

**LES INHIBITEURS SGLT-2
DANS LA RÉDUCTION DE
L'ALBUMINURIE
ASSOCIÉE
À UNE NÉPHROPATHIE
DIABÉTIQUE**

PAR DR OUBADA DIB
ET DRE CYNTHIA
FARHAT

RÉSIDENTS EN
MÉDECINE FAMILIALE

PROJET D'ÉRUDITION,
MÉDECINE FAMILIALE,
UNIVERSITÉ DE
MONTRÉAL

11 MAI 2021

PLAN DE LA PRÉSENTATION



Introduction



Méthodologie



Résultats



Discussion



Conclusion

INTRODUCTION

- Maladie chronique affectant **9,3%** des Canadiens en 2015
- Néphropathie diabétique → complications fréquentes entraînant IRC
- **Principale cause des IRC au Canada**
- Un des signes précoces de l'atteinte rénale → apparition et progression d'une **albuminurie**
- Traitement de la néphropathie diabétique selon le dernier guide de pratique clinique de Diabète Canada
 - Contrôle optimal de la glycémie et de la tension artérielle
 - Introduction d'un **IECA ou ARA**
- Études récentes suggèrent que les **iSGLT2** ralentiraient aussi progression de l'albuminurie chez patients avec néphropathie diabétique



PICO

- **P** : Adultes ayant un diabète de type II atteints ou non d'insuffisance rénale chronique
- **I** : iSGLT2
- **C** : Placebo
- **O** : Prévention de la progression d'une néphropathie diabétique



PETIT RAPPEL

Stades et sévérité de l'IRC selon le DFGe

Description	Stades	DFG (ml/min/1,73m ²) Dérivé de la formule MDRD
Pas d'IRC	I	≥ 90
IRC légère	II	60-89
IRC modérée	III	30-59
	IIIa	45-59
	IIIa	30-44
IRC sévère	IV	15-29
IRC terminale	V	<15 (ou dialyse)

Sévérité de l'albuminurie selon le RACU ou albuminurie/24h

Description	RACU (mg/mmol)	RACU (mg/g)	Albuminurie/24h (g)
Normoalbuminurie	< 2	< 30	< 30
Microalbuminurie	2-20	30-300	30-300
Macroalbuminurie	> 20	> 300	> 300

MÉTHODOLOGIE

- Analyse d'**études cliniques randomisées** uniquement vu que étalon d'or en termes d'étude
 - analyses *post hoc* d'essais cliniques randomisés également inclus

- Le 18 janvier 2021, recherche sur la base de données **PubMed** avec des **Mesh** :



"Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" [Pharmacological Action] AND ("Diabetes Mellitus/complications"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus/drug therapy"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus/therapy"[Mesh]) AND ("Diabetic Nephropathies/drug therapy"[Mesh] OR "Diabetic Nephropathies/prevention and control"[Mesh] OR "Diabetic Nephropathies/therapy"[Mesh] OR "Albuminuria/drug therapy*"[Mesh])

- **238 articles** mis en évidence
- Filtre ECR appliqué → réduction nombre d'articles à **28**

