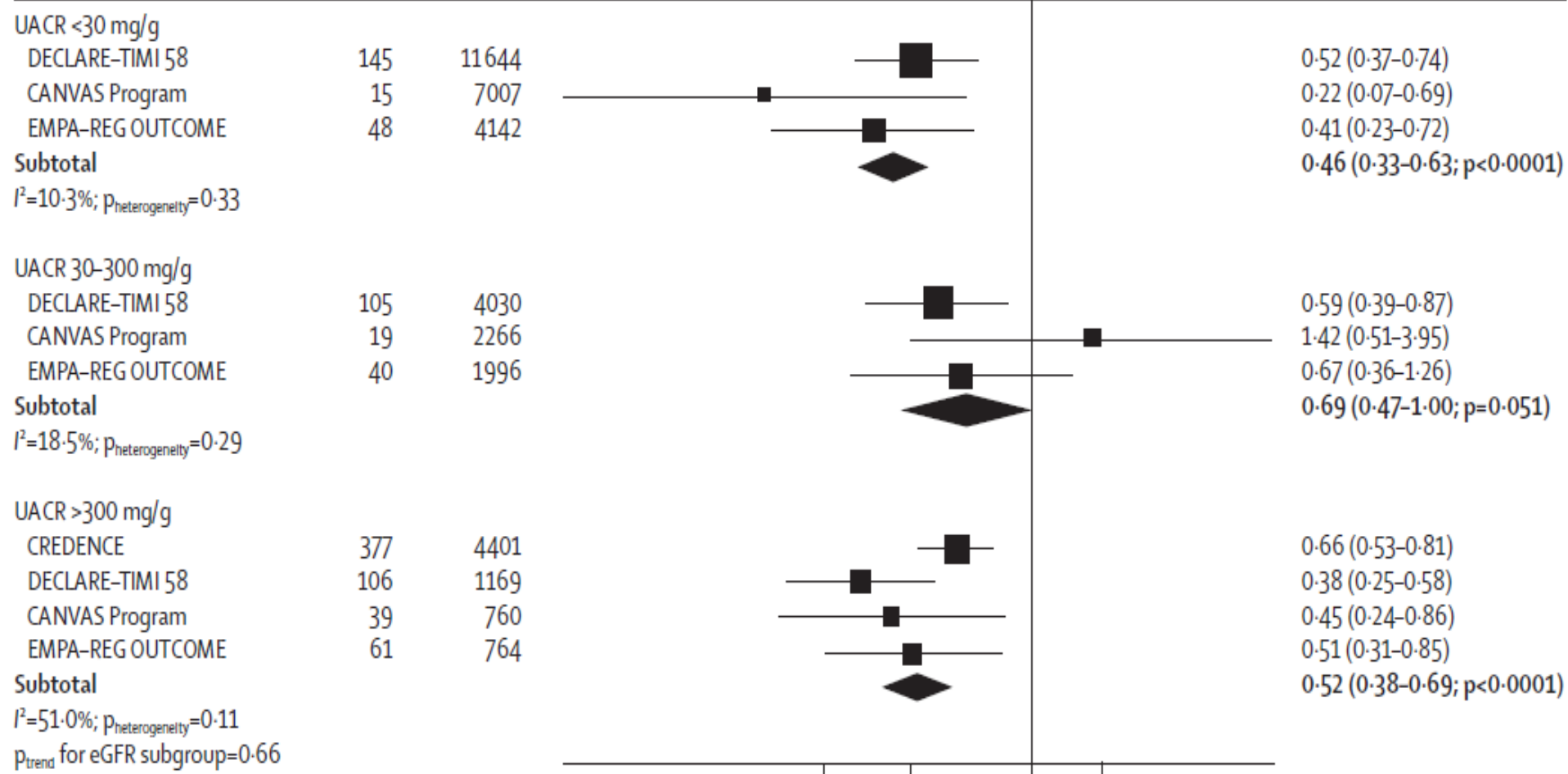
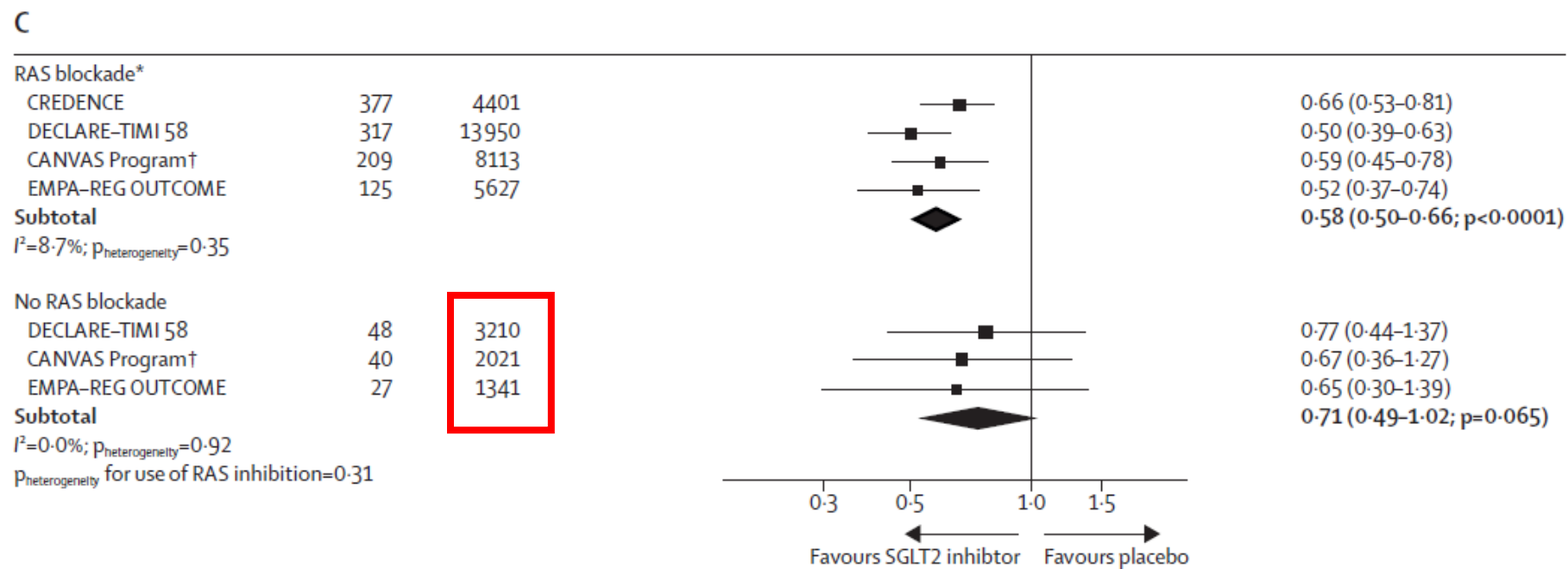


