



COLLOQUE SUR LA PRÉVENTION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Les nouveautés en prévention rénale sur la
néphropathie diabétique et la polykystose

Philippe Yale, M.D.
Néphrologue
Le 29 novembre 2019

Déclaration de conflit d'intérêts



Tolvaptan

Jinarc



Empagliflozin

Jardiance



Canagliflozin

Invokana



Sitagliptin

Januvia
Janumet



Gliclazide

Diamicron,
Diamicron MR



COLLOQUE SUR LA PRÉVENTION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Les nouveautés en prévention rénale sur la
néphropathie diabétique et la polykystose

Téléchargez le PDF sur



Philippe Yale, M.D.
Néphrologue
Le 29 novembre 2019



La néphropathie diabétique



La néphropathie diabétique

Objectifs

- Connaître les nouveautés en matière de néphroprotection en maladie rénale diabétique.
- Connaître les bénéfices et les effets secondaires des inhibiteurs du SGLT-2.

Plan

- Définition de la néphropathie diabétique (ND)
- Pronostic de la ND
- Traitement
 - Habitudes de vie
 - Maîtrise glycémie
 - Protéinurie
 - Inhibiteurs du transporteur glucose-sodium 2 (iSGLT2)

Définition

Néphropathie diabétique (ND)

- Maladie rénale diabétique

- DFG_{Ge} < 60 mL/min

et / ou

- RAC $\geq$ 2 mg/mmol à 2 reprises / 3 mois

- Ou $\geq$ 20 mg/mmol

« Augmentation graduelle de la protéinurie chez un diabétique de longue date, suivie d'un déclin de la fonction rénale pouvant mener ultimement à une insuffisance rénale au stade terminal. »

Définition

Néphropathie diabétique (ND)

- Maladie rénale diabétique

- DFG_{Ge} < 60 mL/min

et / ou

- RAC $\geq$ 2 mg/mmol à 2 reprises / 3 mois

- Ou $\geq$ 20 mg/mmol

La maladie rénale diabétique est souvent causée par une néphropathie diabétique.

« Augmentation graduelle de la protéinurie chez un diabétique de longue date, suivie d'un déclin de la fonction rénale pouvant mener ultimement à une insuffisance rénale au stade terminal. »

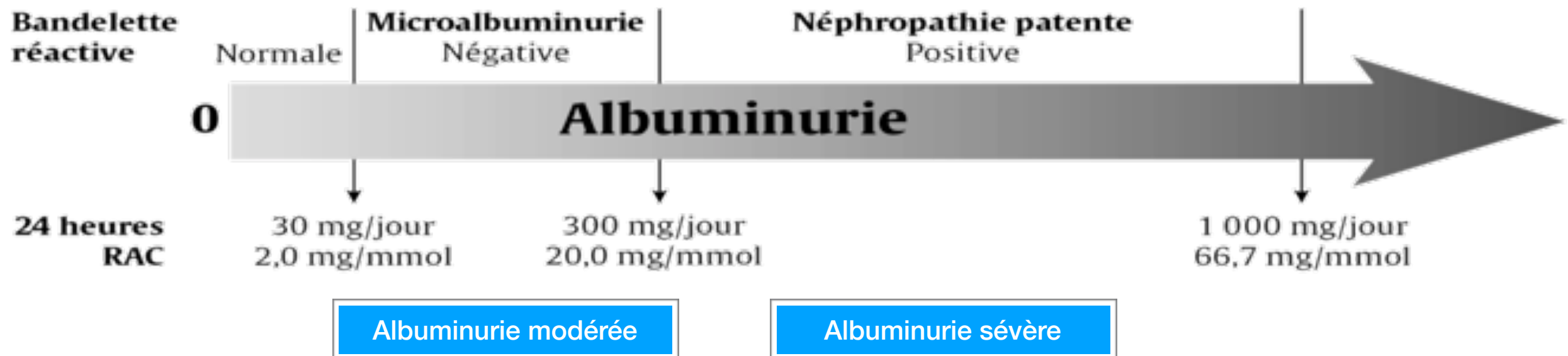
Clarification - protéinurie

Protéinurie : l'absence d'équivalence pour l'albuminurie et la protéinurie entre l'échantillon urinaire (albumine/créatinine ou protéine/créatinine) et la collecte urinaire de 24 heures

	Albuminurie			Protéinurie					
	Ratio		24 h	Ratio				24 h	
	mg/mmol	mg/g	mg	mg/mmol	g/mmol	mg/g	g/g	mg	G
Normal	< 3	< 30	< 30	< 15	< 0,015	< 150	< 0,15	< 150	< 0,15
Protéinurie < 1 g/jour (légers)	< 60	< 600	< 600	< 100	< 0,1	< 1000	< 1,0	< 1000	< 1,0
Protéinurie 1-3 g/jour (modérée)	60-180	600-1800	600-1800	100-300	0,1-0,3	1000-3000	1,0-3,0	1000-3000	1,0-3,0
Protéinurie > 3 g/jour (grave)	> 180	> 1800	> 1800	> 300	> 0,3	> 3000	> 3,0	> 3000	> 3,0

Définition

Albuminurie



Définition

Néphropathie diabétique

- Facteurs de risque
 - Âge élevé
 - Genre féminin
 - Statut socioéconomique bas / faible éducation
 - Obésité
 - Hyalinose segmentaire et focale mécanique (même sans diabète)
 - Tabagisme
 - Glomérulosclérose (même sans diabète)
 - Hyperglycémie
 - Hypertension

Pronostic

- Cardiovasculaires
 - ↑ 2-4 X mortalité CV et AVC
 - 80% des mortalités sont CV
- Néphropathie diabétique
 - 1^{ère} cause d'IRCT
- Rétinopathie diabétique
 - 1^{ère} cause de cécité chez la population active
- Neuropathie diabétique
 - 1^{ère} cause d'amputation non-traumatique des MI

Pronostic

- Cardiovasculaires
 - ↑ 2-4 X mortalité CV et AVC
 - 80% des mortalités sont CV
- Néphropathie diabétique
 - 1^{ère} cause d'IRCT
- Rétinopathie diabétique
 - 1^{ère} cause de cécité chez la population active
- Neuropathie diabétique
 - 1^{ère} cause d'amputation non-traumatique des MI

40-50% des diabétiques auront une ND.
La ND est responsable de 40-50% des cas
d'IRCT.

Pronostic

Macrovasculaire

	RAC < 10	RAC 10 à 29	RAC 30 à 299	RAC ≥ 300
DFGe > 105	1,1	1,5	2,2	5,0
DFGe 90 à 105	1,0	1,4	1,5	3,1
DFGe 75 à 90	1,0	1,3	1,7	2,3
DFGe 60 à 75	1,0	1,4	1,8	2,7
DFGe 45 à 60	1,3	1,7	2,2	3,6
DFGe 30 à 45	1,9	2,3	3,3	4,9
DFGe 15 à 30	5,3	3,6	4,7	6,6

Mortalité toute cause

	RAC < 10	RAC 10 à 29	RAC 30 à 299	RAC ≥ 300
DFGe > 105	0,9	1,3	2,3	2,1
DFGe 90 à 105	1,0	1,5	1,7	3,7
DFGe 75 à 90	1,0	1,3	1,6	3,7
DFGe 60 à 75	1,1	1,4	2,0	4,1
DFGe 45 à 60	1,5	2,2	2,8	4,3
DFGe 30 à 45	2,2	2,7	3,4	5,2
DFGe 15 à 30	14	7,9	4,8	8,1

Mortalité CV

Pronostic

Microvasculaire

	RAC < 10	RAC 10 à 29	RAC 30 à 299	RAC ≥ 300
DFGe > 105	1,0	1,0	0,4	3,0
DFGe 90 à 105	1,0	1,0	0,9	3,3
DFGe 75 à 90	1,0	1,0	1,9	5,0
DFGe 60 à 75	1,0	1,0	3,2	8,1
DFGe 45 à 60	3,1	4,0	9,4	57
DFGe 30 à 45	3,0	19	15	22
DFGe 15 à 30	4,0	12	21	7,7

Progression vers albuminurie sévère

	RAC < 10	RAC 10 à 29	RAC 30 à 299	RAC ≥ 300
DFGe > 105	1,0	1,0	7,8	18
DFGe 90 à 105	1,0	1,0	11	20
DFGe 75 à 90	1,0	1,0	3,8	48
DFGe 60 à 75	1,0	1,0	7,4	67
DFGe 45 à 60	5,2	22	40	147
DFGe 30 à 45	56	74	294	763
DFGe 15 à 30	433	1044	1056	2286

Progression vers IRCT

Pronostic

Microvasculaire

- F68 ans
- DM2
- IRC (DFGe 39 mL/min)
- ND avec RACU 28 g/mol

Pronostic

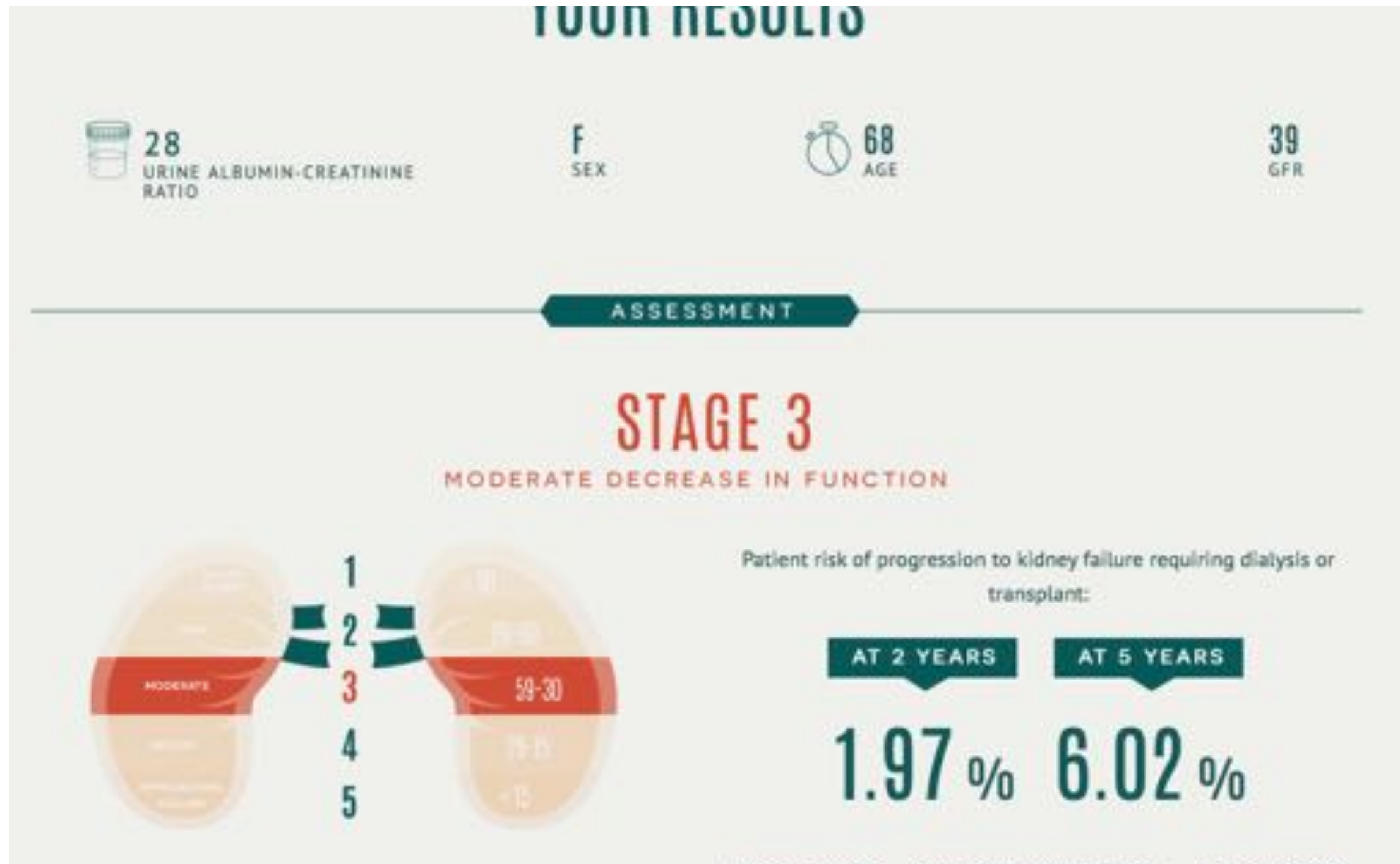
KIDNEY FAILURE
RISK CALCULATION

If you don't have the information required below talk to your doctor.

Age (Yrs)	Sex	Region
	Select ▾	Select ▾
GFR (ML/Min/1.73M2)	Urine Albumin: Creatinine Ratio	Units
		Select ▾

CALCULATE

Pronostic



Traitement

- Saines habitudes
- Maîtrise glycémique
- Maîtrise tensionnelle
- Néphroprotection avec IECA / ARA

Traitement

Saines habitudes

Traitement

Saines habitudes

- Tabagisme



- Activité physique



- Alimentation



- Sodium

- Jusqu'à 42% baisse d'albuminurie



Traitement

Saines habitudes



BONNE NOUVELLE!

Diminuer le sel (sodium) peut contribuer à prévenir ou à maîtriser l'hypertension artérielle. Autrement dit, la question du sodium nous concerne tous, hypertendus ou non!

Diminuer de moitié la consommation actuelle de sel permettrait à un adulte sur trois de prévenir une hausse de sa pression artérielle. Peu banal, considérant que 9 Canadiens sur 10, âgées de 55 à 65 ans et qui ne sont pas hypertendues, le deviendront si elles vivent jusqu'à 85 ans.

Pourquoi est-il si important de maîtriser la pression artérielle ?

Une élévation chronique de la pression artérielle est responsable de plusieurs autres problèmes de santé majeurs : plus de 50% des cas d'AVC (accident vasculaire cérébral) et d'insuffisance cardiaque, ainsi que 25% des événements coronariens (infarctus, angine) et des maladies du rein. L'HTA représente le **premier facteur de risque de décès** dans le monde.

Je n'ajoute pas de sel à mes aliments, alors pourquoi m'en préoccuper ?

Parce que la grande majorité du sel (sodium) est cachée dans les aliments que nous consommons! Les Canadiens consomment en moyenne plus de **3 000 mg de sodium** par jour, soit **deux fois plus** que l'apport souhaitable recommandé et ce, sans compter le sel ajouté à la table ou durant la cuisson. La surconsommation de sel commence tôt dans la vie : les bambins et les jeunes enfants consomment déjà le double de l'apport en sodium souhaité pour leur groupe d'âge respectif.

Alors d'où provient toute cette quantité de sel ?

Près de 80 % du sodium consommé provient principalement des aliments transformés et des mets de restauration comme les pizzas, sandwiches, sous-marins, hamburgers, hotdogs, les soupes du commerce et les pâtes alimentaires en sachet. Le sel ajouté à la cuisson ou à la table compte pour 11 % et le sel naturellement présent dans les aliments pour environ 10 % de nos apports.

Coup d'œil sur la teneur en sodium de quelques aliments fréquemment consommés

	mg	Sachets de sel*
Soupe aux légumes du commerce, 250 ml	750	3
Soupe aux légumes maison, 250 ml	390	1 ½
Riz assaisonné, sachet / conserve, cuit, 250 ml	1 210	5
Riz cuit sans sel, 250 ml	0	0
Jambon maigre, 100 g	1 200	5
Filet de porc cuit, 100 g	65	¼
Jus de légumes original, 250 ml	420	2
Jus de légumes, faible teneur en sodium, 355 ml	140	½

*1 sachet de sel = 240 mg de sodium

Apports en sodium recommandés par jour

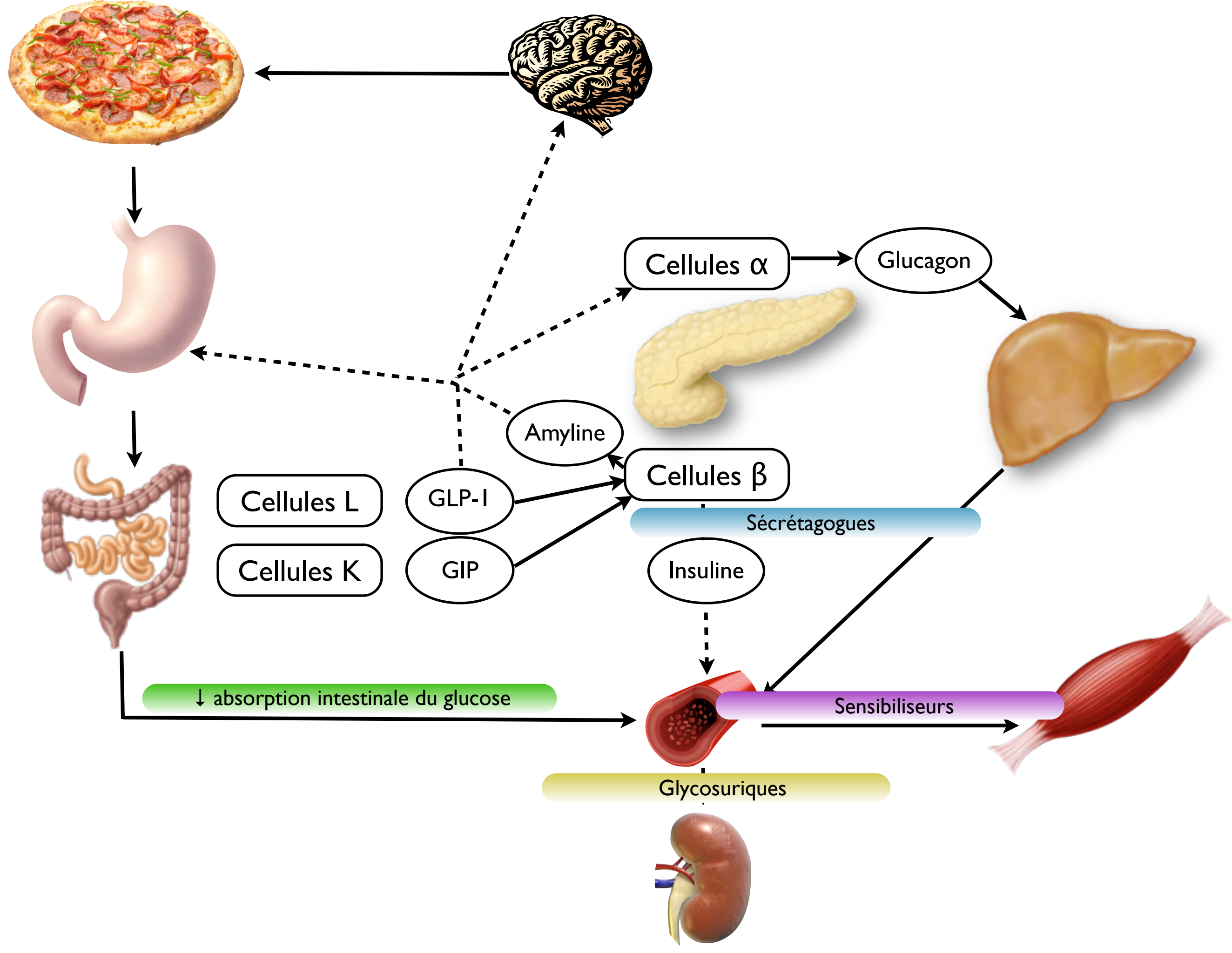
Il est préférable de réduire la consommation de sodium à **moins de 2 000 mg par jour** (un peu moins de 1 c. à thé), incluant le sel contenu dans les aliments préparés.

Chez les plus grands consommateurs de sodium, une réduction de 1 000 mg par jour peut tout de même améliorer la pression artérielle, même si les apports recommandés ne sont pas atteints.

