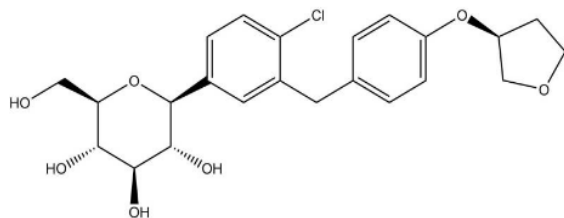


iSGLT2 : un anti-diabétique oral bien utile pour les néphros et les cardiologues...

Dr Benjamin SAVENKOFF

Service de Néphrologie, Dialyse et Aphérèse thérapeutique
CHR METZ THIONVILLE





Insulino-sécréteurs

- **Sulfamides** (Diamicon, Daonil, Amarel)
- **Glinides** (Novonorm)
 - +/- **incrétines**

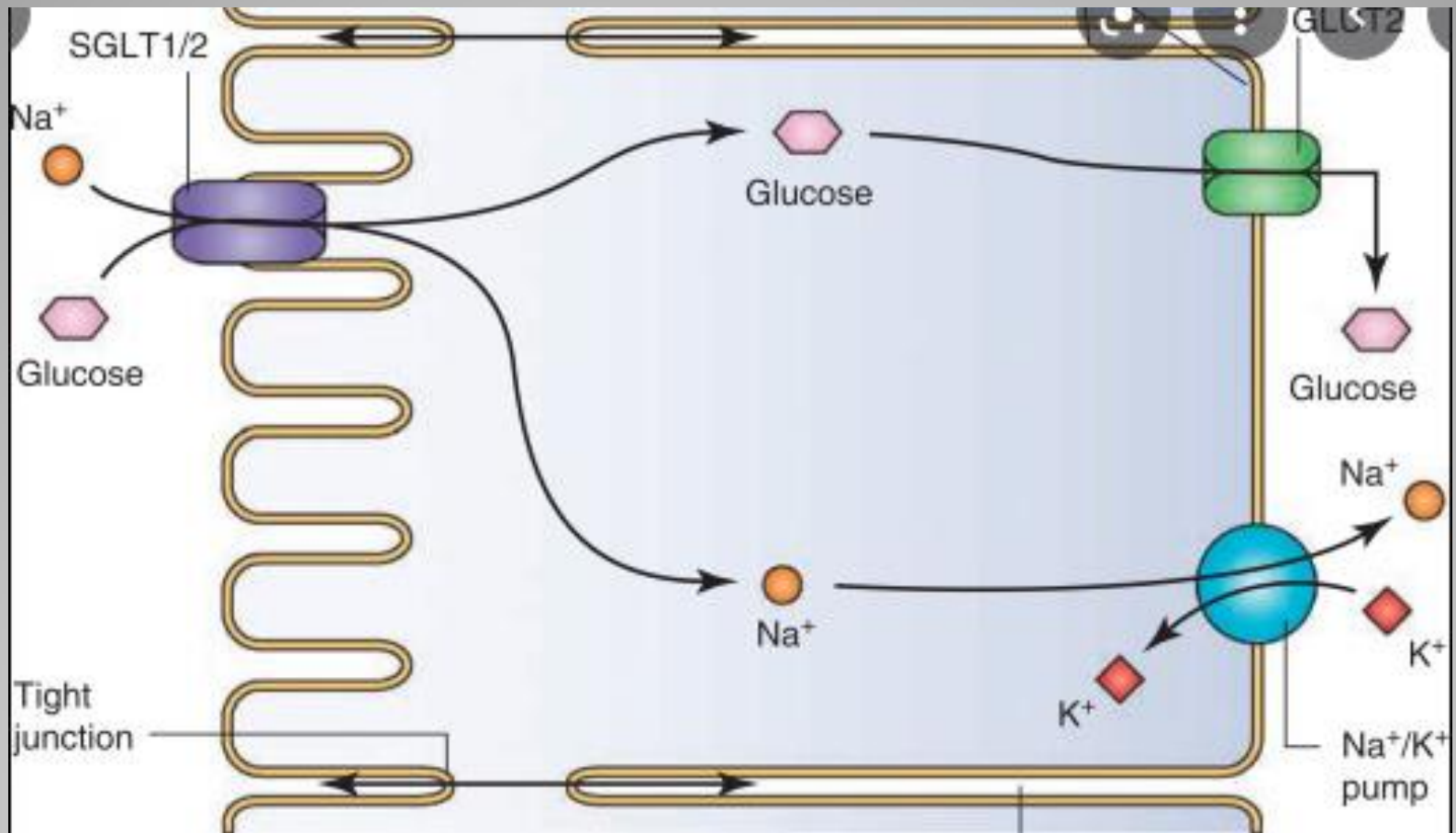
Insulino-sensibilisateurs

- **Biguanides** (Metformine)
- **Incrétines : iDPP4 et analogues du GLP1** (Januvia, Galvus, Victoza, Trulicity, Ozempic...)

