

QUELS OBJECTIFS ET MOYENS POUR LA NÉPHROPROTECTION EN 2025

PIERRE DELANAYE

UNIVERSITÉ DE LIÈGE

DÉPARTEMENT DES SCIENCES CLINIQUES

LIÈGE

BELGIQUE





**KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE
FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT
OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

- Interventions non médicamenteuses
- IEC/ARA2
- SGLT2i
- (Finérénone
- Sémaglutide)

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories

				Albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-90			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			
<p>Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk. KDIGO 2012</p>						

Activité physique

- Conseiller aux patients MRC une activité physique (intensité modérée) au moins 150 min/sem (temps cumulé) ou à un niveau compatible avec leur tolérance physique et CV (1D)
- Considérer âge, comorbidités, accessibilité
- Eviter sédentarité
- Adapter au patient (risque de chute)
- Perdre du poids si obésité

Régime

- Les KDIGO suggèrent de maintenir un apport en protéines de 0,8 g/kg/j chez l'adulte au stade 3-5 **(2C)**
- Eviter un apport > 1,3 g/kg/j
- Eviter régime pauvre en protéines si patient métaboliquement instable

- Les KDIGO suggèrent un régime pauvre en sel (<2g sodium/j soit < 5g NaCl) en cas de MRC **(2C)**

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

**Les KDIGO recommandent de débiter les IEC ou ARA2
chez les sujets avec une MRC et une albuminurie sévère
(G1-4, A3) SANS diabète (1B)**

Les KDIGO recommandent de débiter les IEC ou ARA2 chez les sujets avec une MRC et une albuminurie sévère (G1-4, A3) SANS diabète (1B)

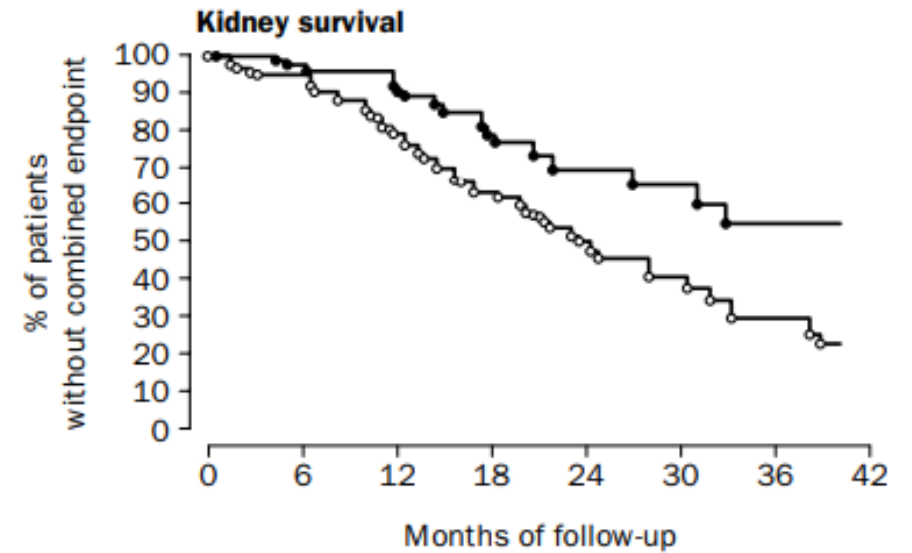
THE LANCET

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**

Les KDIGO suggèrent de débuter les IEC ou ARA2 chez les sujets avec une MRC et une albuminurie modérée (G1-4, A2) SANS diabète (2C)

Les KDIGO suggèrent de débuter les IEC ou ARA2 chez les sujets avec une MRC et une albuminurie modérée (G1-4, A2) SANS diabète (2C)

**Les KDIGO recommandent de débiter les IEC ou ARA2
chez les sujets avec une MRC et une albuminurie
modérée à sévère (G1-4, A2-A3) AVEC diabète (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	-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) .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.

Les KDIGO recommandent d'éviter les combinaisons IEC ARA2 chez les sujets avec une MRC et une albuminurie sévère (G1-4, A3) AVEC ou SANS diabète (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.

SOC du traitement non spécifique des
néphropathies...

SOC du traitement non spécifique des
néphropathies...avec albuminurie

IEC/ARA2: en pratique...

- Utiliser la plus haute dose approuvée et tolérée
- Mesurer la TA, la créatinine, le K entre 2 et 4 semaines après avoir débuté ou augmenté ces traitements (délai selon le K et le DFG de départ)
- Si une hyperK, essayer d'abord de la gérer autrement avant de diminuer ou d'arrêter le traitement
- Poursuivre le traitement tant que l'augmentation de créatinine est inférieure à 30%
- Réduire ou arrêter le traitement si hypotension symptomatique, hyperK non contrôlable, ou si symptômes urémiques dans la défaillance rénale (DFG < 15 mL/min/1.73m²)