Figure 5: Effect of SGLT2 inhibitors on substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to kidney disease, stratified by baseline eGFR (A), UACR (B), and use of RAS blockade (C)



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

The EMPA-KIDNEY Collaborative Group*

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Empagliflozin (N = 3304)	Placebo (N = 3305)
Age — yr	63.9±13.9	63.8±13.9
Female sex — no. (%)	1097 (33.2)	1095 (33.1)
Diabetes type — no./total no. (%)	Diabétiques = 46%	
Type 1	34/1525 (2.2)	34/1515 (2.2)
Type 2	1470/1525 (96.4)	1466/1515 (96.8)
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m ²	37.4±14.5	37.3±14.4
Distribution — no. (%)		
<30 ml/min/1.73 m ²	1131 (34.2)	1151 (34.8)
≥30 to <45 ml/min/1.73 m ²	1467 (44.4)	1461 (44.2)
≥45 ml/min/1.73 m ²	706 (21.4)	693 (21.0)
Urinary albumin-to-creatinine ratio **		
Geometric mean (95% CI)	219 (205–234)	226 (211–242)
Median (IQR)	331 (46–1061)	327 (54–1074)
Distribution — no. (%)		
<30	665 (20.1)	663 (20.1)
≥30 to ≤300	927 (28.1)	937 (28.4)
>300	1712 (51.8)	1705 (51.6)