Bloqueurs de l'absorption digestive des glucides

- **IAG** (Glucor)

Classification des ADO selon leur mode d'action



Les iSGLT2: un mode d'action original => effet glucosuriant

Bloquage de SGLT2

Glucosurie

Amélioration
HbA1c (0,7 %
en moyenne)

Perte
pondérale
(3-4 kg en
moyenne)

Risque
infections
uro-
génétales

Effet natriurétique

Effet anti-HTA

Léger risque
d'IRA
fonctionnelle

Effet anti-
oedémateux

iSGLT2: les effets « attendus »



Un effet
néphroprotecteur



Un effet
cardioprotecteur



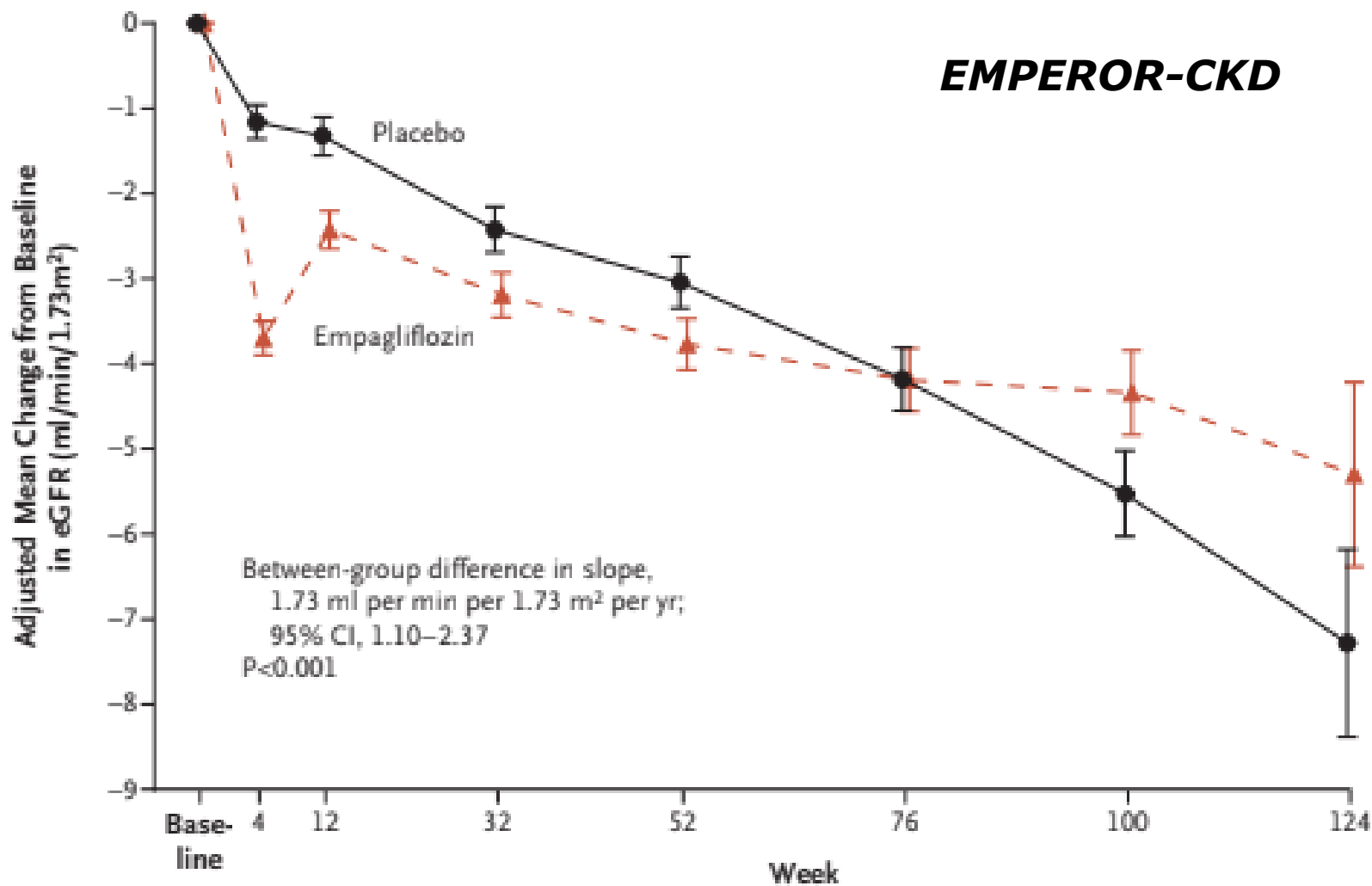
Des cas d'acidocétose
diabétique
« normoglycémique »

Des effets inattendus au départ...