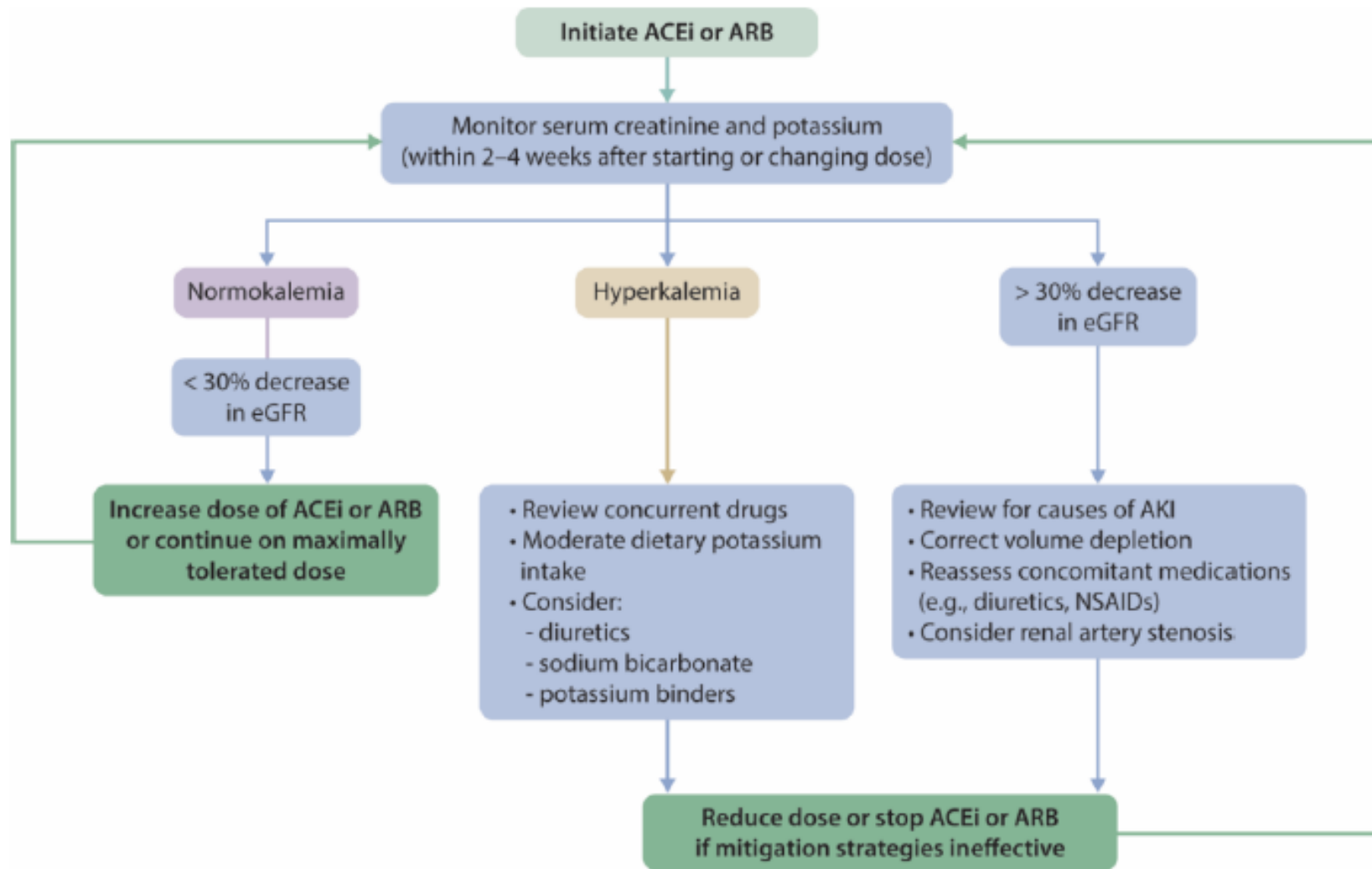
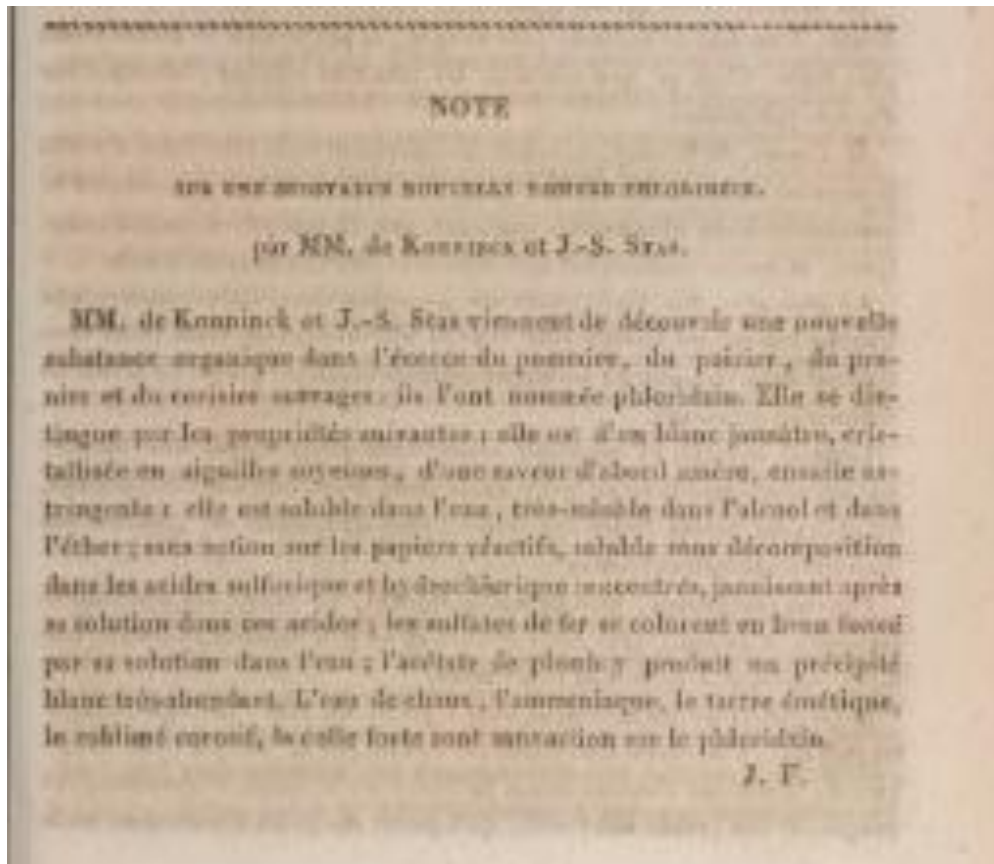


Figure 16. Algorithm for monitoring of potassium and glomerular filtration rate (GFR) after initiation of renin-angiotensin system inhibitors (RASi). ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AKI, acute kidney injury; ARB, angiotensin II receptor blocker; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

SGLT2 inhibitors (Gliflozins)

Pour la petite histoire...

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



de Koninck L, Stas J. Note sur une substance nouvelle nommée phloridzin. *Journal de Chimie Médicale, de Pharmacie et de Toxicologie* 1835;1:259.



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 Kälte bewirkt wurde; die Farbe ist weiß, ein wenig ins Gelbliche (was wohl nur von Spuren anhängenden Farbstoffs herrührt; d. R.); die

Ueber das Phloridzin

de Koninck

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

1836 - Volume 8, Journal für Praktische Chemie

SS 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 setzt sich leicht

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

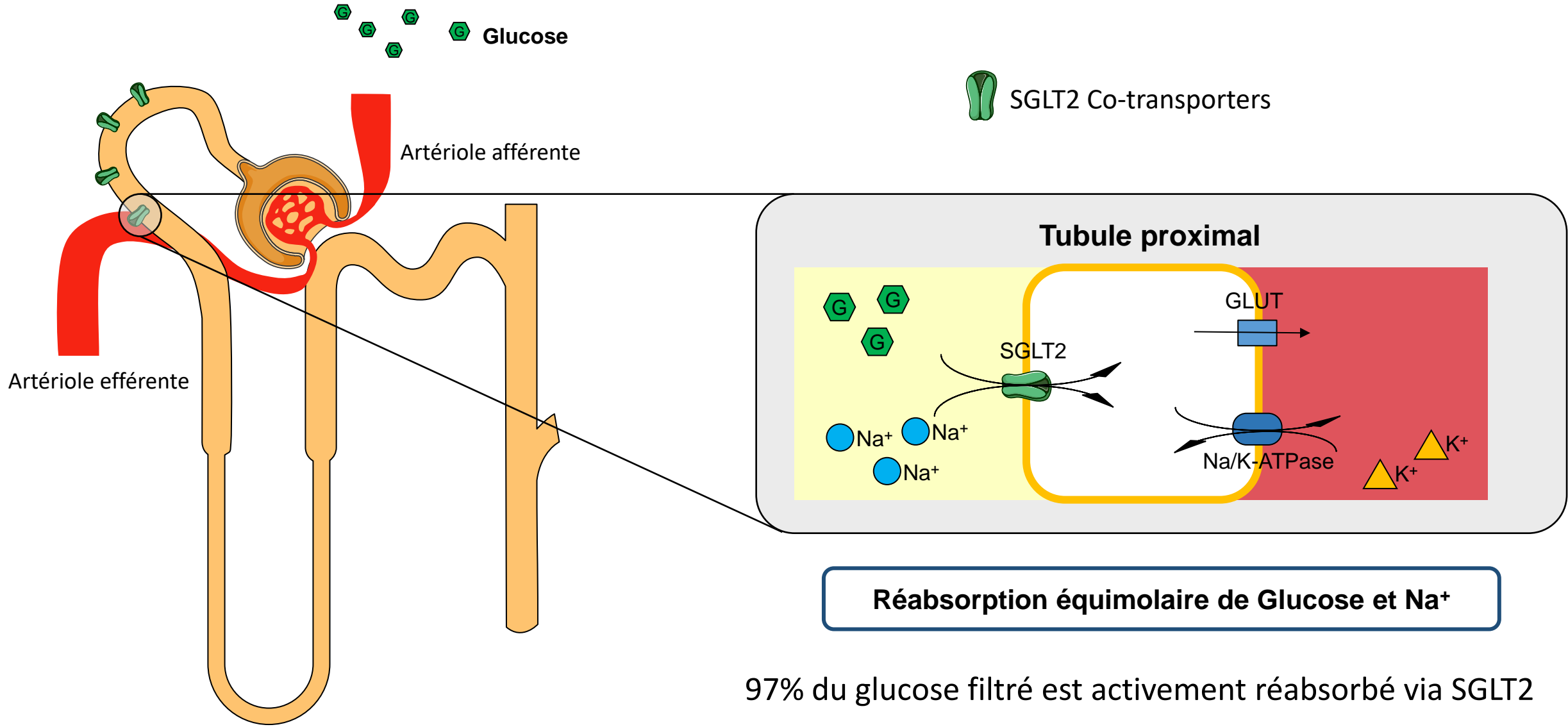
Création 1890

Modes d'action:

Effet sur le pression intra-glomérulaire

Glucose réabsorption Dans le tube proximal

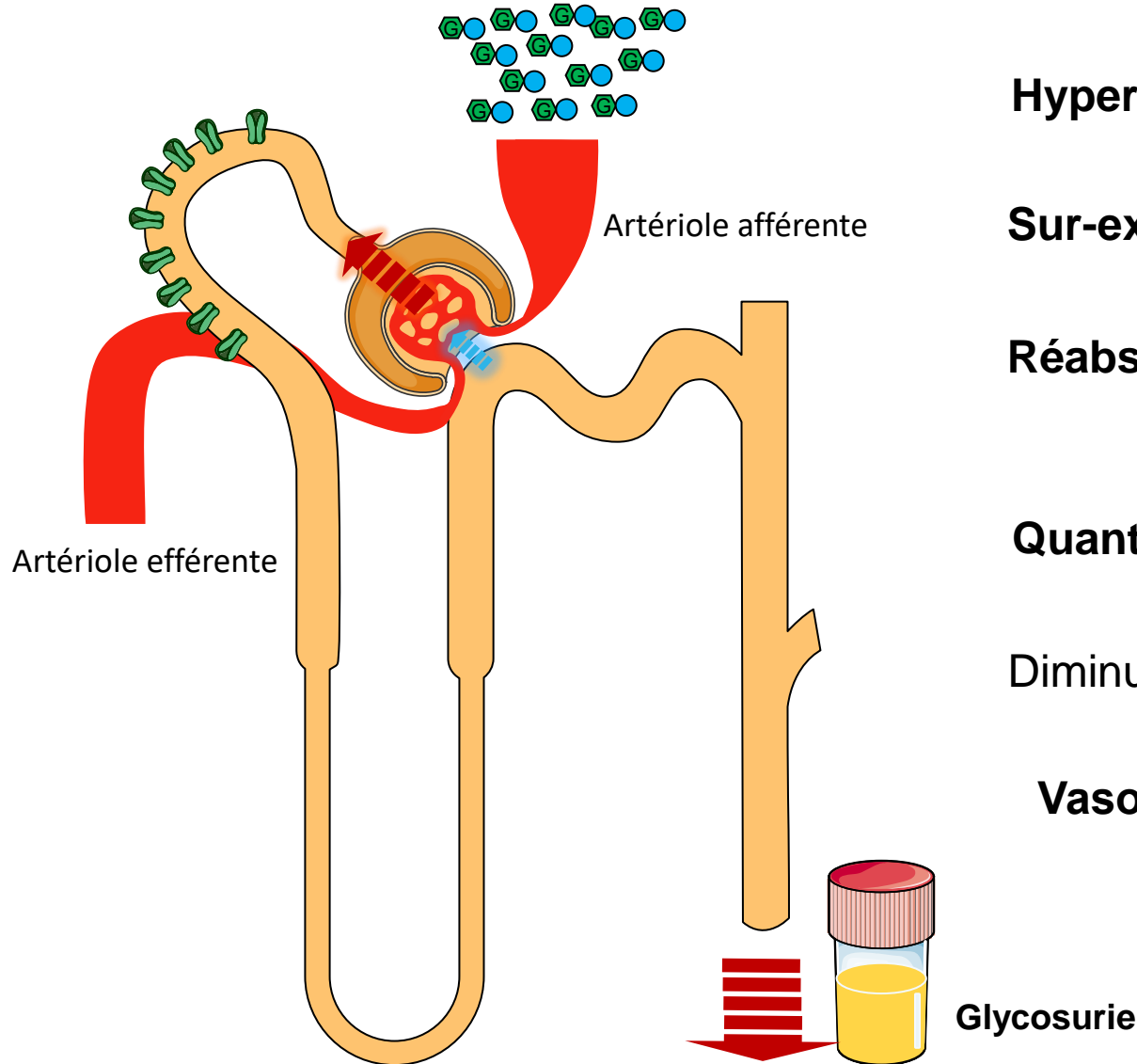
Physiologie



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

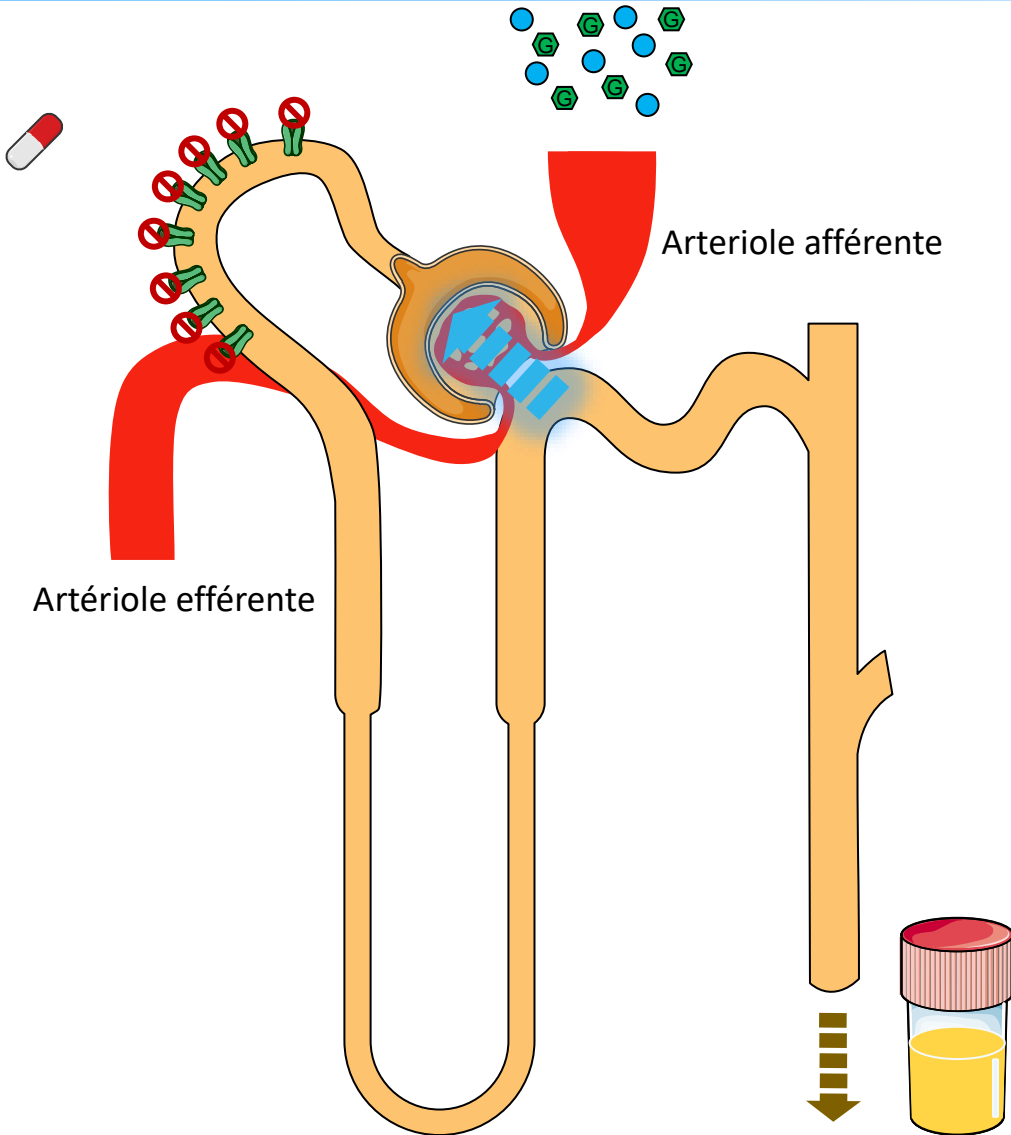
Vasodilatation de l'artériole glomérulaire

