

# Nouvelles approches thérapeutiques MRC diabétique



**Vincent Esnault**

Néphrologie-Dialyse-Transplantation CHU de Nice  
Centre de Référence Maladies Rares Syndrome Néphrotique

# Vincent Esnault – Liens d'intérêt

AMGEN

**Astra-Zeneka**

Astellas

Baxter

Bayer

B Braun

Bellco

BMS-Pfizer

**Boehringer-Ingelheim**

Fresenius

Genzyme

Hemotech

**Lilly**

MSD

**Mundipharma - Janssen**

Novartis

**Novonordisk**

Otsuka

Roche

Shire

# aGlp1 : bénéfice rénale

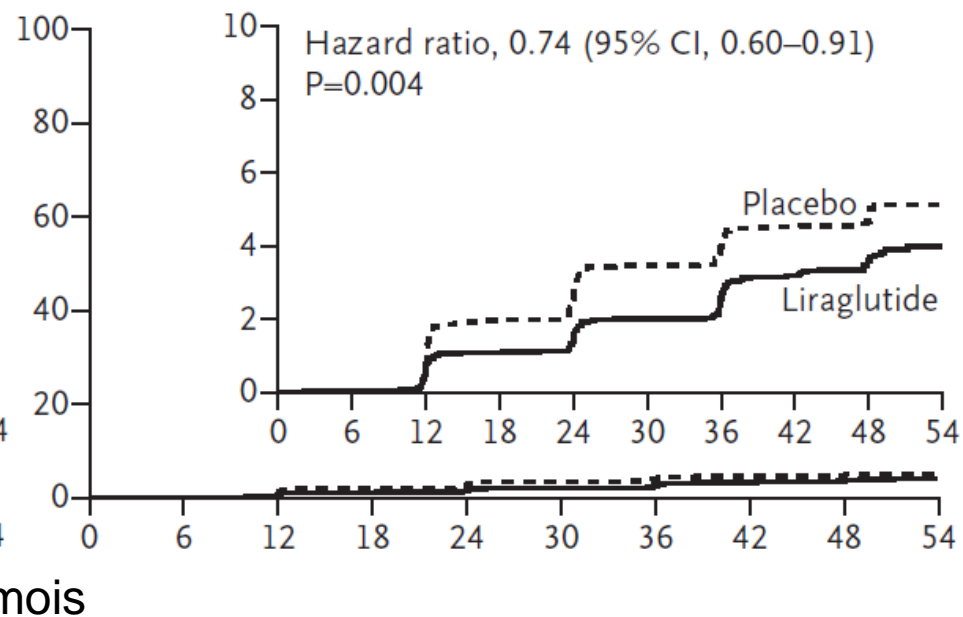
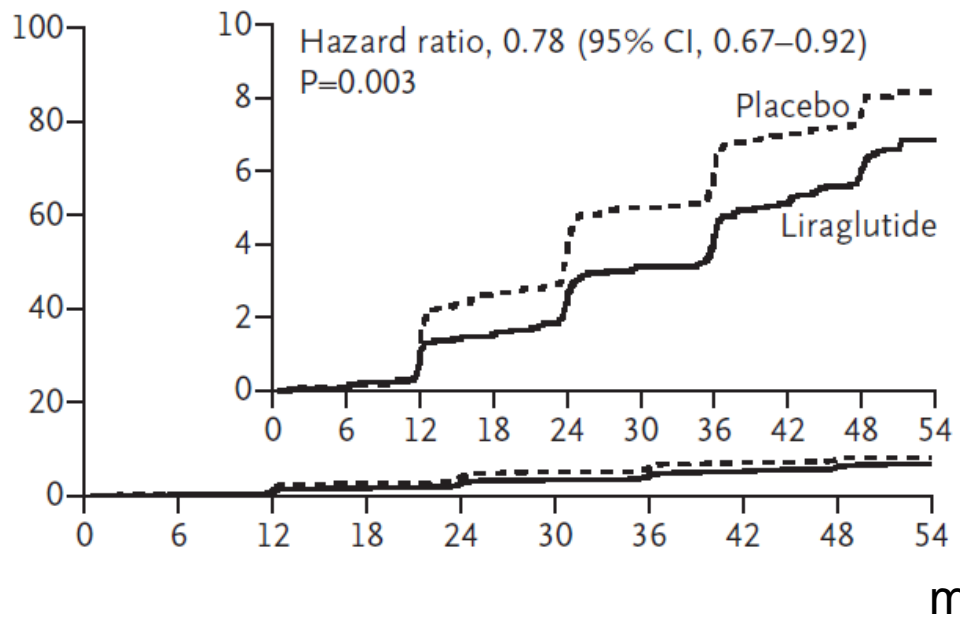
9340 DT2, antécédents CV ou FRV

DFGe 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 21% stade 3, 2% stade 4

UACR 21 mg/g, 21% A2, 2% A3

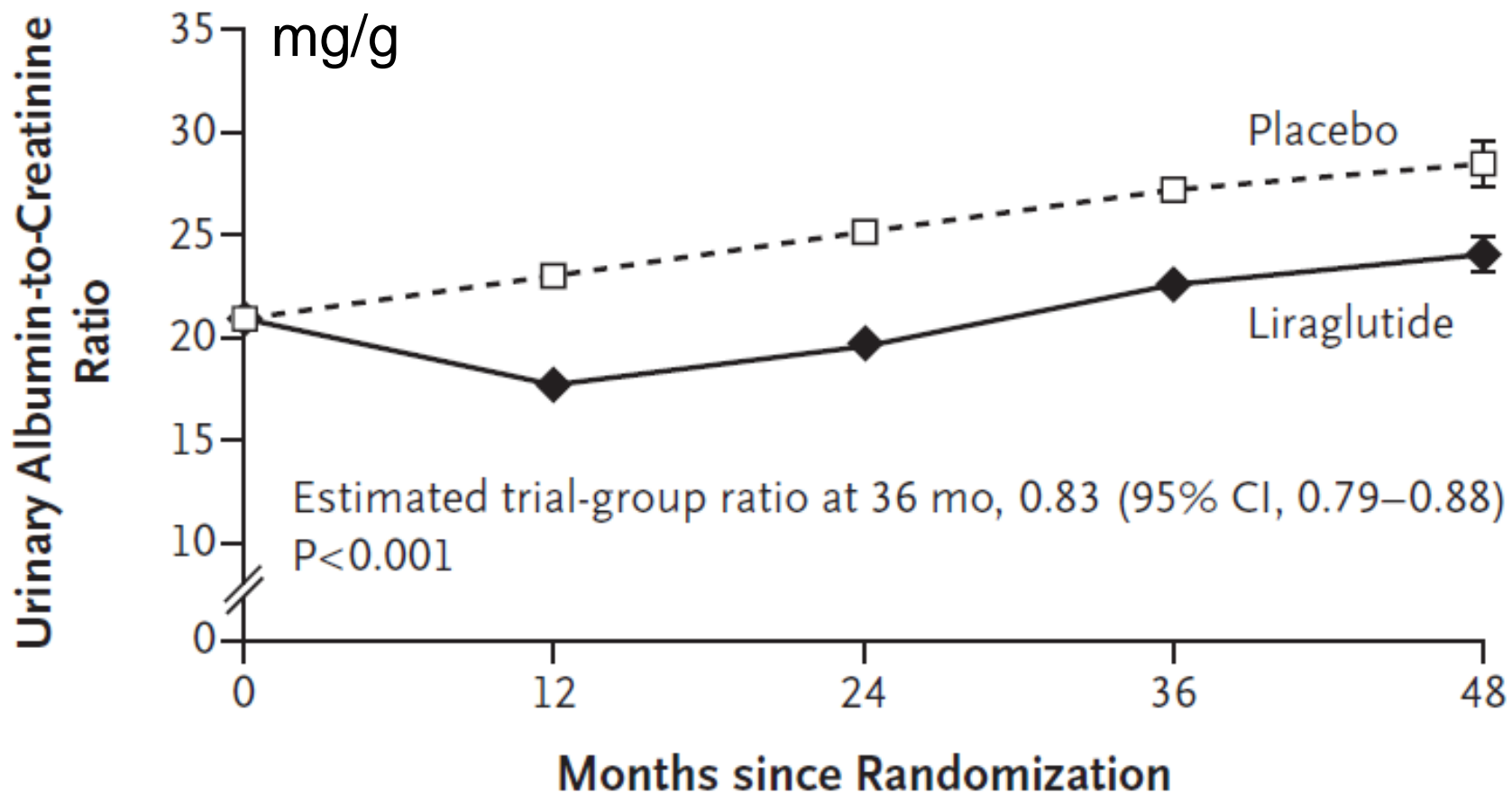
A3 ou créatx<sub>2</sub>/DFGe < 45 ou IRT