iSGLT2 et rein

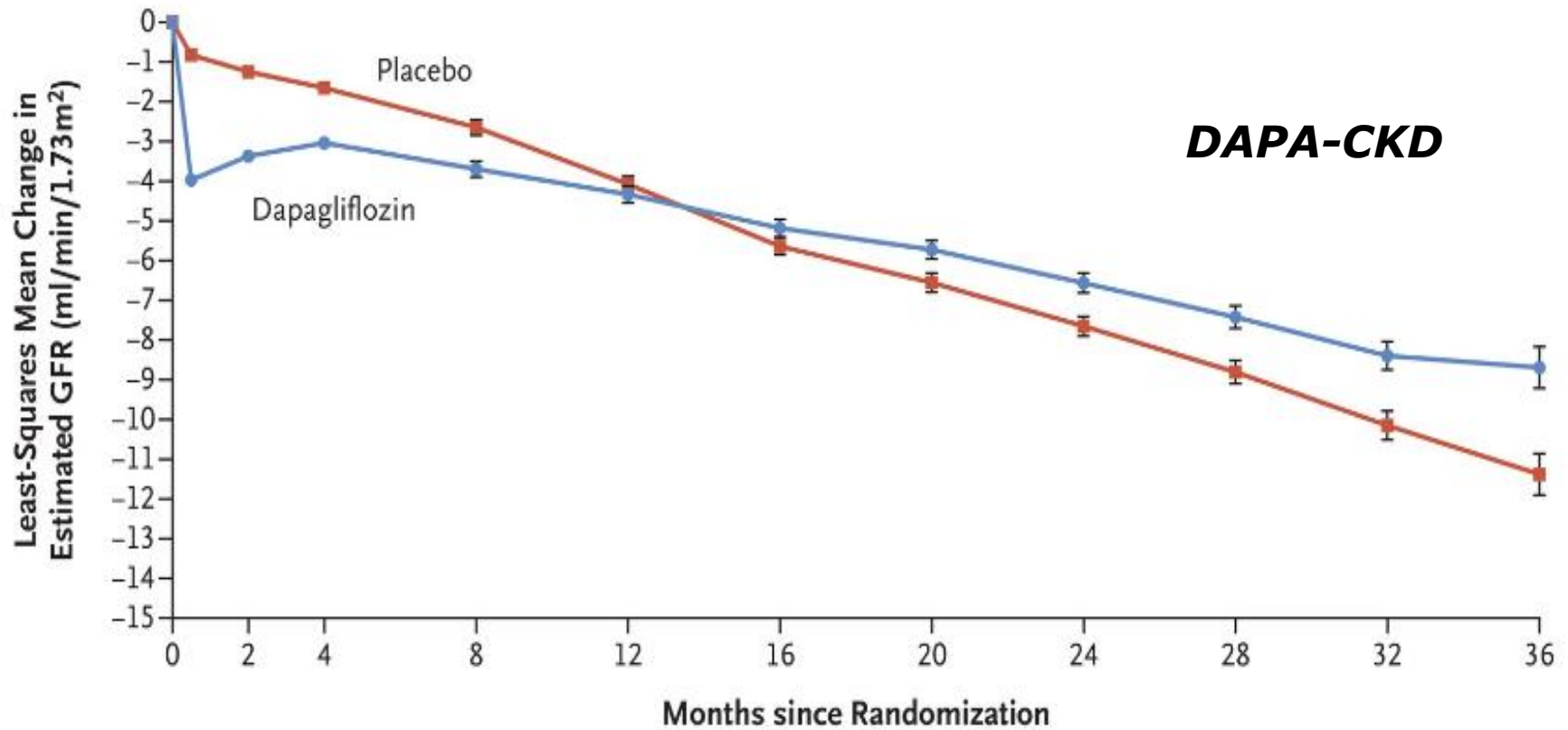
EMPEROR-CKD



No. at Risk
Placebo
Empagliflozin

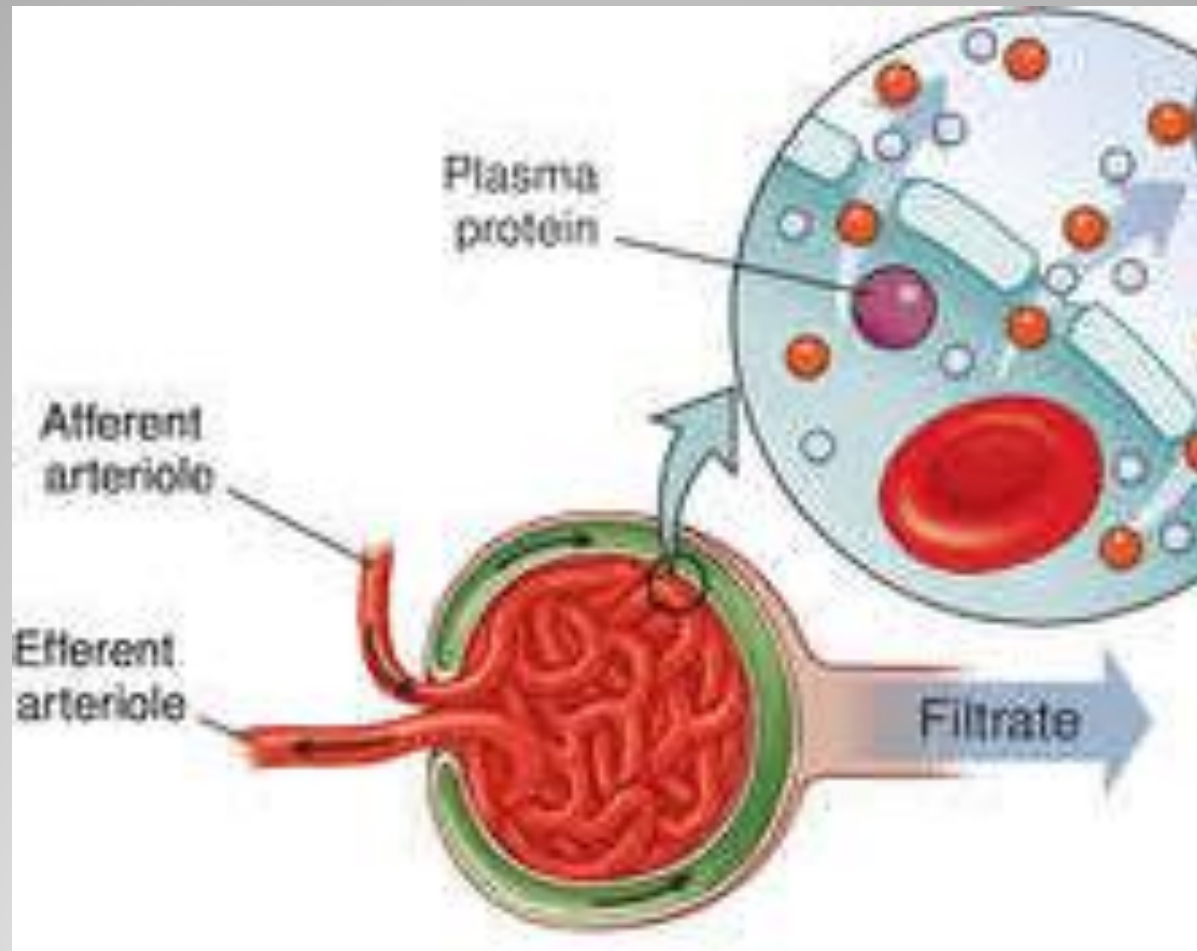
1792	1765	1683	1500	1146	745	343	76
1799	1782	1720	1554	1166	753	356	80

DAPA-CKD



No. of Participants

Placebo	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157
