Place des Gliflozines dans la stratégie thérapeutique en néphrologie

Dr Klein, Néphrologie Colmar



• liens d'intérêts suivants à ce jour dans le cadre de cette présentation:

Nature	Financeur (s)
Communication « Quoi de neuf en IRC ? »	Astra Zeneca

La Maladie Rénale Chronique (MRC), un enjeu de santé publique et un impact humain

- Avant le stade de la dialyse, des données floues
 - Prévalence de la MRC en France ≈ 10 %
 - Débit de Filtration Glomérulaire estimé < 60 (ml/min/1.73m²): environ 2 millions de personnes
- Rapport REIN 2018: ≈ 50 000 dialysés en France (dont ≈ 11 000 nouveaux dialysés)
 - Et ≈ 40 000 greffés (dont ≈ 3 500 nouveaux greffés)
 - Coût moyen/an d'un patient dialysé : 62 610 €
 - Décès : 7 736 dialysés en 2018 (âge médian = 79 ans, soit 15.9% des patients)
 - Et 946 greffés (âge médian : 70 ans, soit 2.4% des patients)

Principales causes : HTA 25% et néphropathie diabétique 22,3%

La Rémunération sur objectifs de santé publique en 2020: une réelle marge de progression

1. Indicateurs cliniques pour les médecins traitants (libéraux)

	Indicateurs	Résultats à fin déc. 2016	Résultats à fin déc. 2017	Résultats à fin déc. 2018	Résultats à fin déc. 2019	Résultats à fin déc. 2020	Evol. en points 2019 - 2020
	Diabète						
PATHOLOGIES ONIQUES	Nombre de dosages HbA1c chez diabétique***	le 79,0 %	6 78,7 %	79,4 %	79,7 %	76,9%	-2,8
	Fond d'œil chez le diabétique**	62,9 %	62,0 %	65,8 %	68,1 %	67,0%	-1,2
	Dépistage maladie rénale chroniq chez le diabétique**	ue 31,0 %	6 34,9 %	40,9 %	43,4 %	42,5%	-0,9
	HTA						
DES PA CHRON	Dépistage maladie rénale chroni chez l'hypertendu**	que 7,0 %	9,0 %	22,3 %	24,8 %	24,6%	-0,2
∣ ੂ ਹ	Risque cardio-vasculaire						
SUIVI	Prévention secondaire du risque card vasculaire	io- 44,2 %	43,6 %	43,7 %	43,9 %	44,1%	0,2
	Surveillance d'un traitement par a vitamine K**	nti 79,0 %	80,2 %	85,5 %	84,1 %	80,4%	-3,6

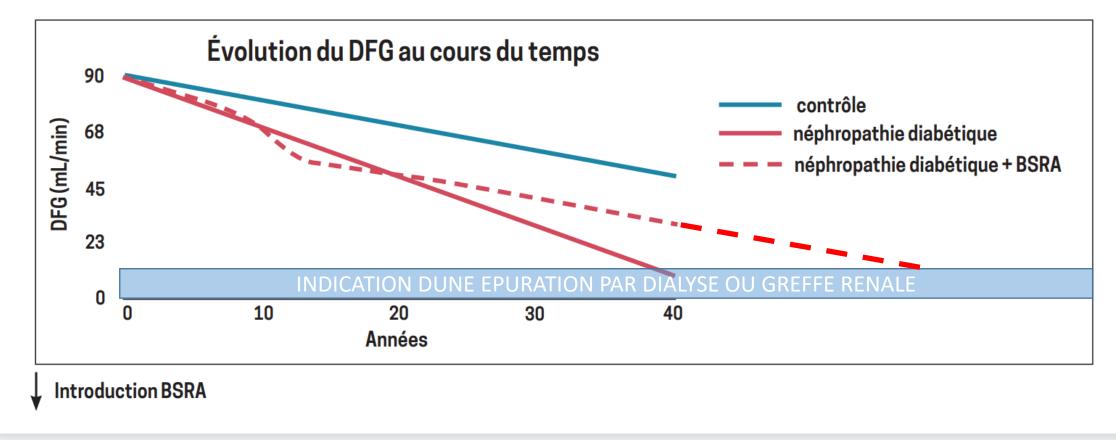


Figure 1. Évolution du DFG au cours du temps chez les patients ayant une néphropathie diabétique avec et sans traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine (BSRA), par rapport à des sujets sains.