=> 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 »

SGLT2i et progression de la MRC

- Effets remarquables en termes de néphroprotection
- Et CV (DC)
- Dans l'immense majorité des cas, les patients inclus dans les études sont déjà sous IEC ou ARA2

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)
Concentration in the placebo group (mg/g), median (IQR)	923 (459–1794)	934 (482–1868)
Concentration in the SGLT2i group (mg/g), median (IQR)	931 (473–1868)	965 (472–1903)
A1 (<30 mg/g), n (%)	31 (0.7)	NA
A2 (30–300 mg/g), n (%)	496 (11.3)	NA
A3 (>300 mg/g), n (%)	3874 (88.0)	NA
UACR >1000 mg/g, n (%)	2053 (46.6)	2079 (48.3)

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.

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

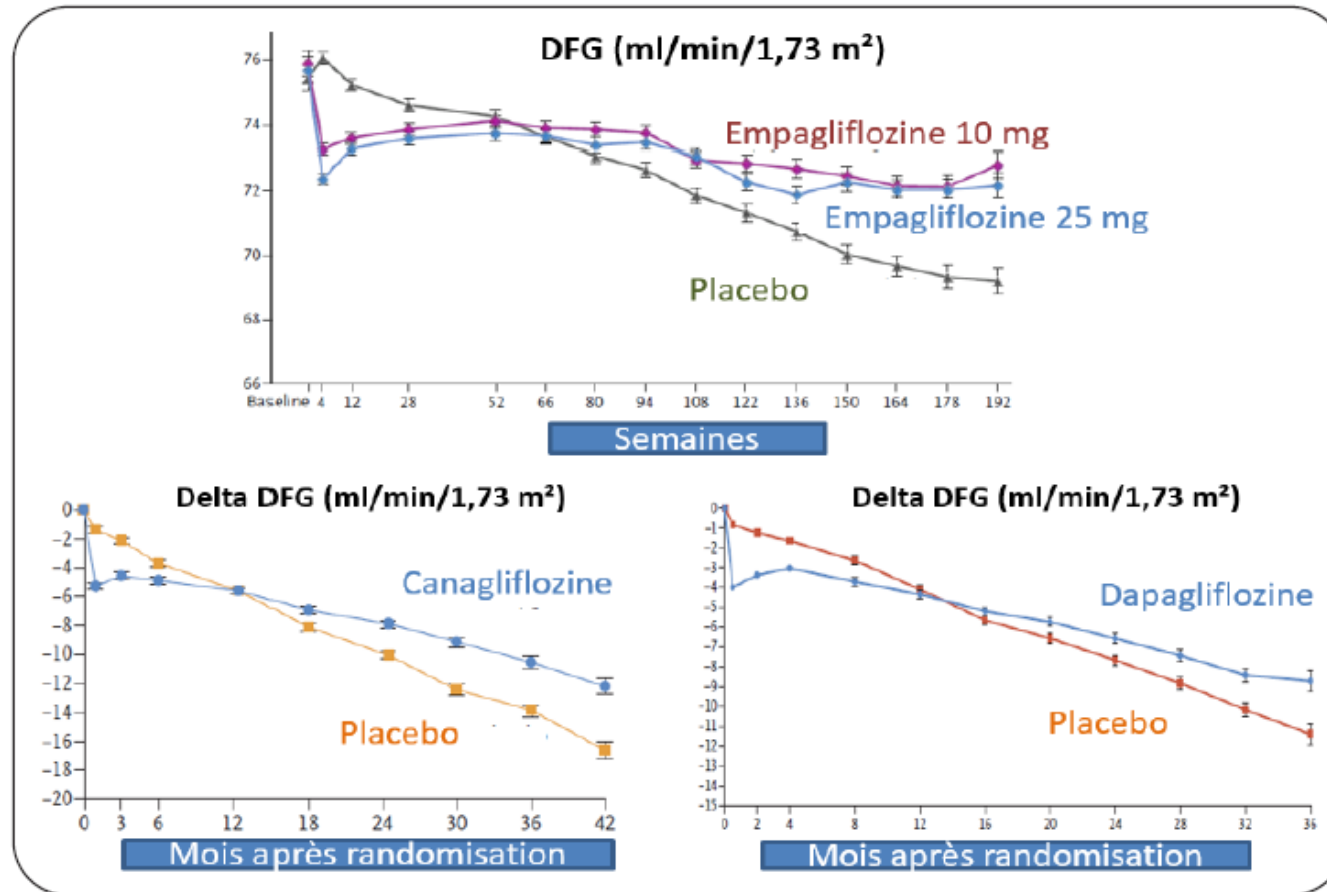


Figure 1. Illustration de l'évolution biphasique remarquablement reproductible des effets des iSGLT2 sur le débit de filtration glomérulaire (DFG), avec une diminution initiale suivie d'une protection soutenue par rapport au placebo : à titre d'exemple, résultats dans EMPA-REG OUTCOME (en haut), CREDENCE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