Protéinurie > 300 mg/j



**Mann. LEADER. NEJM 2017,377,839-48**

# Rapport albuminurie/créatininurie

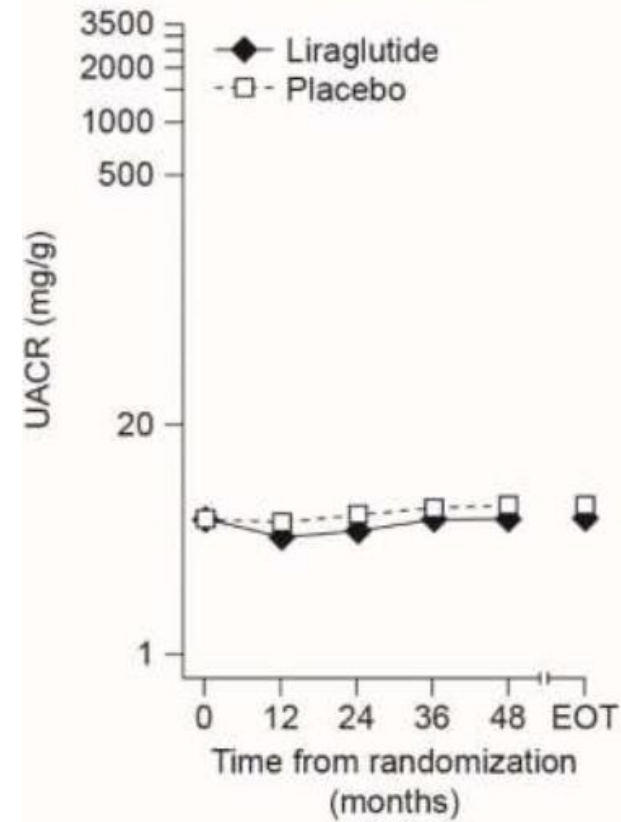


## No. at Risk

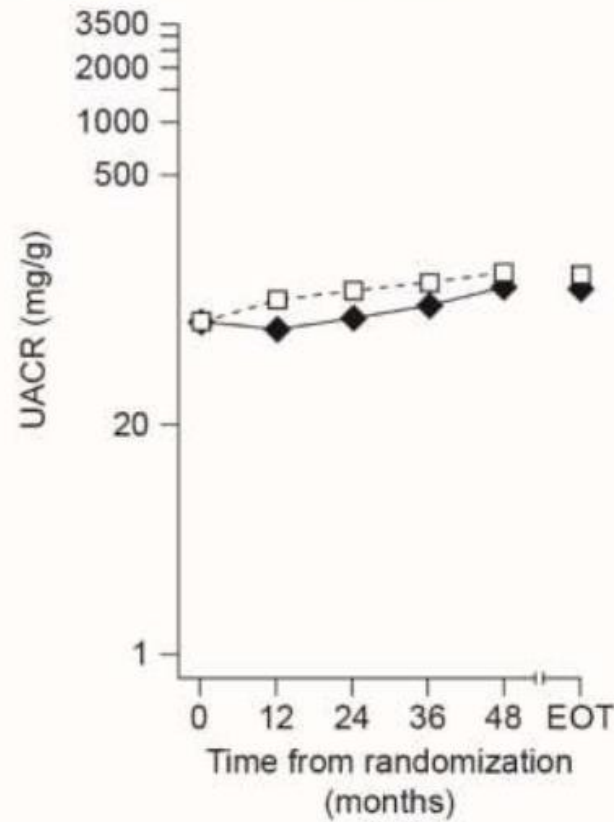
Placebo	4559	4103	3789	3509	730
Liraglutide	4578	4167	3934	3686	786