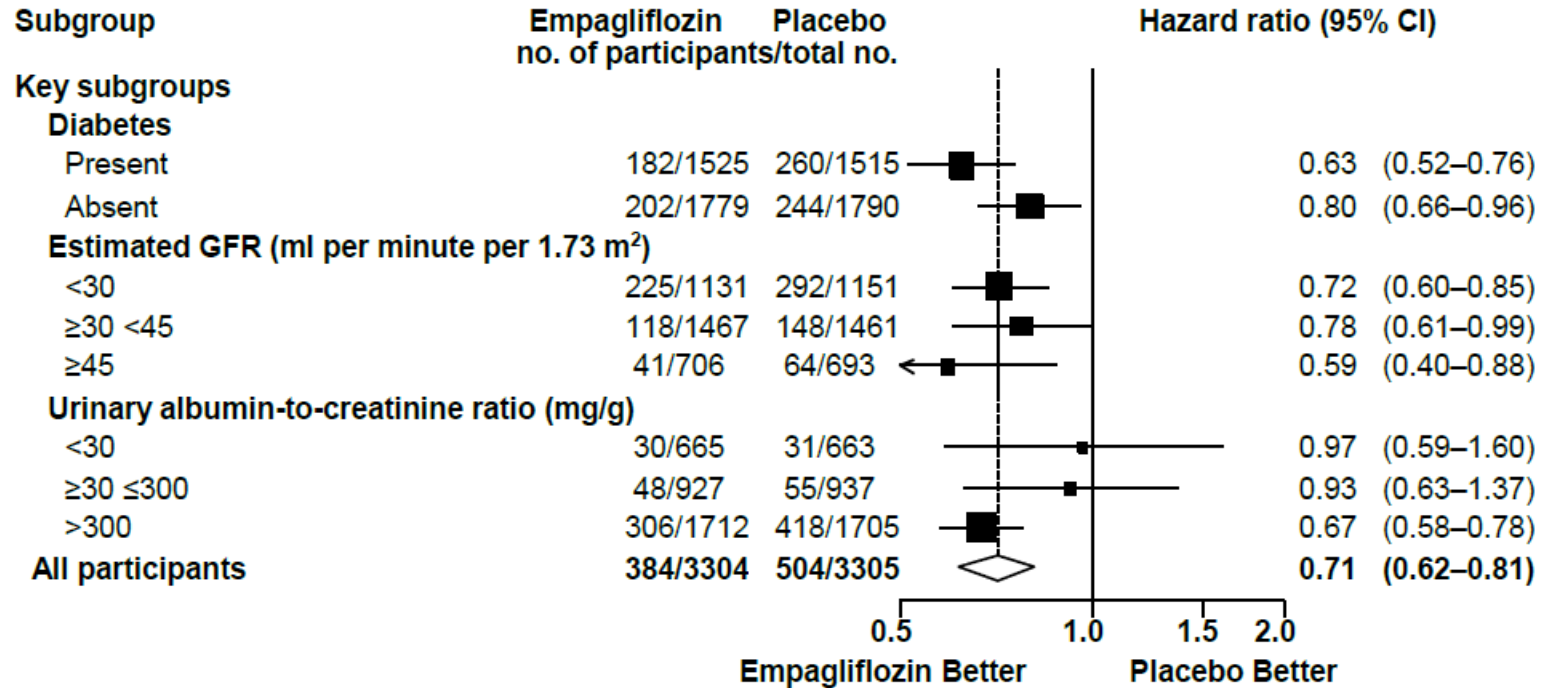
Tableau I. Principaux résultats de l'étude EMPA-KIDNEY

Critères de jugement	Nombre d'événements (/100 patient-année) dans le groupe empagliflozine	Nombre d'événements (/100 patient-année) dans le groupe placebo	Hazard Ratio (Intervalle de confiance 95 %)	Valeur p
Progression de la MRC ou mort cardiovasculaire (critère primaire)	6,85	8,96	0,72 (0,64-0,82)*	< 0,001
Hospitalisation pour DC ou mort cardiovasculaire	2,04	2,37	0,84 (0,67-1,07)	0,015
Hospitalisation toute cause	24,8	29,2	0,86 (0,78-0,95)*	0,003
Mortalité toute cause	2,28	2,58	0,87 (0,70-1,08)	0,21
Progression de la MRC	6,09	8,09	0,71 (0,62-0,81)*	ND
Progression de la MRC ou mort toute cause	ND	ND	0,75 (0,67-0,84)*	ND
Mort cardiovasculaire	0,91	1,06	0,84 (0,60-1,19)	ND
Evènements cardiovasculaires majeurs	ND	ND	0,93 (0,76-1,12)	ND
MRCT ou mort cardiovasculaire	2,54	3,40	0,73 (0,59-0,89)*	ND
MRCT ou mort toute cause	ND	ND	0,80 (0,67-0,94)*	ND
MRCT, DFG < 10mL/min/1,73 m ² ou mort d'origine rénale	ND	ND	0,69 (0,56-0,85)*	ND
MRCT	ND	ND	0,67 (0,52-0,85)*	ND
DFG < 10 mL/min/1,73 m ²	ND	ND	0,69 (0,54-0,87)*	ND
Diminution du DFG ≥ 40 %	ND	ND	0,70 (0,61-0,81)*	ND
Mort d'origine rénale	ND	ND	0,90 (0,22-3,66)	ND