Dapagliflozin	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157

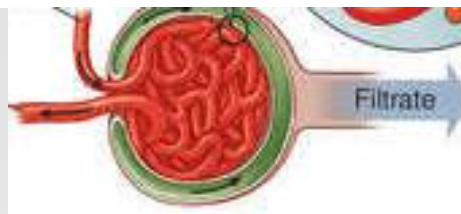


Un peu de physiologie rénale...

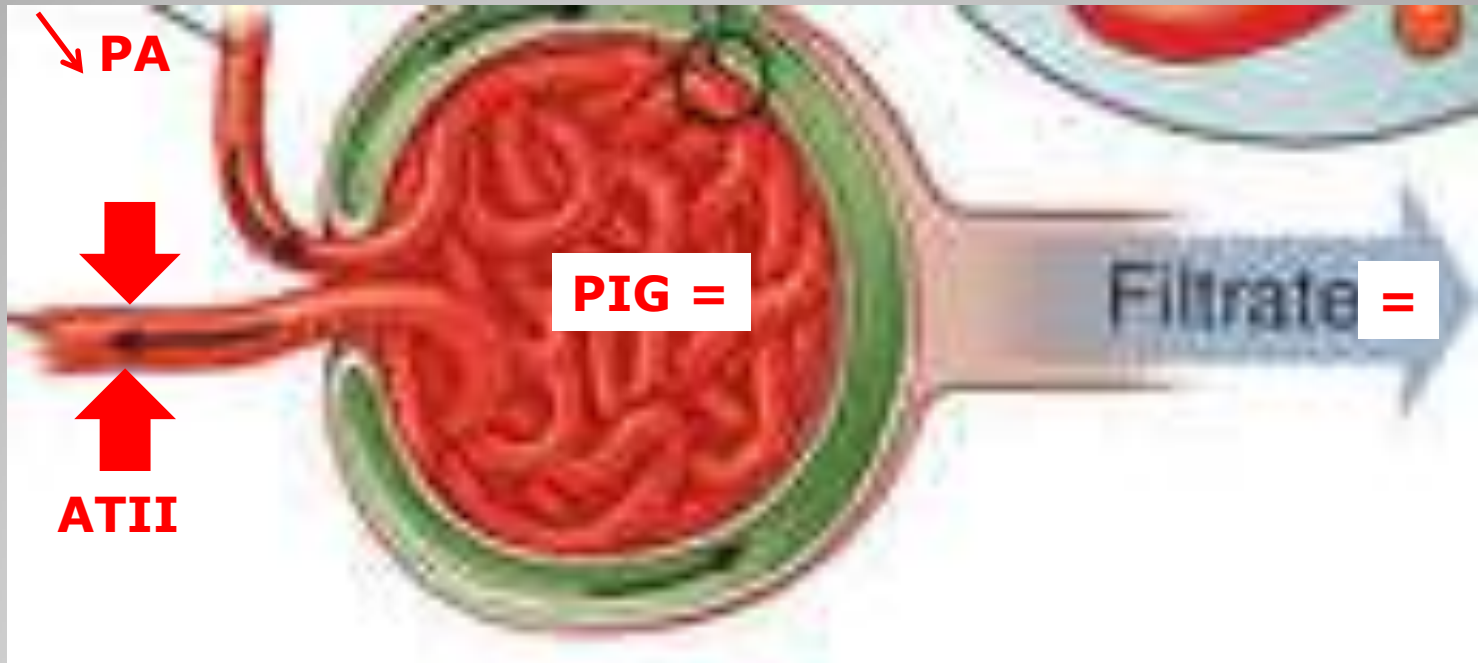
Trop élevée:
hyperfiltration,
lésions
glomérulaires et
protéinurie