*2 000 mg de sodium = 8 sachets de sel

Traitement

Maîtrise glycémique





Les HGO

Sécrétagogues

↓ absorption intestinale du glucose

Acarbose (Glucobay)

Glyburide (Diabeta)
Glimepiride (Amaryl)
Gliclazide (Diamicron)

Repaglinide (GlucoNorm)
Nateglinide (Starlix)

Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)
Dulaglutide (Trulicity)
Lixisénatide (Adlyxin)
Semaglutide (Ozempic)
Semaglutide po (Rybelsus)

Sitagliptin (Januvia)
Saxagliptin (Onglyza)
Linagliptin (Trajenta)
Alogliptine (Nesina)

Sensibiliseurs

Metformin (Glucophage)

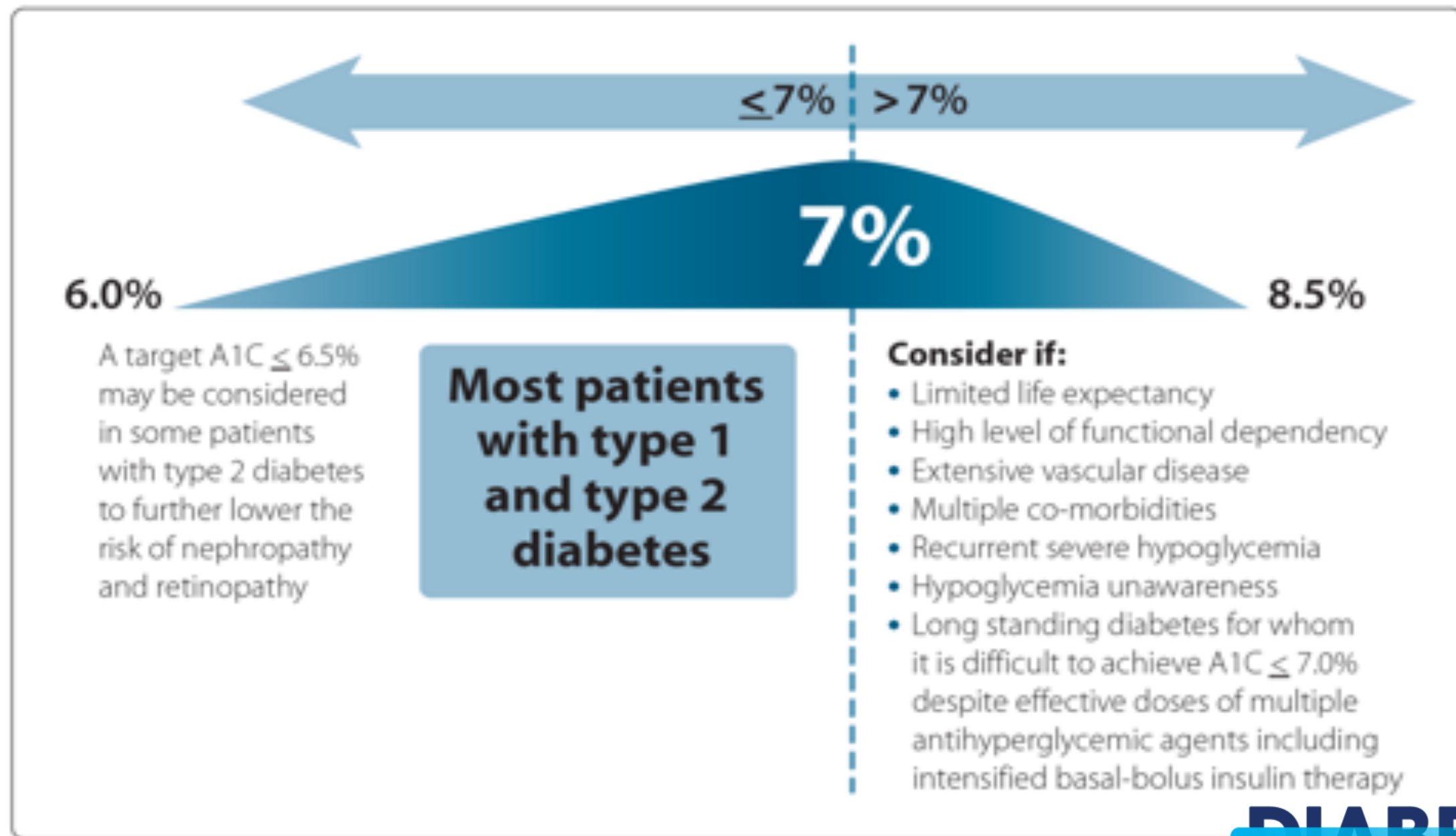
Rosiglitazone (Avandia)
Pioglitazone (Actos)

Glycosuriques

Dapagliflozin
Canagliflozin
Empagliflozin

Traitement

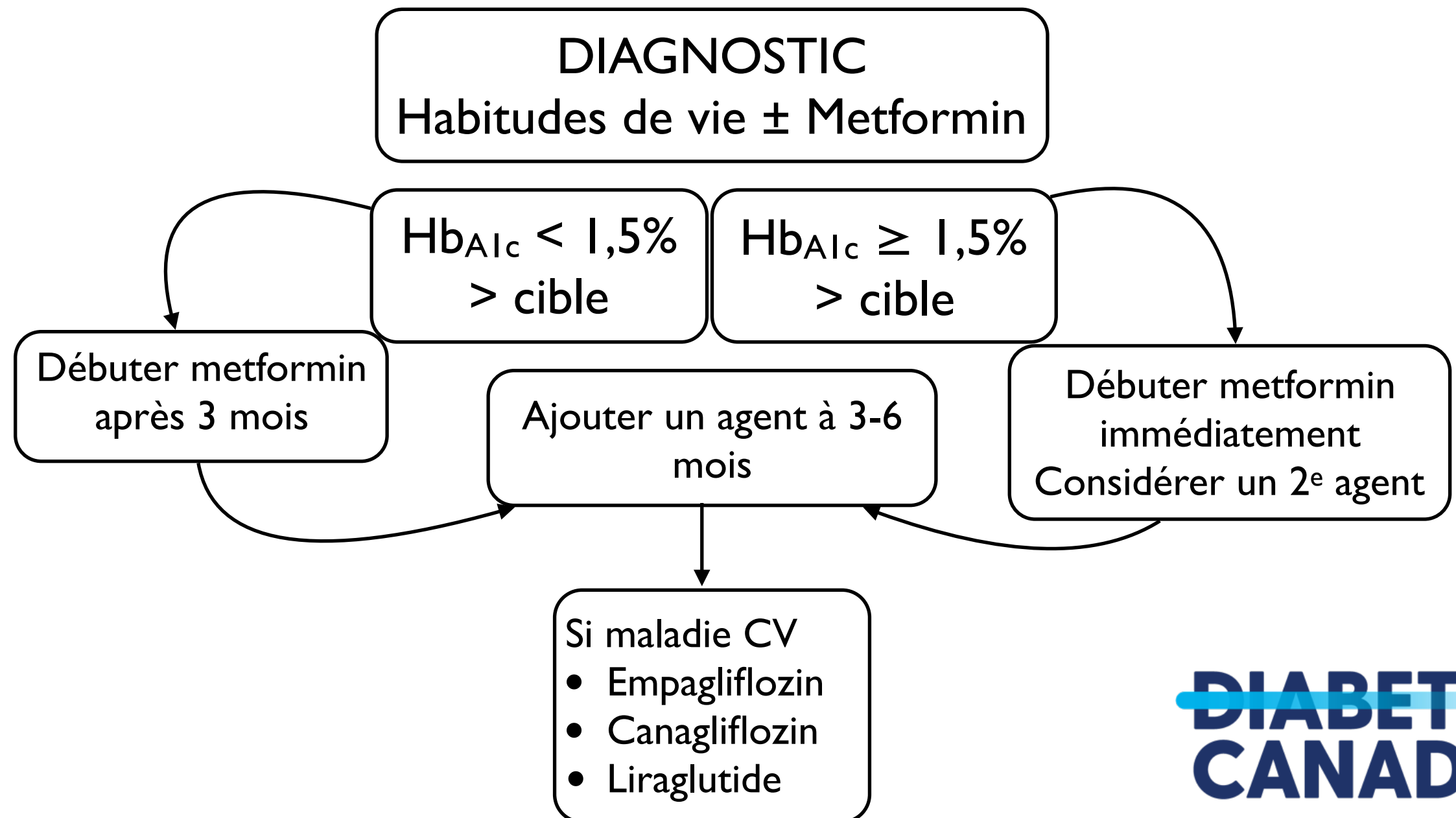
Maîtrise glycémique



Traitement

Maîtrise glycémique

- Lignes directrices



Traitement

Maîtrise glycémique

- Georgette

- F78 ans
- DM2 x 12 ans
- Infarctus non-Q il y a 6 ans
- Autonomie: dépendante
 - Aide ménagère à domicile
 - Sort avec une marchette, accompagnée
- HbA1c 8,5%
- IRC: DFGe 38 mL/min/1,73m²

Metformin 500 mg bid
Gliclazide 80 mg bid

Traitement

Maîtrise glycémique

Clinical Decision Support Tools

SCREENING FOR
GDM

PHYSICAL ACTIVITY
DECISION TOOL

SCREENING FOR AND
DIAGNOSING DIABETES

SELF-MONITORING
BLOOD GLUCOSE

REDUCING
VASCULAR RISK

PHARMACOTHERAPY
FOR TYPE 2 DIABETES

INDIVIDUALIZING YOUR
PATIENT'S A1C TARGET

INSULIN
ORDER SETS

INDIVIDUALIZING YOUR
PATIENT'S A1C TARGET

Traitement

Maîtrise glycémique



CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

The Canadian Diabetes Association has become Diabetes Canada*

[+ Become a Member](#) [Order Resources](#)
[Home](#) [About](#) [Contact](#) [DONATE](#)

Guidelines

- 2018 Full Guidelines
- Appendices
- Quick Reference Guide
- Slides
- Videos
- Get the App

Key Messages

- Reduce Complications
- Keep People Safe
- Self-management

For Health-Care Providers

- Tools & Resources
- Webinars
- Case Studies

For People with Diabetes

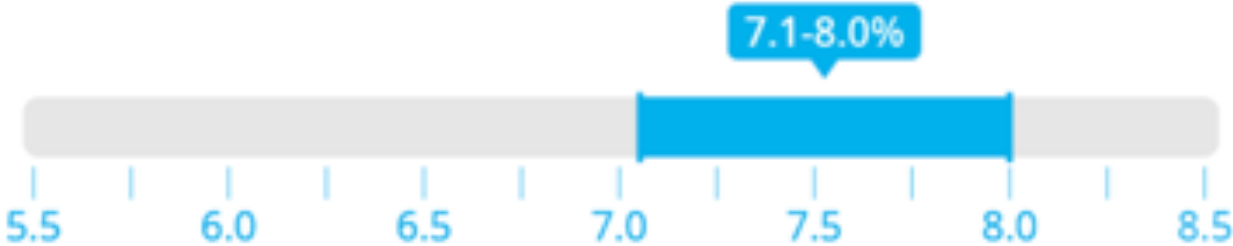
- Financial Support and Services

Individualizing your Patient's A1C Target

For Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes

Patient specific A1C target recommendation [Reset](#)

[Print](#)



7.1-8.0%

A1C target recommendation based on the following:

- Patient is **≥18 years**
- Patient has **type 2** diabetes
- Patient is **functionally dependent**
- Patient is taking **insulin or SU (or meglitinide)**
- Patient has **no history of recurrent severe hypoglycemia**

[▶ Edit my answers](#)

[See factors that can affect A1C.](#)

guidelines.diabetes.ca

DIABETES
CANADA

PHARMACO FOR TYPE 2

Guidelines

- 2018 Full Guidelines
- Appendices
- Quick Reference Guide
- Slides
- Videos
- Get the App

Key Messages

- Reduce Complications
- Keep People Safe
- Self-management

For Health-Care Providers

- Tools & Resources
- Webinars
- Case Studies

For People with Diabetes

- Financial Support and Services
- Tools & Resources
- Videos

Other Languages

- Ressources françaises
- 中文資源

Links

- Terms of Use
- Citations
- Site Map
- orders.diabetes.ca
- diabetes.ca
- diabetes365.ca

Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes



Individualize by Agent and Patient Characteristics

▼ STEP 1: Initial Pharmacotherapy and Patient Characteristics



Is this patient newly diagnosed with type 2 diabetes?

- ☐ Yes ☒ No

Are glycemic targets now being met?

- ☐ Yes ☒ No

Does this patient have clinical cardiovascular disease?

- ☒ Yes ☐ No

What medications is this patient currently taking?

- | | |
|---|---|
| ☐ Acarbose | ☐ Meglitinide |
| ☐ DPP4-i | ☒ Metformin |
| ☐ GLP1RA | ☒ SU |
| ☐ Insulin - basal | ☐ SGLT2i |
| ☐ Insulin - mealtime | ☐ TZD |

Submit

What is the patient's eGFR?

38 mL/min/1.73m²

Submit

Recommendation:

Start antihyperglycemic agent with demonstrated CV benefit
(empagliflozin, liraglutide, canagliflozin)

For empagliflozin and canagliflozin more intensive monitoring of renal
function is recommended if eGFR is less than 45.

Traitement

Maîtrise glycémique

	HbA _{1c}	Issues
UKPDS	7,9 vs 7,0	↓ rétinopathie 17 - 21 % ↓ néphropathie 24 - 33 % ↓ macrovasculaire 16 % (NS)
Kumamoto	9,4 vs 7,1	↓ rétinopathie 63 % ↓ néphropathie 54 % ↓ neuropathie 60 % ↓ macrovasculaire 41 % (NS)
ADVANCE	7,3 vs 6,5	↓ microvasculaire 14% ↓ néphropathie 21%
VADT	8,4 vs 6,9	↓ progression albuminurie
ACCORD	7,5 vs 6,4	↓ apparition albuminurie ↓ progression rétinopathie ↓ progression neuropathie

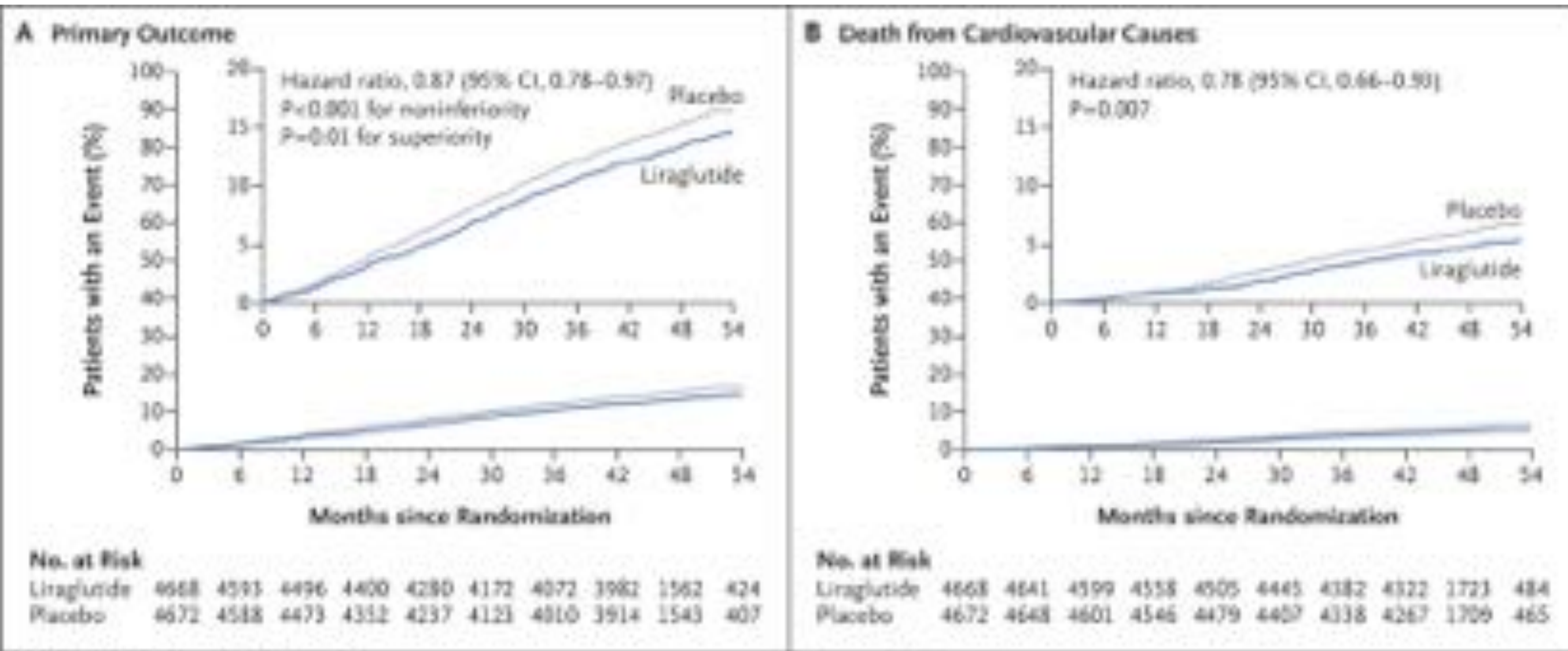
Traitement

Maîtrise glycémique

- Agonistes GLP-1
 - ↓ progression vers albuminurie sévère
 - ↓ événements cardiovasculaires (liraglutide)¹
 - Sans impact sur préservation du DFGe

Traitement

Maîtrise glycémique



Traitement

Maîtrise glycémique

- Agonistes GLP-1
 - ↓ progression vers albuminurie sévère
 - ↓ événements cardiovasculaires (liraglutide)¹
 - Sans impact sur préservation du DFGe
- Inhibiteurs DPP-4
 - ↓ albuminurie
 - Sans impact sur préservation du DFGe²
 - Sans impact sur événements cardiovasculaires³

1 - Étude LEADER. Marso. NEJM. 2016.

2 - Scheen & Delanaye. Diabetes & Metabolism. 2016.

3 - Étude CARMELINA. Rosenstock et al. JAMA. 2018.

Traitement

Maîtrise tensionnelle

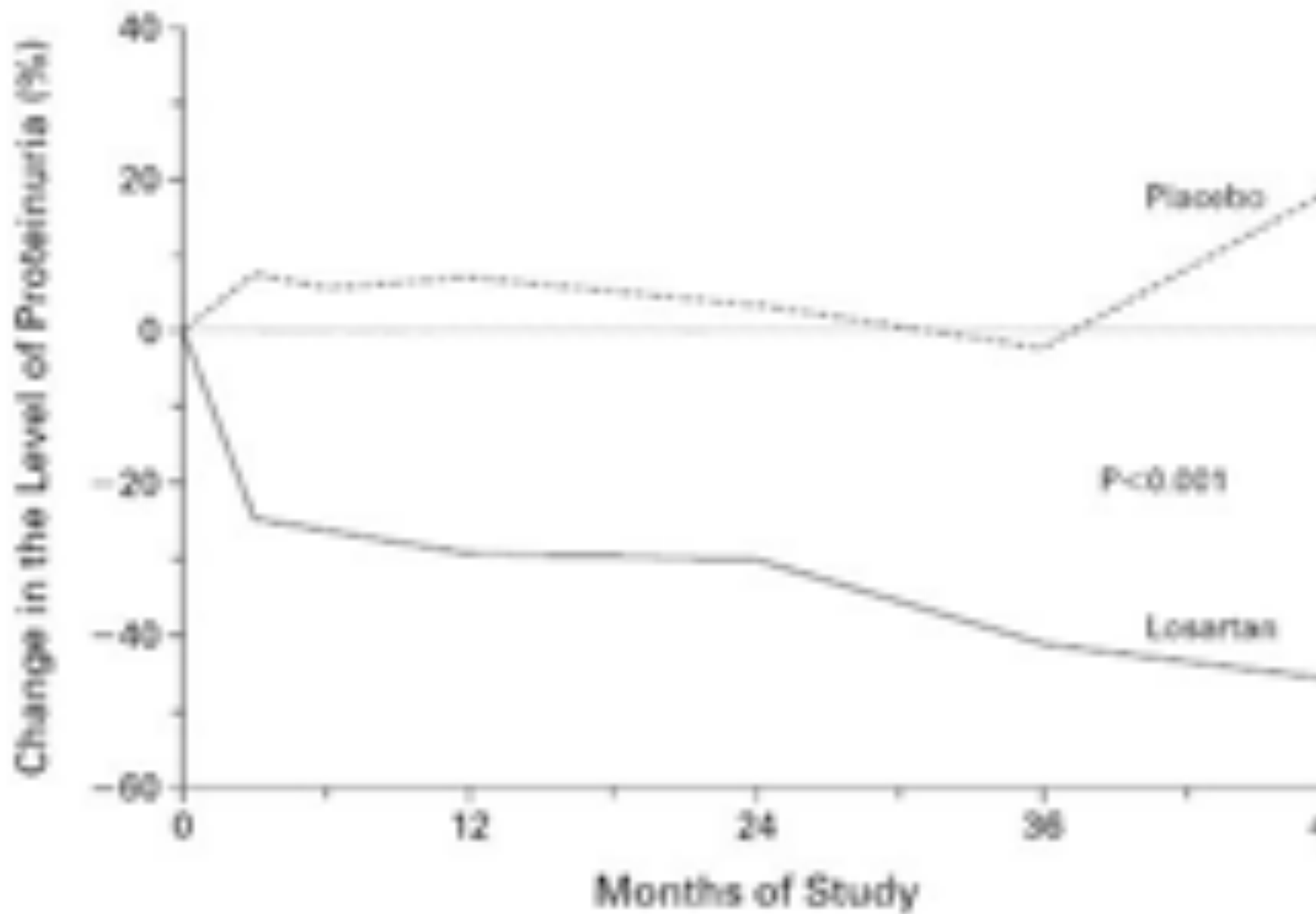
Traitement

Maîtrise tensionnelle

- Systolique < 130 mm Hg
- Diastolique < 80 mm Hg

Traitement

Protéinurie



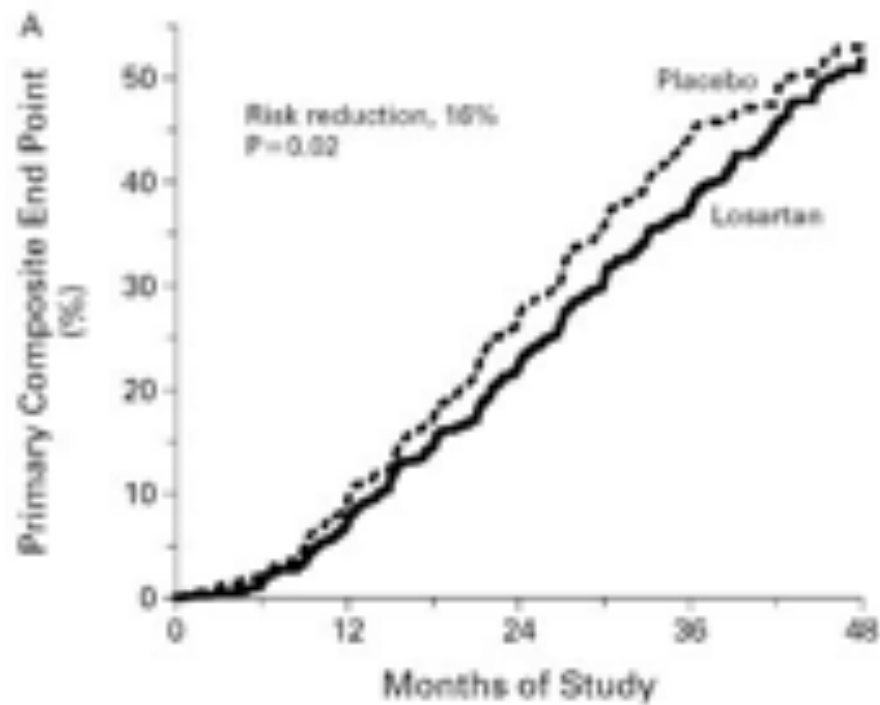
At Risk

Placebo	762	632	529	390	1
Losartan	761	661	558	438	1

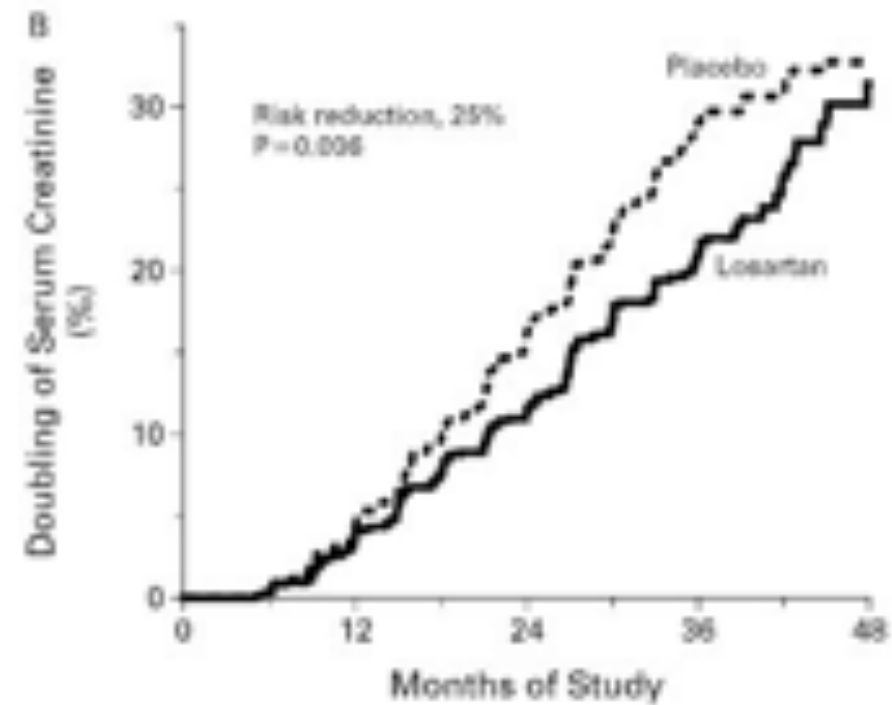
Étude RENAAL: Brenner et al. NEJM. 2001.