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 CREDESCENCE

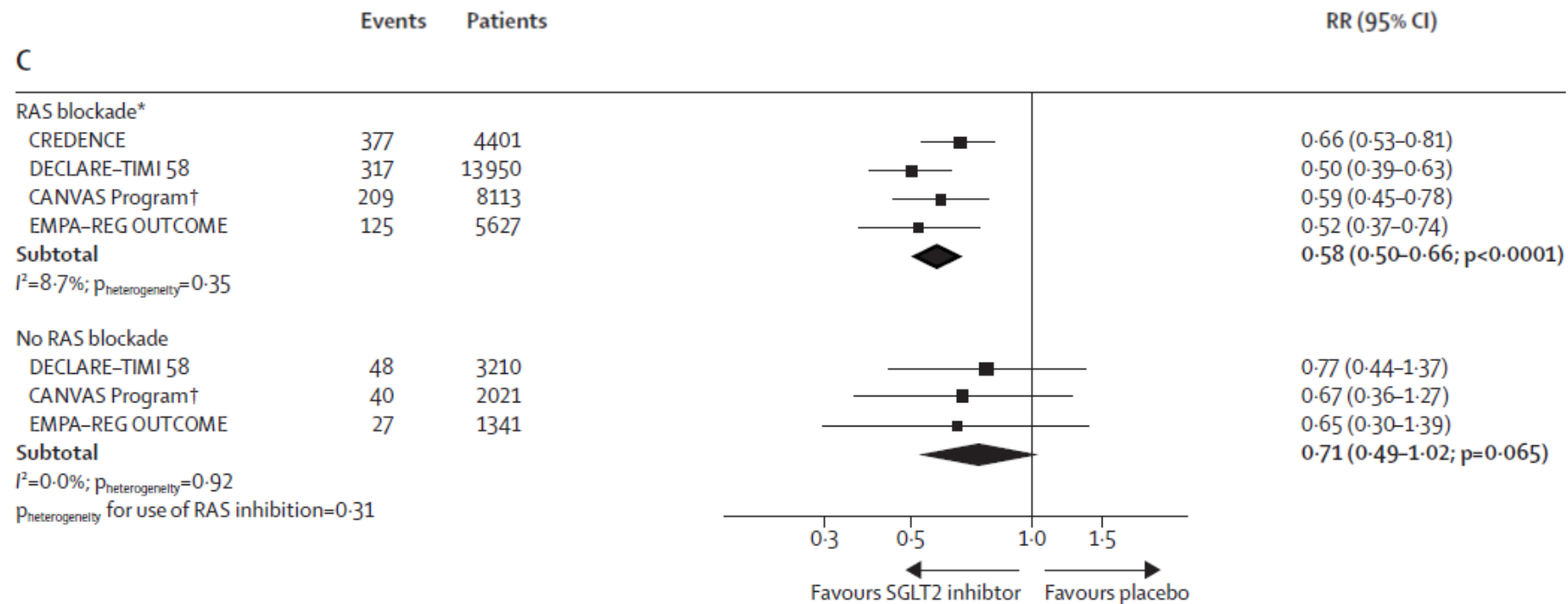
Outcomes	Participants with an event per 1000 patient-years		Relative effect, HR (95% CI)	P for interaction	Absolute treatment effects (95% CI)*	P for interaction
	Canagliflozin	Placebo				
Reduction in albuminuria	NA	NA				
UACR ≤1000 mg/g	NA	NA	35% (29–39)	0.03	162.9 mg/g (137.9–186)	NA
UACR >1000–<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 CREDESCENCE

Jardine M, CJASN, 2021, p384

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 = 45%	
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)

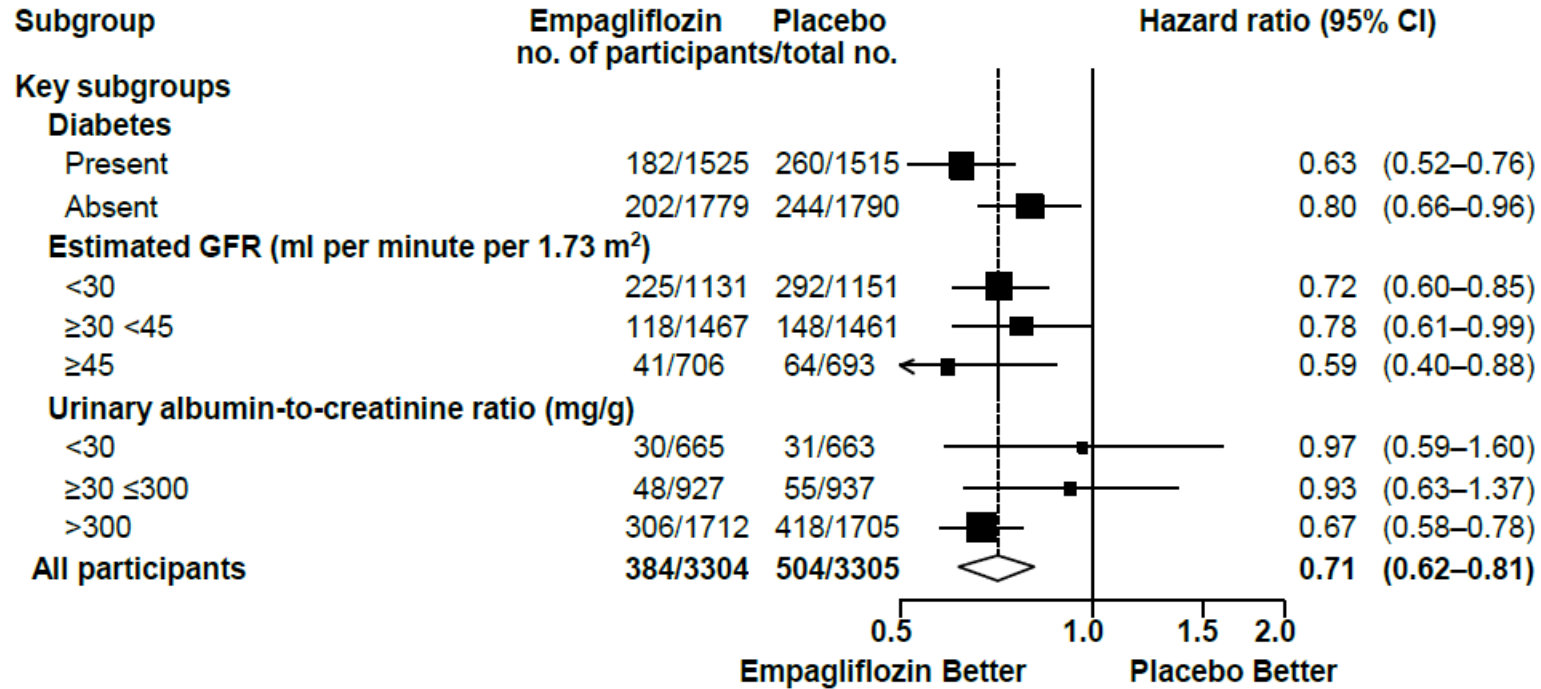
Tableau I. Principaux résultats de l'étude EMPA-KIDNEY