# Rapport albuminurie/créatininurie

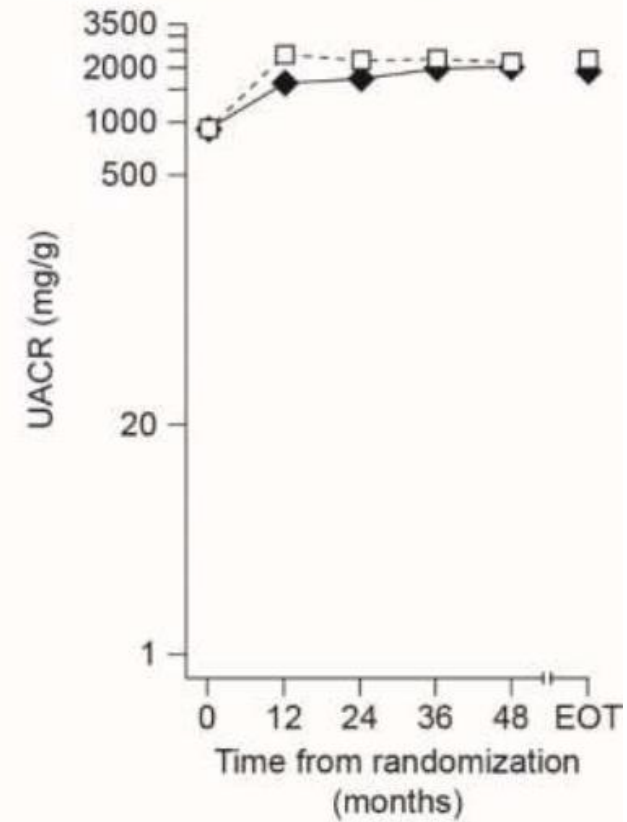
## Normoalbuminurie



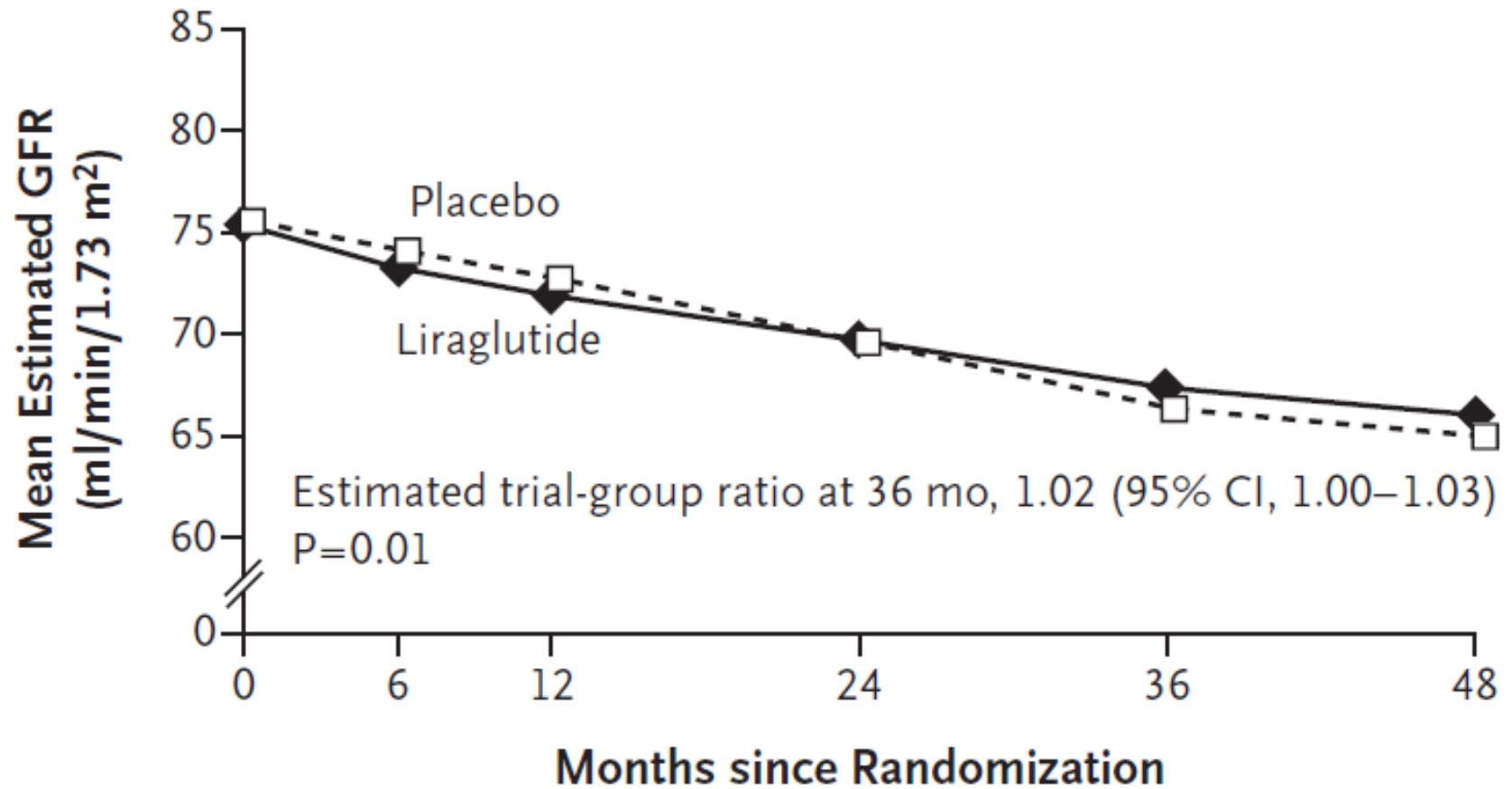
## Microalbuminurie



## Macroalbuminurie



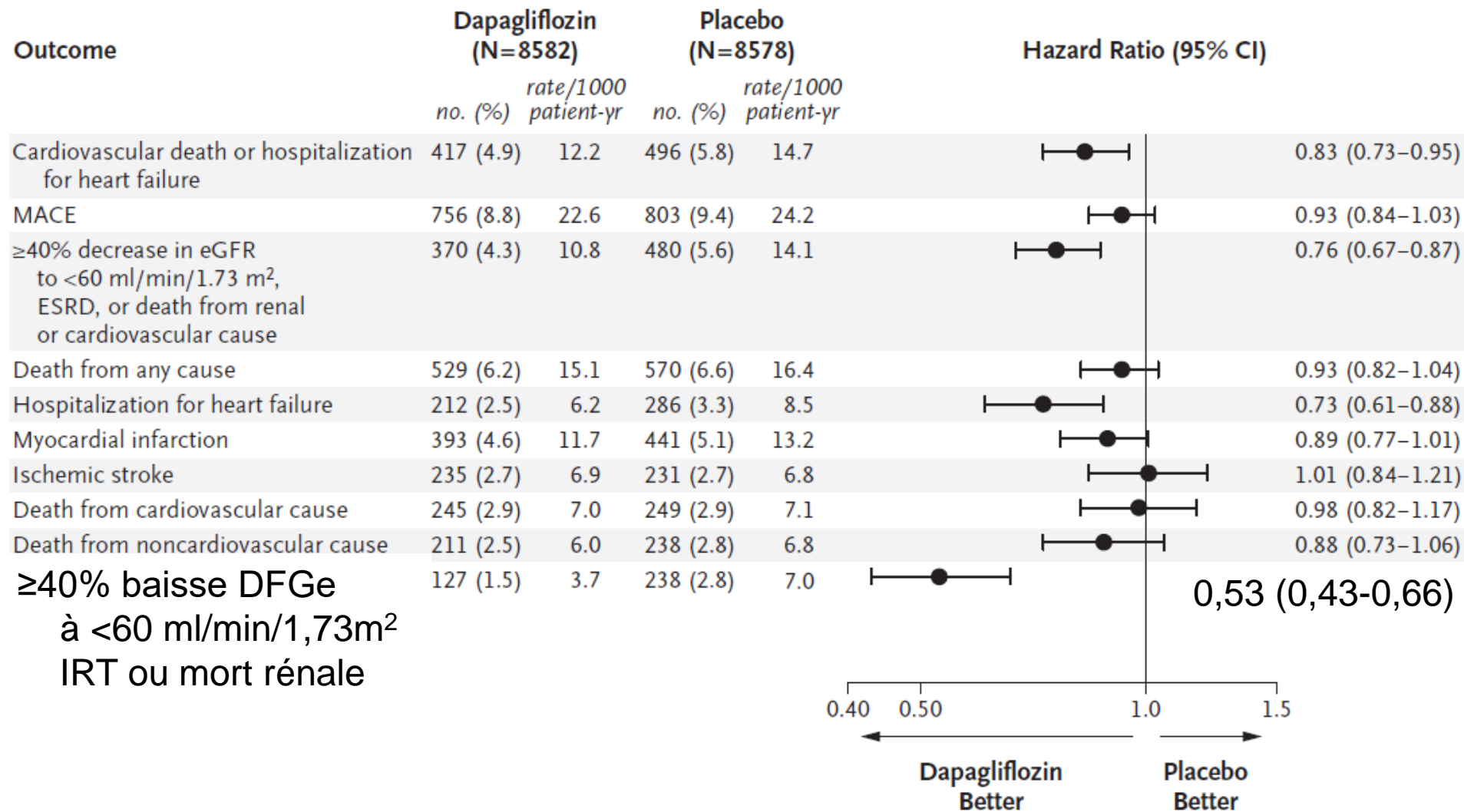
# Baisse DFGe



## No. at Risk

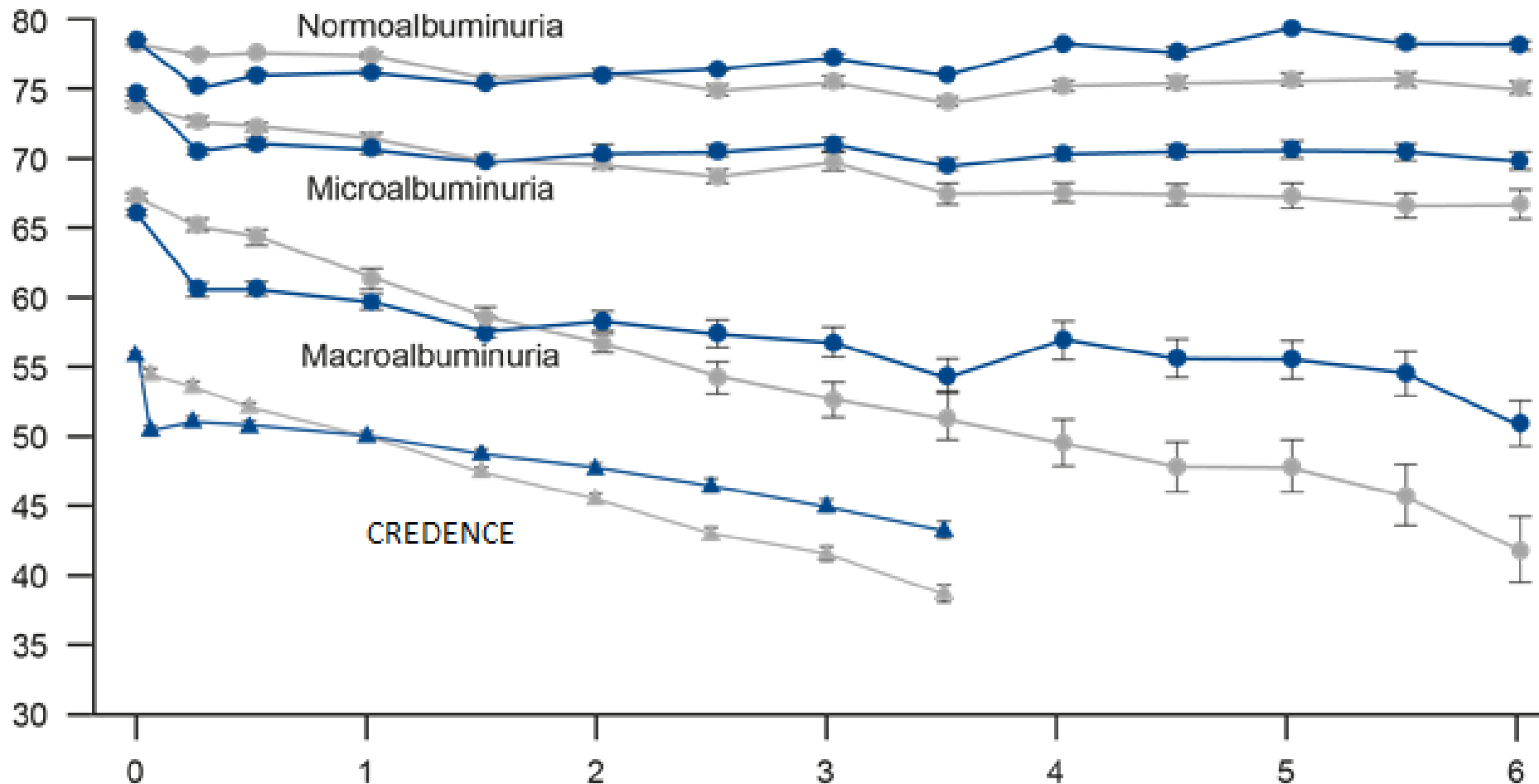
Placebo	4672	4356	4237	3911	3634	755
Liraglutide	4668	4349	4288	4031	3806	812

# Dapagliflozine : bénéfice rénal



# Canagliflozine : effet sur DFGe

DFGe (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

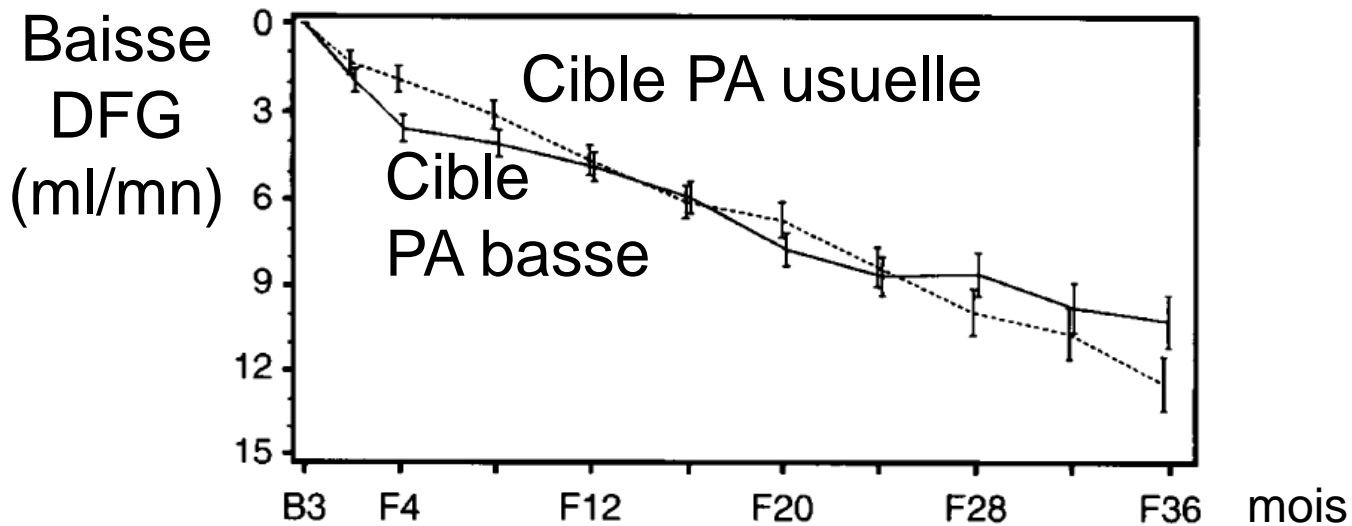
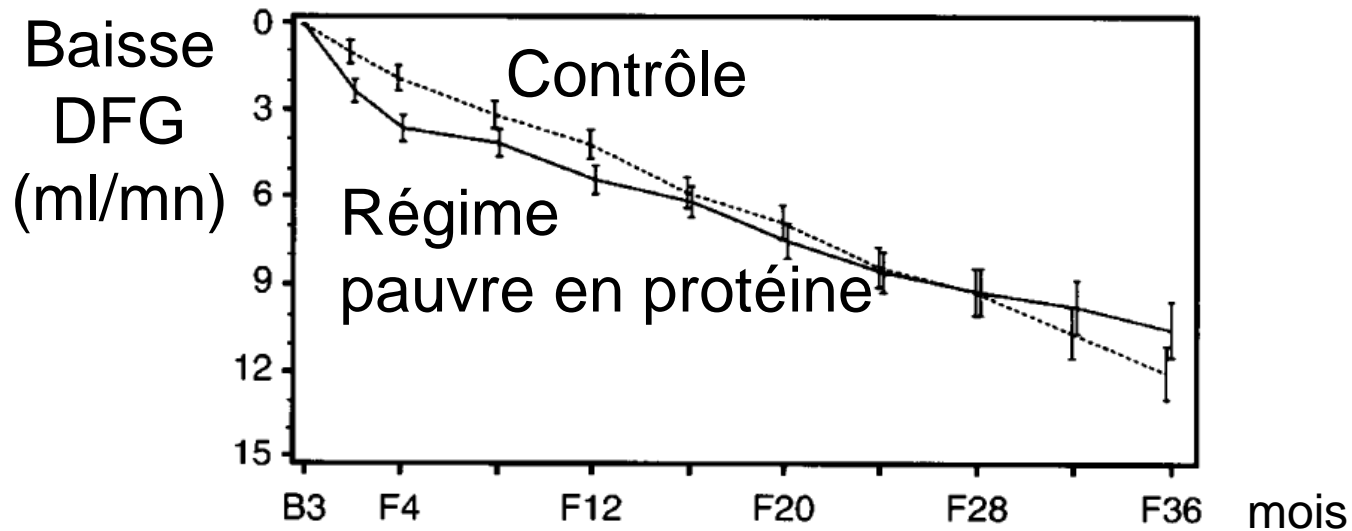