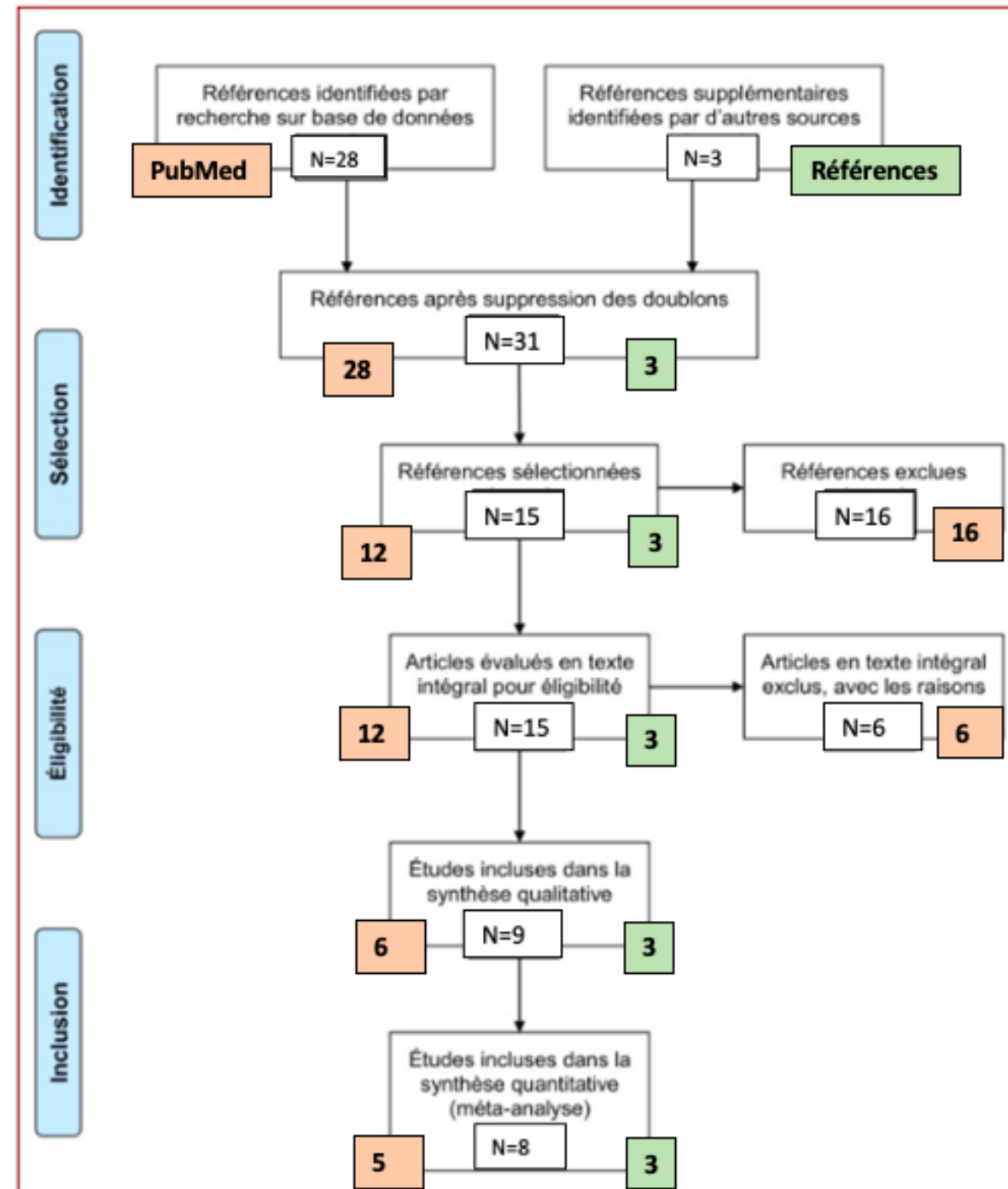
MÉTHODOLOGIE

- Critères d'exclusion des études cliniques :
 - Sous-analyses des ECR qui répondent déjà à la question
 - Études portant sur des populations trop spécifiques
 - Les études analysant les molécules non disponibles au Canada (Ipragliflozine et Sotagliflozine)
 - Études sur l'effet d'autres molécules (ex. Inhibiteur DPP4)
 - Pas de résultats rapportés sur l'albuminurie
 - Moins de 50 patients
 - Pas de comparaison au placebo
 - Article intégral non disponible
- Liste de vérification **CONSORT 2010** utilisée pour évaluer la qualité des articles sélectionnés



MÉTHODOLOGIE

Diagramme de flux PRISMA pour la sélection des articles



ARTICLES SÉLECTIONNÉS

- **YALE** :Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, Figueroa K, Wajs E, Usiskin K, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease.
- **EMPA-REG OUTCOME** :Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes.
- **HEERSPINK** : Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers.
- **DERIVE** : Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, Langkilde AM, Sjöström CD, Sartipy P; DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A):The DERIVE Study.
- **CREDESCENCE** : Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy.
- **DAPA-CKD** : Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.
- **EMPA-REG RENAL** : Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
- **CANVAS Program (résultats)** : Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Barrett TD, Weidner-Wells M, Deng H, Matthews DR, Neal B. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials.
 - **CANVAS** : Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, Desai M, Shaw W, Jiang J, Vercruyse F, Meininger G, Matthews D. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial.
 - **CANVAS-R** : Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erondou N, Desai M, Shaw W, Vercruyse F, Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial.

The background features a light blue gradient with a faint, stylized illustration of a human brain. A white, cloud-like shape is centered over the brain, serving as a backdrop for the text.