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

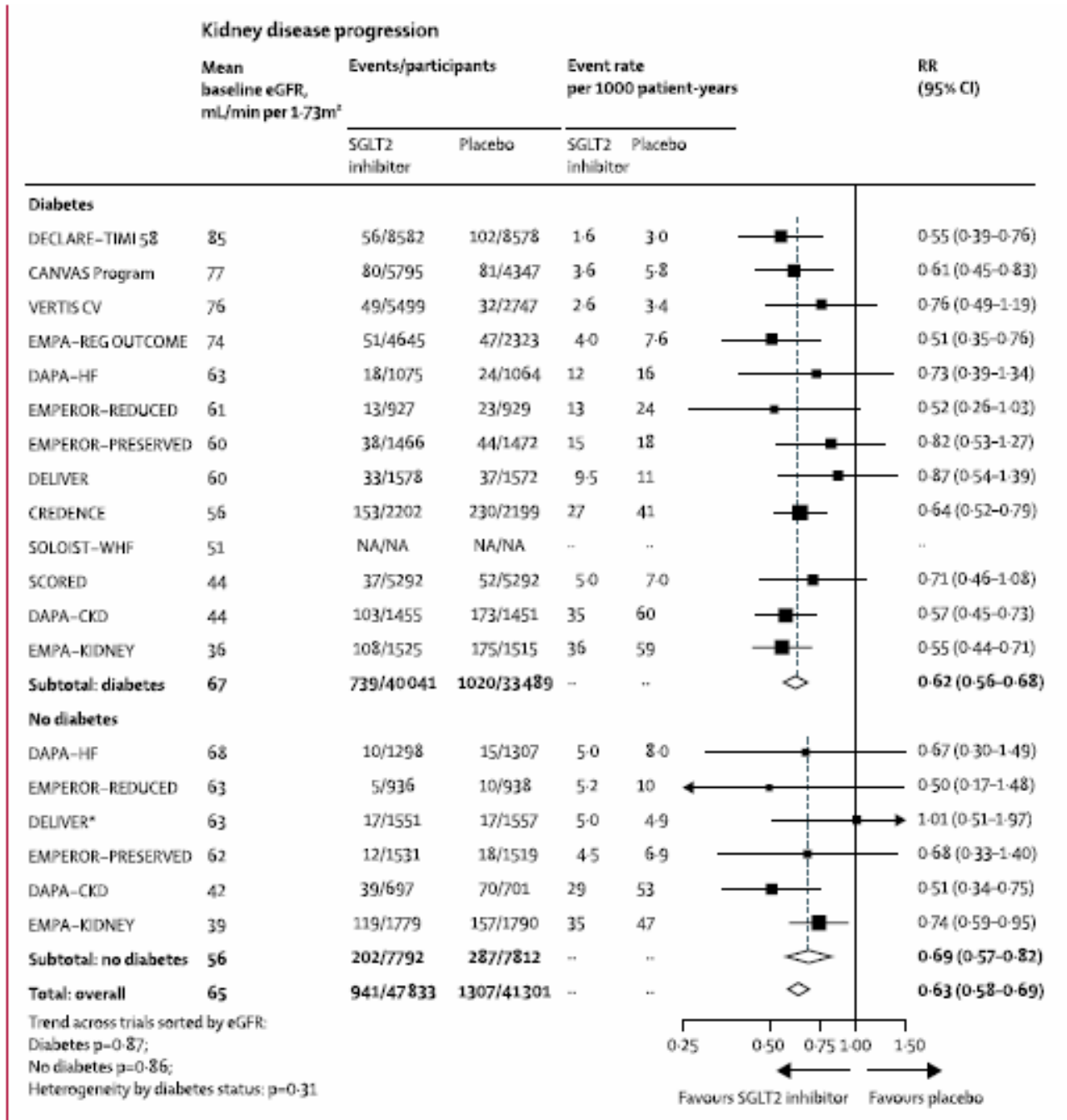
Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

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)



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**



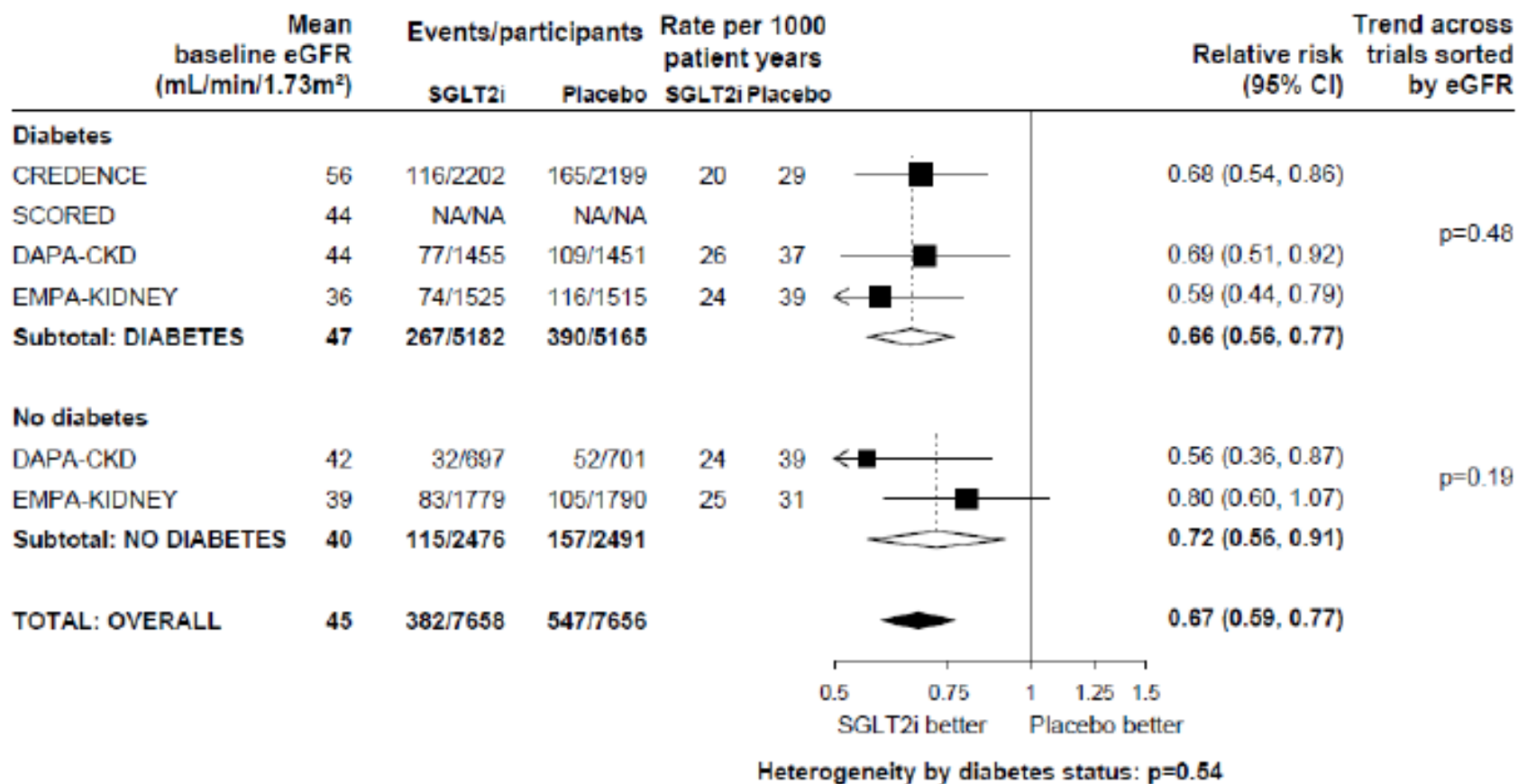


Figure 19. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2) inhibition versus placebo on kidney failure (CKD trials). Kidney failure defined as a composite of sustained eGFR <15 ml/min per 1.73 m² (or eGFR <10 ml/min per 1.73 m² in EMPA-KIDNEY), maintenance dialysis, or kidney transplantation. 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.