**CANVAS versus CREDESCENCE**



# MDRD

## Restriction protéique et/ou PA basse

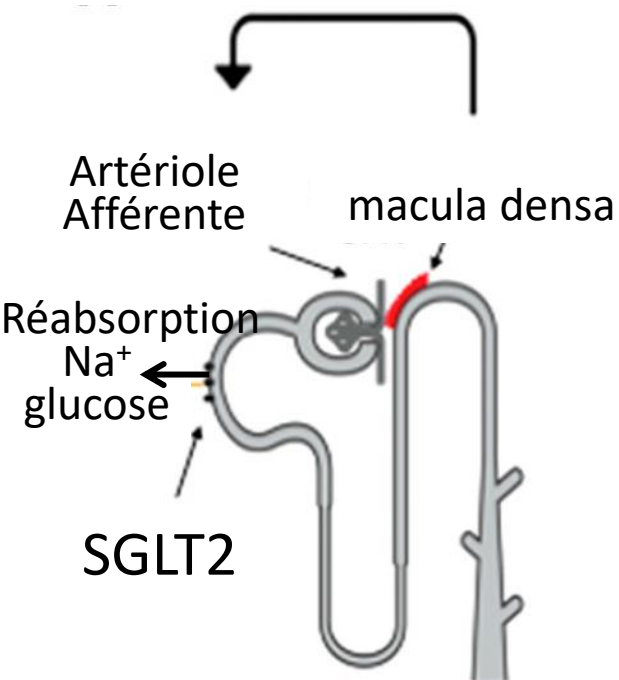


# iSGLT2 :

## Mythe du feedback tubulo-glomérulaire

### Feedback tubulo-glomérulaire

normal



Rein normal

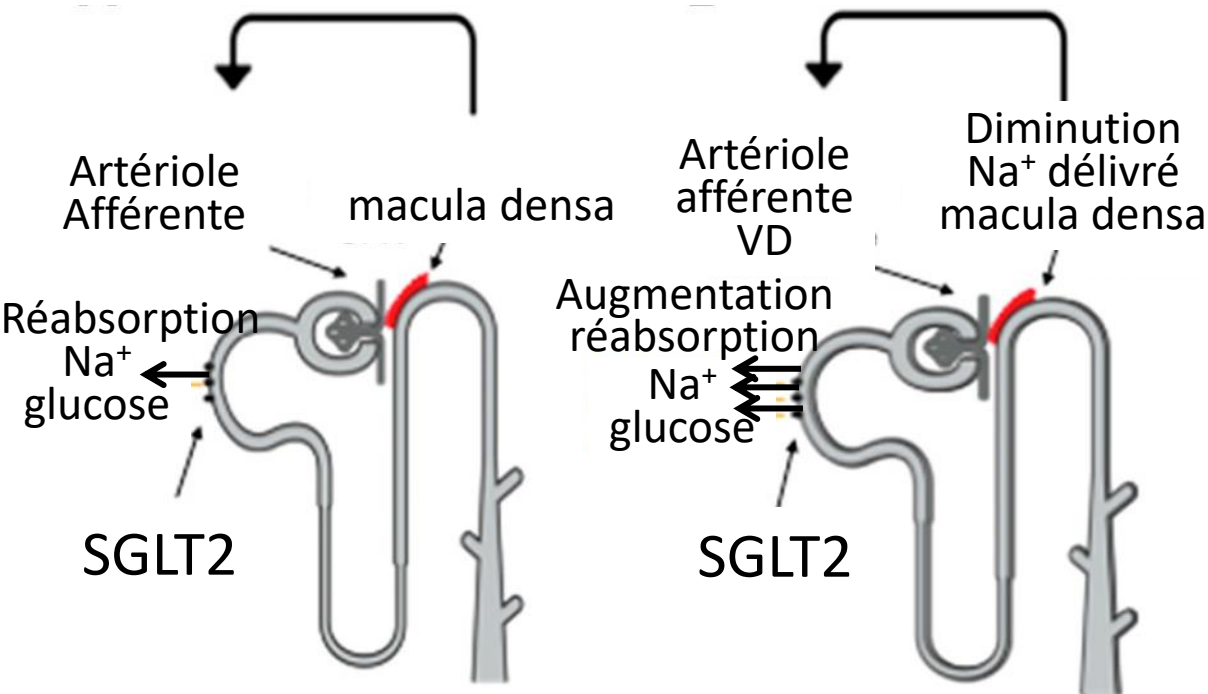
# iSGLT2 :

## Mythe du feedback tubulo-glomérulaire

### Feedback tubulo-glomérulaire

normal

diminué



Rein normal

Hyperfiltration  
diabète type 1

# iSGLT2 :

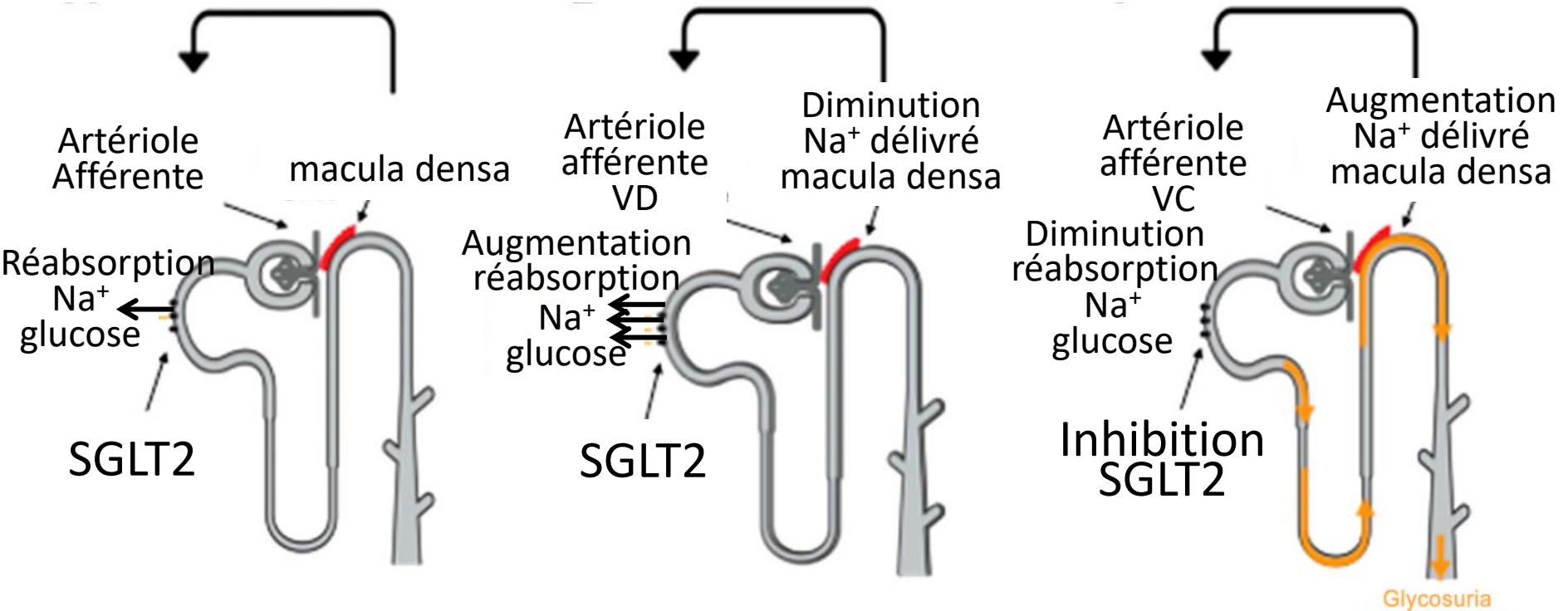
## Mythe du feedback tubulo-glomérulaire

### Feedback tubulo-glomérulaire

normal

diminué

restauré



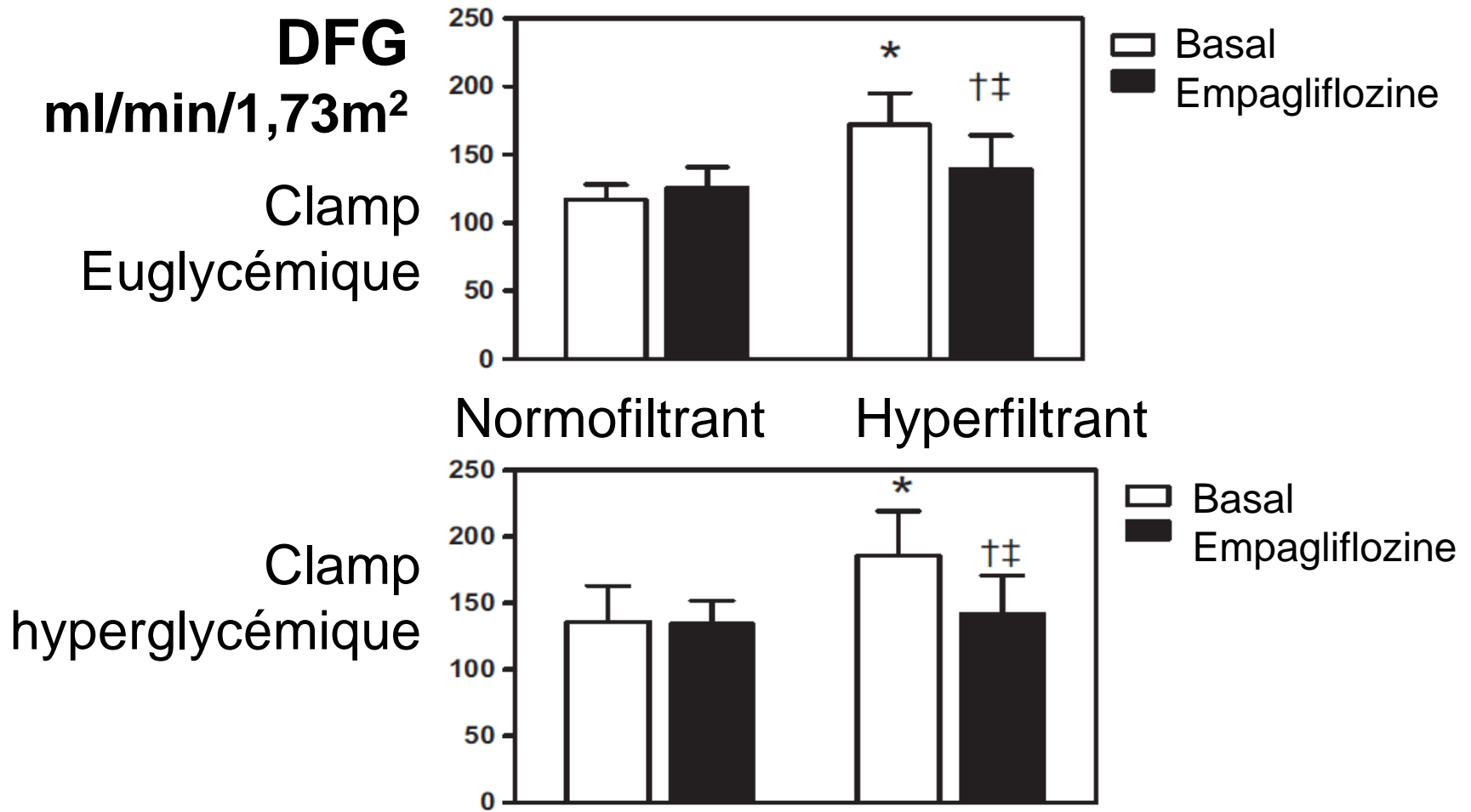
Rein normal

Hyperfiltration  
diabète type 1

iSGLT2

# iSGLT2 : diminue hyperfiltration DT1

Diabète type 1, DFG 90-134 (n=13) / DFG  $\geq 135$  (n=27)  
(NB: AMM gliflozines = diabète de type 2)