RÉSULTATS

Tableau 1 : Résultats des études, partie 1

Nom de l'article	YALE	EMPA-REG RENAL	EMPA-REG OUTCOME	HEERSPINK
Type de devis	Essai clinique randomisé, double-aveugle, avec groupe contrôle placebo, phase III	Essai clinique randomisé, double-aveugle, avec groupe contrôle placebo, phase III	Analyse post hoc d'un essai clinique randomisé, double-aveugle, avec groupe contrôle placebo	Analyse post hoc de données de deux essais cliniques randomisés, double-aveugle, avec groupe contrôle placebo, phase III
Population à l'étude	Adultes avec DB-II non contrôlé atteints d'une IRC stade III	Adultes avec DB-II non contrôlé atteints d'une IRC	Adultes avec DB-II non contrôlé à haut risque d'événement CV	Adultes avec DB-II non contrôlé, HTA non contrôlée et néphropathie diabétique
Année de recrutement	Pas mentionné	Septembre 2010 – Juillet 2012	Septembre 2010 – Avril 2013	2010 – 2013
Sites	89 sites dans 19 pays	127 sites dans 15 pays	590 sites dans 42 pays	Non mentionné
Critères d'inclusion pertinents	<ul style="list-style-type: none"> • Âge \geq 25 ans • DB-II avec HbA1c \geq 7,0 et \leq 10,5% • IRC stade III • Fonction rénale stable 	<ul style="list-style-type: none"> • DB-II avec HbA1c \geq 7,0 et \leq 10,0% • IRC stade II, III ou IV • IMC \leq 45 	<ul style="list-style-type: none"> • DB-II avec HbA1c \geq 7% et \leq 9% si naïfs aux HGO/insuline ou HbA1c \geq 7% et \leq 10% si sous HGO/insuline • Haut risque d'événements CV (\geq 1 des critères suivants) : Histoire d'IM, évidence de MCAS, AI, ATCD d'AVC, MVAS 	<ul style="list-style-type: none"> • DB-II avec HbA1c \geq 7% et \leq 10,5% • TAs 140-165 ET TAd 85-105 • Micro-A confirmée • Sous IECA ou ARA à dose stable depuis \geq 4 semaines
	Critères d'exclusion pertinents	<ul style="list-style-type: none"> • DB-I ou ATCD d'ACD • Maladie rénale nécessitant immunosuppression, dialyse ou transplantation • IM, AI, procédure de revascularisation ou AVC dans les 3 derniers mois 	<ul style="list-style-type: none"> • DB-I ou ATCD d'ACD • Maladie rénale nécessitant immunosuppression, dialyse ou transplantation • SCA, AVC ou AIT dans les 3 derniers mois 	<ul style="list-style-type: none"> • DB-I ou ATCD d'ACD • Maladie rénale nécessitant immunosuppression, dialyse ou transplantation • IRC stade IV et V • Événement CV dans les 2 derniers mois
Intervention(s) à l'étude	Canagliflozine 100 mg PO DIE Canagliflozine 300 mg PO DIE	Empagliflozine 10 mg PO DIE Empagliflozine 25 mg PO DIE	Empagliflozine 10 mg PO DIE Empagliflozine 25 mg PO DIE	Dapagliflozine 10 mg PO DIE
Contrôle	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

Nom de l'article	YALE	EMPA-REG RENAL	EMPA-REG OUTCOME	HEERSPINK
Issue primaire	Changement de l'HbA1C après 26 semaines	Changement de l'HbA1C après 24 semaines	3 événements CV majeurs (3 points MACE) : Décès d'une cause CV, IM non fatal, AVC non fatal	Changement du RACU à 12 semaines, changement du DFGe de la base jusqu'à une semaine post-cessation du traitement
Issues secondaires pertinentes	<ul style="list-style-type: none"> Changement dans la fonction rénale, incluant DFG, créatinine sérique, urée, et RACU Progression de l'albuminurie du J0 à 26 sem (progression de normo-A à micro-A/macro-A, ou progression de micro-A à macro-A). 	<ul style="list-style-type: none"> Différence dans la diminution du RACU par rapport au placebo à 52 semaines Différence dans la proportion de patients avec changement de catégorie d'albuminurie à 52 semaines vs placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Progression à macro-A Créatinine qui double avec DFGe ≤ 45 Initiation de thérapie de remplacement rénale Mort par néphropathie Incidence ou progression d'une néphropathie ou mort CV Incidence d'albuminurie chez patient avec normo-A 	-
Méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> 2 semaines de période de rodage Durée : 52 semaines Randomisation 1 : 1 : 1 pour Canagliflozine 100 mg ou 300 mg ou Placebo DIE 	<ul style="list-style-type: none"> 2 semaines de période de rodage Durée de l'étude : 52 semaines Stratification des patients selon la sévérité de l'IRC (stade II, III ou IV), HbA1C ($< 8,5\%$, $\geq 8,5\%$) Randomisation 1 : 1 : 1 pour Empagliflozine 10 ou 25 mg ou placebo DIE pour les patients avec IRC stade II Randomisation 1 : 1 pour Empagliflozine 25 mg ou placebo DIE pour les patients avec IRC stade III et IV 	<ul style="list-style-type: none"> Analyse <i>post hoc</i> de l'étude EMPA-REG OUTCOME : 2 semaines de période de rodage Durée de l'étude ad données suffisantes : 192 semaines Randomisation 1 : 1 : 1 pour Empagliflozine 10 ou 25 mg ou placebo DIE 	<ul style="list-style-type: none"> Analyse <i>post hoc</i> de deux essais cliniques randomisés 4 semaines période de rodage Durée de l'étude 12 semaines + 1 semaine de suivi Randomisation 1 : 1 avec dapagliflozine 10 mg ou placebo
Analyse	Intention-to-treat	Intention-to-treat	Intention-to-treat	Intention-to-treat
Erreur alpha	0.05	0.05	0.05	Non mentionné
Puissance de l'étude	90%	IRC stade II : 83% IRC stade III : 70%	90%	Non mentionné
Nombre de participants	272 randomisés 269 patients analysés	741 randomisés 738 patients analysés	7042 randomisés 7020 patients analysés	4401 randomisés 4401 patients analysés