Les KDIGO recommandent de traiter par SGLT2i les patients diabétiques de type 2 avec une MRC (DFG > 20mL/min/1.73m²) (1A)

Les KDIGO recommandent de traiter par SGLT2i les patients diabétiques de type 2 avec une MRC (DFG > 20mL/min/1.73m²) **(1A)**

- Une fois le traitement débuté, on peut le poursuivre même si DFG < 20 mL/min/1.73m² (sauf si intolérance ou dialyse)
- Suspendre le traitement si jeun prolongé, chirurgie ou maladie aiguë (car risque d'acidocétose euglycémique)

Les KDIGO recommandent de traiter par SGLT2i les patients adultes

- avec MRC et décompensation cardiaque

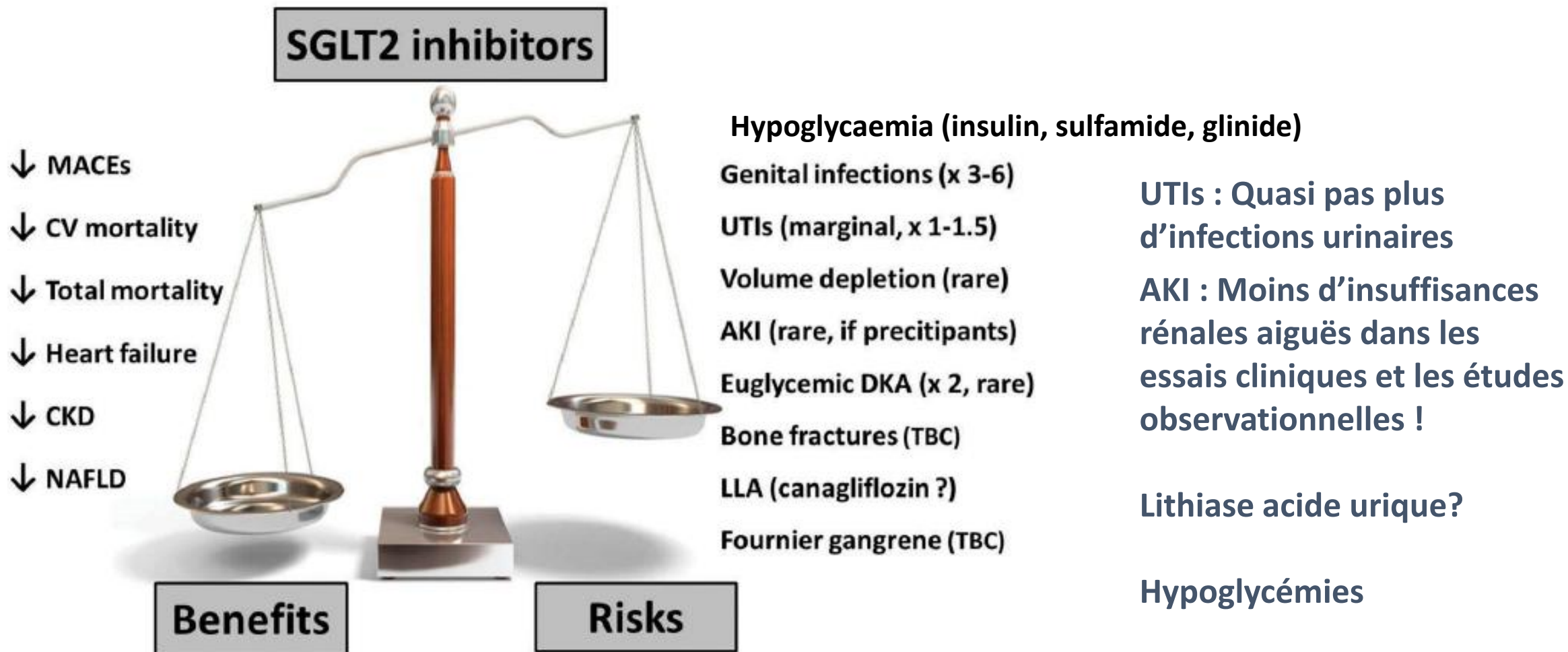
OU

- DFG > 20 ml/min/1.73m² avec ACR > 200 mg/g **(1A)**

Un peu plus discuté...

Les KDIGO suggèrent de traiter par SGLT2i les patients avec un DFG entre 20 et 45 mL/min/1.73m² et un ACR < 200 mg/g (2B)

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



TBC : to be confirmed

Un point pratique un peu plus discuté...

L'initialisation d'un traitement par SGLT2i ne nécessite de modifier le monitoring de la fonction rénale et la diminution du DFG n'est pas une raison pour arrêter le traitement

Un point pratique un peu plus discuté...

L'initialisation d'un traitement par SGLT2i ne nécessite pas de modifier le monitoring de la fonction rénale **et la diminution du DFG n'est pas une raison pour arrêter le traitement**

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

ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Effects of Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

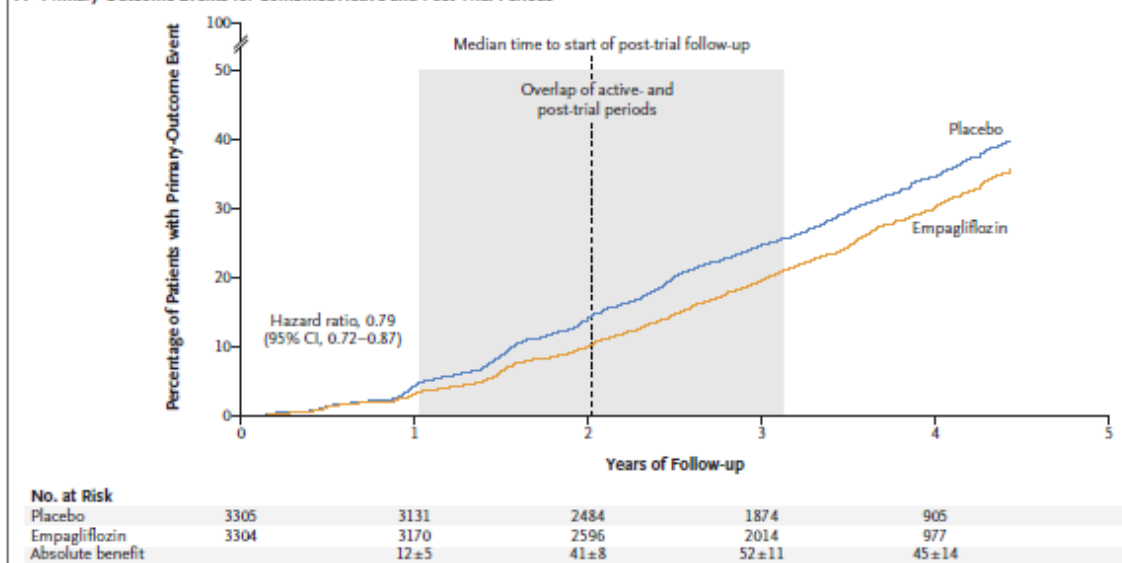
The EMPA-KIDNEY Collaborative Group*

Table 3. Primary, Secondary, and Tertiary Outcomes during the Combined Active- and Post-Trial Periods.*

Outcome	Empagliflozin (N=3304)		Placebo (N=3305)		Hazard Ratio (95% CI)
	Patients with Event	Rate	Patients with Event	Rate	
	no. (%)	no. of events/100 patient-yr	no. (%)	no. of events/100 patient-yr	
Primary outcome					
Progression of kidney disease or death from cardiovascular causes	865 (26.2)	8.4	1001 (30.3)	10.0	0.79 (0.72–0.87)
Secondary outcome					
Kidney disease progression	778 (23.5)	7.5	897 (27.1)	9.0	0.79 (0.72–0.87)
Death from any cause or end-stage kidney disease	559 (16.9)	5.1	648 (19.6)	6.1	0.81 (0.72–0.90)
End-stage kidney disease	296 (9.0)	2.7	372 (11.3)	3.5	0.74 (0.64–0.87)
Tertiary outcome					
Death from any cause	301 (9.1)	2.7	336 (10.2)	3.0	0.86 (0.74–1.01)
Death from cardiovascular cause	126 (3.8)	1.1	162 (4.9)	1.5	0.75 (0.59–0.95)
Death from noncardiovascular cause	175 (5.3)	1.5	174 (5.3)	1.6	0.97 (0.79–1.20)

* No serious adverse events were attributed to trial empagliflozin during the post-trial follow-up period.