Parving et al. NEJM. 2001.

Étude IDNT: Lewis. NEJM. 2001.

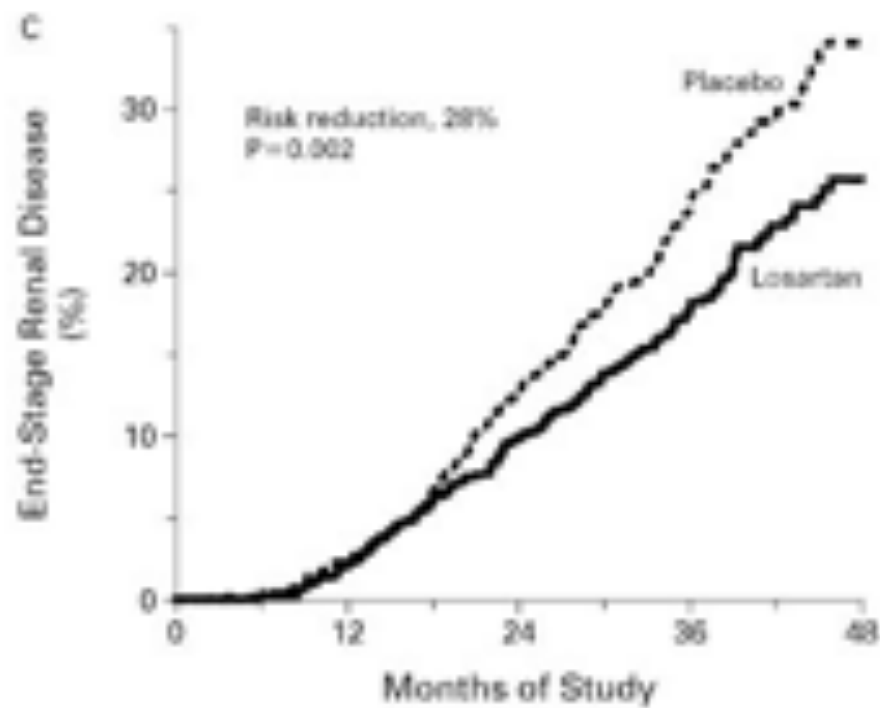


No. at Risk					
Placebo	762	689	554	295	36
Losartan	751	692	583	329	52

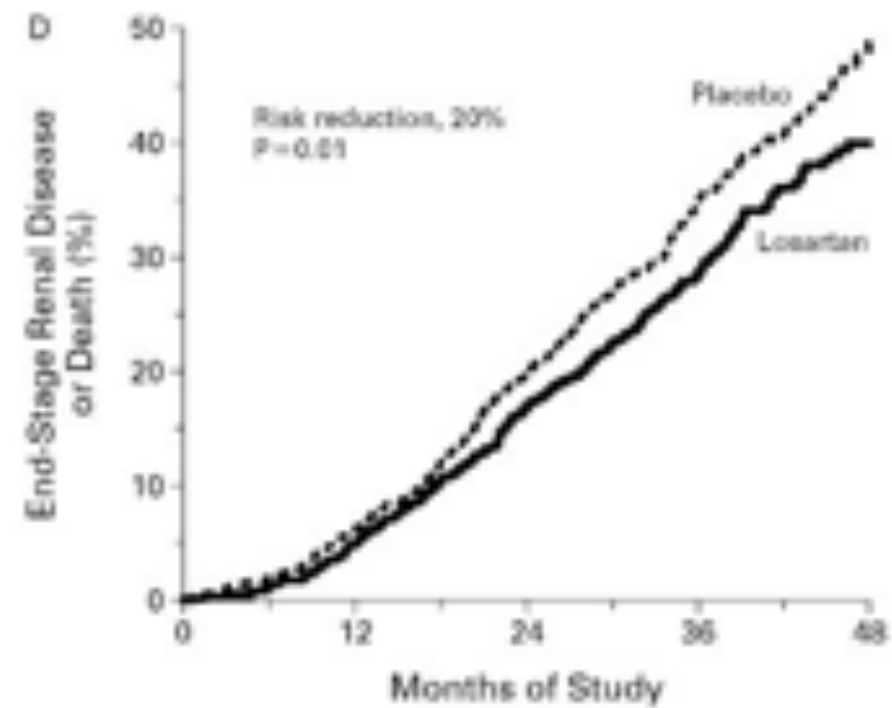


	762	689	554	295	36
	751	692	583	329	52

↓ RR 16%

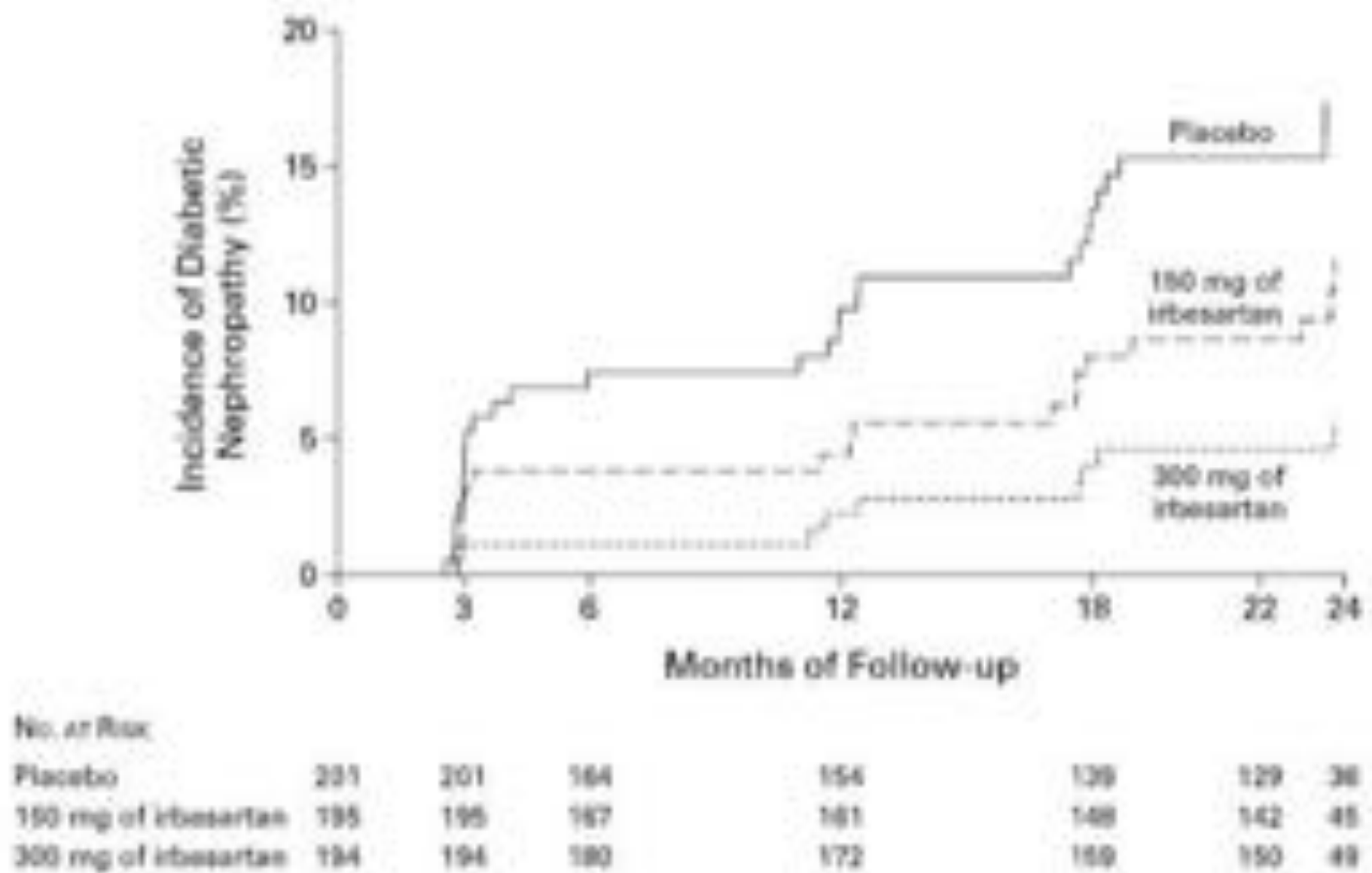


No. at Risk					
Placebo	762	715	610	347	42
Losartan	751	714	625	375	69



	762	715	610	347	42
	751	714	625	375	69

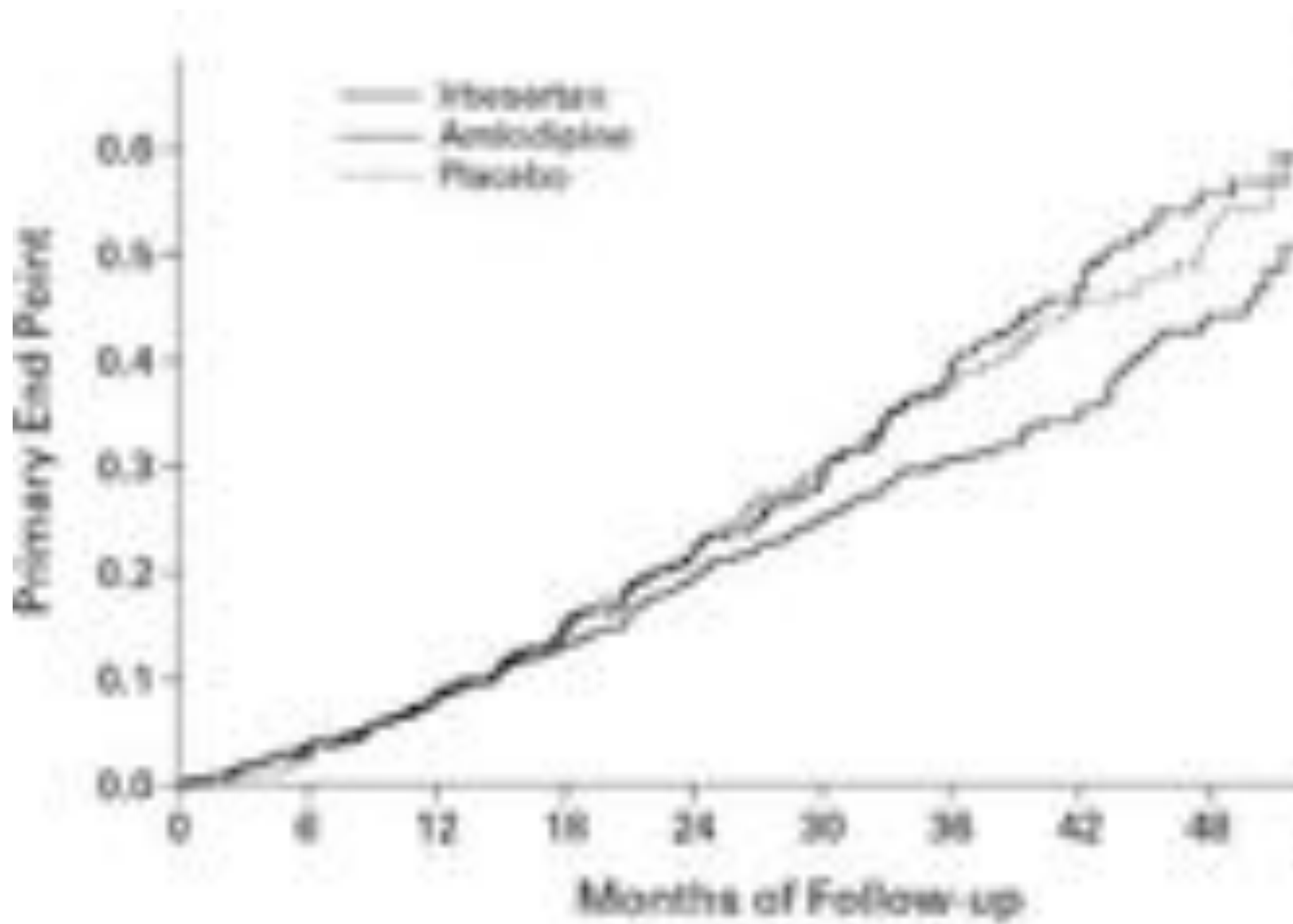
Traitement



Étude RENAAL: Brenner et al. NEJM. 2001.

Parving et al. NEJM. 2001.

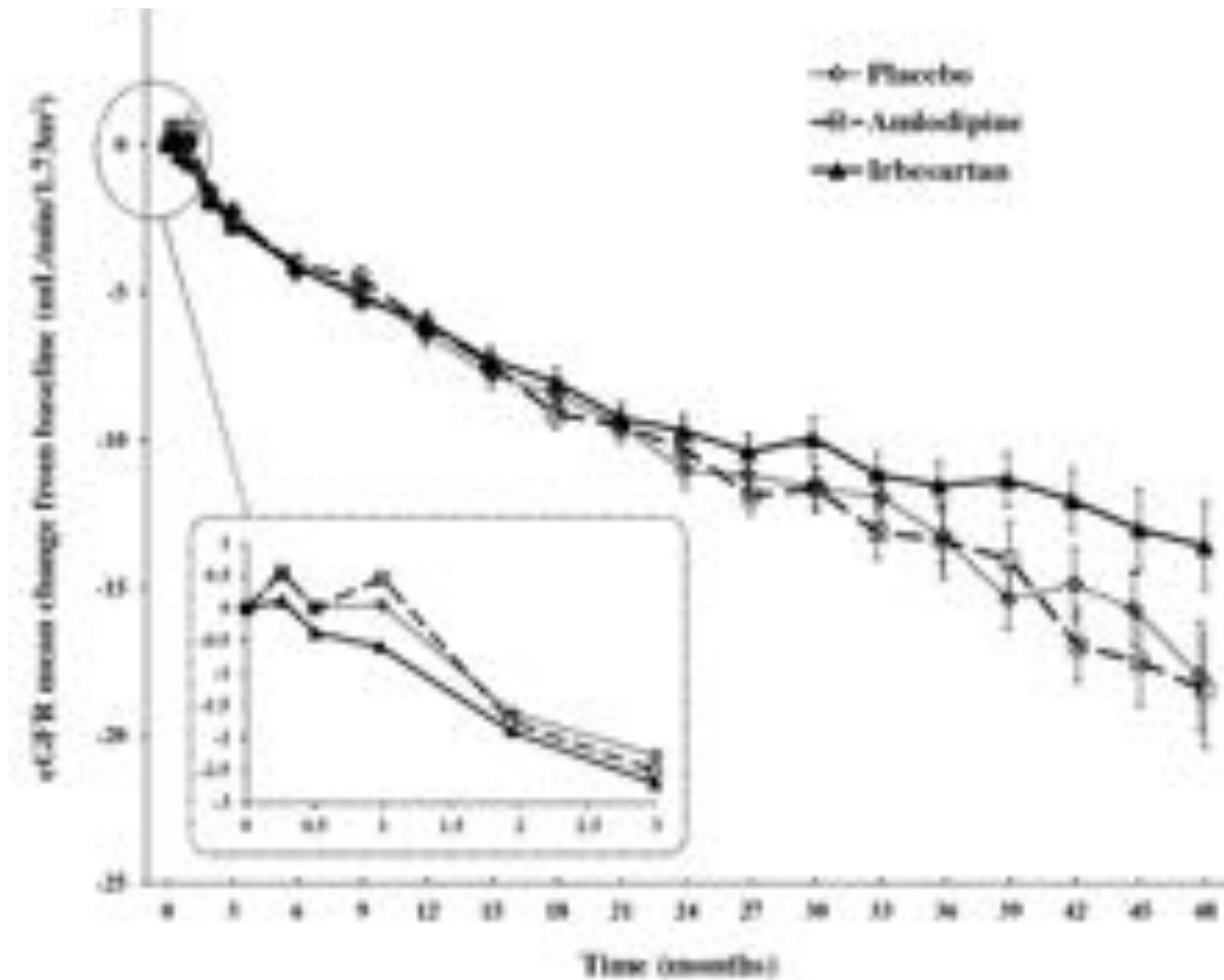
Étude IDNT: Lewis. NEJM. 2001.



↓ RR 20%

Time	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Intensive	879	858	838	806	800	784	716	646	66
Amlodipine	860	842	808	874	886	887	883	826	46
Placebo	868	861	812	871	890	880	890	823	53

Étude RENAAL: Brenner et al. NEJM. 2001.
 Parving et al. NEJM. 2001.
 Étude IDNT: Lewis. NEJM. 2001.



Number of observations:

Placebo	567	511	519	500	488	465	440	421	394	379	389	337	302	154	131	105	75
Amlodipine	564	518	502	479	471	466	446	418	390	325	283	234	207	176	142	112	74

Étude RENAAL: Brenner et al. NEJM. 2001.

Parving et al. NEJM. 2001.

Étude IDNT: Lewis. NEJM. 2001.

Traitement

Protéinurie

- **Recommandation:**
 - Les adultes souffrant de diabète et d'une néphropathie chronique qui présentent une hypertension ou une albuminurie doivent être traités avec un **inhibiteur de l'ECA** ou un **ARA** pour freiner l'évolution de la néphropathie chronique
 - [grade A, niveau 1A, pour l'emploi d'un inhibiteur de l'ECA en présence de diabète de type 1 ou de type 2 et pour l'emploi d'un ARA en présence de diabète de type 2; grade D, consensus, pour l'emploi d'un ARA en présence de diabète de type 1].

Traitement

Protéinurie

- Études négatives depuis :

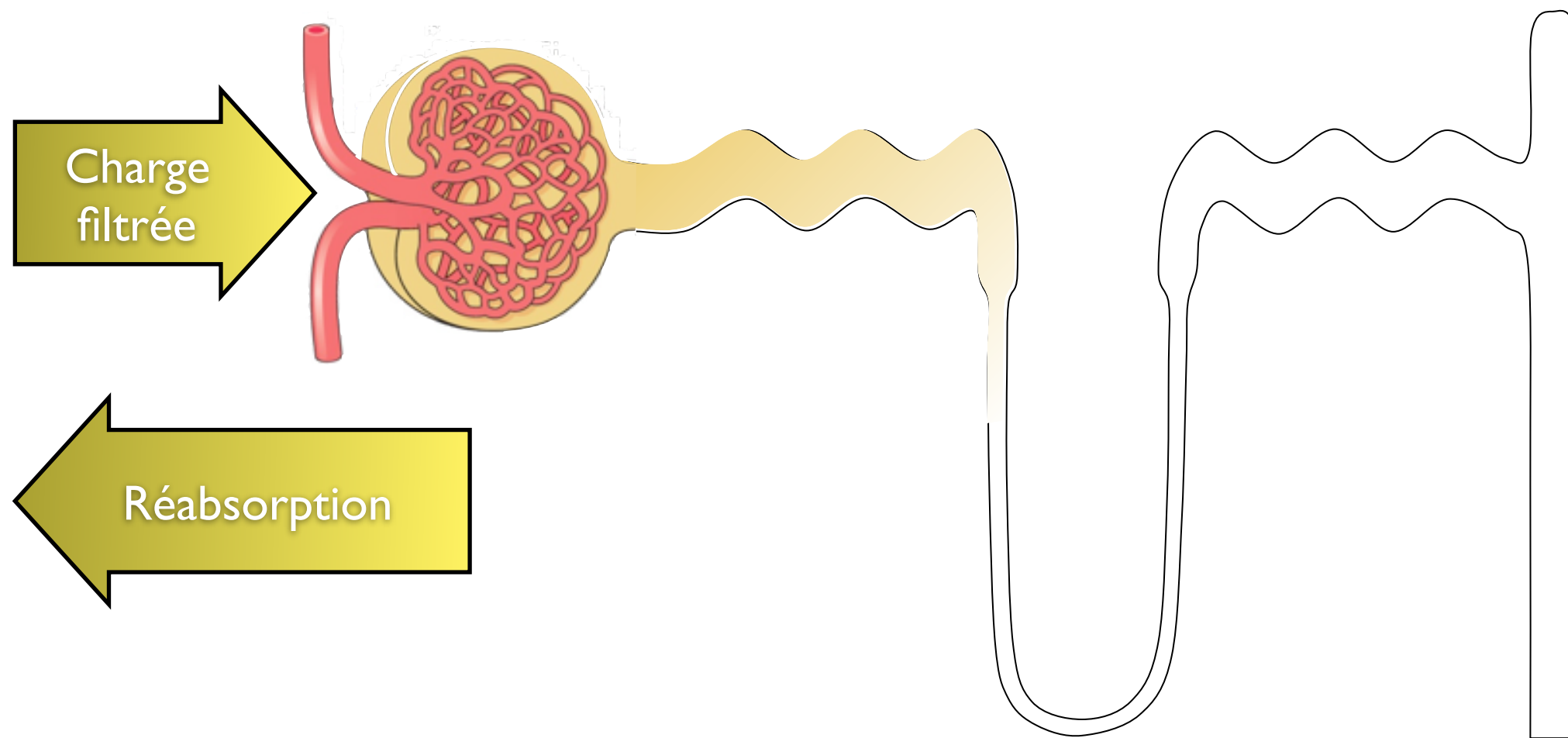
Aliskirène + IECA/ARA	ALTITUDE
	AVOID
Combinaison IECA/ARA	ONTARGET
	VA NEPHRON-D
Bardoxolone	BEAM
	BEACON