Les patients avec néphropathie diabétique ont une baisse plus rapide de leur débit de filtration glomérulaire (DFG) que les sujets sains. L'introduction d'un traitement par BSRA accélère initialement la baisse du DFG, avant un retour à une inclinaison de pente proche de celle des sujets contrôles, avec un effet bénéfique à long terme.

La PEC de la MRC consiste donc à en ralentir l'évolution, afin d'éviter le recours à la dialyse

Prévention et traitement de l'IRC

Mode de vie:
 Activité physique (≥ 30 minutes 5 fois /semaine)

 IMC cible entre 20 et 25 kg/m²
 Arrêt du tabac

Apports en protéines limités, sans favoriser la dénutrition
Réduire la consommation < 0,6 g/kg/j à partir du stade 3 (DFG < 60)
Voire 0,3g/Kg/j (Céto-analogues en plus)

Consommation de sel : apports en sel < 6g / j

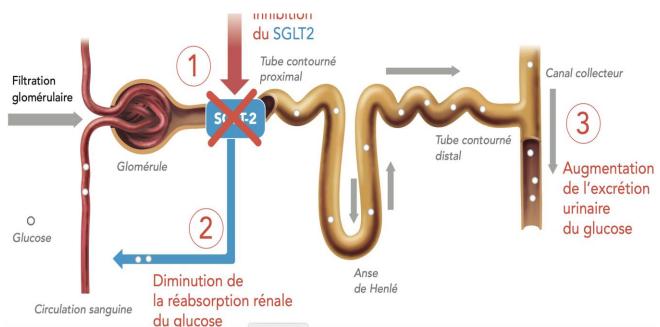
Conseils diététiques indispensable, adaptés à la sévérité de l'IRC

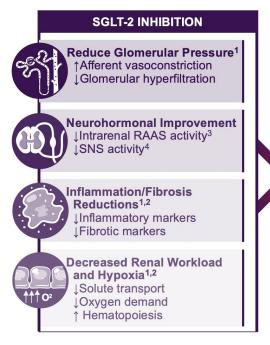
=>accompagnement Diet, IDEC, IPA /forfait MRC

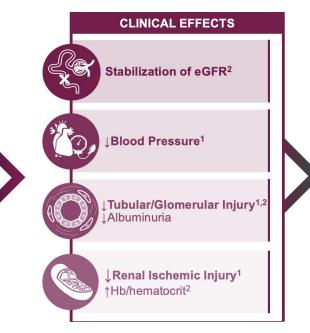
- Education thérapeutique
- Traitement medicamenteux nephroprotecteur:
 => BSRA, Finirénone, Gliflozines



Quel mécanisme d'action des Gliflozines ?









hypoglycémie



Effets métaboliques iSGLT2⁵

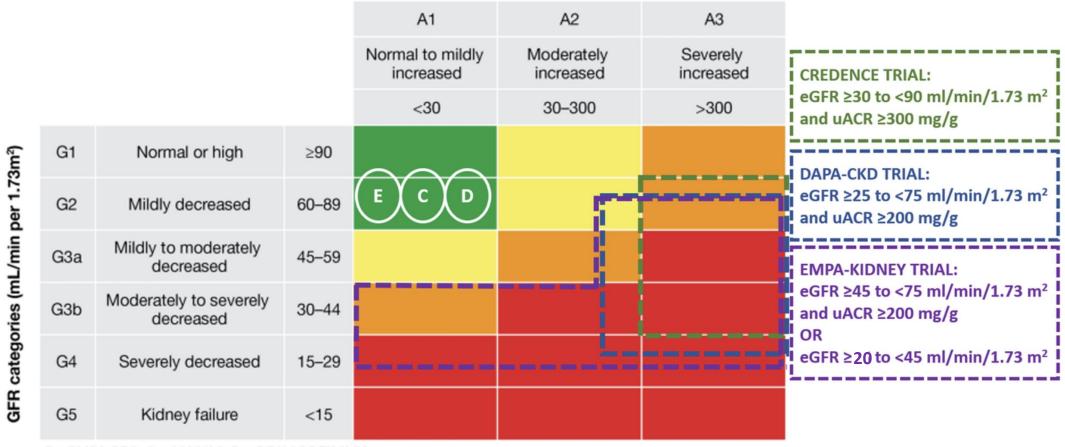
- Diminution HbA1c de l'ordre de 0,6 % à -0,8 %
- Perte pondérale de 3 à 5 Kg
- Baisse de la PAS de l'ordre de 3 à 4 mmHg