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

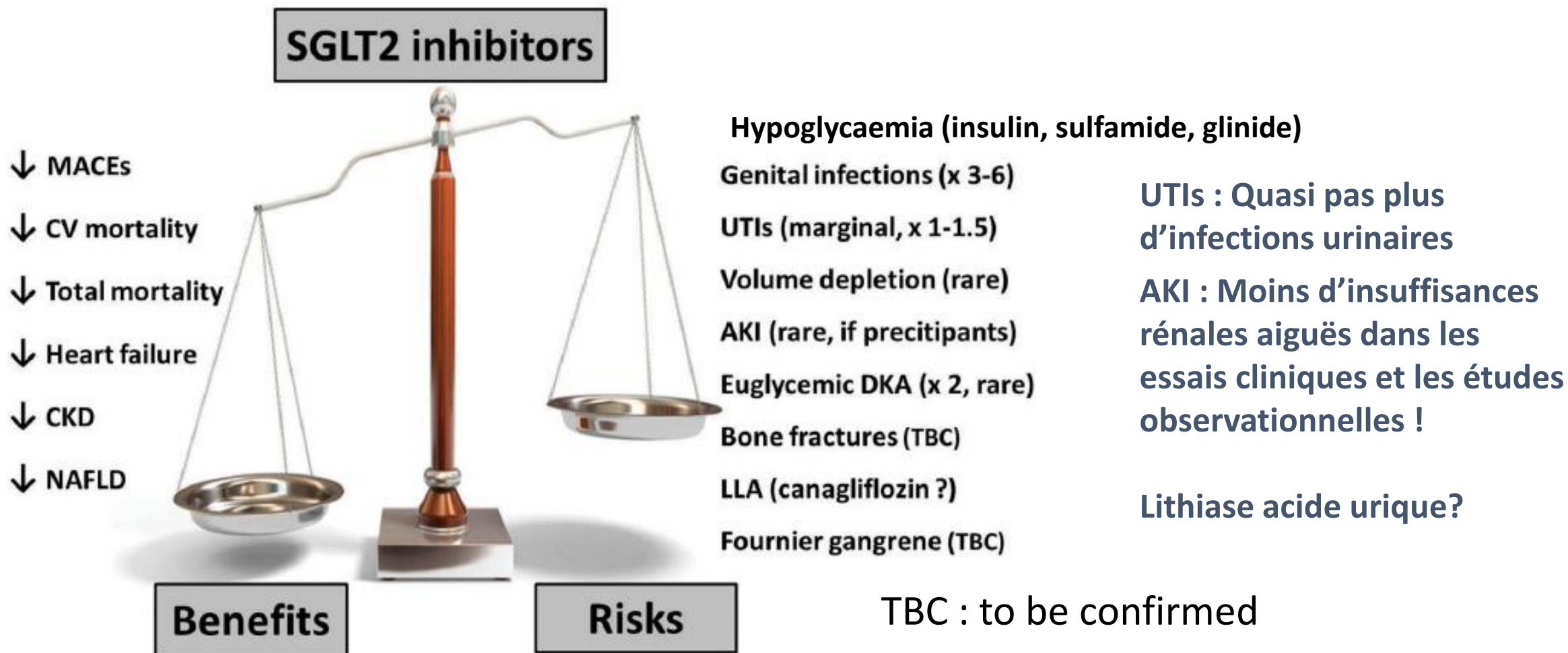
Characteristic	Empagliflozin (N=3304)	Placebo (N=3305)
Age — yr	63.9±13.9	63.8±13.9
Female sex — no. (%)	1097 (33.2)	1095 (33.1)
Diabetes type — no./total no. (%)		
Type 1	34/1525 (2.2)	34/1515 (2.2)
Type 2	1470/1525 (96.4)	1466/1515 (96.8)
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m ²	37.4±14.5	37.3±14.4
Distribution — no. (%)		
<30 ml/min/1.73 m ²	1131 (34.2)	1151 (34.8)
≥30 to <45 ml/min/1.73 m ²	1467 (44.4)	1461 (44.2)
≥45 ml/min/1.73 m ²	706 (21.4)	693 (21.0)
Urinary albumin-to-creatinine ratio **		
Geometric mean (95% CI)	219 (205–234)	226 (211–242)
Median (IQR)	331 (46–1061)	327 (54–1074)
Distribution — no. (%)		
<30	665 (20.1)	663 (20.1)
≥30 to ≤300	927 (28.1)	937 (28.4)
>300	1712 (51.8)	1705 (51.6)