Traitement

iSGLT2

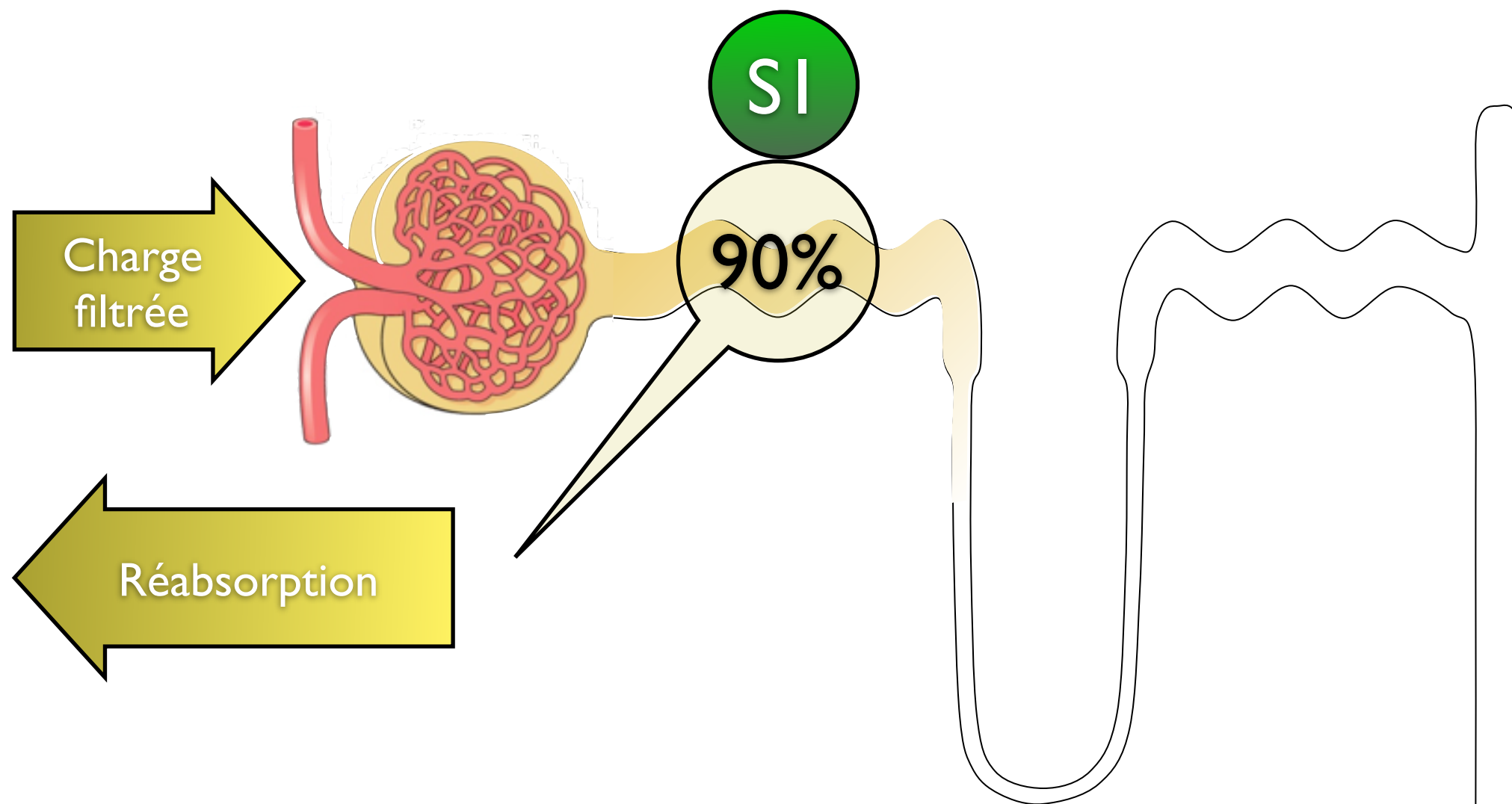
Traitement

iSGLT2



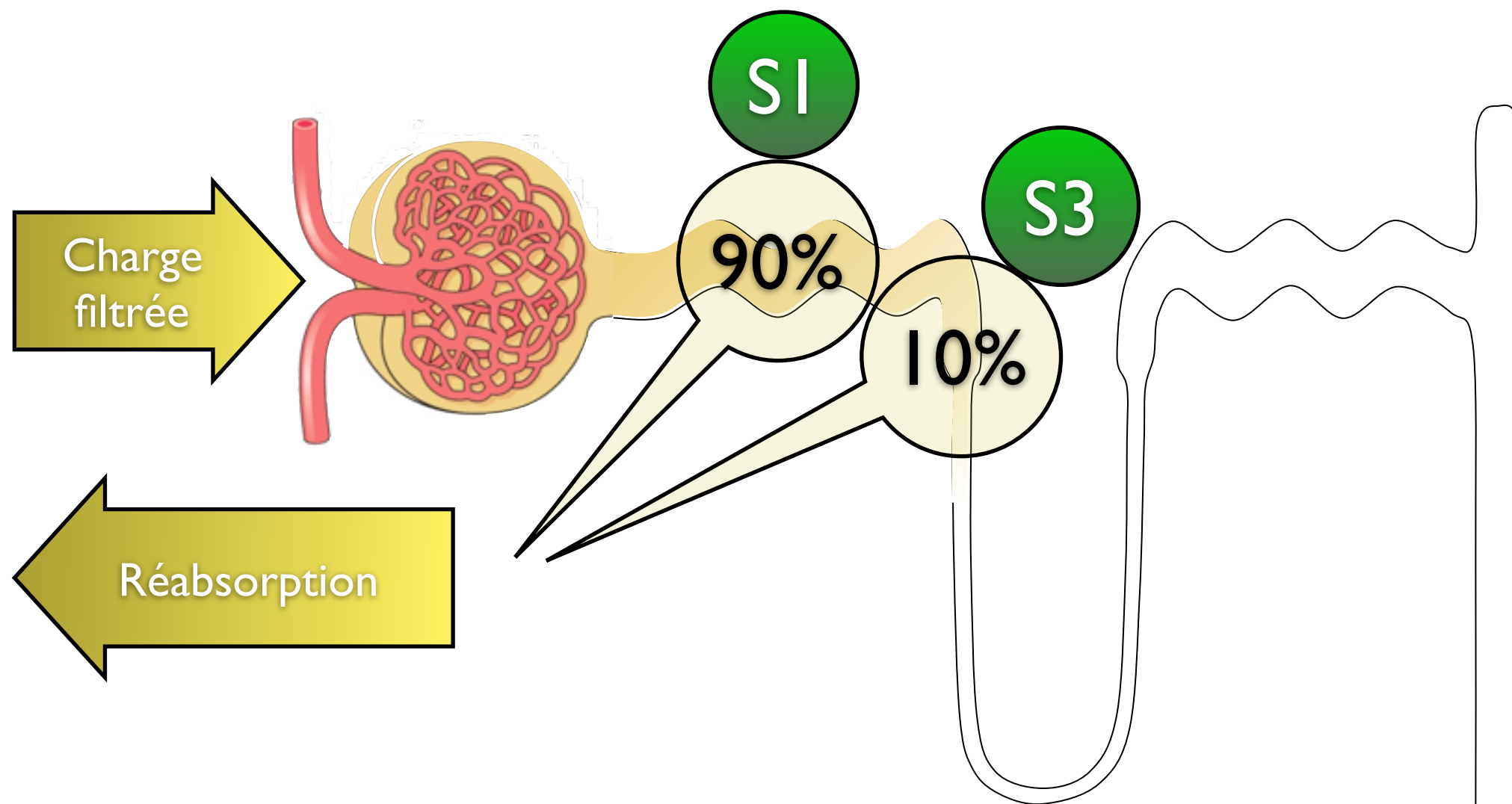
Traitement

iSGLT2



Traitement

iSGLT2



Traitement

iSGLT2



Traitement

iSGLT2

- Co-transport passif avec Na^+

S3

- SGLT1 (S3 + intestin grêle): haute affinité
faible capacité, réabsorption 2:1 (10% de la
réabsorption au TP)

S1

- SGLT2 (S1) : faible affinité haute capacité
(90% de la réabsorption au TP)

- Phlorizin

Traitement

iSGLT2

- Co-transport passif avec Na^+

S3

● SGLT1 (S3 + intestin grêle): ha

sorption 2

)

affinité ha

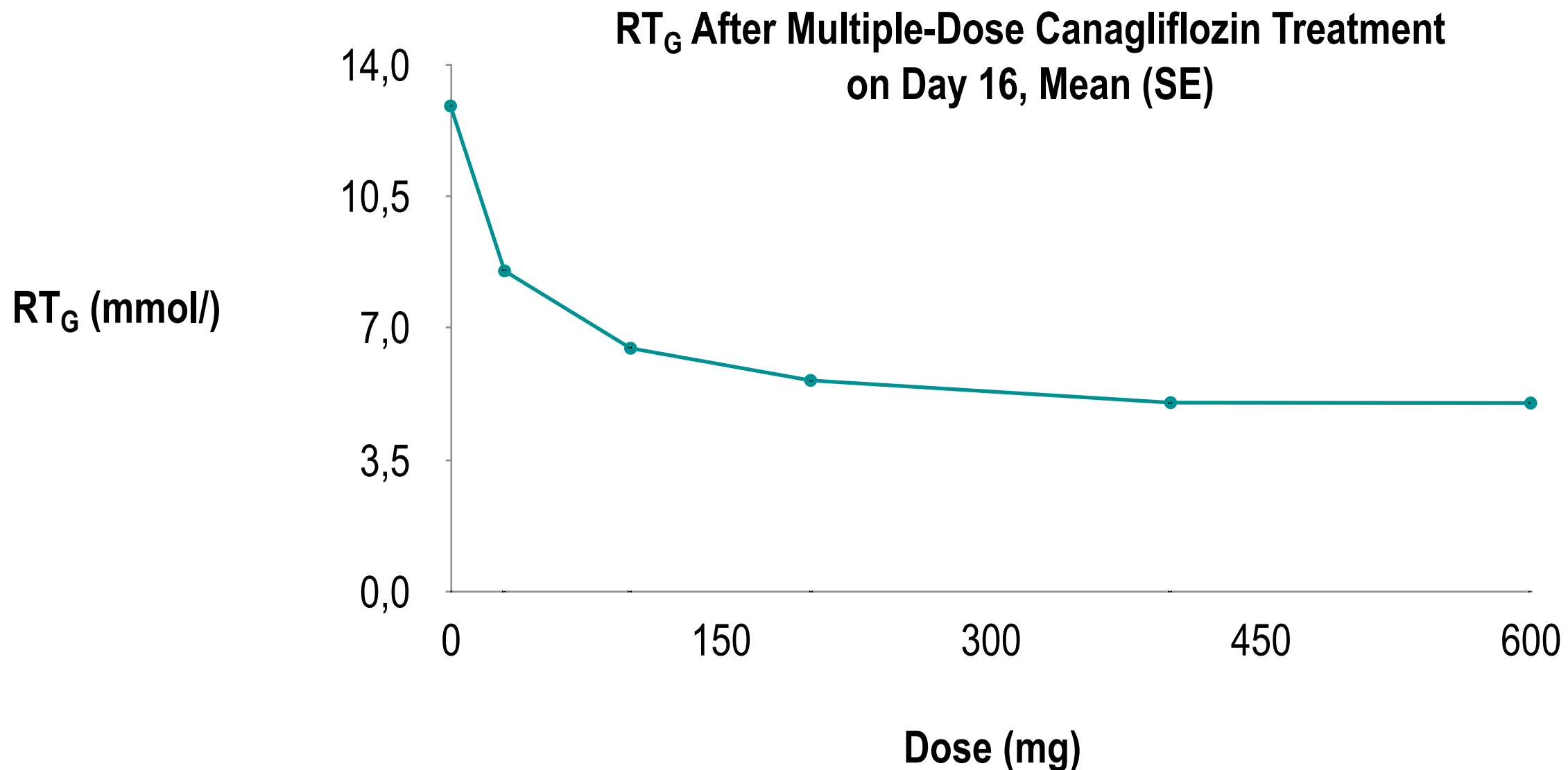
ption au T



Traitement

iSGLT2

- Les inhibiteurs du SGLT2 abaissent le RT_G



Traitement

iSGLT2

- Avantages potentiels du mécanisme:
 - ◎ Excrétion urinaire de calories
 - Pas d'effets secondaires GI (SGLT2 est exclusif aux reins)
 - Potentiel de perte de poids
 - ◎ Faible risque d'hypoglycémie
 - ◎ Possibilité d'abaisser la TA

Traitement

iSGLT2

Effets directs

- ↓ HbA1c 0,5 - 1,0 %
- ↓ insuline nécessaire
- ↑ sensibilité à l'insuline
- ↓ poids 2 - 3 kg
- ↓ TA ~ 5 mm Hg
- ↓ acide urique

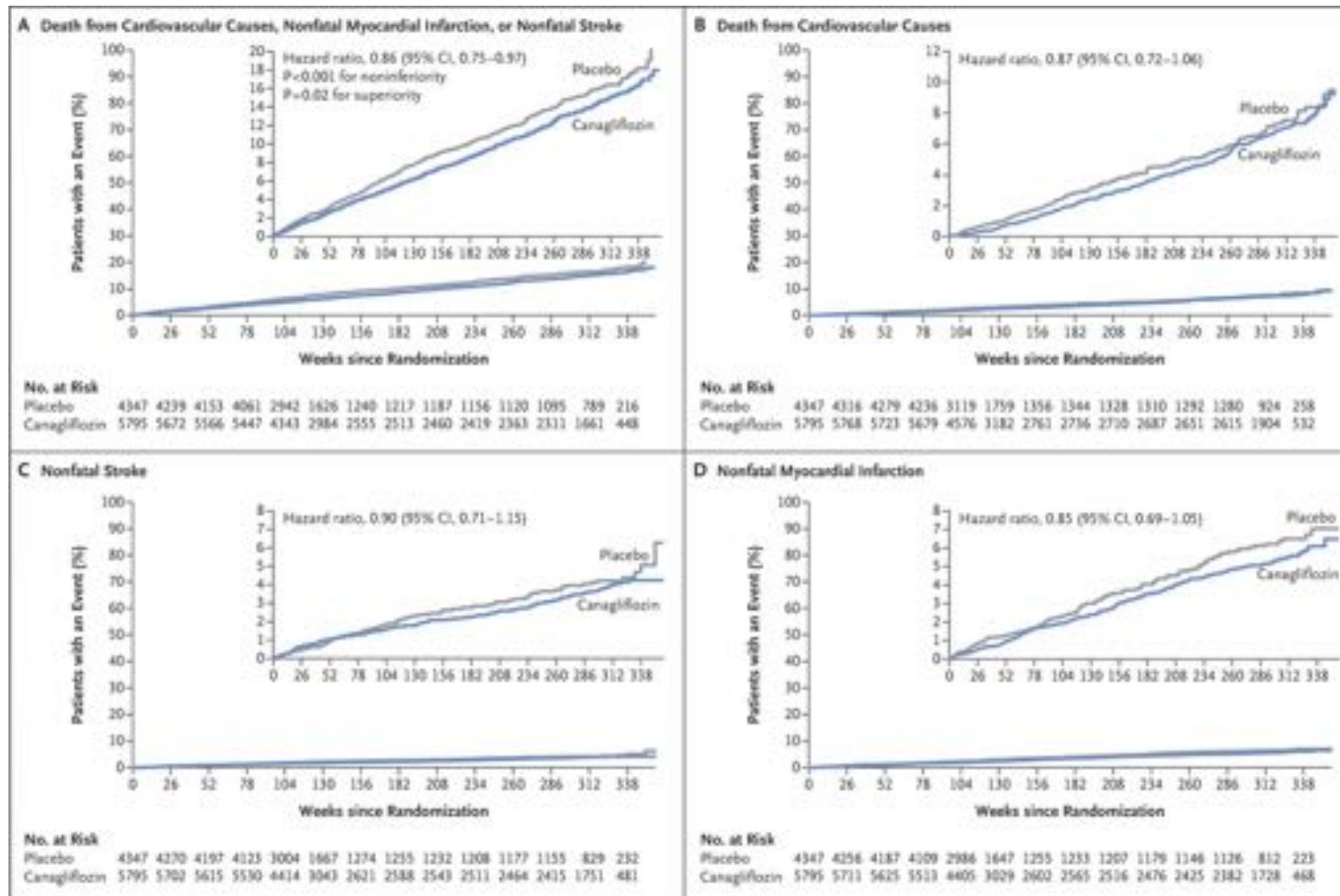
Effets indirects

- Prévention de l'hyperfiltration
- Système rénine-angiotensine (?)
- Prévention de l'hypertrophie des tubules rénaux
- Diminution de la toxicité du glucose sur les tubules rénaux
- Diminution de la néphrolithiase (?)

Traitement

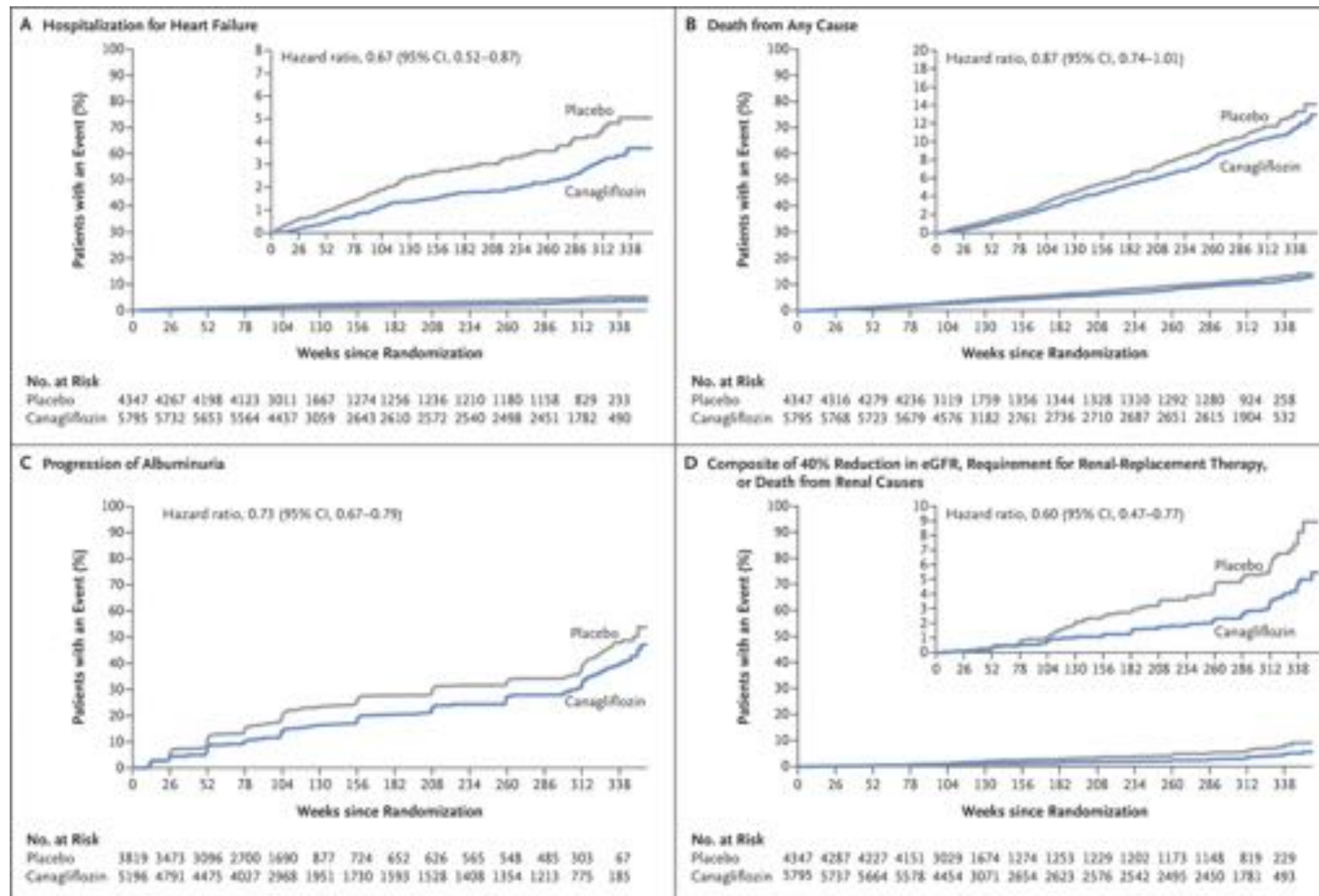
iSGLT2

Canagliflozin vs placebo
10 000 patients
3,5 ans



Traitement iSGLT2

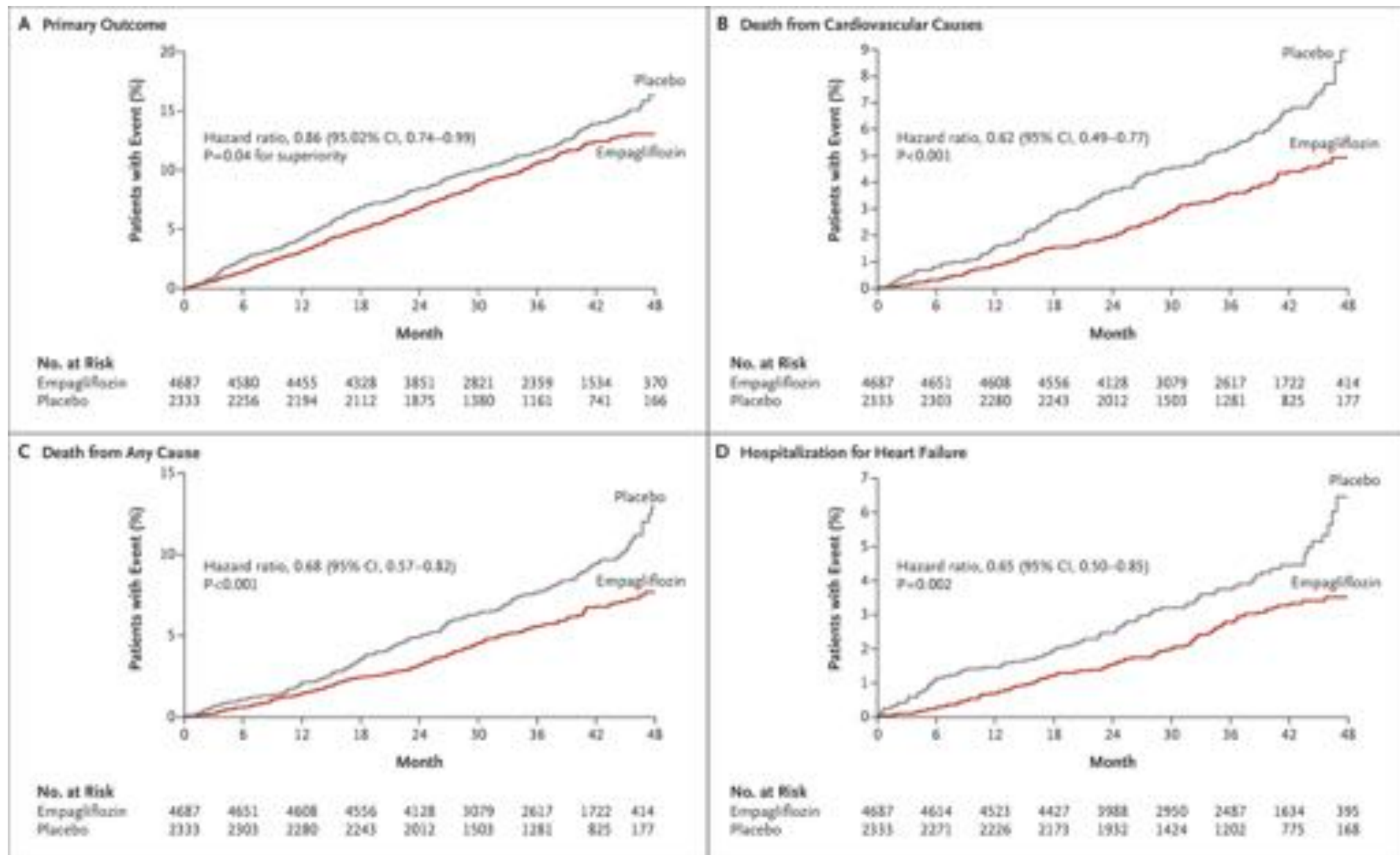
Canagliflozin vs placebo
10 000 patients
3,5 ans