Plans de développement des iSGLT2

Indication	EMPAGLIFLOZINE	DAPAGLIFLOZINE
Diabète Etude de sécurité cardiovasculaire	 EMPAREG-Outcome¹ Supériorité 3P-MACE: HR 0,86 [0,74-0,99] P<0,001 Mortalité CV: HR 0,62 [0,49-0,77] P<0,001 Mortalité toutes causes: HR 0,68 [0,57-0,82] P <0,001 Hospitalisation pour IC: HR 0,65 [0,50-0,85] P = 0,002 	 DECLARE-TIMI 58² Supériorité 3P-MACE: HR 0,93 [0,84-1,03] Non significatif Mortalité CV ou hospitalisation pour IC: HR 0,83 [0,73-0,95] P = 0,005 Hospitalisation pour IC: HR 0,73 [0,61-0,88] p non testé
Insuffisance cardiaque à FEVG ≤ 40%	 EMPEROR-Reduced³ Mortalité CV ou hospitalisation pour IC : HR 0,75 [0,65-0,86] P<0,001 Toutes hospitalisations pour IC : HR 0,70 [0,58-0,85] P<0,001 Déclin du DFG : différence 1,73 mL/min/année P<0,001 	 DAPA-HF⁴ Mortalité CV ou aggravation de l'IC: HR 0,74 [0,65-0,85] P<0,001 Mortalité CV ou hospitalisation pour IC: HR 0,75 [0,65-0,85] P<0,001 Toutes hospitalisations pour IC et mortalité CV: HR 0,75 [0,65-0,88] P<0,001 Changement du KCCQ-TSS à 8 mois: HR 1,18 [1,11-1,26] P<0,001
Insuffisance cardiaque à FEVG > 40%	 EMPEROR-Preserved⁵ Mortalité CV ou hospitalisation pour IC : HR 0,79 [0,69-0,90] P<0,001 Toutes hospitalisations pour IC : HR 0,73 [0,61-0,88] P<0,001 Déclin du DFG : différence 1,36 mL/min/année P<0,001 	 DELIVER⁶ Mortalité CV ou aggravation de l'IC : HR 0,82 [0,73-0,92] P<0,001 Mortalité CV et hospitalisation pour IC : HR 0,77 [0,67-0,89] P<0,001 Changement du KCCQ-TSS à 8 mois : HR 1,11 [1,03-1,21] P=0,009
Insuffisance cardiaque aigüe	EMPULSE⁷ Bénéfice clinique, défini comme composite hiérarchique de mortalité toutes causes ou nombre d'évènements en lien avec l'IC, délai avant le 1 ^{er} évènement, changement du KCCQ à 90 jours : WR 1,36 [1,09-1,68] P=0,0054	DAPA ACT HF TIMI 68 ⁸ et DICTATE ⁹ Etudes en cours – Fin des études prévues mai et janvier 2023 respectivement
Maladie rénale chronique	EMPA-KIDNEY¹⁰ Etude arrêtée prématurément pour positivité Présentation au congrès de l'ASN et AHA – novembre 2022	 DAPA-CKD¹¹ Aggravation rénale ou mortalité CV : HR 0,61 [0,51-0,72] P<0.0001 Aggravation rénale: HR 0,56 [0,45-0.68] P<0.0001 Mortalité CV ou hospitalisation pour IC : HR 0,71 [0,55-0,92] P=0,0089 Mortalité toutes causes: HR 0,69 [0,53-0,88] P=0,0035
Post-infarctus du myocarde	EMPACT-MI¹² Etude en cours – fin prévue mars 2023	DAPA-MI¹³ Etude en cours – fin prévue septembre 2023