Cherney. Circulation 2014,129,587-97

# iSGLT2 :

## Mythe du feedback tubulo-glomérulaire

---

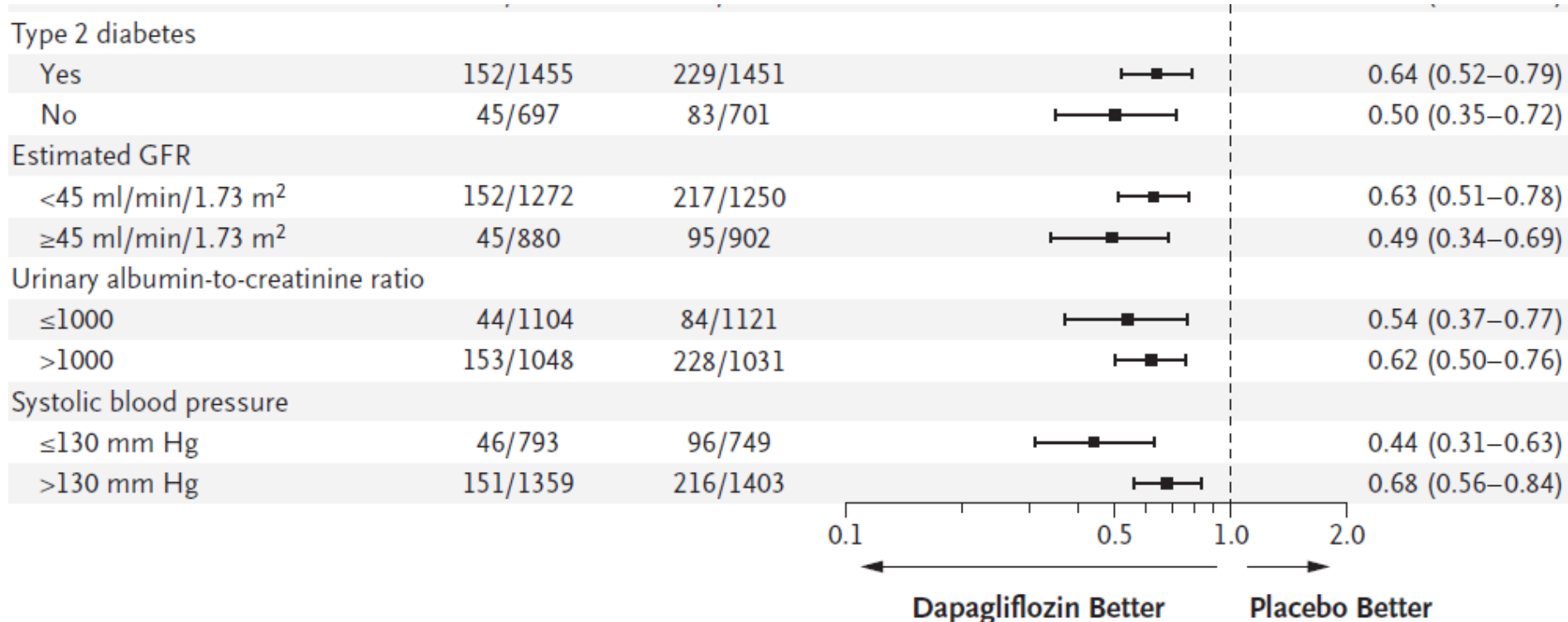
1/ Pas d'impact du feedback dans DT1 si DFG < 135

# iSGLT2 :

## Mythe du feedback tubulo-glomérulaire

1/ Pas d'impact du feedback dans DT1 si DFG < 134

2/ Baisse de protéinurie et néphroprotection identique chez non-diabétique

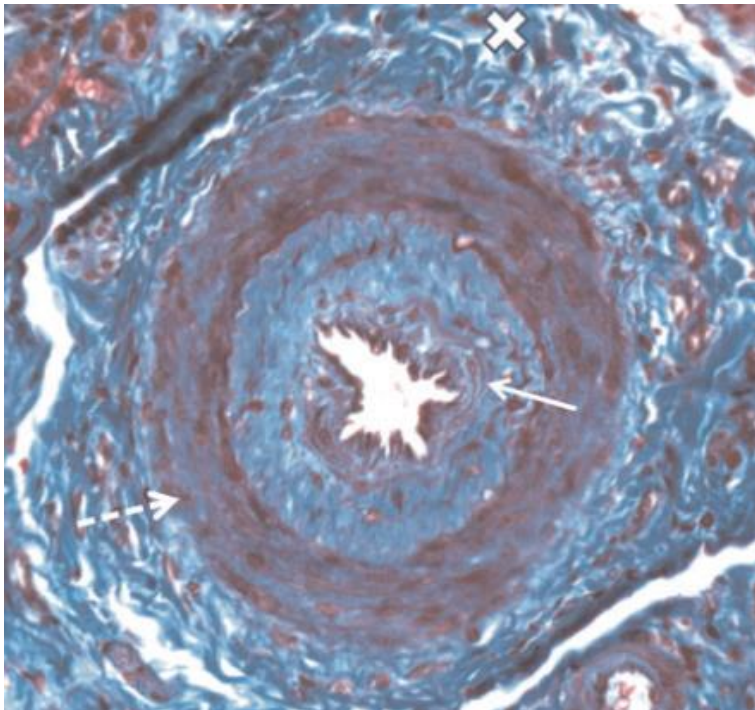


Heerspink. DAPA-CKD. NEJM 2020,383,1436-46

# iSGLT2 :

## Mythe du feedback tubulo-glomérulaire

- 1/ Pas d'impact du feedback dans DT1 si DFG < 135
- 2/ Baisse de protéinurie et néphroprotection identique chez non-diabétique
- 3/ Néphroangiosclérose :



artériolosclérose  
artère interlobaire et  
artériole afférente  
→ ischémie glomérulaire



# iSGLT2 :

## Mythe du feedback tubulo-glomérulaire

---

- 1/ Pas d'impact du feedback dans DT1 si DFG < 135
- 2/ Baisse de protéinurie et néphroprotection identique chez non-diabétique
- 3/ Néphroangiosclérose = ischémie glomérulaire
- 4/ Hémodynamique glomérulaire dans DT2

# The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial

see commentary on page 31

Erik J.M. van Bommel<sup>1</sup>, Marcel H.A. Muskiet<sup>1</sup>, Michaël J.B. van Baar<sup>1</sup>, Lennart Tonneijck<sup>1</sup>, Mark M. Smits<sup>1</sup>, Anna L. Emanuel<sup>1</sup>, Andrea Bozovic<sup>2,3</sup>, A.H. Jan Danser<sup>4</sup>, Frank Geurts<sup>5</sup>, Ewout J. Hoom<sup>5</sup>, Daan J. Touw<sup>6</sup>, Emil L. Larsen<sup>7</sup>, Henrik E. Poulsen<sup>7,8</sup>, Mark H.H. Kramer<sup>1</sup>, Max Nieuwdorp<sup>1</sup>, Jaap A. Joles<sup>9</sup> and Daniël H. van Raalte<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Diabetes Center, Department of Internal Medicine, Amsterdam University Medical Centers, location VUMC, Amsterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Clinical Biochemistry, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>4</sup>Division of Pharmacology and Vascular Medicine, Department of Internal Medicine, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands; <sup>5</sup>Division of Nephrology and Transplantation, Department of Internal Medicine, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands; <sup>6</sup>Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; <sup>7</sup>Department of Clinical Pharmacology, Bispebjerg-Frederiksberg Hospital, Copenhagen, Denmark; <sup>8</sup>Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; and <sup>9</sup>Department of Nephrology and Hypertension, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) improve hard renal outcomes in type 2 diabetes. This is possibly explained by the fact that SGLT2i normalize the measured glomerular filtration rate (mGFR) by increasing renal vascular resistance, as was shown in young people with type 1 diabetes and glomerular hyperfiltration. Therefore, we compared the renal hemodynamic effects of dapagliflozin with gliclazide in type 2 diabetes. The mGFR

prostaglandin concentrations. Gliclazide did not consistently alter renal hemodynamic parameters. Thus, beyond glucose control, SGLT2i reduce mGFR and filtration fraction in type 2 diabetes. The fact that renal vascular resistance was not increased by dapagliflozin suggests that this is due to post-glomerular vasodilation rather than pre-glomerular vasoconstriction.

# iSGLT2 :

## Mythe du feedback tubulo-glomérulaire

---

- 1/ Pas d'impact du feedback dans DT1 si DFG < 135
- 2/ Baisse de protéinurie et néphroprotection identique chez non-diabétique
- 3/ Néphroangiosclérose = ischémie glomérulaire
- 4/ Hémodynamique glomérulaire dans DT2  
→ Vasodilatation artériole efférente sous iSGLT2

# iSGLT2 :

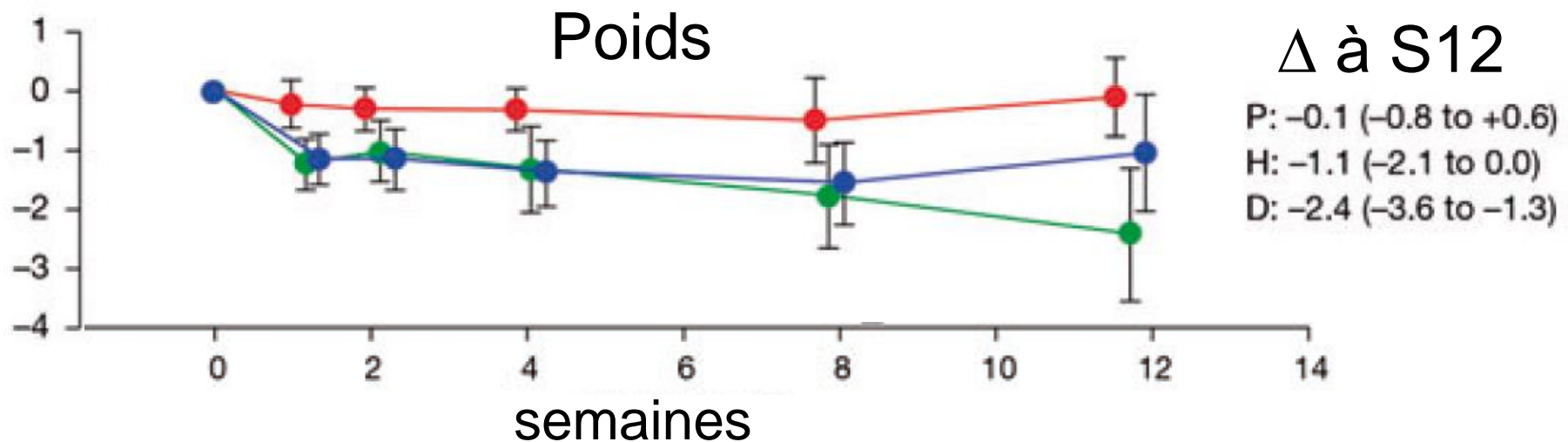
## Mythe du feedback tubulo-glomérulaire