Traitement

iSGLT2

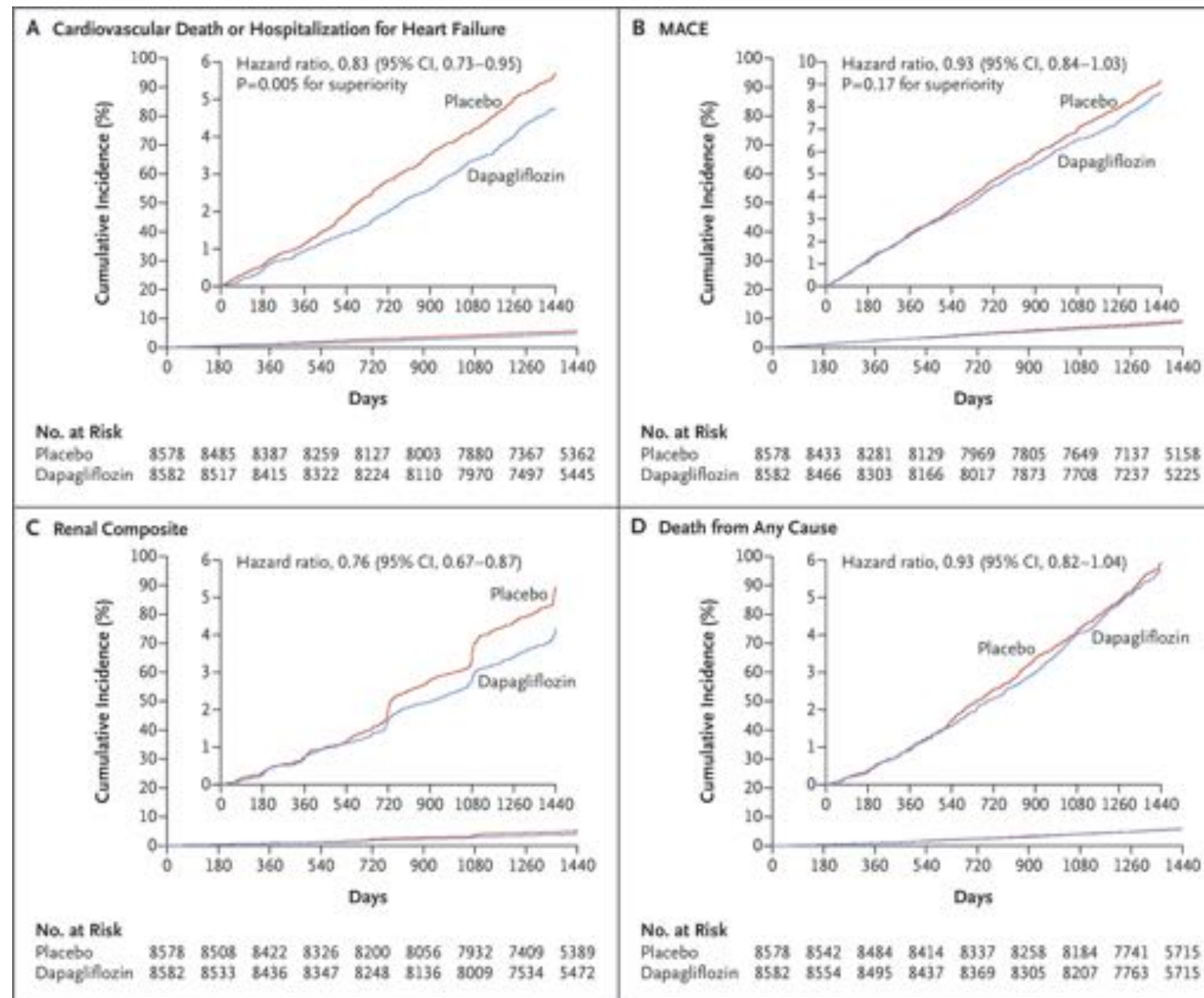
Empagliflozin vs placebo
7 000 patients
2,5 ans



Traitement

iSGLT2

Dapagliflozin vs placebo
17 000 patients
4 ans



Traitement

iSGLT2

	↓ mortalité cardiaque, IM, AVC	↓ hospitalisation IC	↓ néphropathie
Canagliflozin ¹	Oui	Oui	?
Dapagliflozin ²		Oui	?
Empagliflozin ³	Oui	Oui	?

1 - Étude CANVAS. Neal et al. NEJM. 2017.

2 - Étude DECLARE-TIMI 58. Wiviott et al. NEJM. 2018.

3 - Étude EMPA-REG. Zinman et al. NEJM. 2015.

Traitement

iSGLT2

Canagliflozin vs placebo
4 400 patients
2,5 ans

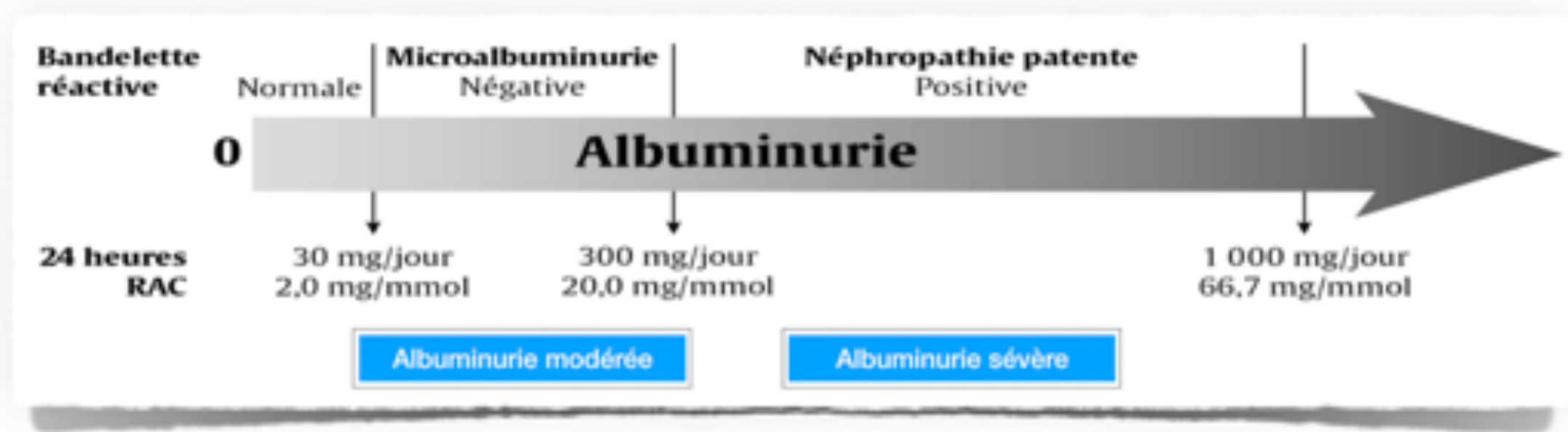
- Patients à risque rénal élevé
 - DFGe 30-90 (56 ± 18)
 - RACU > 300 mg/g
 - Dialyse, greffe; DFGe < 15 , doublement de créatinine, mortalité rénale et mortalité CV: $\downarrow 30\%$ (NNT 22)
 - Mort CV, IM, AVC: $\downarrow 20\%$ (NNT 40)

Traitement

iSGLT2

Canagliflozin vs placebo
4 400 patients
2,5 ans

- Patients à risque rénal élevé
- DFG_{Cr} 30-90 (56 ± 18)
- RACU > 300 mg/g



Traitement

iSGLT2

- À venir
 - DAPA-CKD: 2020
 - DFG_e 25-75 mL/min
 - RACU $\geq$ 200 mg/g
 - EMPA-KIDNEY: 2022
 - DFG_e 20-45 et 45-90
 - RACU $\geq$ 200 mg/g

Traitement

iSGLT2

	↓ mortalité cardiaque, IM, AVC	↓ hospitalisation IC	↓ néphropathie
Canagliflozin ¹	Oui	Oui	Oui
Dapagliflozin ²		Oui	?
Empagliflozin ³	Oui	Oui	?

1 - Étude CANVAS. Neal et al. NEJM. 2017. Étude CREDENCE. Perkovic. NEJM. 2019.

2 - Étude DECLARE-TIMI 58. Wiviott et al. NEJM. 2018.

3 - Étude EMPA-REG. Zinman et al. NEJM. 2015.

Traitement

iSGLT2

- Nouvelles indications
 - DAPA-HF
 - 4 700 diabétiques et non-diabétiques
 - ↓ 26% RR hospitalisation pour IC (30%) ou mort CV (18%)

Inhibiteurs SGLT2

Effets indésirables

Hypoglycémies	Comparateur	Canagliflozin
vs Glipizide ¹	39,7%	3,4%
vs Placebo ²	4,7%	7,5%
vs Sitagliptin ³	5 %	0 - 6%
vs insuline ⁴	Insuline seule 13%	Cana + insuline 27%

¹Nauck et al. Diabetes Care. 2011.

²Strojek et al. Diabetes Obes Metab. 2011.

³Rosenstock et al. Diabetes Care. 2012.

⁴Wilding et al. Diabetes Care. 2009.

Inhibiteurs SGLT2

Effets indésirables

- Infections urinaires
 - ⊙ ↑ RR 1.44 (vs placebo) (absolu: 8.8%)
 - ⊙ Pas d'infection haute

%	Dapa 2.5 mg N=814	Dapa 5 mg N=1,145	Dapa 10 mg N=1,193	Placebo N=1,393
Total	3.6	5.7	4.3	3.7
Female	n=400 5.8	n=581 9.6	n=598 7.7	n=677 6.6
Male	n=414 1.4	n=564 1.6	n=595 0.8	n=716 1.0

Inhibiteurs SGLT2

Effets indésirables

- Infections génitales à levures
 - ↑ RR 3.42 (vs placebo) (absolu: 9.5%)

%	Dapa 2.5 mg N=814	Dapa 5 mg N=1,145	Dapa 10 mg N=1,193	Placebo N=1,393
Total	4.1	5.7	4.8	0.9
Female	n=400 5.8	n=581 8.4	n=598 6.9	n=677 1.5
Male	n=414 2.4	n=564 2.8	n=595 2.7	n=716 0.3

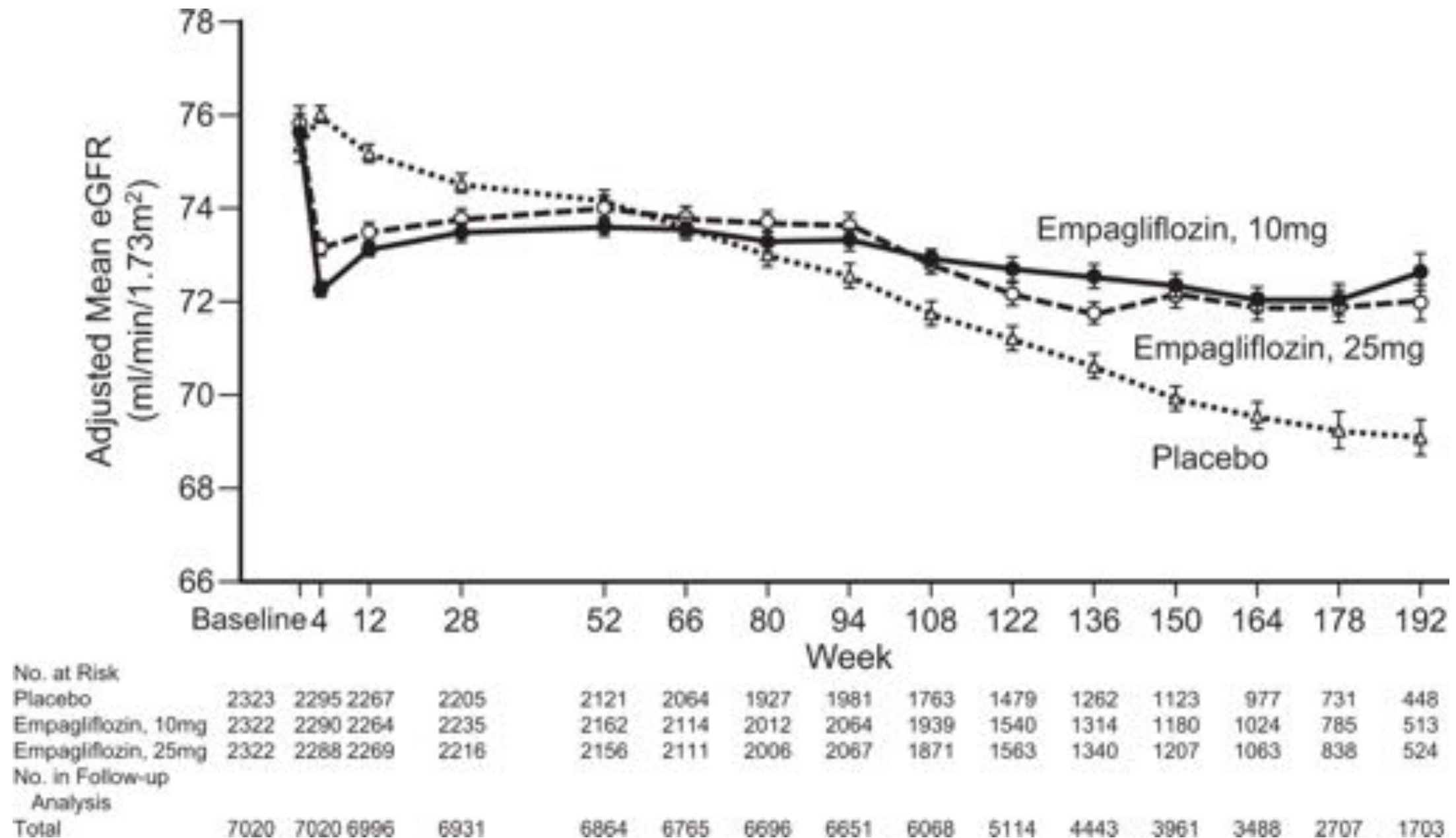
Inhibiteurs SGLT2

Effets indésirables

- ↓ 30% DFGe: 2 à 4%
- Populations à risque
 - ◎ TFG < 60 mL/min/1.73m²
 - ◎ Âge > 65 ans
 - ◎ Diurétiques
 - ◎ IECA/ARA

Inhibiteurs SGLT2

Effets indésirables



Inhibiteurs SGLT2

Effets indésirables

- Éviter si
 - ⊙ Diabète mellitus type I
 - ⊙ DFGe < 30 mL/min
 - ⊙ Risque de cétoacidose
 - ROH
 - Insuffisance pancréatique
 - Jeûne: maladie aiguë, chirurgie
 - Ancienne cétoacidose

Inhibiteurs SGLT2

Effets indésirables

- CREDENCE
 - ◎ Aucune IRA
 - ◎ Aucune hyperkaliémie
 - ◎ Pas plus d'amputation

Inhibiteurs SGLT2

- Couverture RAMQ
 - EN148 (dapa, cana, empa)
 - Associé à metformin lorsque sulfonylurée contre-indiquée ou A1c > cible
 - EN149 (dapa, cana)
 - Associé à sulfonylurée lorsque metformin contre-indiquée ou A1c > cible
 - EN150 (dapa-MTF)
 - Sulfonylurée contre-indiquée ou A1c > cible et dose metformin maximale stable x 1 mois
 - EN167 (cana, empa)
 - Monothérapie lorsque metformin et sulfonylurée contre-indiquée ou A1c > cible
 - EN179 (empa)
 - Combiné à un autre HGO chez patient MCAS ou MVAS
 - EN219 (empa-MTF)
 - Metformin stable x 1 mois

Orientation en spécialité

IR	☐ IRA significative : contrôlée dans un délai de 30 jours (Fréquence : 2 rapports de créatinine)	C
	☐ IRC : DFGa < 15 ml/min	B
	☐ IRC : DFGa entre 16-45 ml/min stable	D
	☐ IRC : DFGa entre 46-60 ml/min	E
Protéinurie	Protéinurie (Fréquence : protéine/créat sur une miccion (spot urinaire) ou collecte urinaire de 24 h) Cf Tableau d'équivalence au verso	
	☐ > 3 g/24 h avec hypoalbuminémie et anasarque	B
	☐ Grave (voir tableau au verso)	C
	☐ Modérée (voir tableau au verso)	D
	☐ Légère (voir tableau au verso)	E

Orientation en spécialité

IRC	☐ IRA significative : contrôlée dans un délai de 30 jours (Prérequis : 2 rapports de créatinine)	C	
	☐ IRC : DFGa < 15 ml/min	B	
	☐ IRC : DFGa entre 16-45 ml/min stable	D	
	☐ IRC : DFGa entre 46-60 ml/min	E	
Protéinurie	Protéinurie (Prérequis : protéinurie sur une miction (spot urinaire) ou collecte urinaire de 24 h) Cf Tableau d'équivalence au verso	☐ > 3 g/24 h avec hypoalbuminémie et anasarque	B
		☐ Grave (voir tableau au verso)	C
		☐ Modérée (voir tableau au verso)	D
		☐ Légère (voir tableau au verso)	E



La néphropathie diabétique

Objectifs

- Connaître les nouveautés en matière de néphroprotection en maladie rénale diabétique.
 - Terminologie
 - Néphropathie diabétique vs nphropathie en présence de diabète
 - ~~Micro/macroalbuminurie~~ → Albuminurie modérée / sévère
 - Prédiction du risque d'IRCT: kidneyfailurerisk.com
 - Cible HbA1c adaptée à chaque patient
 - Aide décisionnel : guidelines.diabetes.ca
 - Privilégier un hypoglycémiant avec bénéfice CV dans la population à risque
 - Nouvelle cible thérapeutique: SGLT2
 - Glucosurie et ses bénéfices glycémies
 - Décompression glomérulaire et ses bénéfices cardiovasculaires et rénaux



La néphropathie diabétique

Objectifs

- Connaître les bénéfices et les effets secondaires des inhibiteurs du SGLT-2.
 - Maîtrise glycémique ($\downarrow$ HbA1c, $\downarrow$ besoin insuline)
 - Maîtrise tensionnelle ($\downarrow$ TA, effet diurétique)
 - $\downarrow$ mortalité cardiovasculaire
 - Études CANVAS, EMPA-REG, DECLARE-TIMI 58
- Néphroprotection (décompression glomérulaire, $\sim$ IECA/ARA)
 - Étude CREDENCE



La néphropathie diabétique

Objectifs

- Connaître les bénéfices et les effets secondaires des inhibiteurs du SGLT-2.
 - Infections génitales à levures
 - Hypoglycémie en combinaison
 - ↑ créatininémie, ↑ kaliémie, acidocétose



La MRPKAD



Objectifs

- Connaître les nouveautés en maladie rénale polykystique.
- Reconnaître les patients à référer en néphrologie en cas de maladie rénale polykystique.
- Comprendre les bénéfices et les effets secondaires de la thérapie offerte au patient atteint d'une polykystose rénale.