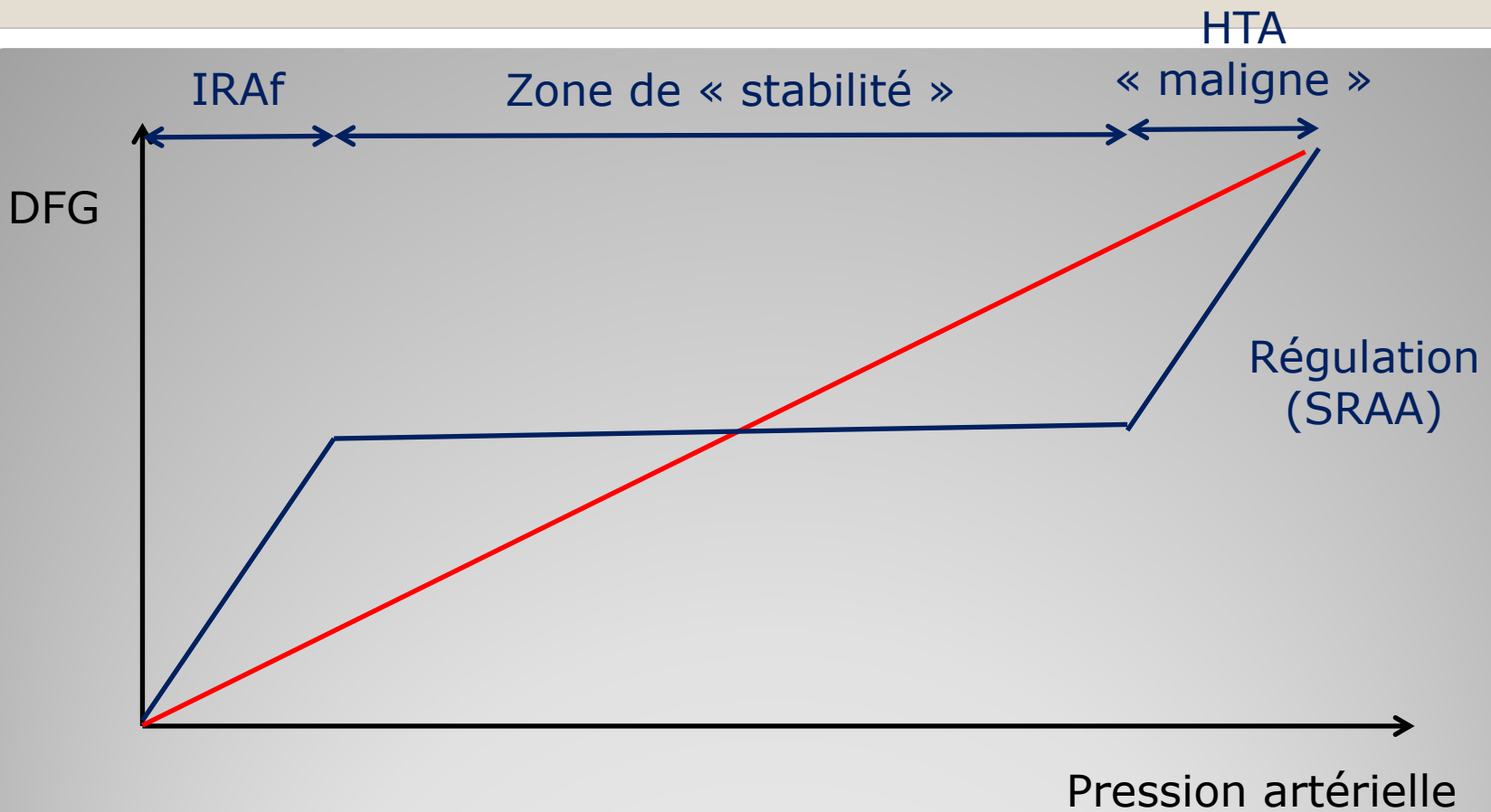
Trop basse:
chute de la
filtration
glomérulaire (IRA
fonctionnelle)