Trois études dans la MRC

Albuminuria (ACR) categories (mg/g)

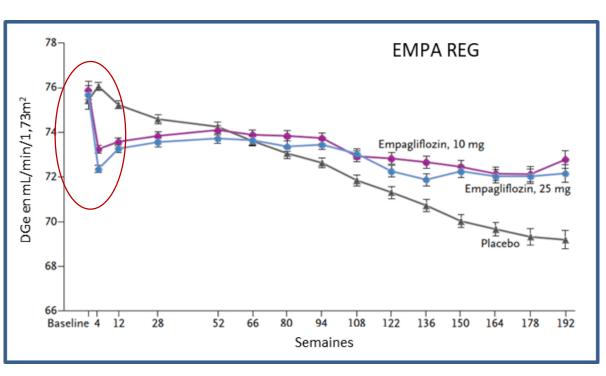


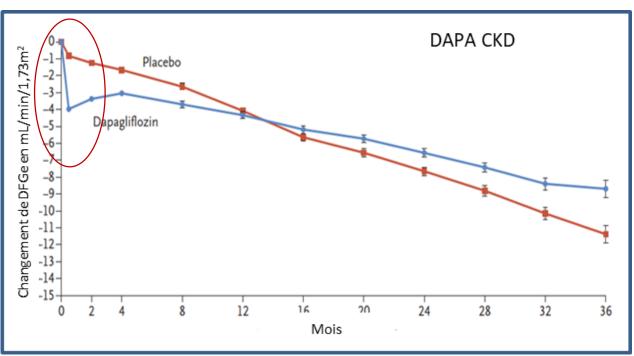
E = EMPA-REG, C = CANVAS, D = DECLARE TIMI 58

Populations in the SGLT2i trials according to KDIGO CKD classification. Figure modified from <u>Heerspink et al, NDT 2020</u>

Sous gliflozines, une baisse initiale de DFG est attendue (comme pour les BSRA)

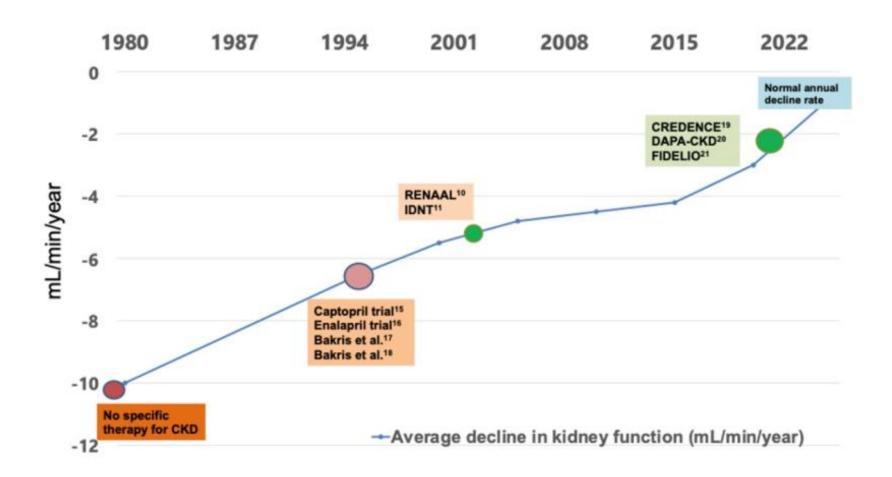
• Chez les patients diabétiques ou non, à l'initiation du traitement