Tableau 2 : Résultats des études, partie 2

Nom de l'article	CANVAS	CANVAS-R	DERIVE	CREDESCENCE
Type de devis	Essai clinique randomisé, double-aveugle, avec groupe contrôle placebo	Essai clinique randomisé, double-aveugle, avec groupe contrôle placebo	Essai clinique randomisé, double-aveugle, avec groupe contrôle placebo, phase III	Essai clinique randomisé, double-aveugle, avec groupe contrôle placebo
Population à l'étude	Adultes avec DB-II non contrôlé à haut risque d'événement CV	Adultes avec DB-II non contrôlé à haut risque d'événement CV	Adultes atteints DB-II non contrôlée et IRC stade IIIA	Adultes avec DB-II non contrôlé et néphropathie diabétique avec macro-A
Année de recrutement	Novembre 2009 – Mars 2011	Janvier 2014 – Mai 2015	Juin 2014 – Novembre 2017	Mars 2014 – Mai 2017
Site	386 sites dans 24 pays	422 sites dans 24 pays	88 sites dans 8 pays	690 sites dans 34 pays
Critères d'inclusion pertinents	<ul style="list-style-type: none"> • DB-II avec HbA1c $\geq 7,0$ et $\leq 10,5\%$ traité ou non • Haut risque d'événements CV <ul style="list-style-type: none"> · ≥ 30 ans avec ATCD de maladie CV symptomatique · ≥ 50 ans avec 2 facteurs de risque CV (DB ≥ 10 ans, TAs ≥ 140 mmHg avec au moins un tx HTA, tabagisme actif, albuminurie, HDL-C < 1 mmol/L) 		<ul style="list-style-type: none"> • DB-II avec HbA1c $\geq 7\%$ et $\leq 11\%$ • IRC stade IIIA 	<ul style="list-style-type: none"> • Âge ≥ 30 ans • DB-II avec HbA1C $\geq 6.5\%$ et $\leq 12\%$ • IRC stade II ou III • Sous IECA ou ARA à dose stable depuis ≥ 4 semaines • RACU ≥ 300 et ≤ 5000
Critères d'exclusion pertinents	<ul style="list-style-type: none"> • DB-I ou ATCD d'ACD • Maladie rénale nécessitant immunosuppression, dialyse ou transplantation • IM, AI, procédure de revascularisation ou AVC dans les 3 mois avant le début de l'étude • IRC stade IV et V 		<ul style="list-style-type: none"> • DB-I ou ATCD d'ACD • Maladies CV dans les 3 derniers mois • Agoniste récepteur GLP-1, insuline courte action 	<ul style="list-style-type: none"> • DB-I ou ATCD d'ACD • Maladie rénale nécessitant immunosuppression, dialyse ou transplantation • IM, AI, procédure de revascularisation ou AVC dans les 3 derniers mois
Intervention(s) à l'étude	Canagliflozine 100 mg PO DIE Canagliflozine 300 mg PO DIE	Canagliflozine 100 mg à 300 mg PO DIE (ajustement)	Dapagliflozine 10 mg PO DIE	Canagliflozine 100 mg PO DIE
Contrôle	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo

Nom de l'article	CANVAS	CANVAS-R	DERIVE	CREDESCENCE
Issue primaire	Maladie CV : Composé de mort CV, IM non fatal, AVC non fatal	Progression de l'albuminurie : Incidence de micro-A chez les patients avec normo-A. ou de macro-A. chez les patients avec micro-A. (Note : Doivent avoir une augmentation de > 30% de l'albuminurie de base)	Changement HbA1C après 24 semaines	Composé de : IRC terminale (dialyse pendant 30 jours, greffe rénale, DFGe < 15 soutenu x 30 jours) + doublement de la créatinine par rapport à base soutenu x 30 jrs + mort de cause rénale ou CV
Issues secondaires pertinentes	<ul style="list-style-type: none"> Régression de l'albuminurie, RACU, DFGe 	<ul style="list-style-type: none"> Effets sur RACU, DFGe 	<ul style="list-style-type: none"> Changement du RACU et du DFGe à 24 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> Incidence d'IRC terminale, de dédoublement de la créatinine, décès CV, décès toutes causes Effet sur RACU, DFGe
Méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> 2 semaines de période de rodage Durée de l'étude : Jusqu'à assez d'événements (188 sem médian) Randomisation 1 : 1 : 1 pour Canagliflozine 100 mg ou 300 mg ou Placebo DIE 	<ul style="list-style-type: none"> 2 semaines de période de rodage Durée de l'étude : Jusqu'à assez d'événements (108 sem médian) Randomisation 1 : 1 pour Canagliflozin administré 100 mg ou Placebo DIE 	<ul style="list-style-type: none"> 4 semaines période de rodage Durée de l'étude 24 semaines Randomisation 1 : 1 avec dapagliflozine 10 mg ou placebo 	<ul style="list-style-type: none"> 2 semaines période de rodage Durée de l'étude : Jusqu'à assez d'événements (2.62 ans médian) Stratification des patients selon la sévérité de l'IRC (stade II, IIIA, IIIB) Randomisation 1 : 1 pour Canagliflozine 100 mg ou placebo DIE
Analyse	Intention-to-treat	Intention-to-treat	Intention-to-treat	Intention-to-treat
Erreur alpha	0.05	0.05	0.05	0.045
Puissance de l'étude	90%	90%	80%	90%
Nombre de participants	4330 randomisés 4327 patients analysés	5812 randomisés 5812 patients analysés	321 randomisés Nombre de patients analysés?	4401 randomisés 4401 patients analysés

Nom de l'article	YALE	EMPA-REG RENAL	EMPA-REG OUTCOME	HEERSPINK
Résultat	<p>Réduction moyenne de la RACU (% de réduction médian) à 26 sem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo → -7.5% • Cana 100 → -29.9% donc différence de -22.4% • Cana 300 → -20.9% donc différence de -13.4% <p>Proportion des patients avec progression du RACU du J0 à 26 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo → 11.8% • Cana 100 → 5.1% : OR 0.33 (0.08 – 1.48, IC 95%) • Cana 300 → 8.3% : OR 0.51 (0.14 – 1.91, IC 95%) 	<p>Patients IRC stade II : Différence dans la diminution du RACU par rapport au placebo à 52 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empa 10 → -184.59 mg/g (-393.57 , +24.38, IC 95%, p=0.0831) • Empa 25 → -235.86 mg/g (-442.85 , -28.86, IC 95%, p=0.0257) <p>Patients IRC stade III : Différence dans la diminution du RACU par rapport au placebo à 52 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empa 25 → -183.78 mg/g (-305.18 , -62.38, IC 95%, p=0.0031) 	<p>Progression à macro-A chez les patients sous empa 10/25 mg par rapport au placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Différence de RR de -38% • OR 0.62 (0.54 – 0.72, IC 95%, p< 0.001) <p>Incidence d'albuminurie chez les patients avec normo-A chez les patients sous empa 10/25 mg par rapport au placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • OR 0.95 (0.87 – 1.04, IC 95%, p=0.25) 	<p>Différence de la réduction moyenne du RACU en pourcentage dans le groupe dapa par rapport au placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • -33,2% (-45.4 , -18.2, IC 95%) <p>Différence de la réduction moyenne du RACU en pourcentage dans le groupe dapa par rapport au placebo selon l'albuminurie de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • Micro-A de base : -35,4% (-48.8 , -18.7, IC 95%) • Macro-A de base : -28,3% (-52.9 , 9.2, IC 95%)
Signification statistique	<p>Effets bénéfiques de la canagliflozine sur la proportion de patients avec progression de l'albuminurie du jour 0 à 26 semaines, mais non statistiquement significative.</p> <p>Aucune différence d'intervalle de confiance ou p value rapporté pour le reste des mesures de l'effet sur la moyenne de réduction du RACU.</p>	<p>Empagliflozine 25 mg associée à une réduction de l'albuminurie par rapport au placebo de manière statistiquement significative pour l'IRC stade II et III.</p> <p>Empagliflozine 10 mg associée à une amélioration de la catégorie d'albuminurie pour l'IRC stade II, mais pas statistiquement significatif</p>	<p>Diminution statistiquement significative de la progression à une macro-A, sans diminution statistiquement significative de l'incidence d'une albuminurie, avec empagliflozine (doses non distinguées) par rapport au placebo</p>	<p>Diminution statistiquement significative du RACU avec dapagliflozine 10 mg DIE par rapport au placebo en général et pour les patients avec micro-A de base, mais diminution non statistiquement significative pour les patients avec macro-A</p>
Signification clinique	<p>Progression du RACU moindre avec le canagliflozine par rapport au placebo, suggère la prévention possible de la progression de l'IRC.</p>	<p>Progression du RACU moindre avec empagliflozine 25 mg par rapport au placebo, voire même amélioration du RACU chez les patients IRC stade II et III.</p>	<p>Empagliflozine semble ralentir la progression de l'albuminurie, mais ne semble prévenir l'incidence de celle-ci. De plus, la dose efficace demeure inconnue.</p>	<p>La dapagliflozine 10 mg est associée à une diminution de la néphropathie diabétique à court terme chez les patients en général et ceux avec micro-A, mais pas ceux avec macro-A.</p>
Principaux biais et limitations soulevés par les auteurs	<p>Aucun</p>	<p>Peu de patients IRC stade II et IV pour mesurer de manière fiable les changements d'albuminurie.</p> <p>Population à l'étude spécifique, généralisabilité sous-optimale.</p>	<p>Aucun</p>	<p>Les études originales n'étaient pas planifiées pour étudier l'effet de la dapagliflozine sur les reins, donc interprétation sous forme d'hypothèse générée.</p>