Figure S5. Kidney Disease Progression by Key Prespecified Subgroups (Prespecified Exploratory Outcome)



Recommendation 3.6.3: We suggest treating adults with eGFR ≥ 20 to 45 ml/min per 1.73 m² with urine ACR <200 mg/g with an SGLT2i (2B).

Balance bénéfices/risques des inhibiteurs des SGLT2 largement positive chez les patients à risque !



Scheen AJ, Curr Diab Rep, 2016, p92

Scheen AJ, Expert Opin Drug Saf, 2019, p295

Recommendation 3.6.1: We recommend treating patients with type 2 diabetes (T2D), CKD, and an eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m^2 with an SGLT2i (1A).

Practice Point 3.6.1: Once an SGLT2i is initiated, it is reasonable to continue an SGLT2i even if the eGFR falls below $20 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$, unless it is not tolerated or KRT is initiated.

Practice Point 3.6.2: It is reasonable to withhold SGLT2i during times of prolonged fasting, surgery, or critical medical illness (when people may be at greater risk for ketosis).

Recommendation 3.6.2: We recommend treating adults with CKD and heart failure or eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m^2 with urine albumin-to-creatinine ratio (ACR) ≥ 200 mg/g with an SGLT2i (1A).

Un peu plus discuté...

Recommendation 3.6.3: We suggest treating adults with eGFR ≥ 20 to 45 ml/min per 1.73 m² with urine ACR <200 mg/g with an SGLT2i (2B).

Un peu plus discuté...

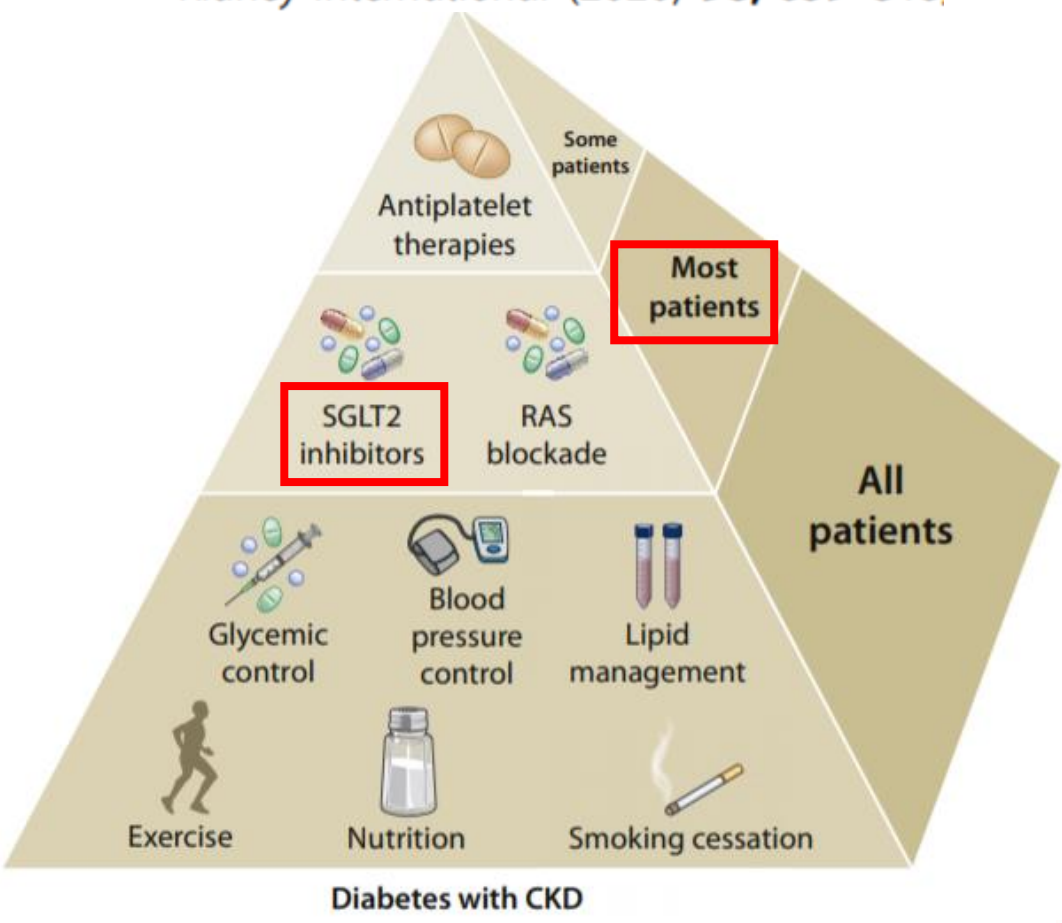
Practice Point 3.6.3: SGLT2i initiation or use does not necessitate alteration of frequency of CKD monitoring and the reversible decrease in eGFR on initiation is generally not an indication to discontinue therapy.