Plan

- Pathophysiologie
- Diagnostic et évaluation du risque
- Traitement
 - Apport en eau
 - Maîtrise tensionnelle
 - Inhibition ADH
 - Études TEMPO, REPRISE



La MRPKAD

4e cause d'IRC terminale

- Maladie génétique rénale la plus fréquente - 10% des dialysés
- 1/500 à 1/1000
- IRC terminale entre 54 et 58 ans

Mutation PKD (polycystine)

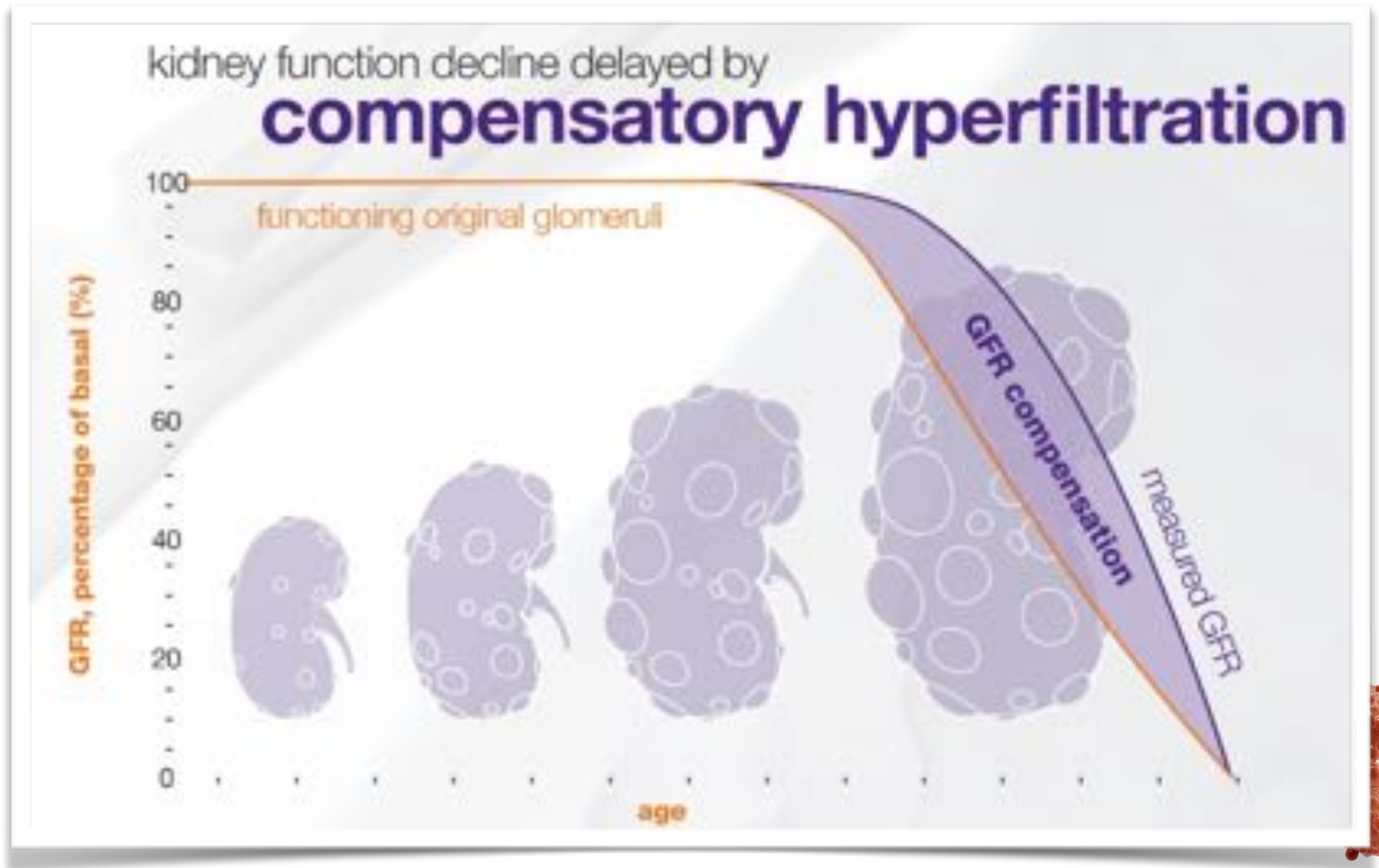
- Gène PKD 1 (16p13.3): Polycystine I
 - 90% des mutations, plus de kystes plus tôt
 - IRCT vers 55 ans
- Gène PKD 2 (4q21): Polycystine 2
 - 10% des mutations, moins sévère
 - IRCT vers 79 ans



Pathophysiologie



Pathophysiologie

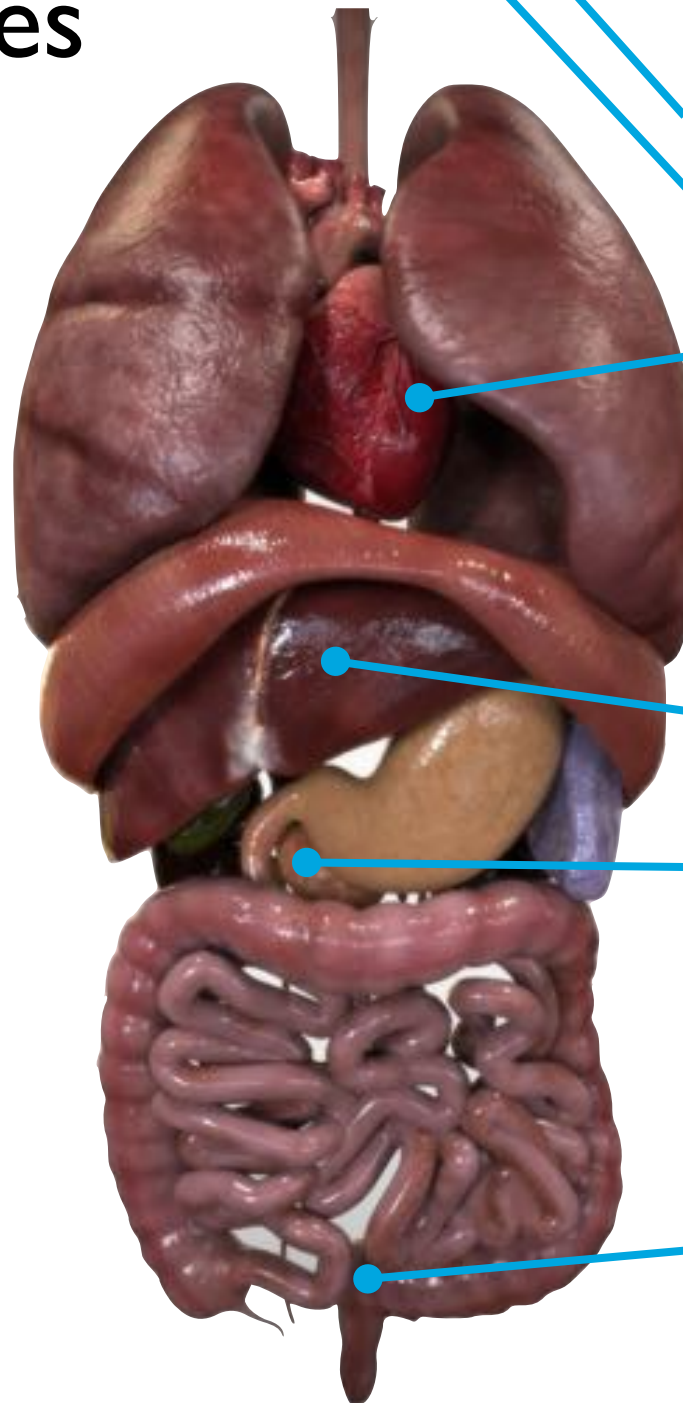
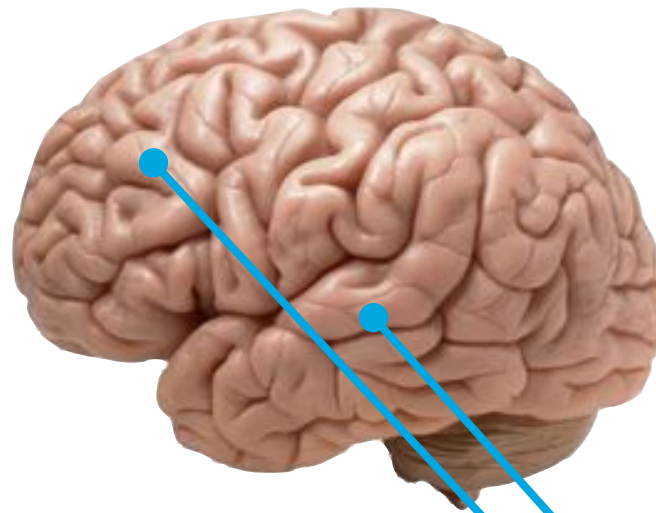


Manifestations rénales

- Douleur
- Lithiases
- Saignements
- Kystes infectés
- HTA
- IRC

Manifestations extra-rénales

- Anévrismes intracrâniens
- Kystes arachnoïdiens
- Prolapsus mitral, racine aortique
- Kystes hépatiques
- Kystes pancréatiques
- Kystes vésicules séminales



Diagnostic

Diagnostic initial



Risque de progression



Traitement

Volume rénal total (VRT)



Classification



Diagnostic Initial

Diagnostic initial

- Imagerie
 - Échographie: diagnostic initial
 - Innombrables kystes
 - Kystes hépatiques
 - Précision sur la taille: IRM / CT
- Histoire familiale



Diagnostic Initial

Diagnostic initial

- Histoire familiale
- Un individu avec moins de kystes a peu de chance d'avoir la maladie

15-39 ans	≥ 3 kystes
40-59 ans	≥ 2 kystes / rein
≥ 60 ans	≥ 4 kystes / rein



Diagnostic

Risque de progression

Volume rénal total (VRT)

Classification

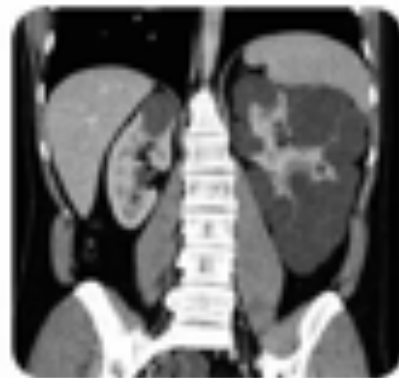


Diagnostic

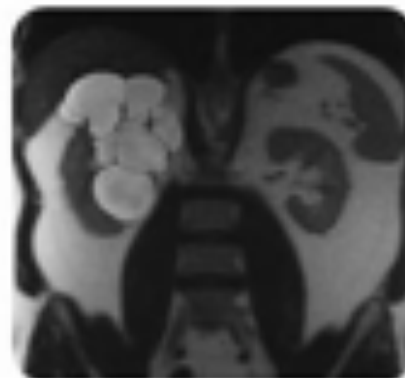
Évaluation du risque de progression

Risque de progression

- Classe I: typique: risque de progression
- Classe II: atypique: faible risque



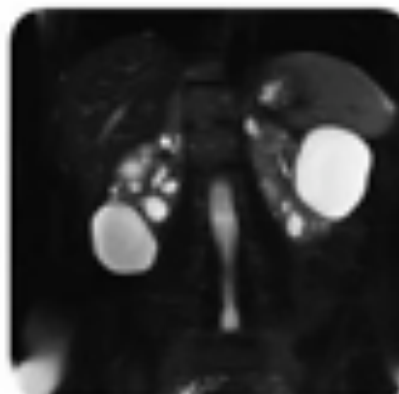
Unilatéral



Segmentaire



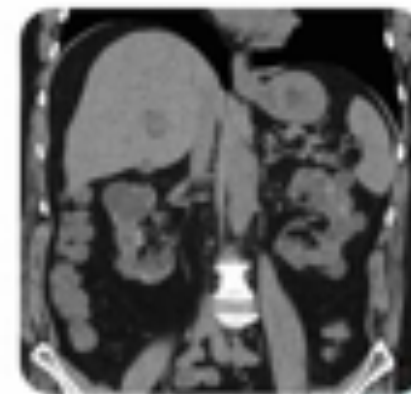
Asymétrique



Périphérique



Bilatéral avec
atrophie unilatérale



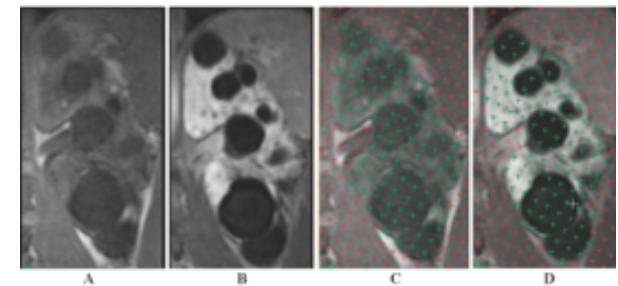
Bilatéral avec
atrophie bilatérale



Diagnostic

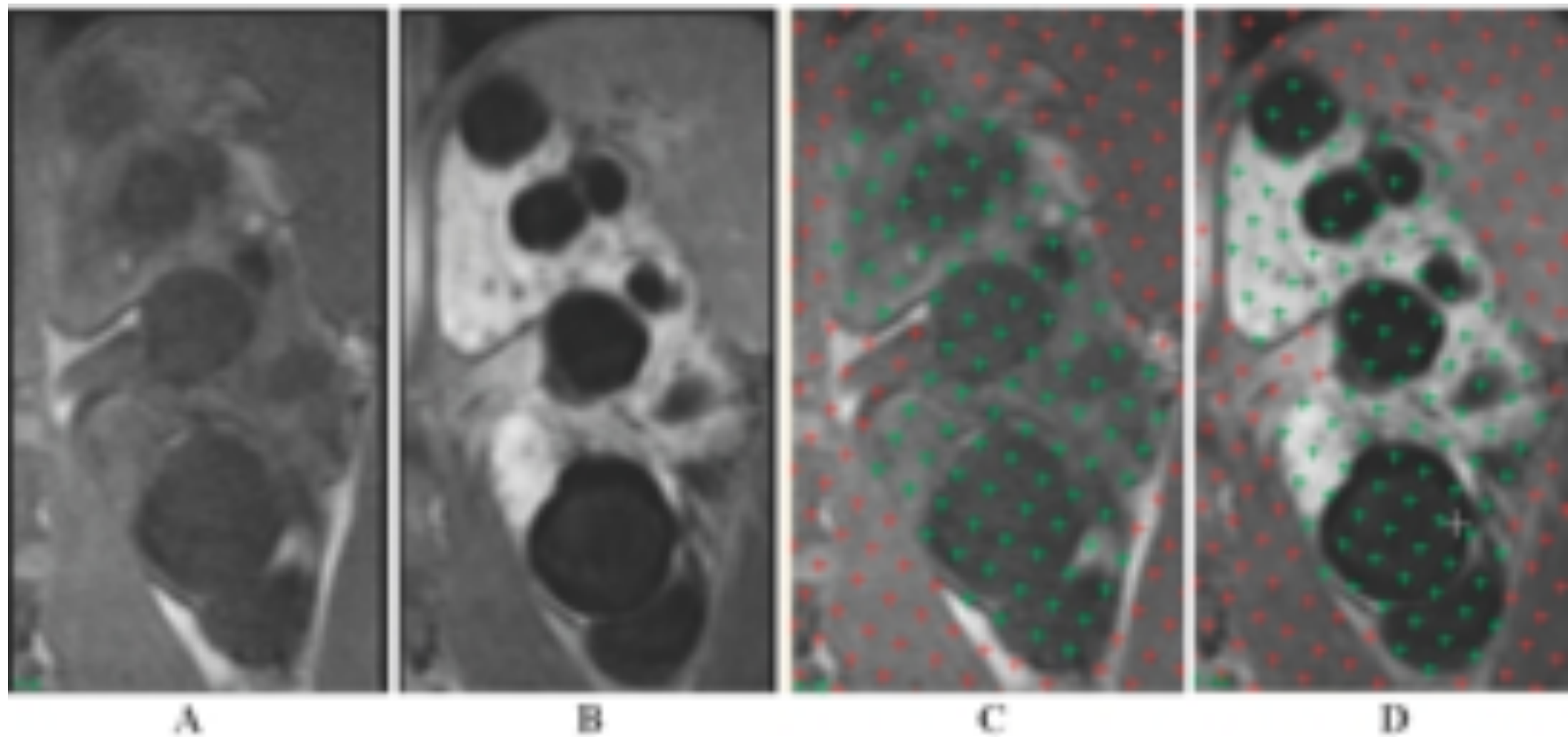
Évaluation du risque de progression

- Classification
 - Clinique Mayo (figure)
 - Classe 1 ou 2 (risque faible)
 - Classe 1A à 1E
- Volume rénal total (VRT)
 - Stéréologie (gold) ou ellipsoïde (IRM > CT) (simple et équivalent): TKV > 750 mL
 - Écho: longueur > 16,5 cm ~ 750 mL



Diagnostic

Évaluation du risque de progression

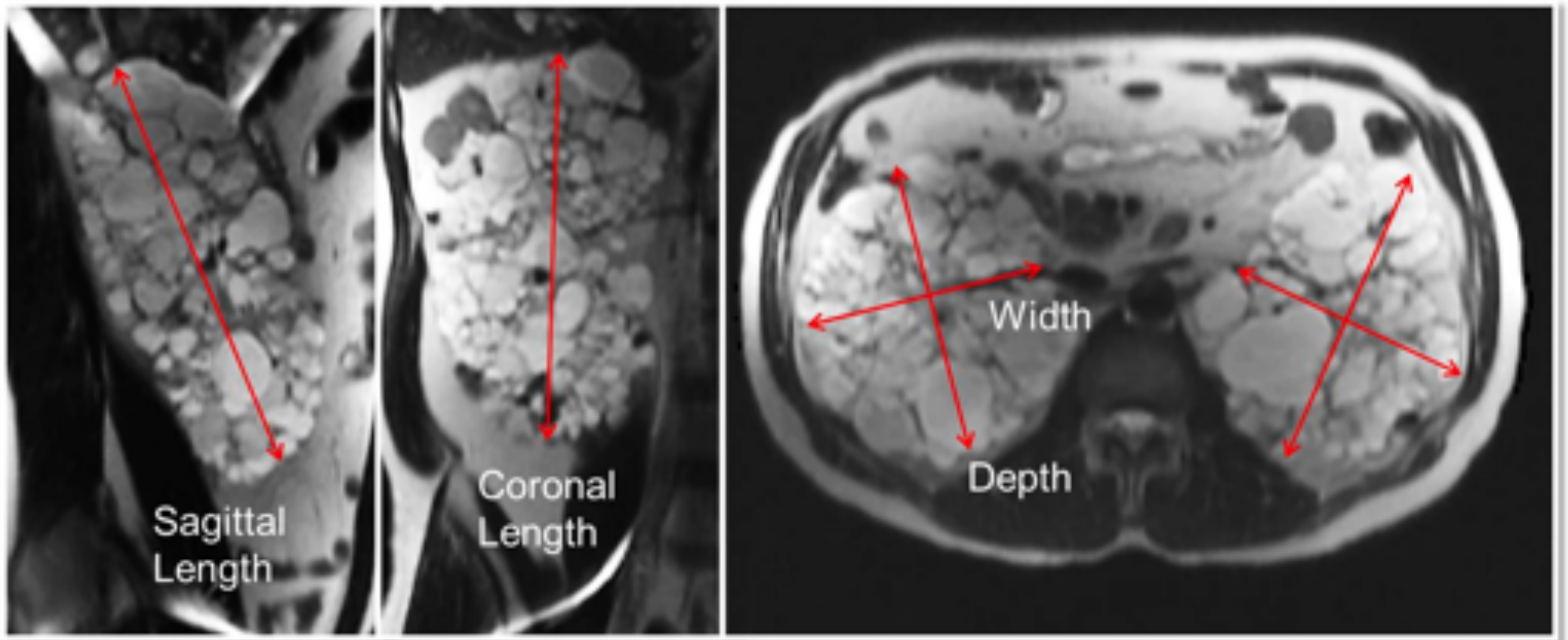


Stéréologie



Diagnostic

Évaluation du risque de progression

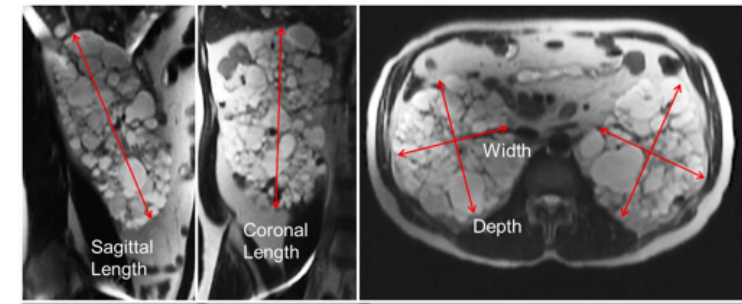


Ellipsoïde



Diagnostic

Évaluation du risque de progression



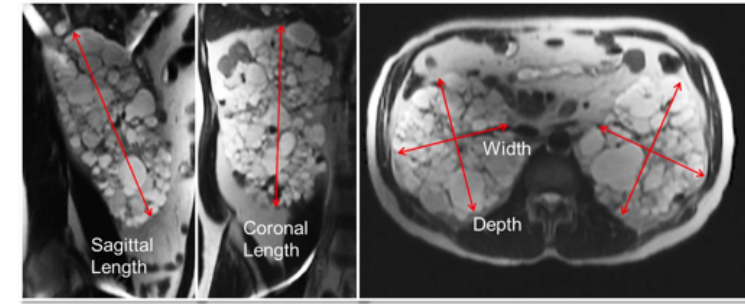
1 Kidney Volume Calculator based on Ellipsoid equation ($\pi/6 \times L \times W \times D$) from MRI or CT image			
Required Data Entry			
Right Kidney		Left Kidney	
Sagittal Length (mm)		Sagittal Length (mm)	
Coronal Length (mm)		Coronal Length (mm)	
Width (mm)		Width (mm)	
Depth (mm)		Depth (mm)	
Calculated Results			
Right Kidney Volume (mL)		Left Kidney Volume (mL)	
		Total Kidney Volume (mL)	
Clear All		Calculate Volumes	

Ellipsoïde



Diagnostic

Évaluation du risque de progression



2 ADPKD Classification using Kidney Volume Calculator	
Required Data Entry Patient Height (m) Patient Age (years) Clear All	Calculated Results Height Adjusted TKV (mL/m) ADPKD Classification Calculate Classification