Nom de l'article	CANVAS et CANVAS-R	DERIVE	CREDENCE
Résultat	<p>Différence de la réduction moyenne du RACU en pourcentage du cana 100/300 vs placebo selon l'albuminurie de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normo-A de base : 9% (7-12%, IC 95%) • Micro-A de base : 34% (29-38%, IC 95%) • Macro-A de base : 36% (28-43%, IC 95%) <p>Incidence d'albuminurie de novo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cana 100/300 vs placebo : HR 0.80 (0.73 – 0.88, IC 95%) <p>Incidence de micro-A de novo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cana 100/300 vs placebo : HR 0.80 (0.73 – 0.87, IC 95%) <p>Incidence de macro-A de novo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cana 100/300 vs placebo : HR 0.58 (0.50 – 0.68, IC 95%) 	<p>Diminution du RACU à 24 semaines chez les patients avec avec dapa 10 par rapport à placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Différence de risque de -8% (-14.4 , +36.3, IC 95%, p=0.513) <p>Diminution du RACU à 4 semaines chez les patients avec micro-A ou macro-A avec dapa 10 par rapport à placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Différence de risque de -30.7% (-47.3 , -8.9, IC 95%, p=0.009) <p>Diminution du RACU à 12 semaines chez les patients avec micro-A ou macro-A avec dapa 10 par rapport à placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Différence de risque de -41.7% (-51.1 , -21.0, IC 95%, p<0.001) <p>Diminution du RACU à 24 semaines chez les patients avec micro-A ou macro-A avec dapa 10 par rapport à placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Différence de risque de -14.0% (-42.3 , 28.0, IC 95%, p=0.454) 	<p>Différence de la réduction moyenne du RACU en pourcentage du cana 100 vs placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • -31% (-26, -35, IC 95%)
Signification statistique	Incidence d'albuminurie, micro-A, macro-A de novo plus faible chez le groupe canagliflozine par rapport au placebo, de manière statistiquement significative. Réduction moyenne de l'albuminurie plus importante chez le groupe canagliflozine par rapport au placebo de manière statistiquement significative.	Pas de diminution statistiquement significative de RACU chez la population totale à la semaine 24. Chez les patients avec albuminurie (micro ou macro), réduction moyenne statistiquement significative à la semaine 4 et 12, mais pas à la semaine 24	Diminution statistiquement significative de le RACU avec cana 100 mg DIE vs placebo
Signification clinique	Canagliflozine associée à une diminution de la progression de l'albuminurie, surtout vers une macro-A. Réduction moyenne de l'albuminurie marquée, principalement chez patients ayant une albuminurie de base. Dose efficace inconnue.	Dapagliflozine 10 mg PO DIE diminue le RACU chez les patients avec néphropathie diabétique et macro-A, à court terme uniquement.	Canagliflozine semble ralentir la progression de l'albuminurie chez les patients déjà atteints au début du traitement. Effet à long terme demeure à préciser.
Principaux biais et limitations soulevés par les auteurs	Faible taux d'événements majeurs liés à insuffisance rénale terminale puisque patients avec haut risque CV mais fonction rénale généralement normale donc faible risque rénal. Un des critères d'exclusion est DFGe < 30.	Période trop courte pour mesurer effets à long terme 87% patients caucasiens, limitant généralisabilité de l'étude Patients avec événements CV récents et détérioration rapide DFGe ont été exclu Agoniste GLP1 et insuline rapide exclus	Étude arrêtée tôt lors d'une analyse intérimaire, ce qui peut limiter la puissance pour certaines issues. Exclue les patients avec IRC stade IV-V, normo-A ou micro-A, ce qui limite la généralisabilité