Il peut sembler prudent de contrôler la fonction rénale dans les 3 semaines qui suivent le début du traitement dans les cas suivants : -

- DFG < 45 mL/min/1,73m²
- patient fragile
- patient déjà sous diurétique (a fortiori si les doses sont élevées)
- adjonction concomitante d'autres thérapeutiques ayant potentiellement un effet sur le DFG (IEC, ARA2, spironolactone, éplérénone, finérénone, sacubitril etc.)
- symptômes ou risque d'hypovolémie

Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment

Kidney International (2020) **98**, 839–848.



Lifestyle therapy

First-line therapy

Additional drug therapy as needed for glycemic control

Physical activity
Nutrition
Weight loss

Metformin

eGFR <45	eGFR <30	Dialysis
Reduce dose	Discontinue	Discontinue

SGLT2 inhibitor

eGFR <30	Dialysis
Do not initiate	Discontinue

GLP-1 receptor agonist (preferred)

DPP-4 inhibitor **Insulin**
Sulfonylurea **TZD**
Alpha-glucosidase inhibitor

- Guided by patient preferences, comorbidities, eGFR, and cost
- Includes patients with eGFR <30 ml/min per 1.73 m² or treated with dialysis
- See Figure 6

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). **Recommandation IA, la plus forte en termes d'EBM!**

Conclusions

- Les inhibiteurs des SGLT2 sont des médicaments révolutionnaires pour la prise en charge non-spécifique de la MRC
- Balance risque/bénéfice est largement positive
- Même meilleurs que les inhibiteurs RAAS (mais c'est pas la question...)
- Chez les patients albuminuriques, l'effet « intra-glomérulaire » est probablement important
- Chez les patients DC, l'effet diurétique est probablement important
- L'effet « cardio-rénal » n'est probablement pas à négliger
- Risque d'IRA semble très faible, ce qui ne doit pas empêcher une certaine prudence (AINS, pré-op)...

Delanaye P, Clin Kidney J, 2021, Epub

Li JW, Kidney Int, 2020, p769

Delanaye P, Diabetes Metab, 2021, 101285

Scheen AJ, Exp Rev Endocrinol Metab, submitted

Scheen AJ, Diabetes Metab, 2021, submitted

INHIBITEURS DES **SGLT2** ET BLOQUEURS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE SIMILITUDES, DIFFÉRENCES ET COMPLÉMENTARITÉ

Scheen AJ (1), Delanaye P (2, 3)

Scheen AJ, Rev Med Liege, 2022, p18

Tableau I. Similitudes des effets entre les iSRAA et les iSGLT2.