Sous dapagliflozine: différence de DFGe de 1,92 mL/min/1.73m² par an

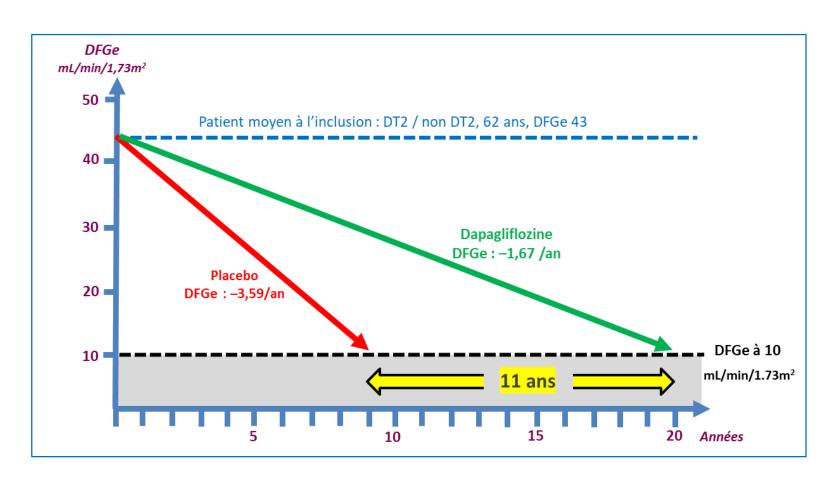
néphroprotection



Naaman SC, Bakris GL. CKD and T2 diabetes. Arlington(VA) 2021:18-32

En pratique, ce que cela pourrait signifier pour les patients MRC

- Compte tenu de la baisse moyenne annuelle du DFGe...
 - Pour un patient MRC de 62 ans avec un DFGe à 43 ml/min/1.73 m²



Sous traitement standard seul

9 ans avant l'IRT

(71 ans)

Sous traitement standard + dapagliflozine, 20 ans avant l'IRT (82 ans)

Minimiser les manifestations indésirables sous iSGLT2

Manifestation indésirable	Evitement	Précaution	Traitement	
Infection génitale mycotique (Infection urinaire ??)	Patientes aux ATCD d'infections urogénitales récurrentes	Hygiène génitale (séchage des muqueuse post mictions)	Antimycotique local systématique ?	
Déplétion volumique Hypotension Baisse initiale du DFG	Patients âgés fragiles	Eventuel arrêt temporaire des diurétiques ?	Réhydratation Réduire les hypotenseurs	
Acidose diabétique euglycémique Arrêt trois jours avant une chirur Arrêt temporaire : si vomisseme cas de dénutrition, de jeune répe	nts répétés ou si cétose, en	Ne pas négliger les symptômes évocateurs sous prétexte d'une hypoglycémie modérée Cetonémie/cé	Insulinothérapie, traitement classique de l'acidocétose tonurie	
(Amputation des membres inférieurs ???)	Patients aux ATCD d'ulcères de plantaires ou amputations	Surveillance des artériopathies périphériques	Traiter immédiatement toute ulcération plantaire	
risque d'hypoglycémie chez le diabétique uniquement en association aux SU ou à l'insuline		diminution de 20% de l'insuline et 50% SU dés l'instauration		
Fascite nécrosante		Rarisime, relation de cause à effet reste mal étayée Encourager l'hygiene parties urogénitales		

Interactions?

Diurétiques et hypovolémie

Insuline et sécrétagogues d'insuline et hypoglycémie

Pas d'interaction avec les **cytochromes**, donc ne devrait pas modifier la clairance métabolique des médicaments coadministrés et métabolisés par ces enzymes

contrôle glycémique perturbé par le test 1,5-AG (lecteur glycémique)

Couts?

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - Prix : 38,29 €.

Messages

- La maladie rénale chronique doit être plus souvent **dépistée** chez l'hypertendu et le diabétique
- Traiter plus précocement améliore le pronostic cardio-rénal

• Importance du traitement antihypertenseur, dont BSRA

- Un traitement additionnel par ISGLT2 est maintenant disponible dans la MRC
 - Bénéfice rénal, cardio vasculaire en plus de l'effet anti-diabetique
 - Savoir interrompre ces médicaments, puis les reprendre
 - Formation des prescripteurs
 - ETP indispensable

FICHE PRATIQUE



DU BON USAGE DES INHIBITEURS DES SGLT2 EN NÉPHROLOGIE CLINIQUE

Source du document

pour la Commission de néphrologie de la SFNDT/

Rédacteurs : P. Delanaye, S.Burtey, A. J. Scheen

Date de publication : décembre 2022