Tableau 3 : Résultats de l'étude 9 (DAPA-CKD)

Type de devis	Essai clinique randomisé, double-aveugle, avec groupe contrôle
Population à l'étude	Adultes avec ou sans DB-II avec une DFGe 25 à 75 ml/min/1,73 m ² et albuminurie
Année de recrutement	Février 2017 - Octobre 2018
Site	386 sites dans 21 pays
Critères d'inclusion	DFGe ≥ 25 et ≤ 75 m/min/1,73m ² RACU ≥ 200 et ≤ 5000 mg/g à Traitement stable et à la dose maximale tolérée par le patient avec IECA ou ARA pendant au moins 4 semaines, si aucune CI
Intervention(s) à l'étude	Dapagliflozine 10 mg PO DIE
Contrôle	Placebo
Issue primaire	Première occurrence de l'un des événements suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Diminution $\geq 50\%$ de la DFGe • Installation d'une IRC terminale (définie par dialyse de maintien ≥ 28 jours, transplantation rénale ou DFGe < 15ml/min/1,73m²) • Décès secondaire à néphropathie ou cause cardiovasculaire
Méthodologie	Randomisation 1:1 pour Dapagliflozine ou Placebo DIE, stratifié selon le diagnostic de DB-II et RACU (≤ 1000 ou > 1000)
Nombre de participants	4304 randomisés 4304 patients analysés
Résultat	Combinaison de diminution $\geq 50\%$ de la DFG, insuffisance rénale terminale, décès par cause rénal ou cardiaque (9,2% vs 14.5%) <ul style="list-style-type: none"> • HR 0,61 (0.51 – 0.72, IC 95%, p<0.001) Issue primaire chez les patients diabétiques <ul style="list-style-type: none"> • HR 0,64 (0.52 – 0.79, IC 95%) Issue primaire chez les patients non diabétiques <ul style="list-style-type: none"> • HR 0,50 (0,35-0,72, IC 95%)
Signification statistique	Combinaison de la diminution $\geq 50\%$ du DFG, insuffisance rénale terminale, décès par cause rénal ou cardiaque à diminution statistiquement significative, incluant les sous-groupes diabétiques et non diabétiques
Signification clinique	Peu importe si diabétique ou pas, patient randomisé à la dapagliflozine avait un risque plus faible de développer issue de diminution $\geq 50\%$ de la DFG, insuffisance rénale terminale, décès par cause rénal ou cardiaque. Résultats peuvent s'appliquer à une population plus large atteinte d'IRC avec ou sans diabète pour prévenir progression de l'IRC

DISCUSSION

- 5 études portent sur les adultes atteints de Db II avec **néphropathie diabétique (3 IRC)**
 - **Progression du RACU ralentie par les iSGLT2** par rapport au placebo, ce qui est prouvé par des résultats statistiquement significatifs.
 - Résultats de l'étude YALE **PAS** statistiquement significatifs
 - Résultats de l'étude CREDENCE à la semaine 24 **PAS** statistiquement significatifs
- 3 études portent sur les patients atteints de diabète de type II à **haut risque cardiovasculaire**
 - **Réduction moyenne de l'albuminurie** plus importante chez les patients sous iSGLT2 par rapport au placebo de manière statistiquement significative
 - **Diminution de l'incidence d'albuminurie** chez les patients sous iSGLT2 par rapport au placebo
 - **PAS** statistiquement significatif dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.
- Selon notre analyse:

Les iSGLT2 préviendraient la progression d'une néphropathie diabétique par rapport au placebo chez les adultes ayant un diabète de type II, qu'ils soient atteints ou pas d'IRC

ANALYSE DES ÉTUDES



- ECR, double aveugle, avec contrôle placebo
 - Aveugle → diminue risque de **biais d'observation**
- Randomisation a bien fonctionné → évite un **biais de sélection**
 - EMPA-REG OUTCOME présente le tableau de caractéristiques de base selon le degré d' IRC, et non selon l'intervention étudiée (empêche de conclure sur l'efficacité de la randomisation)
- Diagramme de flux avec moins de 10% de perdus de vue entre les groupes → diminue le risque de **biais de sélection**
 - Non présenté dans les études EMPA-REG OUTCOME et HEERSPINK

La validité interne des études sélectionnées est bonne,
à l'exception de l'étude EMPA-REG OUTCOME

ANALYSE DES ÉTUDES



- Critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas restrictifs et toutes les études sont multicentriques et internationales → Bonne **généralisabilité**
 - Populations étudiées ont soit une néphropathie diabétique ou un risque cardiovasculaire élevé
- Études analysées de manière **intention-to-treat**, ce qui est plus représentatif de la pratique.
 - Néanmoins, comportent période de rodage → Explique faible taux de perte au suivi à travers les études et rend l'application du traitement moins représentative de la pratique réelle

La validité externe des études sélectionnées est bonne

- Très bonnes **puissances** vu nombre de patients très élevés dans la majorité des études
 - Études YALE (269 patients), DERIVE (321 patients), EMPA-REG RENAL (738 patients) → Pas affecté leur puissance.