Effets	iSRAA	iSGLT2
Diminution de la pression artérielle	Oui	Oui
Modification de l'hémodynamique intra-rénale	Oui	Oui
Réduction de la pression intra-glomérulaire	Oui	Oui
Diminution de l'albuminurie	Oui	Oui
Chute initiale du DFG ("dip")	Oui	Oui
Ralentissement du déclin du DFG à terme	Oui	Oui
Réduction du risque d'insuffisance rénale terminale	Oui (*)	Oui
Amélioration du pronostic de l'insuffisance cardiaque	Oui	Oui

DFG : débit de filtration glomérulaire.

(*) Surtout démontré dans l'étude RENAAL (14)

Tableau II. Différences des effets entre les iSRAA et les iSGLT2.

Effets	iSRAA	iSGLT2
Hémodynamique intra-rénale	Dilatation de l'artériole efférente (post-glomérulaire)	Contraction de l'artériole afférente pré-glomérulaire + Dilatation de l'artériole efférente (post-glomérulaire) via un effet au départ tubulaire
« Dip » initial du DFG	Corrélié à la néphroprotection ultérieure	Indépendant de la néphroprotection ultérieure
Réduction de la pression artérielle	Surtout PA systolique	Moins marquée sur PA systolique, mais effet sur PA diastolique
Risque d'hyperkaliémie	Oui	Non
Risque d'insuffisance rénale aiguë	Augmentation (mais mal documentée)	Réduction dans les essais interventionnels et les études observationnelles
Hématocrite	Diminution	Augmentation
Néphroprotection	Oui si albuminurie	Oui même en absence d'albuminurie ?
Mécanisme néphroprotecteur	Essentiellement hémodynamique	Hémodynamique plus mécanismes divers
Amélioration de l'insuffisance cardiaque	Oui si FEVG réduite	Oui si FEVG réduite ou préservée

DFG : débit de filtration glomérulaire. FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche. PA : pression artérielle.

Progression de la maladie rénale chronique :
apport du blocage du système rénine
angiotensine *versus* inhibiteurs SGLT2

Progression de la maladie rénale chronique :
apport du blocage du système rénine
angiotensine ~~versus~~ inhibiteurs SGLT2

Progression de la maladie rénale chronique :
apport du blocage du système rénine
angiotensine *ET des* inhibiteurs SGLT2

Canagliflozine

Posologie

100 à 300 mg p.j. en 1 prise

PAR MARQUE

PAR GROUPE

Invokana (Mundipharma)

30 x 100 mg	Rx	al	T	○	61,51 €
90 x 100 mg	Rx	al	T	○	135,63 €
30 x 300 mg	Rx	al	T	○	88,36 €
90 x 300 mg	Rx	al	T	○	198,63 €

1,51 à 2,21 euros/j

Empagliflozine

Posologie

10 à 25 mg p.j. en 1 prise

PAR MARQUE

PAR GROUPE

Jardiance (Boehringer Ingelheim)

30 x 10 mg	Rx	al	T	○	49,85 €
100 x 10 mg	Rx	al	T	○	147,44 €
30 x 25 mg	Rx	al	T	○	49,85 €
100 x 25 mg	Rx	al	T	○	147,44 €

1,47 euros/j

Dapagliflozine

Posologie

10 mg p.j. en 1 prise

PAR MARQUE

PAR GROUPE

Forxiga (AstraZeneca)

28 x 5 mg	Rx				47,00 €
28 x 10 mg	Rx	al	T	○	46,32 €
98 x 10 mg	Rx	al	T	○	142,53 €

1,45 à 1,65 euros/j

Ertugliflozine

Posologie

5 à 15 mg p.j. en 1 prise

PAR MARQUE

PAR GROUPE

Steglatro (MSD)

28 x 5 mg	Rx	al	T	○	46,32 €
98 x 5 mg	Rx	al	T	○	142,53 €
28 x 15 mg	Rx	al	T	○	46,32 €
98 x 15 mg	Rx	al	T	○	142,53 €

1,45 euros/j



Merci de votre attention



3 - 6 OCTOBRE 2023

8^{ÈME} CONGRÈS
DE LA SOCIÉTÉ
FRANCOPHONE
DE NÉPHROLOGIE,
DIALYSE ET
TRANSPLANTATION

PALAIS
DES
CONGRÈS
LIÈGE

DATES À
RETENIR

SFNDT

WWW.CONGRES.SFNDT.ORG