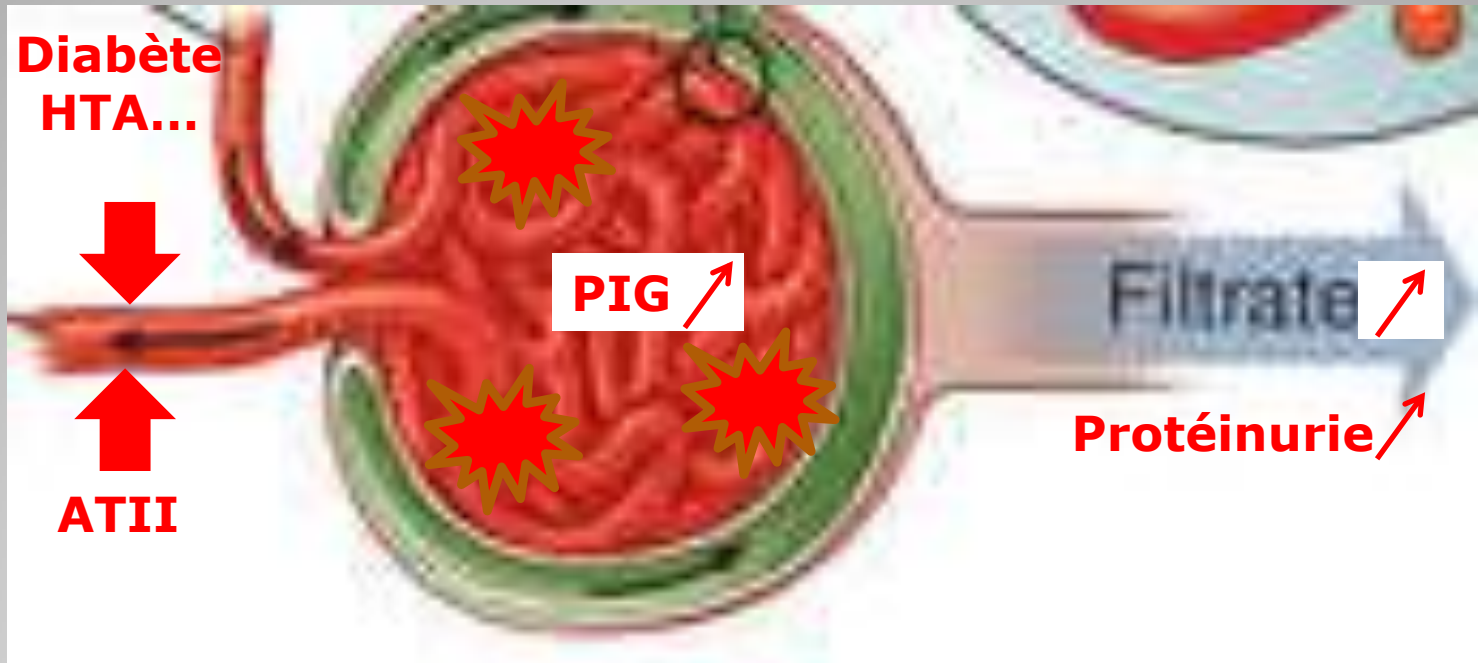
Pression intra-glomérulaire



SRAA et « stabilité » du DFG



Relation entre pression artérielle et filtration glomérulaire



**Diabète, HTA, inflammation,
obésité... => « stress » glomérulaire**

**Prognosis of CKD by GFR
and albuminuria categories:
KDIGO 2012**

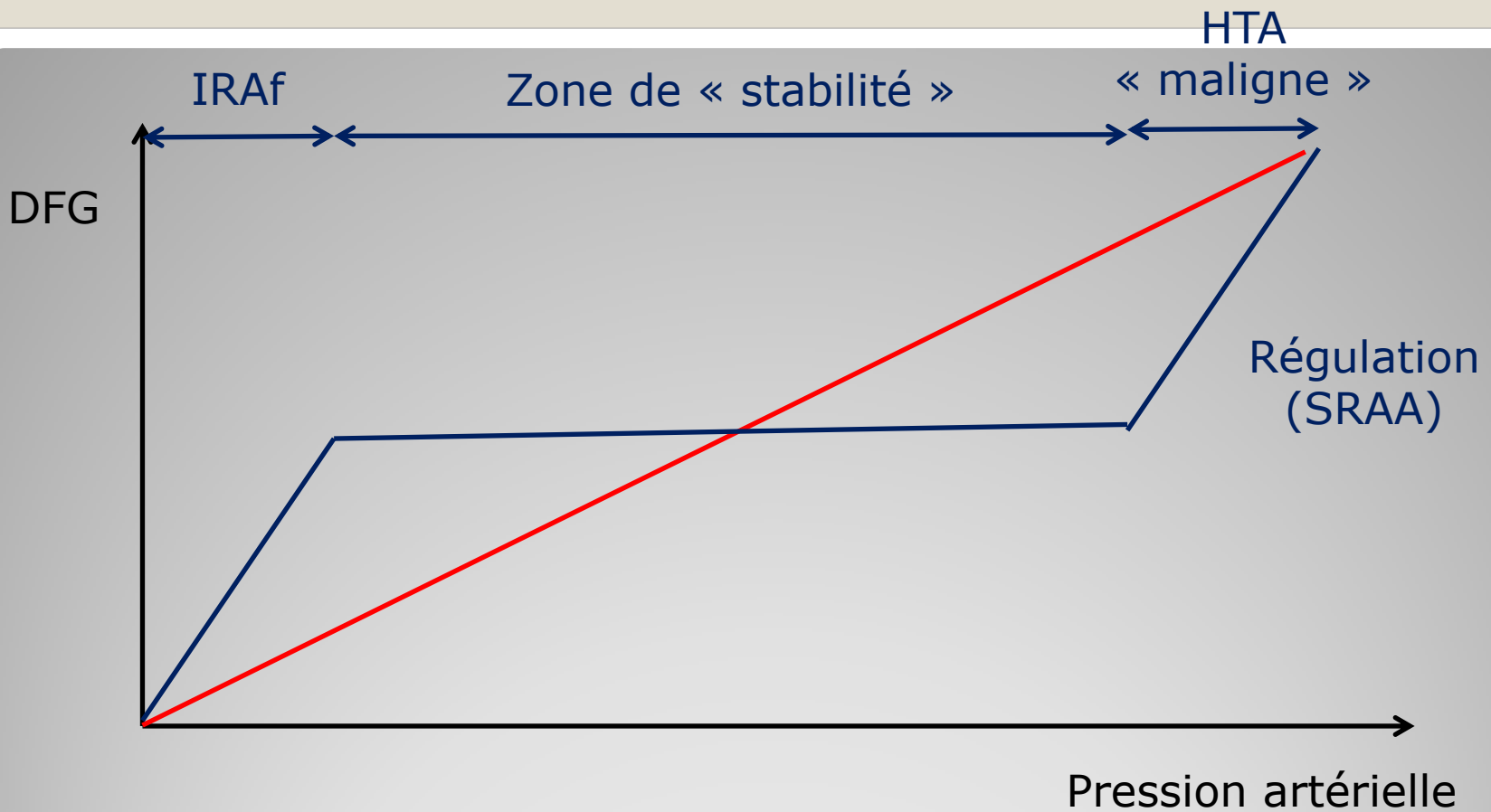
Persistent albuminuria categories Description and range		
A1	A2	A3
Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol

GFR categories (ml/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

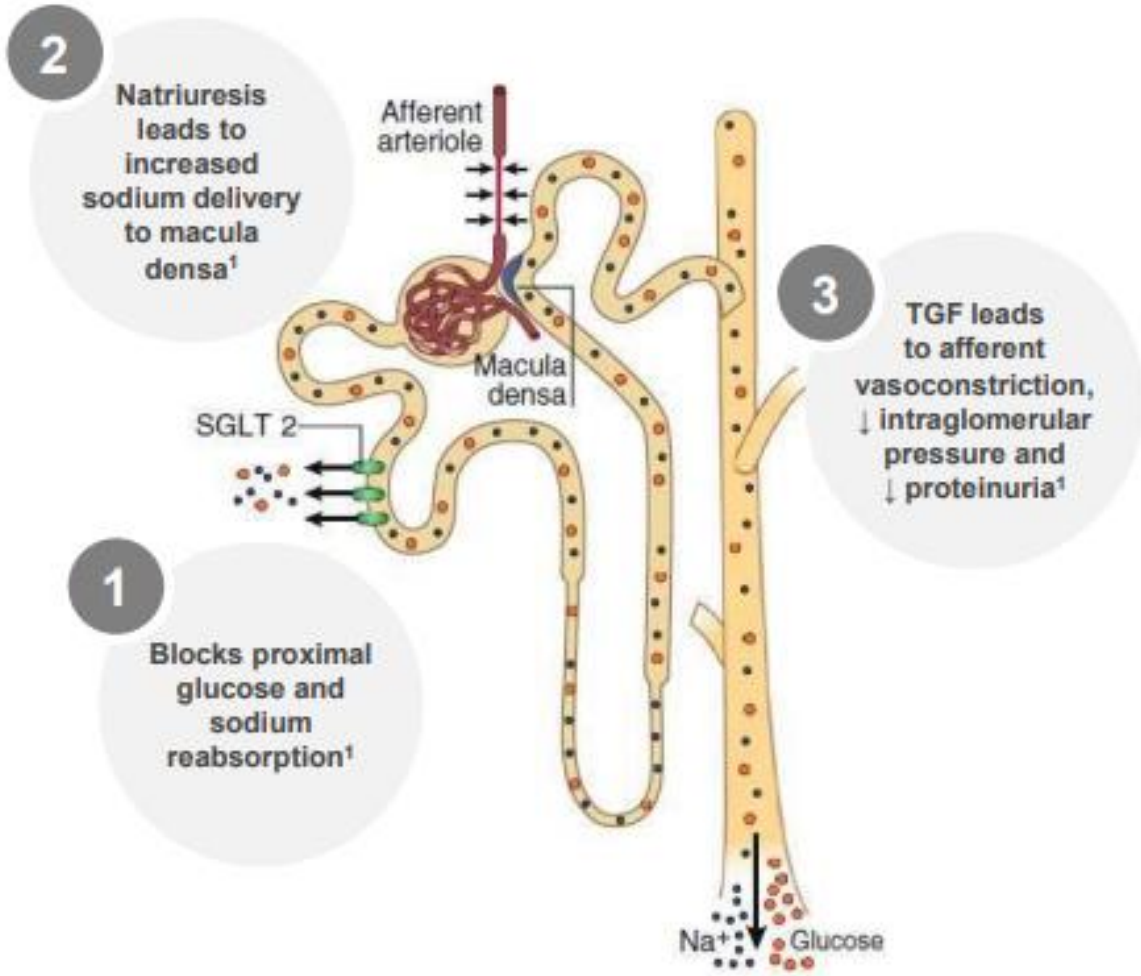
Protéinurie et pronostic rénal



**iSRAA (IEC et ARA2): effet
néphroprotecteur mais risque majoré
d'IRAf**



Plus de « stabilisation » du DFG en cas de chute tensionnelle



SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; TGF, tubuloglomerular feedback.