FAIBLESSES DES ÉTUDES



- YALE et EMPA-REG OUTCOME → **aucune mention de limitations** par les auteurs
- EMPA-REG OUTCOME → Discordance entre le nombre total de patients analysées et le nombre total de patients dans les résultats. Raison de cette discordance?
 - Peut avoir causé un **biais de sélection** puisque des perdus de vue au suivi n'ont pas été inclus dans l'analyse finale
- Études CANVAS, CANVAS-R et EMPA-REG OUTCOME ne classifient pas les résultats selon la dose de iSGLT2 → **dose efficace inconnue**
- HEERSPINK → étude *post hoc* de 2 ECR semblables, mais dont la méthodologie n'est pas tout à fait identiques
 - Résultats à interpréter avec **prudence**

DAPA-CKD

- Analysée, mais non incluse dans les résultats puisqu'elle ne répondait pas à la question
- Présente issues cliniques pertinentes reliées à la néphropathie diabétique
- **Diminution statistiquement significative de la combinaison de multiples issues rénales** – diminution de $\geq 50\%$ du DFGe, incidence d'IR terminale, incidence de décès par cause rénale ou cardiaque – dans le groupe iSGLT2 par rapport au groupe placebo.
- Résultat significatif autant chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques
- Première étude à avoir démontré des bénéfices cliniques à l'utilisation des iSGLT2 chez les néphropathies non diabétiques

CONCLUSION

- En conclusion, cette revue de littérature suggère que les **iSGLT2 préviendraient la progression d'une néphropathie diabétique** par rapport au placebo chez les adultes ayant un diabète de type II, atteints ou non d'insuffisance rénale chronique
- Globalement une bonne validité interne et externe, et la majorité des résultats est statistiquement et cliniquement significative
- **Pas trop vite...**
 - Peu d'études traitent d'issues rénales cliniques, telle l'incidence d'insuffisance rénale terminale ou l'incidence de décès de cause rénale ou cardiovasculaire
 - Populations étudiées avec une néphropathie diabétique ou un risque cardiovasculaire élevé
 - Plusieurs iSGLT2 différents
 - Comparaison avec IECA et les ARA
 - Étude coût-bénéfice



CONCLUSION

- Bref, l'introduction des iSGLT2 dans le traitement des néphropathies diabétiques serait révolutionnaire.
- Des résumés cliniques EBM, tel *UpToDate*, recommandent déjà l'ajout d'un iSGLT2 à un IECA ou ARA pour les patients atteints de néphropathie diabétique, surtout en présence d'albuminurie.
- Sujet de l'heure +++ , congrès, podcast...
- Le futur de la protection rénale se trouve-t-elle à l'horizon des iSGLT2?



**AND YOU GET AN SGLT2 INHIBITOR! AND
YOU GET AND SGLT2 INHIBITOR**



**EVERYONE GETS AN SGLT2
INHIBITOR!!**

[memegenerator.net](https://www.memegenerator.net)

BIBLIOGRAPHIE

- Houlden, R. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Introduction*. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S1-S5.
- McFarlane P, Cherney D, Gilbert R, Senior P et al. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Chronic Kidney Disease in Diabetes*. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S201-S2019.
- Lipsombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, et al. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults*. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S88-S103.
- Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, Figueroa K, Wajs E, Usiskin K, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2013 May;15(5):463-73. doi: 10.1111/dom.12090. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23464594; PMCID: PMC3654568.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27299675.
- Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jun;18(6):590-7. doi: 10.1111/dom.12654. PMID: 26936519; PMCID: PMC4850750.
- Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, Langkilde AM, Sjöström CD, Sartipy P; DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Nov;20(11):2532-2540. doi: 10.1111/dom.13413. Epub 2018 Jul 10. Erratum in: *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jan;21(1):203. PMID: 29888547; PMCID: PMC6175614
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
- Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 May;2(5):369-84. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24795251.
- Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, Desai M, Shaw W, Jiang J, Vercruysse F, Meininger G, Matthews D. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013 Aug;166(2):217-223.e11. doi: 10.1016/j.ahj.2013.05.007. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23895803.
- Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erond N, Desai M, Shaw W, Vercruysse F, Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):387-393. doi: 10.1111/dom.12829. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28120497; PMCID: PMC5348724.
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Barrett TD, Weidner-Wells M, Deng H, Matthews DR, Neal B. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Sep;6(9):691-704. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29937267.



DES QUESTIONS?