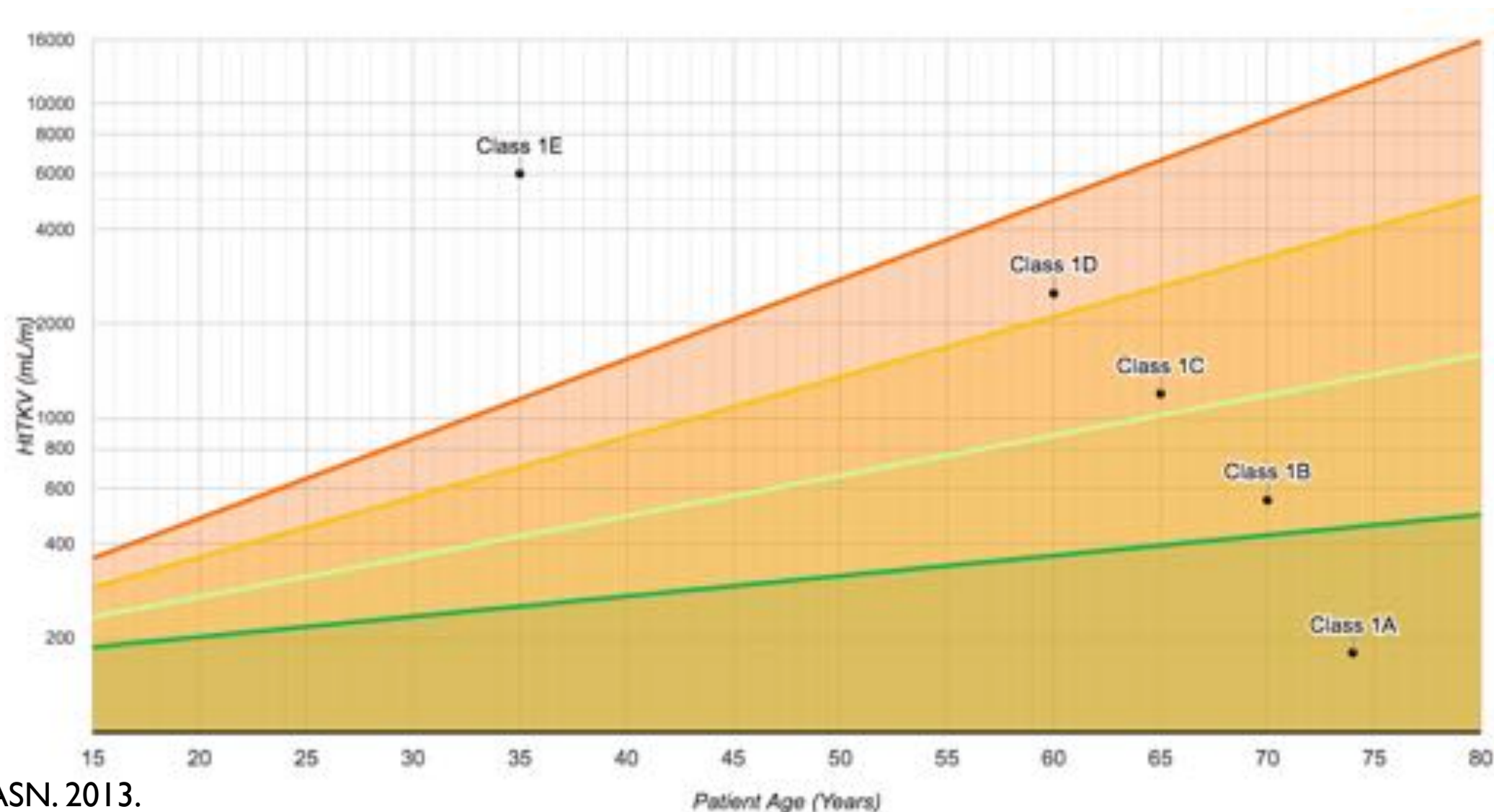
Ellipsoïde



Diagnostic

Évaluation du risque de progression

- Classe I: typique: classification de Mayo



Diagnostic

Évaluation du risque de progression

- Classe I: typique: classification de Mayo

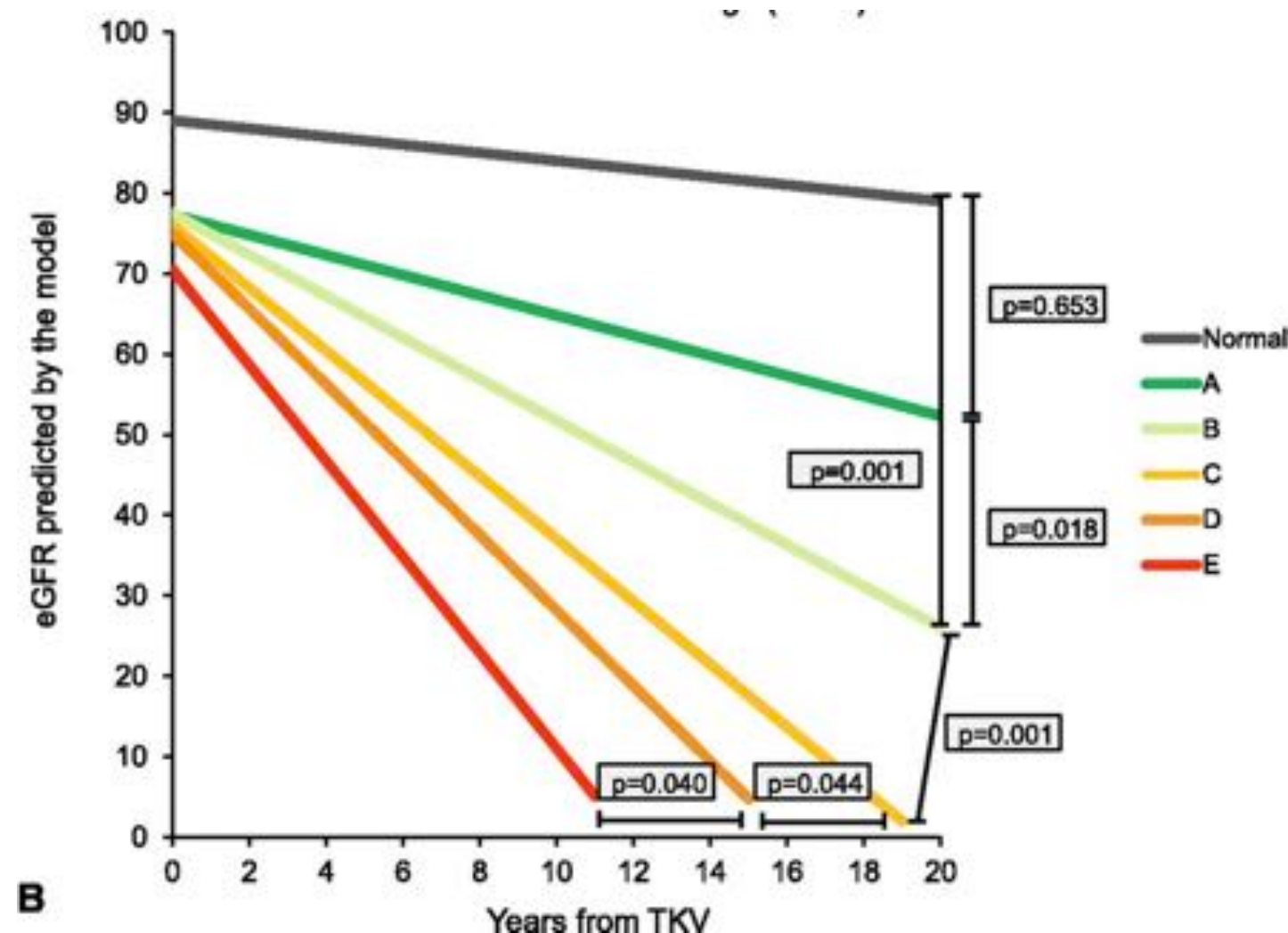
	↑ VRT/an
IA	< 1,5 %
IB	1,5 - 3 %
IC	3 - 4,5 %
ID	4,5 - 6 %
IE	> 6 %



Diagnostic

Évaluation du risque de progression

- Classe I: typique: classification de Mayo



Diagnostic

Évaluation du risque de progression

- Outils en ligne



Using TKV Using Dimensions

Does this patient have typical morphology of ADPKD (diffuse, bilateral cystic involvement)?

Yes
No

Total Kidney Volume, both kidneys (TKV)

Unanswered ml ⌵

Patient Height

Unanswered m ⌵

Age at time of imaging

Unanswered Years ⌵

Results



Diagnostic

Évaluation du risque de progression

- Exemple: Mme Tremblay
 - ♀ 32 ans, polykystose à l'écho
 - Mère polykystique, HD à 52 ans
 - 1 soeur polykystique, ø IRC à 36 ans
- IRM:
 - Morphologie typique (classe I)
- Volume rénal total (ellipsoïde): 1281 mL



Diagnostic

Évaluation du risque de progression

Using TKV

Using Dimensions

Does this patient have typical morphology of ADPKD (diffuse, bilateral cystic involvement)?

Yes

No

Total Kidney Volume, both kidneys (TKV)

1281

ml



Patient Height

1.63

m



Age at time of imaging

32

Years



Diagnostic

Évaluation du risque de progression

Results

eGFR

785.9 mL/min

Mayo Clinic Class

1D

Risk of Renal Progression

High risk, interventions to delay renal decline should be considered

Estimated Frequency of ESRD at 10 years (from study cohort)

47.1%

Diagnostic

Évaluation du risque de progression

- Exemple: Mme Tremblay
 - ♀ 32 ans, polykystose à l'écho
 - Mère polykystique, HD à 52 ans
 - 1 soeur polykystique, ø IRC à 36 ans
 - IRM:
 - Morphologie typique (classe I)
 - Volume rénal total (ellipsoïde): 1281 mL
 - Analyse
 - Sous-classe ID
 - Risque d'IRCT à 10 ans: 47,1%



Polykystose autosomale dominante

Évaluation du risque de progression

- Autres facteurs

Table 5. The PROPKD Scoring System.

Factor	Points
Male	1
Hypertension before age 35 y	2
First urological event before age 35 y	2
<i>PKD2</i> mutation	0
Nontruncating <i>PKD1</i> mutation	2
Truncating <i>PKD1</i> mutation	4



Rôle du dépistage génétique

- Ne pas tester lorsque
 - L'imagerie est claire
 - L'imagerie familiale est claire
 - Manifestations extrarénales
- Envisager lorsque
 - Évaluation du donneur vivant
 - Présentation atypique et absence d'histoire familiale
 - Conseils prénataux



Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Canadian Expert Consensus



Dr Daniel Bichet



Dr Ahsan Alam



Dr Rolf Loertscher

Lakeshore



Diagnostic

Résumé

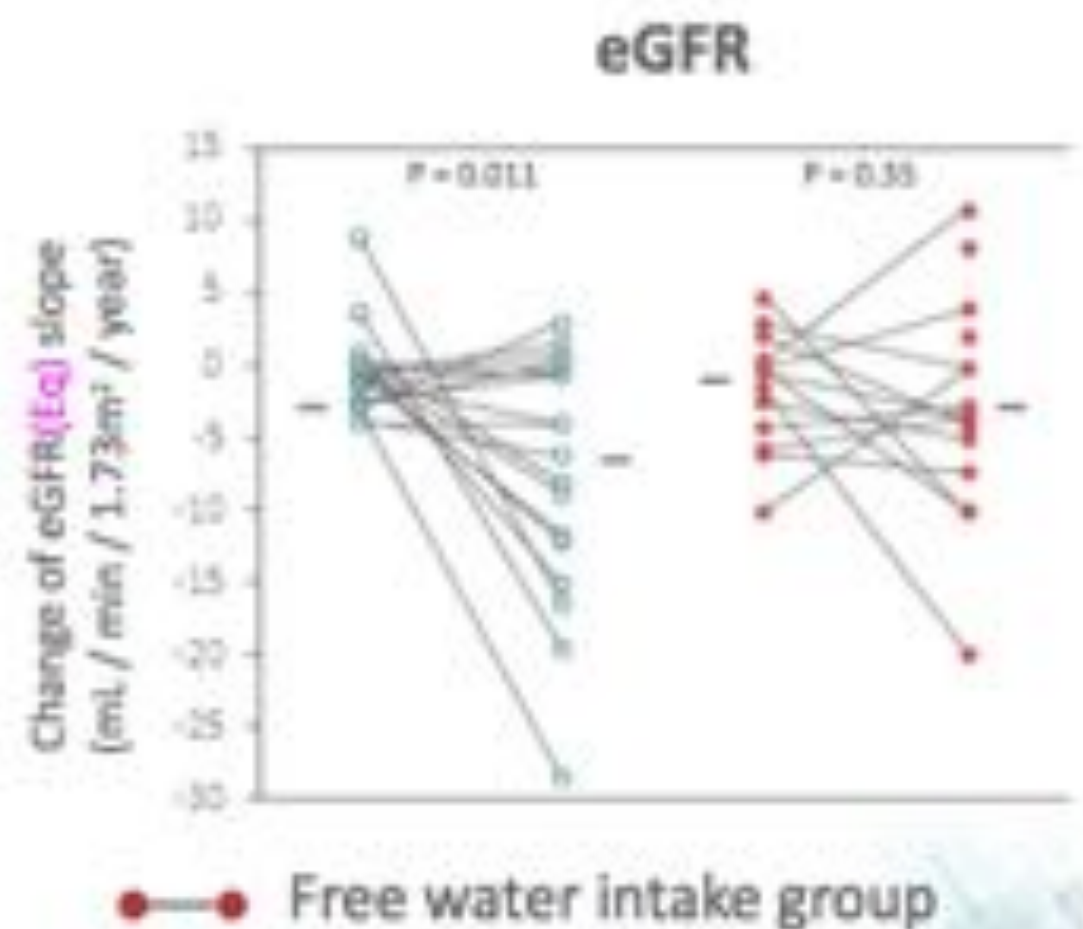
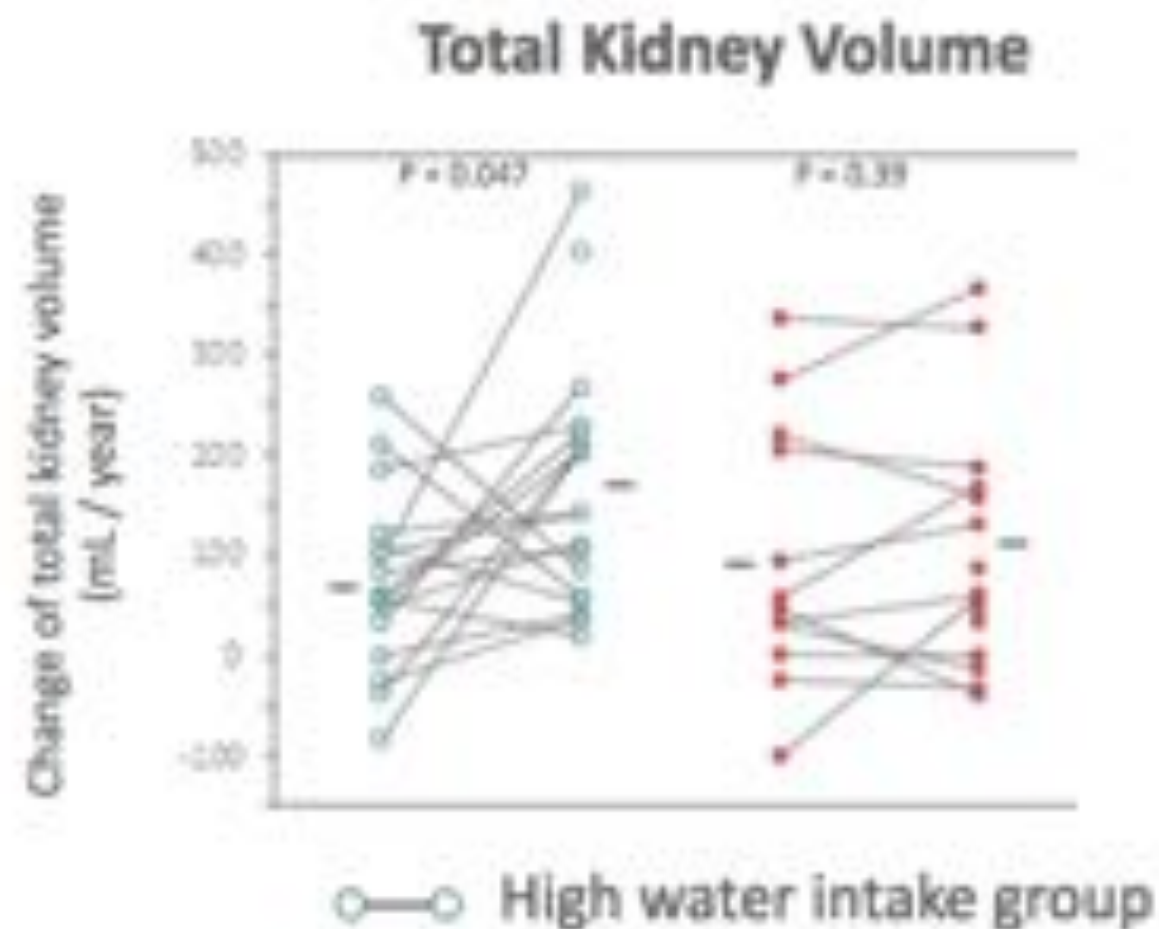
- Référer en néphrologie afin d'établir le risque et l'indication de traiter
- Dépistage génétique
 - Non, sauf circonstances particulières
- Imagerie
 - Établir Classe typique (I) ou atypique (II)
 - Si classe I, établir le volume avec l'équation ellipsoïde (IRM, CT) ou longueur à l'écho
 - Répéter au maximum 1x/an
 - Établir risque de progression
 - Classification de Mayo
 - Gain volémique > 5%/an



Traitement pharmacologique

Apport en eau

- Pas de bénéfice clair



Traitement pharmacologique

Contrôle TA rigoureux

- Étude HALT-PKD A - 5 ans
 - < 50 ans, TFG_{Ge} > 60 mL/min/1,73m², ø co-morbidité CV

	< 110/75	< 130/80
VRT	5,6%	6,5%
↓ Albuminurie	3,8%	2,5%
↓ TFG _{Ge}	2,9	3



Traitement pharmacologique

Tolvaptan

● Mécanisme

Bloc

- Transcription ADN
- Libération
- V₂R

AMPc

- Prolifération cellulaire kystes
- Sécrétion fluide endoluminal



Traitement pharmacologique

Tolvaptan

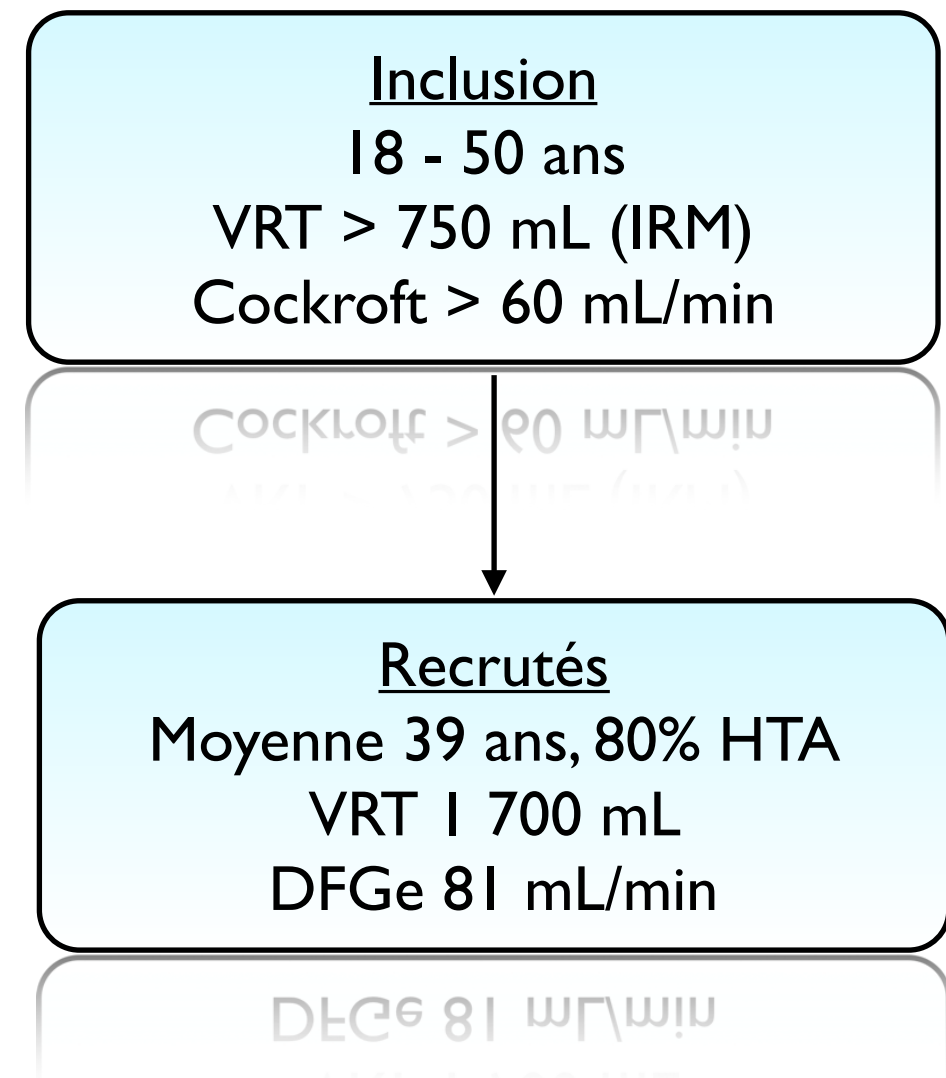
- Usage
 - Grosse dose AM, petite dose 8h plus tard
 - Initiale: 45-15 mg
 - Cible: 90-30 mg (si toléré)
- Boire
 - Polyurie



Étude TEMPO 3:4

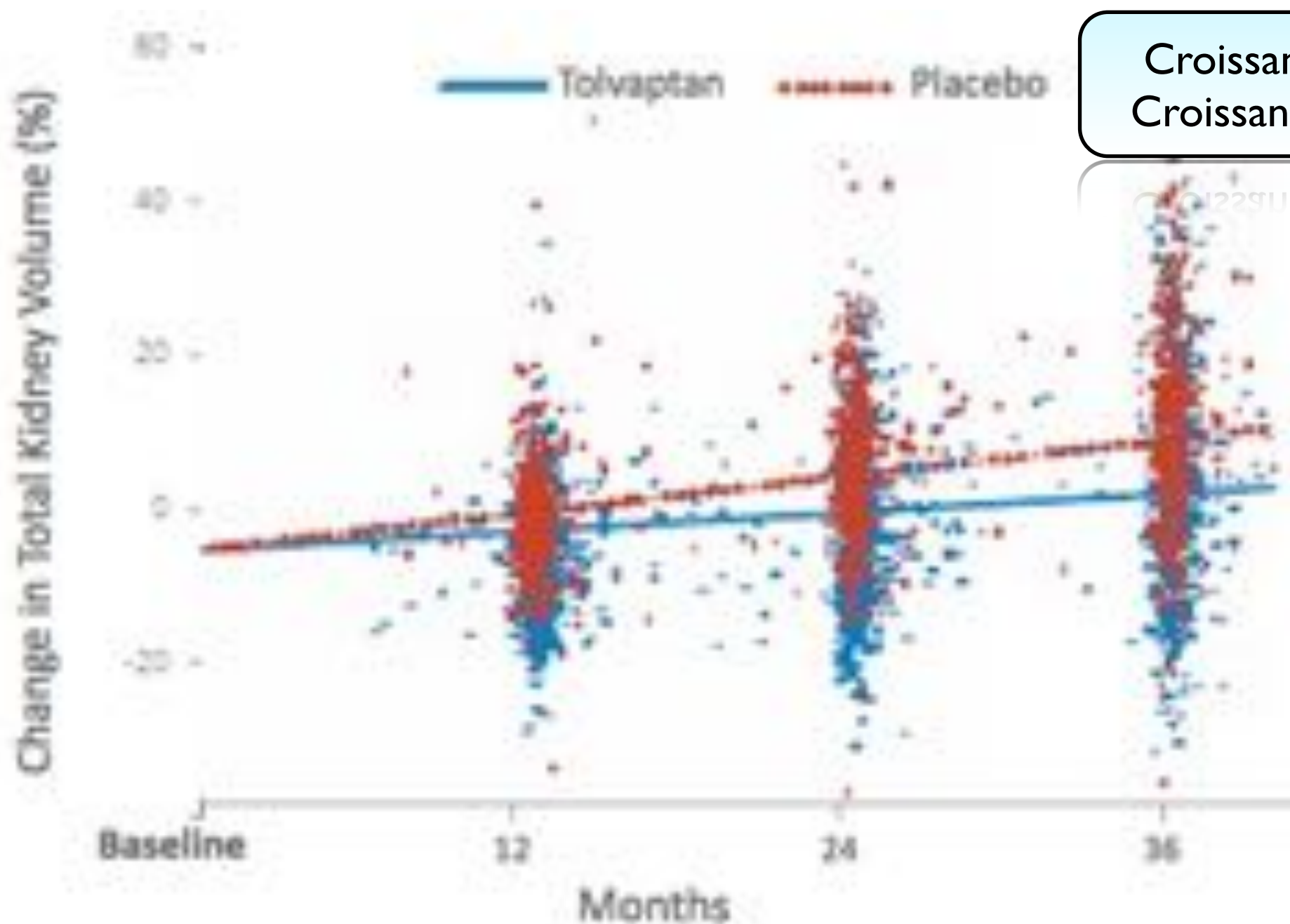
Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes

- Phase III
- Distribution aléatoire
- Double insu
- 3 ans
- 1 145 patients
- Tolvaptan vs Placebo
 - Hydratation importante chez tous