---

- 1/ Pas d'impact du feedback dans DT1 si DFG < 135
- 2/ Baisse de protéinurie et néphroprotection identique chez non-diabétique
- 3/ Néphroangiosclérose = ischémie glomérulaire
- 4/ Hémodynamique glomérulaire dans DT2  
→ Vasodilatation artériole efférente sous iSGLT2
- 5/ Diurétique de l'anse augmente aussi délivrance du Na<sup>+</sup> à la macula densa ???

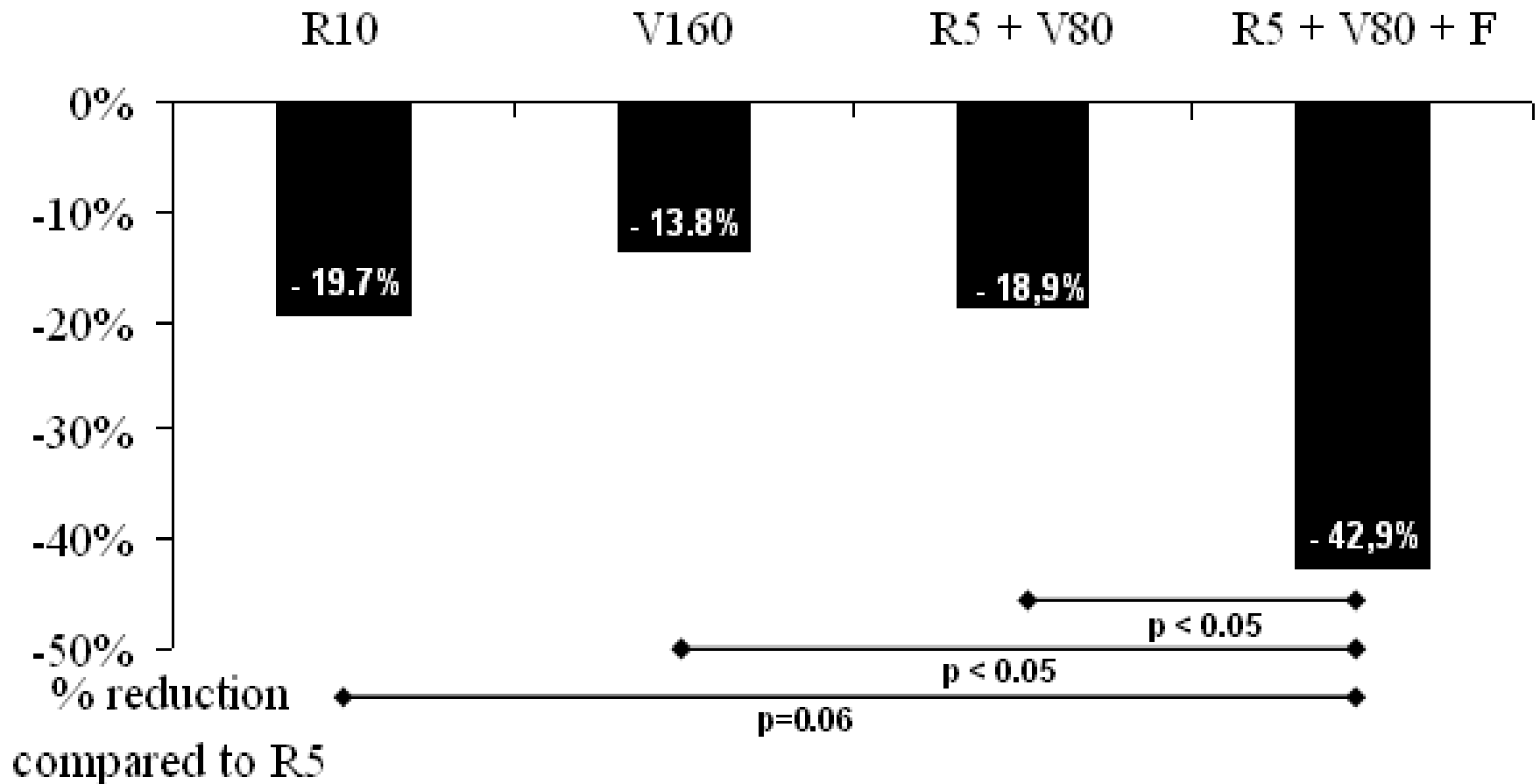
# iSGLT2 : baisse de poids

- Placebo
- Dapagliflozine 10
- Hydrochlorothiazide 25



# Synergie IEC +ARA2 + diurétique

## Rapport protéinurie/créatininurie



# Canagliflozine baisse la protéinurie

Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio

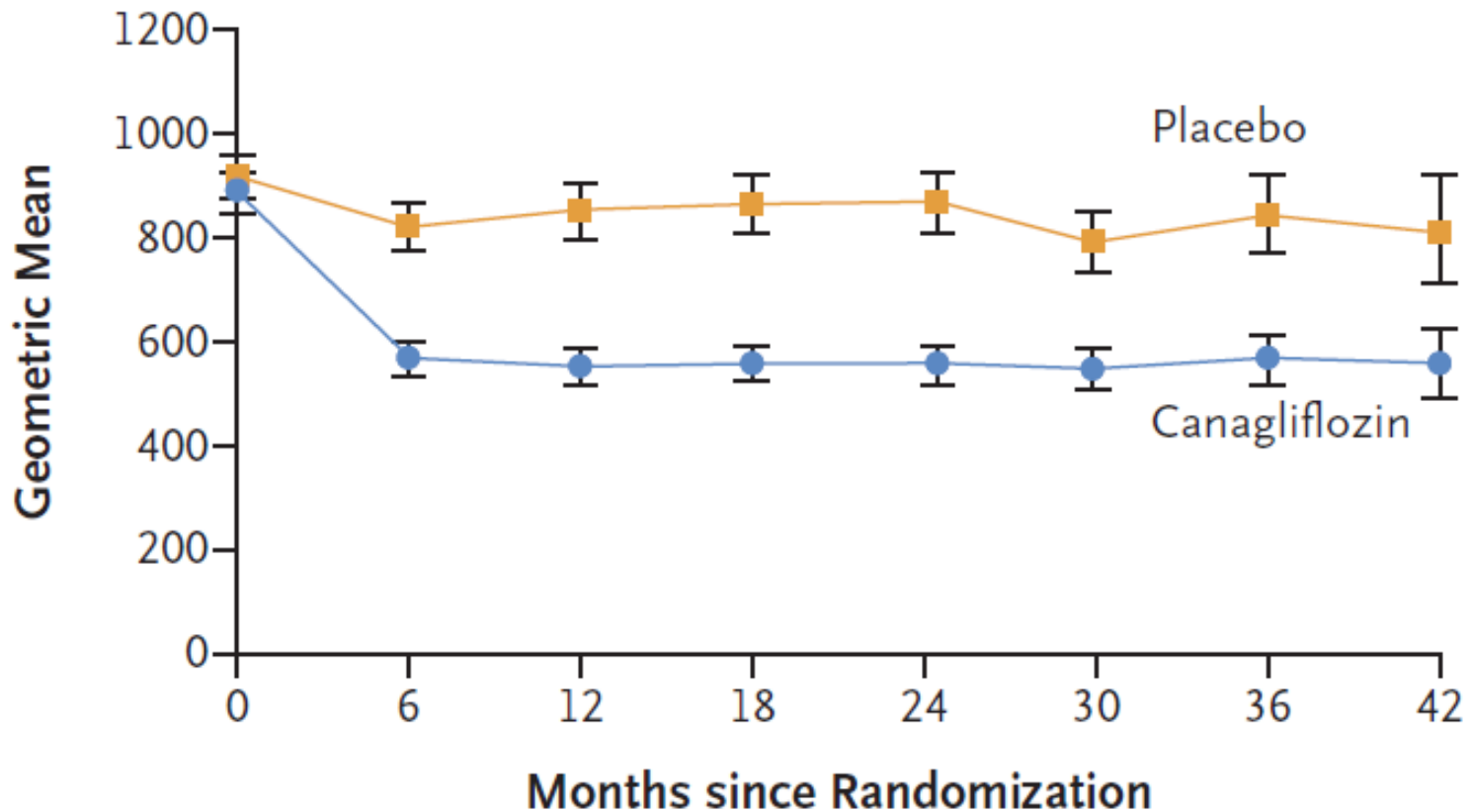
Median Baseline

Canagliflozin

Placebo

913.5

918.0

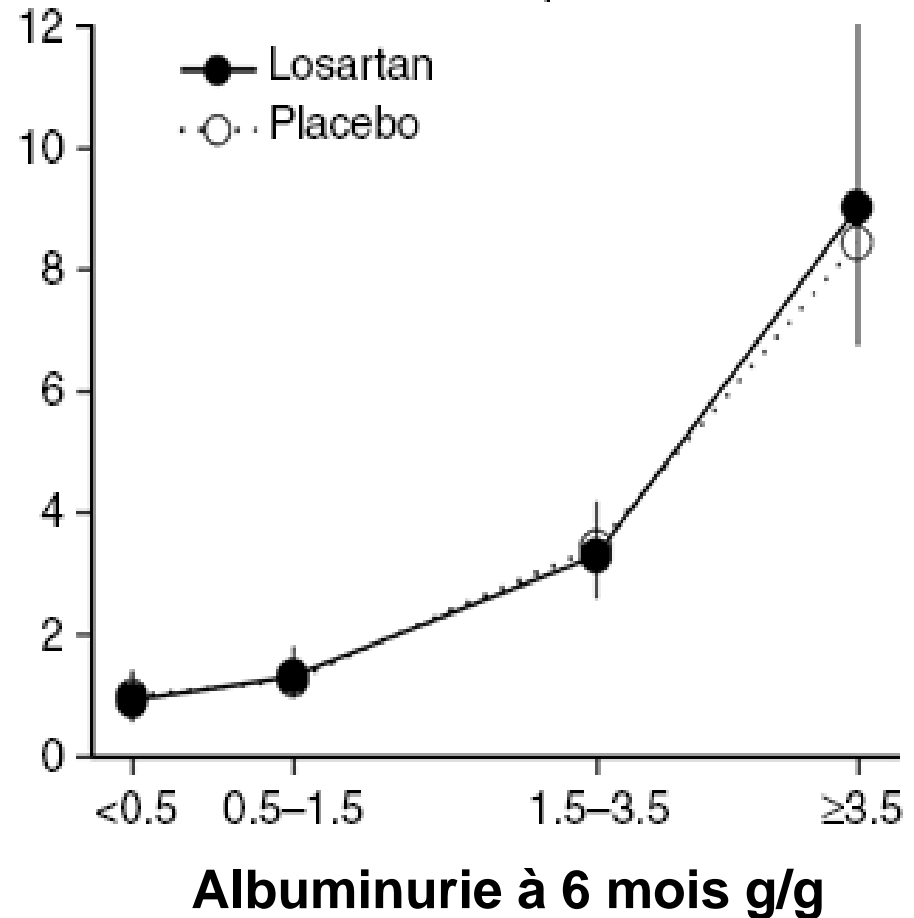
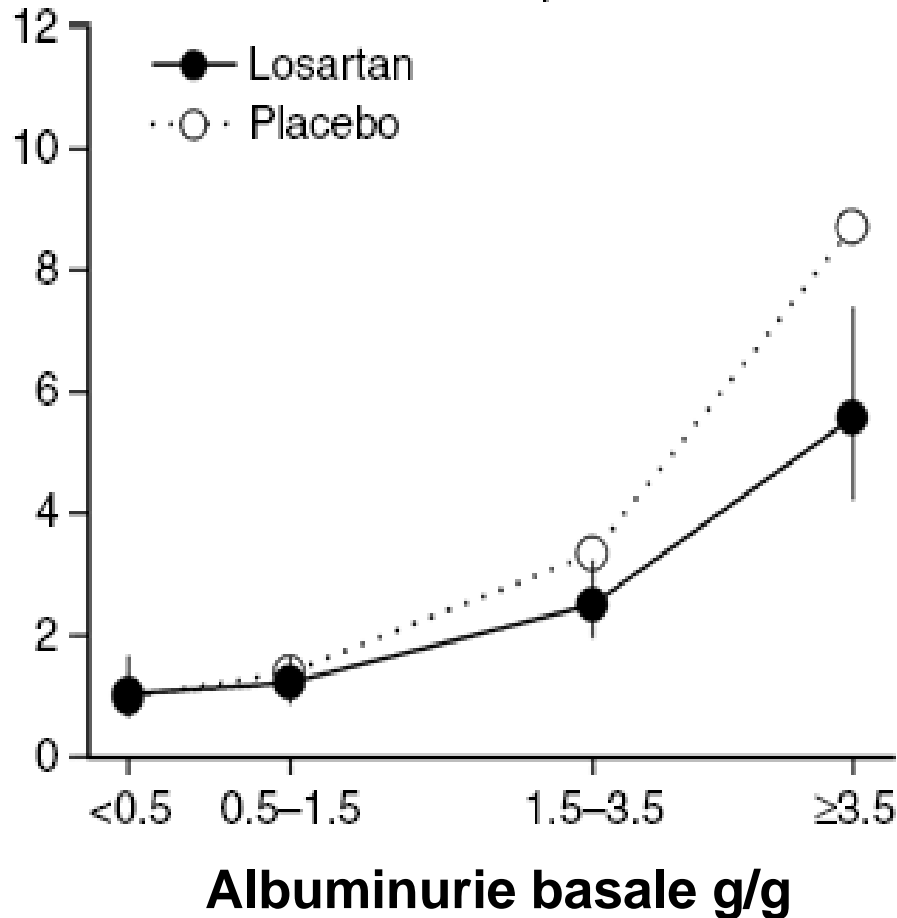