A Primary-Outcome Events for Combined Active and Post-Trial Periods



B Combined Active- and Post-Trial Periods, According to Year

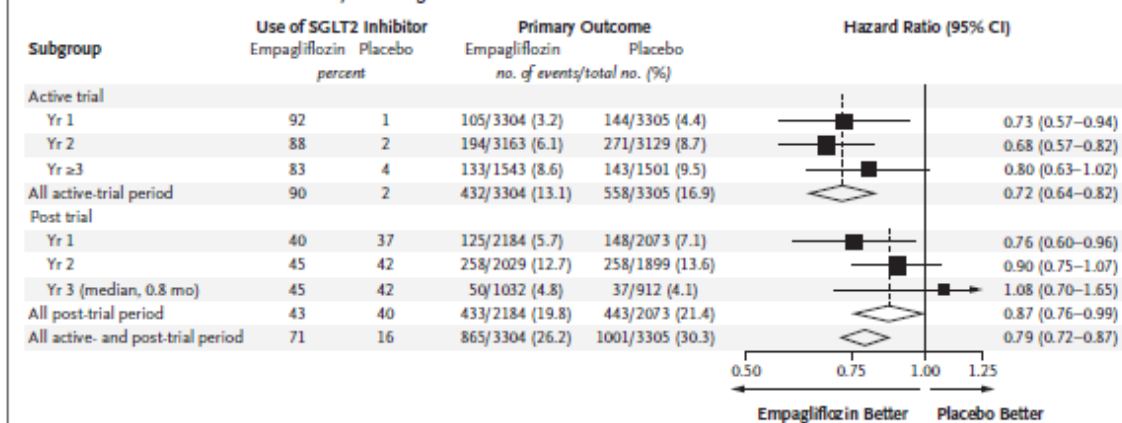


Figure 1. Progression of Kidney Disease or Death from Cardiovascular Causes.

Panel A shows a Kaplan–Meier plot of progression of kidney disease or death from cardiovascular causes (composite primary outcome) in the empagliflozin group and the placebo group during the combined active- and post-trial periods. The shaded area is wide because the median follow-up in the active-trial period was 2.0 years, with a range of 0.3 to 3.1 years owing to prolonged recruitment during the coronavirus 2019 disease pandemic. The absolute benefit (±SE) is the difference in the number of events per 1000 patients assigned to receive empagliflozin during the active-trial period, as calculated from the between-group difference in Kaplan–Meier curves. Panel B shows hazard ratios for a primary-outcome event among patients in the two groups during the active- and post-trial periods. During the post-trial period, no additional doses of empagliflozin or placebo were provided to the patients, but practitioners were free to prescribe open-label sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors (including open-label empagliflozin) if such use was indicated. The average use of SGLT2 inhibitors was calculated with the use of weights proportional to the total person-years at risk in each year. Denominators are the number of patients who were still at risk of a first primary-outcome event at the start of the risk period. The area of each box is proportional to the inverse of the variance of the log hazard ratio.

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)...

FICHE PRATIQUE 



**DU BON USAGE DES INHIBITEURS
DES SGLT2 EN NÉPHROLOGIE CLINIQUE**

Canagliflozine

Posologie

100 à 300 mg p.j. en 1 prise

PAR MARQUE

PAR GROUPE

Invokana (Mundipharma)

30 x 100 mg	Rx	at	T	○	61,51 €
90 x 100 mg	Rx	at	T	○	135,63 €
30 x 300 mg	Rx	at	T	○	88,36 €
90 x 300 mg	Rx	at	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	at	T	○	49,85 €
100 x 10 mg	Rx	at	T	○	147,44 €
30 x 25 mg	Rx	at	T	○	49,85 €
100 x 25 mg	Rx	at	T	○	147,44 €

1,47 euros/j
0,70 cents

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	at	T	○	46,32 €
98 x 10 mg	Rx	at	T	○	142,53 €

1,45 à 1,65 euros/j



FINERENONE

LE MÉDICAMENT DU MOIS

LA FINÉRÉNONE (KERENDIA®), UNE NOUVELLE ARME CONTRE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE DU PATIENT AVEC DIABÈTE DE TYPE 2

SCHEEN AJ (1), DELANAYE P (2, 3)

REVUE MÉDICALE SUISSE

Finérénone: une nouvelle avancée sur le chemin de la néphroprotection

Pr PIERRE DELANAYE^{a,b} et Pre SOPHIE DE SEIGNEUX^c

SEMAGLUTIDE

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS NOUVELLES ÉTUDES CLINIQUES AVEC LE SÉMAGLUTIDE INJECTABLE DANS DIFFÉRENTES POPULATIONS À RISQUE

SCHÉEN AJ (1), DELANAYE P (2), LANCELLOTTI P (3)

RÉSUMÉ : Le sémaglutide injectable à la dose de 1 mg/semaine s'est révélé être l'agoniste des récepteurs de glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1) le plus efficace en termes de contrôle glycémique et de perte de poids chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2). Après l'étude SUSTAIN-6, publiée en 2016, ayant démontré la bonne sécurité et déjà l'efficacité cardiovasculaire (CV) du sémaglutide chez des patients avec DT2 à haut risque CV, plusieurs grands essais contrôlés ont prouvé une amélioration du pronostic dans différentes populations à risque : patients avec DT2 et maladie rénale chronique (étude FLOW), sujets avec obésité et avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (avec ou sans DT2) (étude STEP-HFpEF) et personnes avec un surpoids ou une obésité (mais sans DT2) et une maladie CV avérée (étude SELECT). Les études dans l'obésité ont été menées avec une posologie de 2,4 mg/semaine de sémaglutide. Ces résultats positifs, basés sur des critères de jugement cliniques majeurs, étendent donc les possibilités thérapeutiques offertes par le sémaglutide chez des patients à haut risque de maladies CV et/ou rénales.

Mots-clés : *Diabète de type 2 - GLP-1 - Maladie cardiovasculaire - Maladie rénale chronique - Obésité - Sémaglutide*

NEW OUTCOME STUDIES WITH INJECTABLE SEMAGLUTIDE IN DIFFERENT AT RISK POPULATIONS

SUMMARY : Injectable semaglutide at a dose of 1 mg once weekly has been shown to be the most efficacious glucagon-like peptide-1 receptor agonist when considering both the improvement in blood glucose control and the reduction in body weight in patients with type 2 diabetes (T2D). After the SUSTAIN-6 study, published in 2016, which demonstrated not only the good safety but also already the cardiovascular (CV) efficacy of semaglutide in patients with T2D and high CV risk, several large placebo-controlled randomised trials have confirmed improved prognosis with semaglutide in different at risk populations : patients with T2D and chronic kidney disease (FLOW trial), subjects with obesity and heart failure with preserved ejection fraction, with or without T2D (STEP-HFpEF trial) and people with overweight or obesity (but without T2D) and a confirmed atherosclerotic cardiovascular disease (SELECT trial). Studies performed in patients with obesity used a higher dose of 2.4 mg/week. These positive results, based upon major clinically relevant outcomes, extend the therapeutic possibilities with semaglutide among at high risk patients of cardiovascular and/or renal diseases.

KEYWORDS : *Cardiovascular disease - Chronic kidney disease - GLP-1 - Obesity - Semaglutide - Type 2 diabetes*

Rev Med Liege 2024; 79 : 1

- agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1)
- chez diabétiques de type 2: diminution Hg% et diminution poids
- SC, 1x/sem



L'examen d'urine

Joos van Craesbeeck, 1605-1662

Merci de votre attention



pierre_delanaye@yahoo.fr