Étude TEMPO 3:4

Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes



Étude TEMPO 3:4

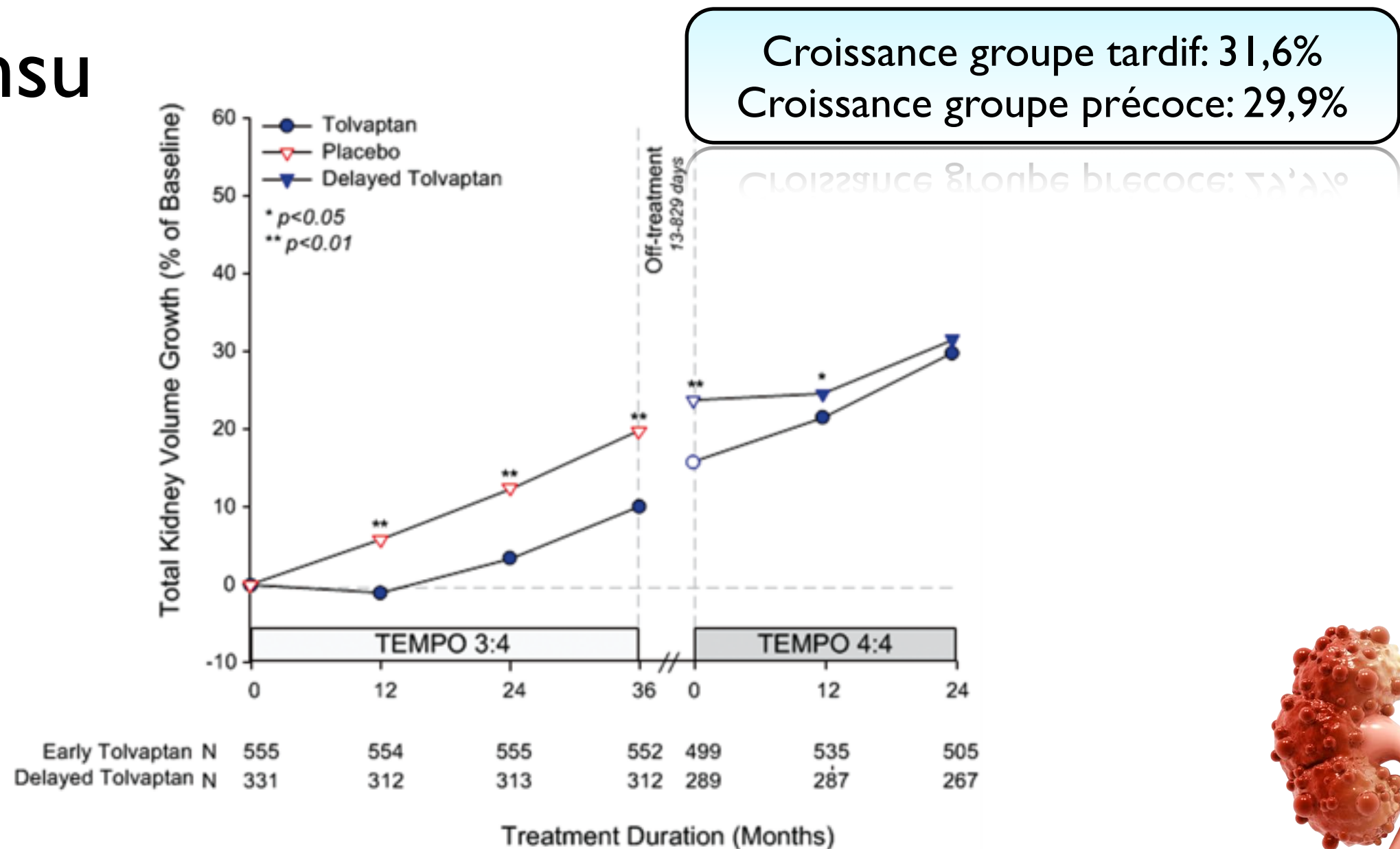
Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes

- Groupes IA, IB: peu bénéfique
- Groupes IC, ID, IE: bénéfique
 - ↓ TFGe -2,7 vs -3,7



Étude TEMPO 4:4

- Prolongation de 2 ans de TEMPO 3:4
- ∅ insu



Étude REPRISE

Replicating Evidence of Preserved Renal Function: An Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD

- Objectifs
 - Confirmer le bénéfice de tolvaptan en IRC plus avancée
 - Confirmer l'innocuité hépatique du tolvaptan et la sécurité de la surveillance mensuelle



Inclusion

	TEMPO 3:4	REPRISE
Âge	18 - 50 ans	18 - 55 - ou - 56 - 66 avec TFGe 25-44 et déclin > 2mL/min/an
VRT	TKV > 750 mL	-
TFG	> 60 mL/min	25 - 65 mL/min
Issue 1 ^o	VRT	TFGe



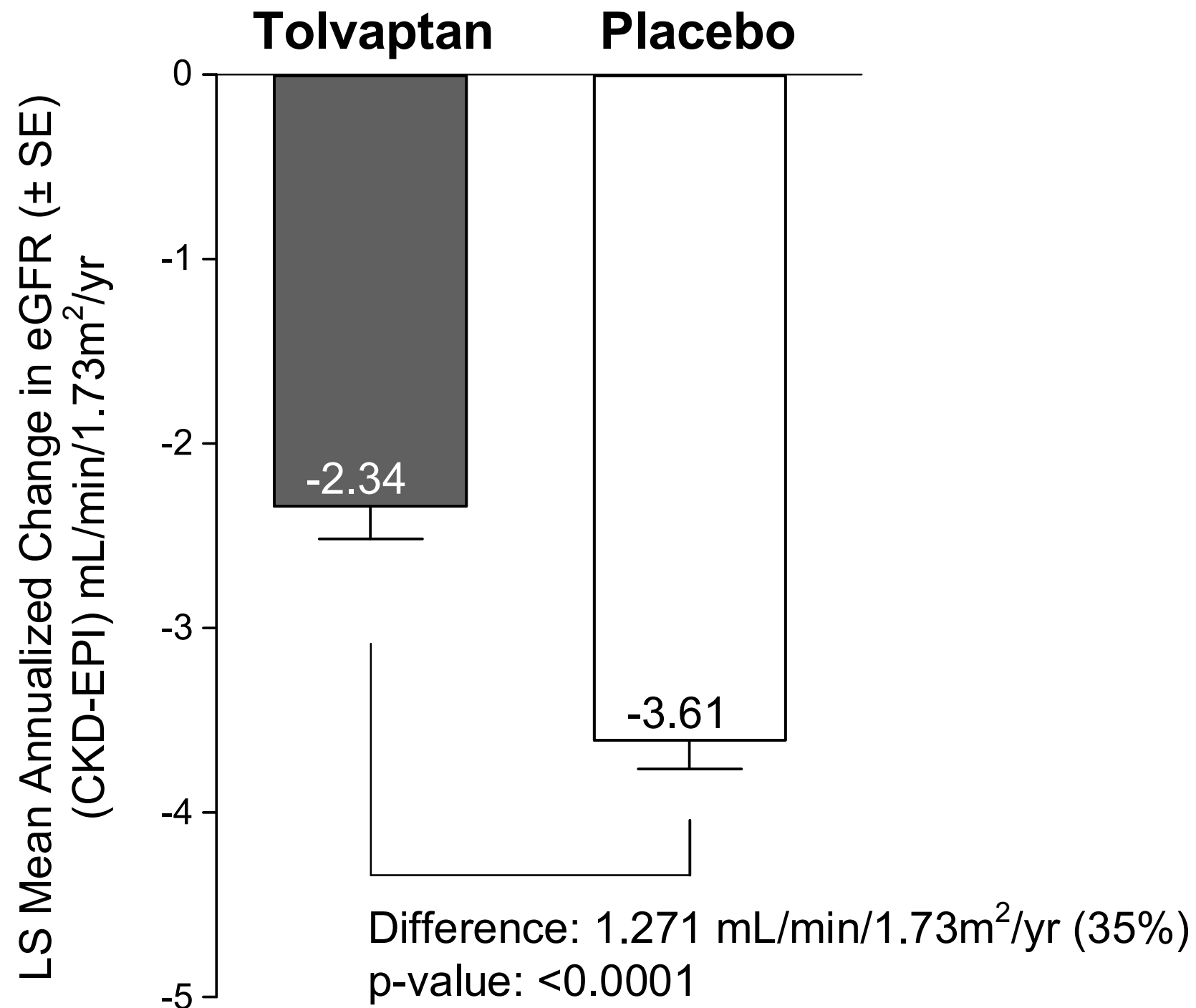
Résultats

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics at Baseline and Safety Profile during the Single-Blind Tolvaptan Period.*

Characteristic	Tolvaptan Group (N = 683)	Placebo Group (N = 687)
Age — yr	47.3±8.2	47.2±8.2
Male sex — no. (%)	347 (50.8)	333 (48.5)
Height — cm	174±10	173±10
Weight — kg	84.6±19.9	81.6±19.3
Body-mass index	28.0±5.8	27.7±5.6
Race — no. (%)†		
White	626 (91.7)	632 (92.0)
Asian	22 (3.2)	19 (2.8)
Black	25 (3.7)	23 (3.3)
Other	10 (1.5)	13 (1.9)
Family history of polycystic kidney disease — no./total no. (%)	514/679 (75.7)	529/687 (77.0)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	129.3±13.8	129.9±14.5
Diastolic	82.1±9.6	82.6±9.7
Estimated GFR — ml/min/1.73 m ² ‡	40.7±10.9	41.4±11.2
Chronic kidney disease stage — no./total no. (%)		
2	32/683 (4.7)	39/684 (5.7)
3a	209/683 (30.6)	202/684 (29.5)
3b	303/683 (44.4)	315/684 (46.1)
4	139/683 (20.4)	128/684 (18.7)
Hypertension — no. (%)§	634 (92.8)	640 (93.2)
Current use of RAAS inhibitor — no. (%)	595 (87.1)	581 (84.6)
History of kidney pain — no. (%)	338/675 (50.1)	344/679 (50.7)
Dose at end of single-blind tolvaptan period — no. (%)		
60 mg in morning and 30 mg in afternoon	118 (17.3)	124 (18.0)
90 mg in morning and 30 mg in afternoon	565 (82.7)	563 (82.0)

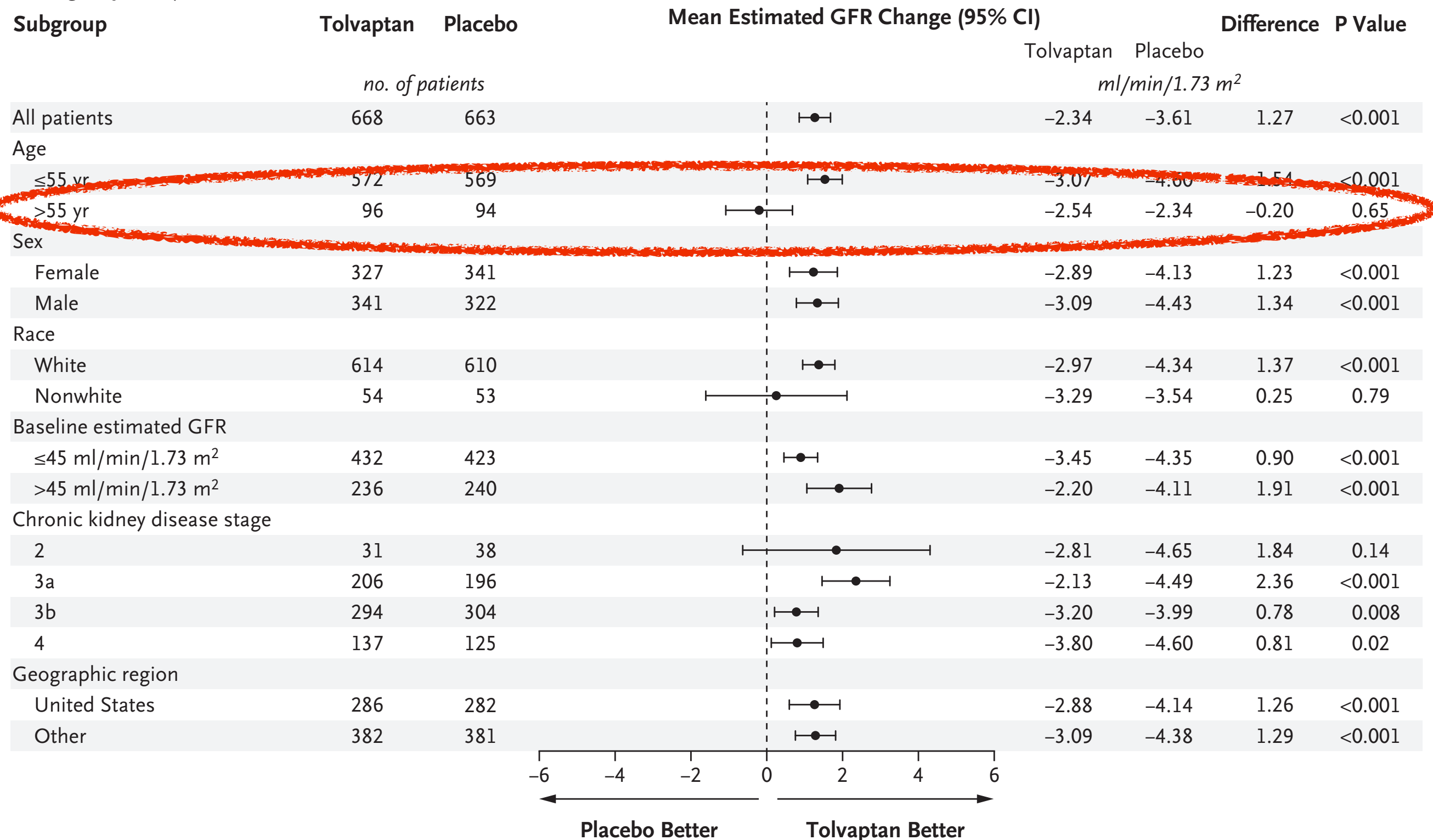


Résultats



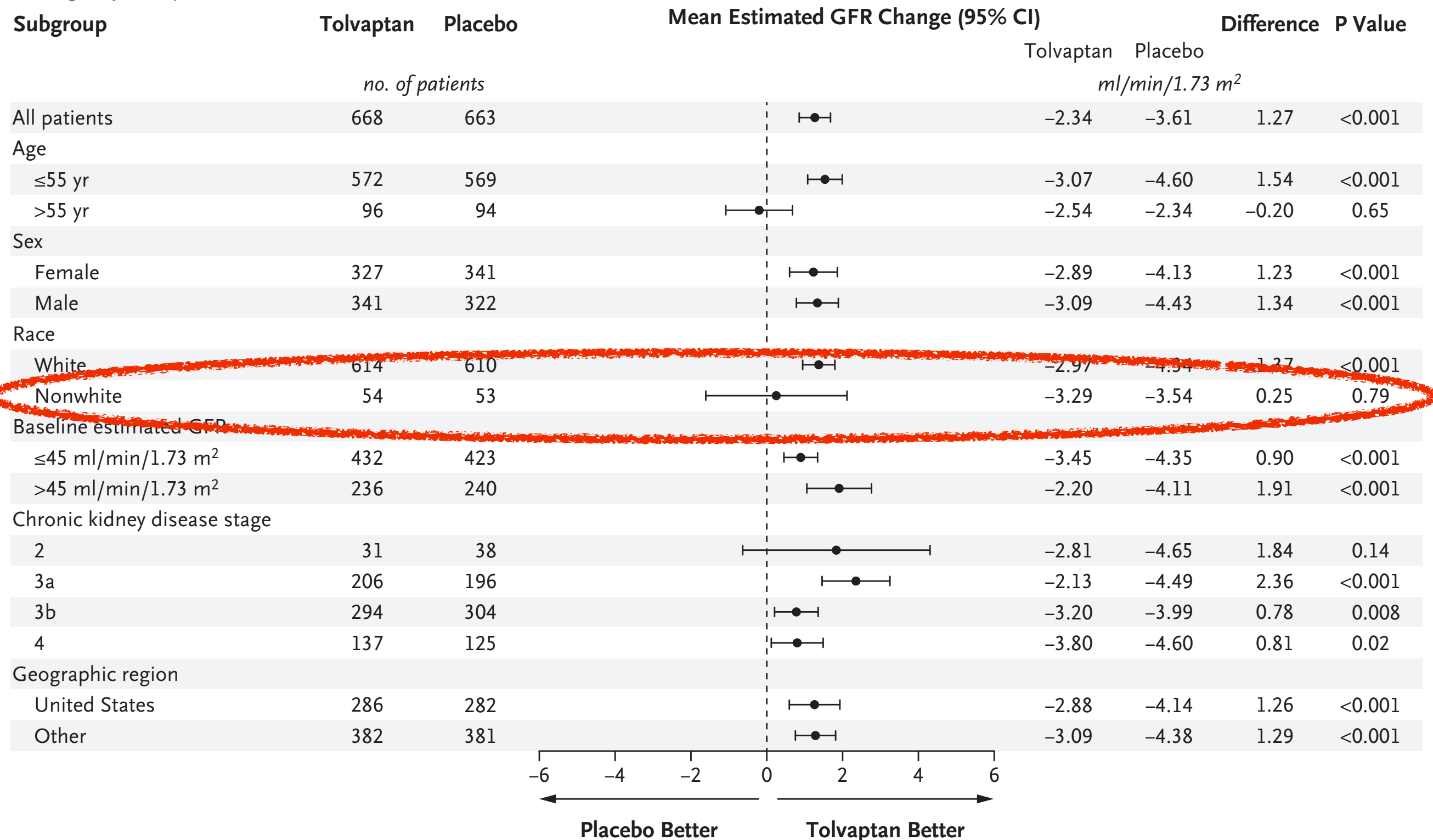
Résultats

A Subgroup Analyses



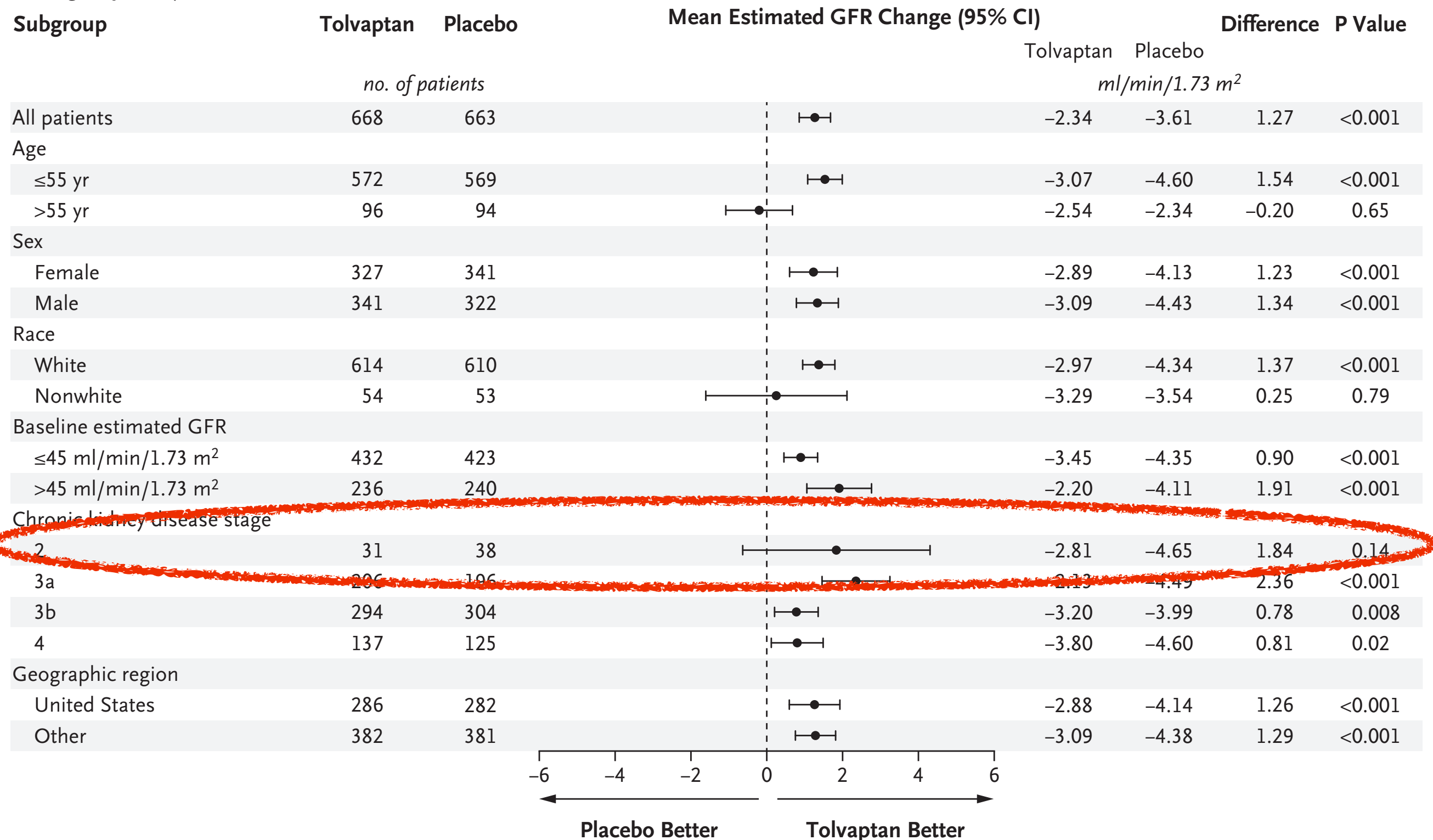
Résultats

A Subgroup Analyses



Résultats

A Subgroup Analyses



Traitement

Résumé

- Viser TA < 110/75 mm Hg (HALT-PKD)
 - Si < 50 ans et TFG_{Ge} > 60 mL/min/1,73m² sans co-morbidité CV
- Tolvaptan si (TEMPO 3:4)
 - 18-50 ans
 - Cockcroft > 60 mL/min (CKD-EPI > 45 mL/min)
 - VRT > 750 mL (Écho longueur > 16,5 cm)
 - Mayo ID et IE (IC si autres facteurs de risque)



Objectifs

- Connaître les nouveautés en maladie rénale polykystique.
 - Un traitement ralenti la progression de la maladie.
- Reconnaître les patients à référer en néphrologie en cas de maladie rénale polykystique.
 - Nombreux kystes à l'imagerie
- Comprendre les bénéfices et les effets secondaires de la thérapie offerte au patient atteint d'une polykystose rénale.
 - Tolvaptan: étudié dans TEMPO et REPRISE
 - Gain de volume ralenti de 49% / 3 ans
 - Perte de TFGe ralentie de 1,3 mL/min/an p/r placebo
 - Sécuritaire: surveillance mensuelle du bilan hépatique
 - Polyurie