Perkovic CREDENCE. NEJM 2019,380,2295-306

# Néphropathie diabétique (RENAAL)

## Protéinurie résiduelle à 6 mois → IRT

Risque de doublement de créatininémie ou IRT





# Dapagliflozine diminue risque rénal

67,5% DT2, UACR 0,2-5 g/g, DFGe 25-75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CKD-EPI)  
IEC ou ARA2

→ Arrêt prématuré après n=4304 suivi médian 2,4 ans

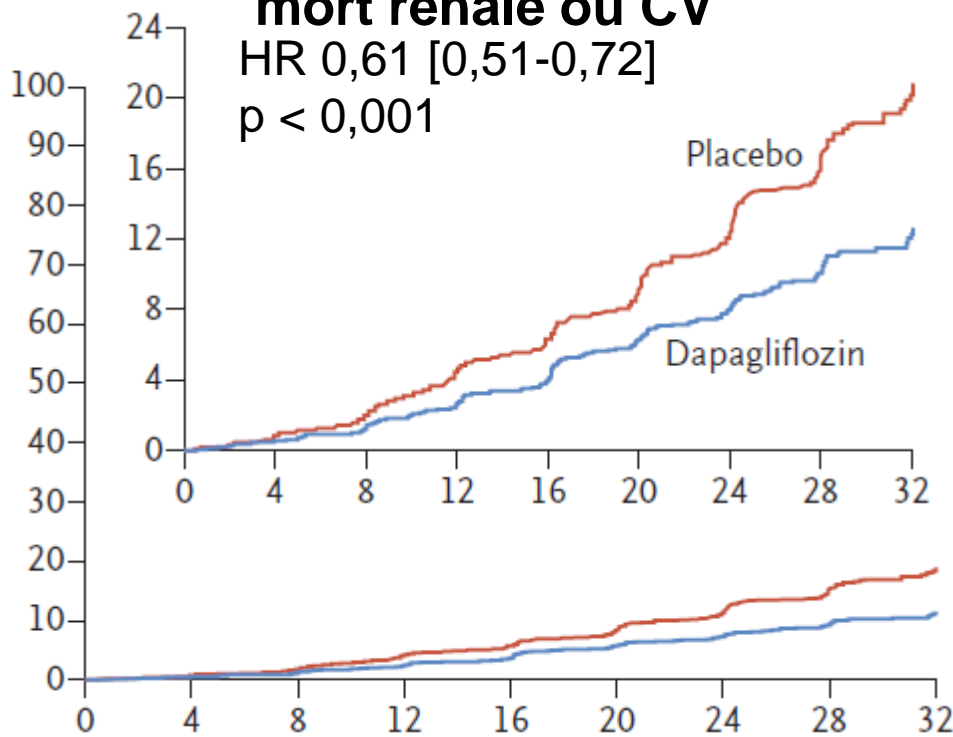
IRT (dialyse, transplant ou DFGe<15) IRT (dialyse, transplant ou DFGe<15)

**perte > 50% DFGe**

**mort rénale ou CV**

HR 0,61 [0,51-0,72]

p < 0,001

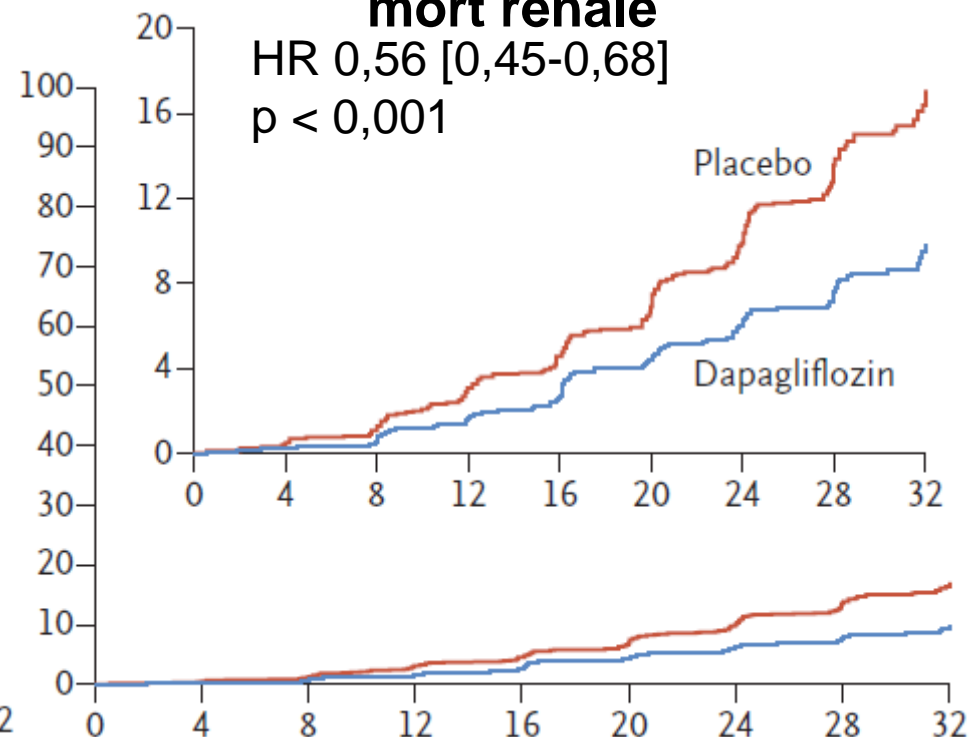


**perte > 50% DFGe**

**mort rénale**

HR 0,56 [0,45-0,68]

p < 0,001



Heerspink. DAPA-CKD. NEJM 2020,383,1436-46

# Finérénone

5734 DT2, IEC ou ARA2

UACR 30-300 mg/g et DFGe 25-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

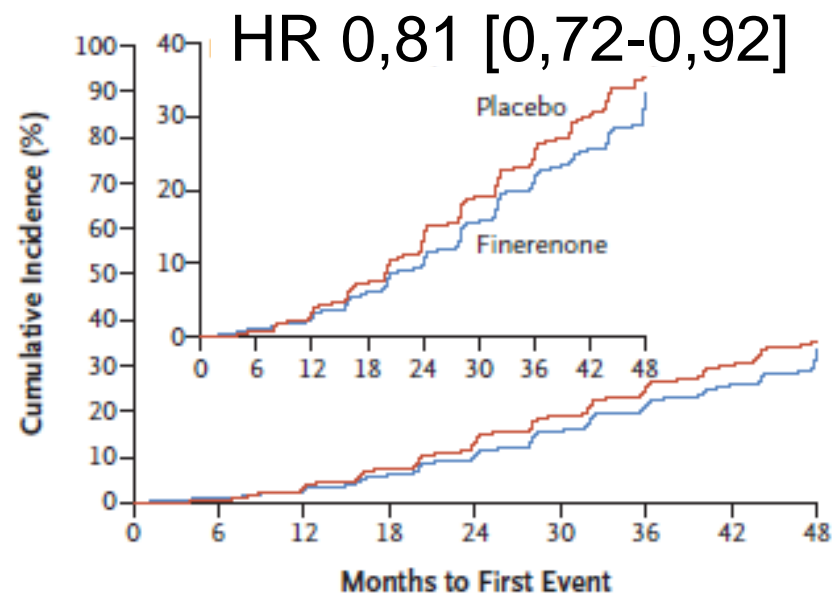
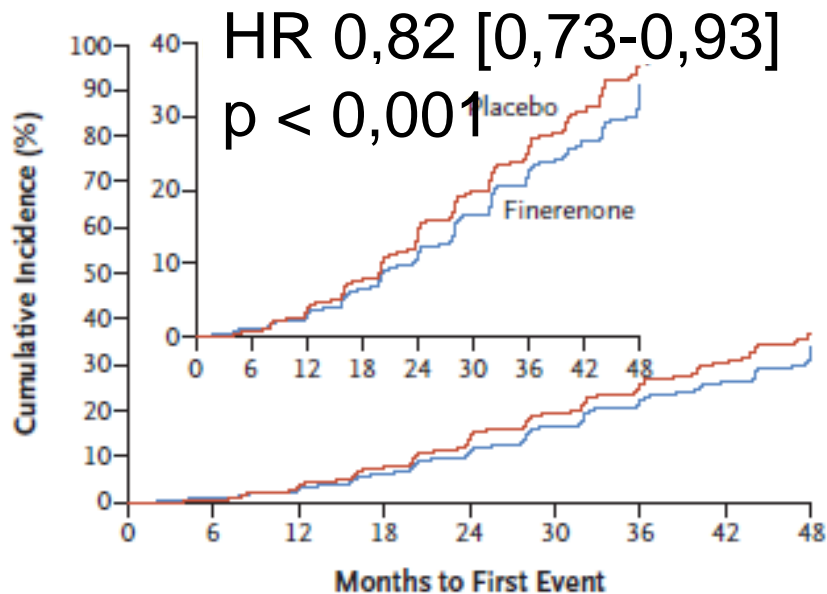
UACR 300-5000 mg/g et DFGe 25-75 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

## Critère primaire :

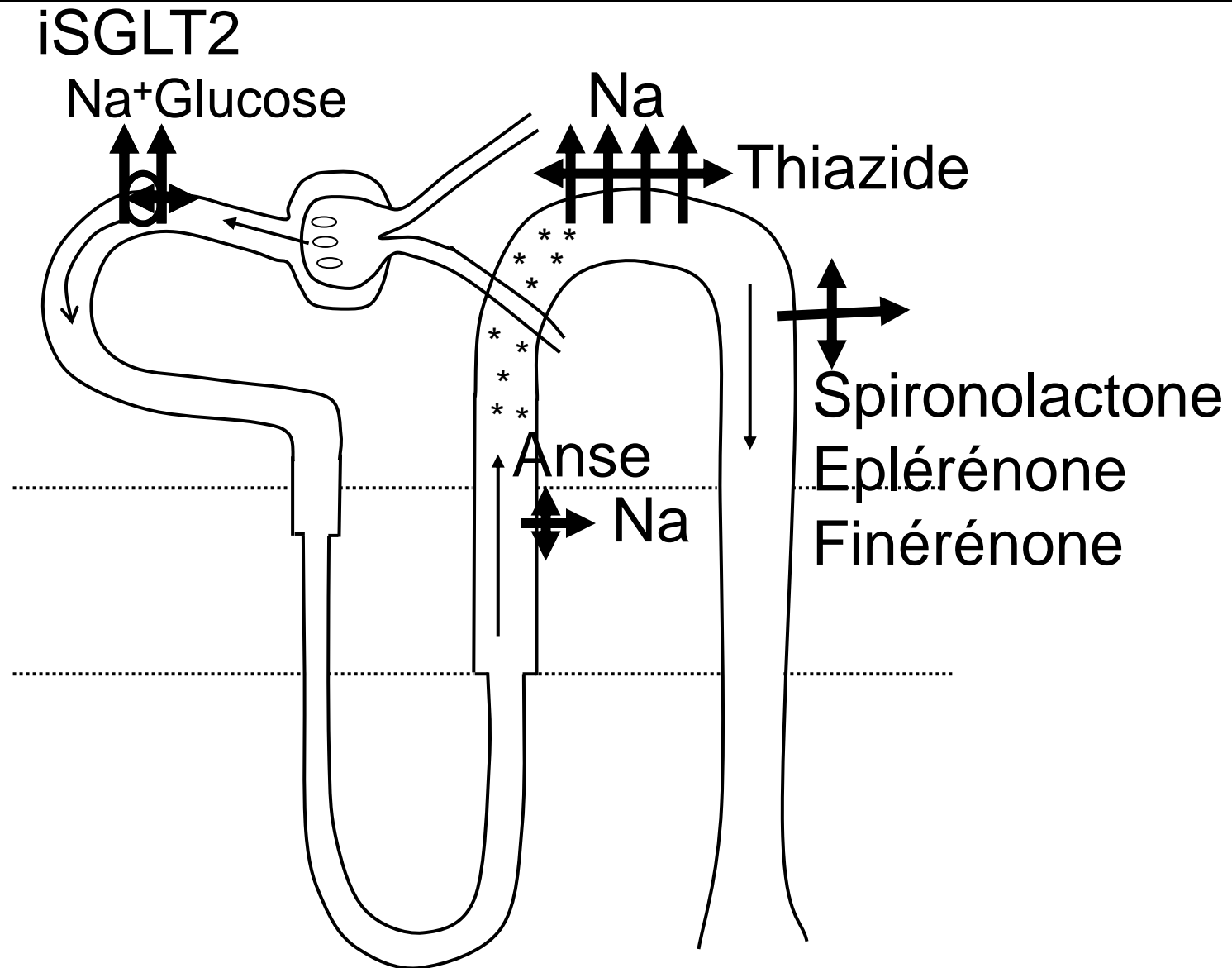
IRT (dialyse, transplantation ou DFGe < 15

Baisse  $\geq$  40% DFGe

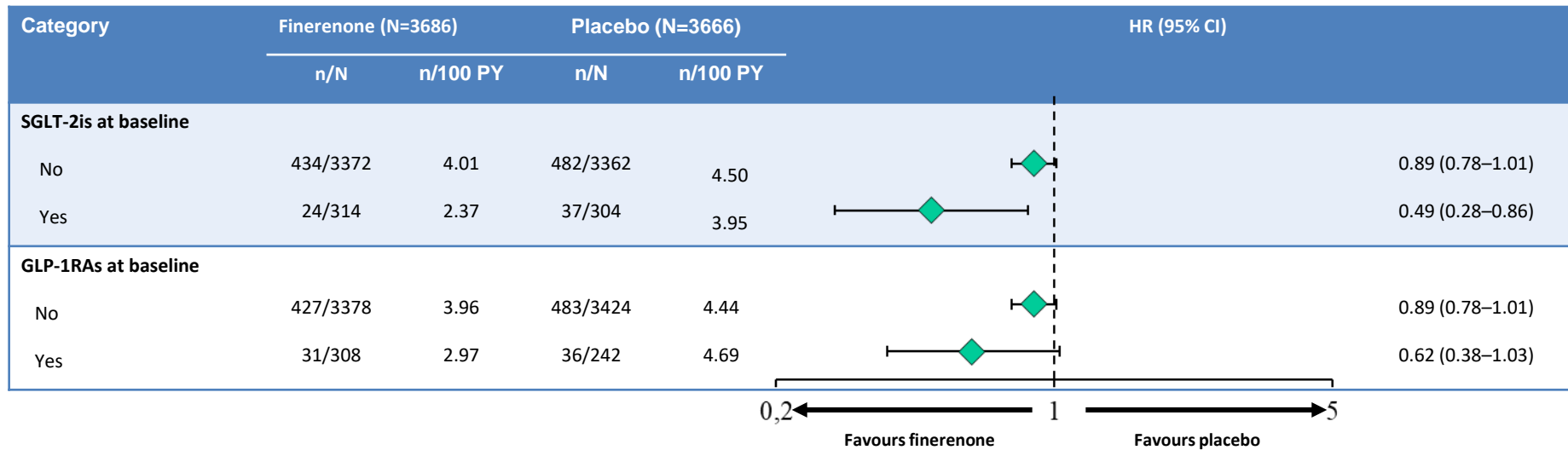
## Baisse $\geq$ 40% DFGe



# Quel(s) diurétique(s) choisir ?



# Finérénone +/- iSGLT2 ?



# Echappement de l'aldostérone

567 diabétiques type 2 avec protéinurie

Randomise losartan versus telmisartan

→28% échappement aldostérone à 1 an (> 10%)

→déterminants de l'échappement (OR (IC 95%))

---

Baisse à 1 an	$\beta \pm SD$	p
PAS (mmHg)	0,005±0,002	0.004
Apport NaCl (log mmol/j)	0,33±0,08	<0,002
Kaliémie (mmol/L)	-0,16±0,05	0,003
DFGe (log MDRD)	0,50±0,11	<0,001
Losartan/Telmisartan	0,12±0,05	0,01

---

# MRC diabétique : nouveautés

---

1/ iSGLT2 : effet natriurétique explique :

→ perte de poids rapide initiale

→ baisse de DFGe initiale

→ synergie anti-protéinurique avec bloqueur du SRAA

2/ Finérénone

→ limite l'échappement de l'aldostérone

3/ aGlp1

→ perte de poids si obèse +++

→ améliore pronostic cardiovasculaire athéromateux