1. Rajasekaran H, et al. *Kidney Int.* 2016;90(5):1045-1056. 2. Alici R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1612-1616. 3. Verma S. *AMA Cardiol.* 2017;9(9):944-945.

Et les iSGLT2?



**iSGLT2 => stimulation du TGF
(feedback tubulo-glomérulaire)**



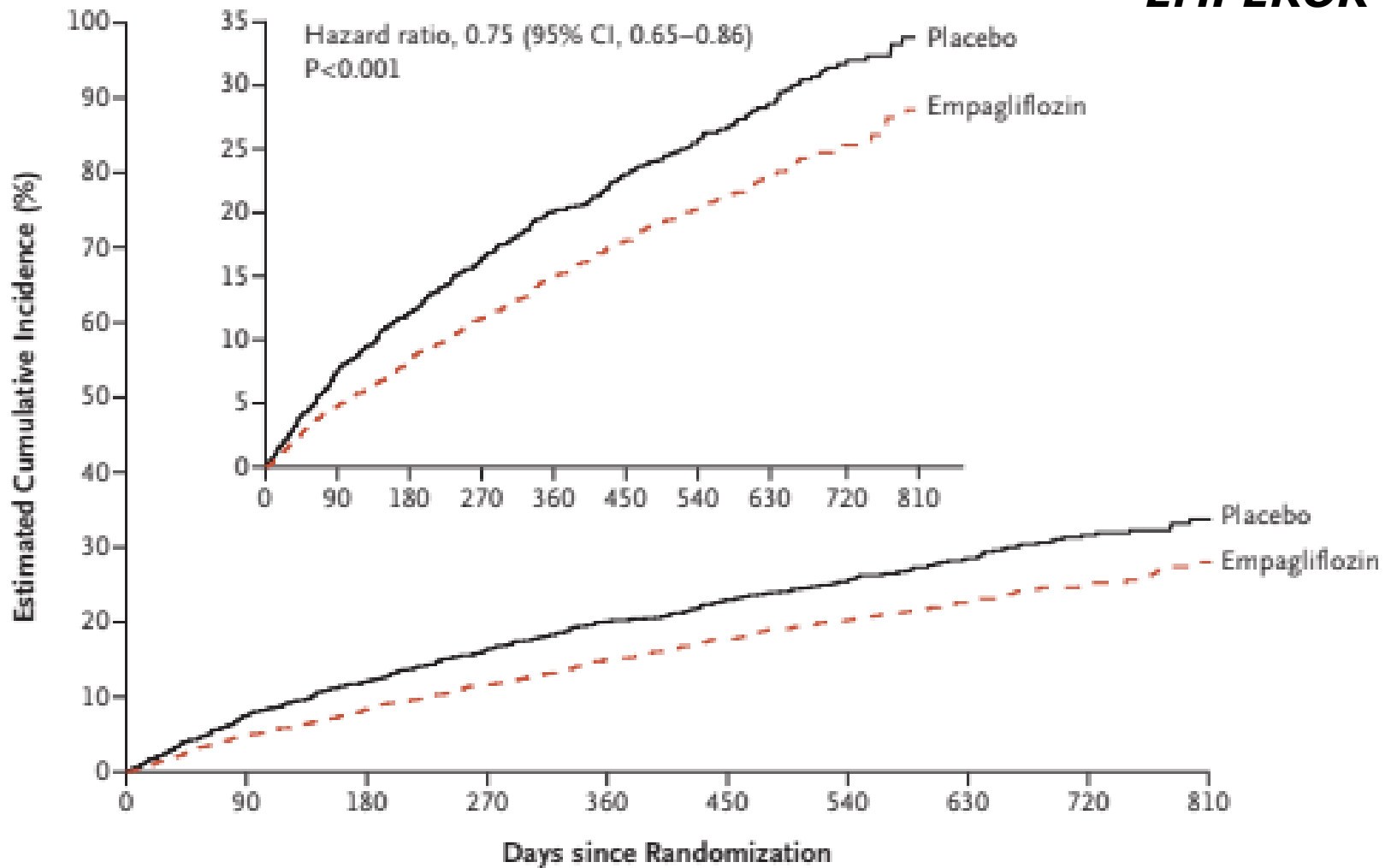
iSRAA + iSGLT2 => synergie (mais potentialise le risque d'IRAf...)



iSGLT2 et coeur

A Primary Outcome

EMPEROR

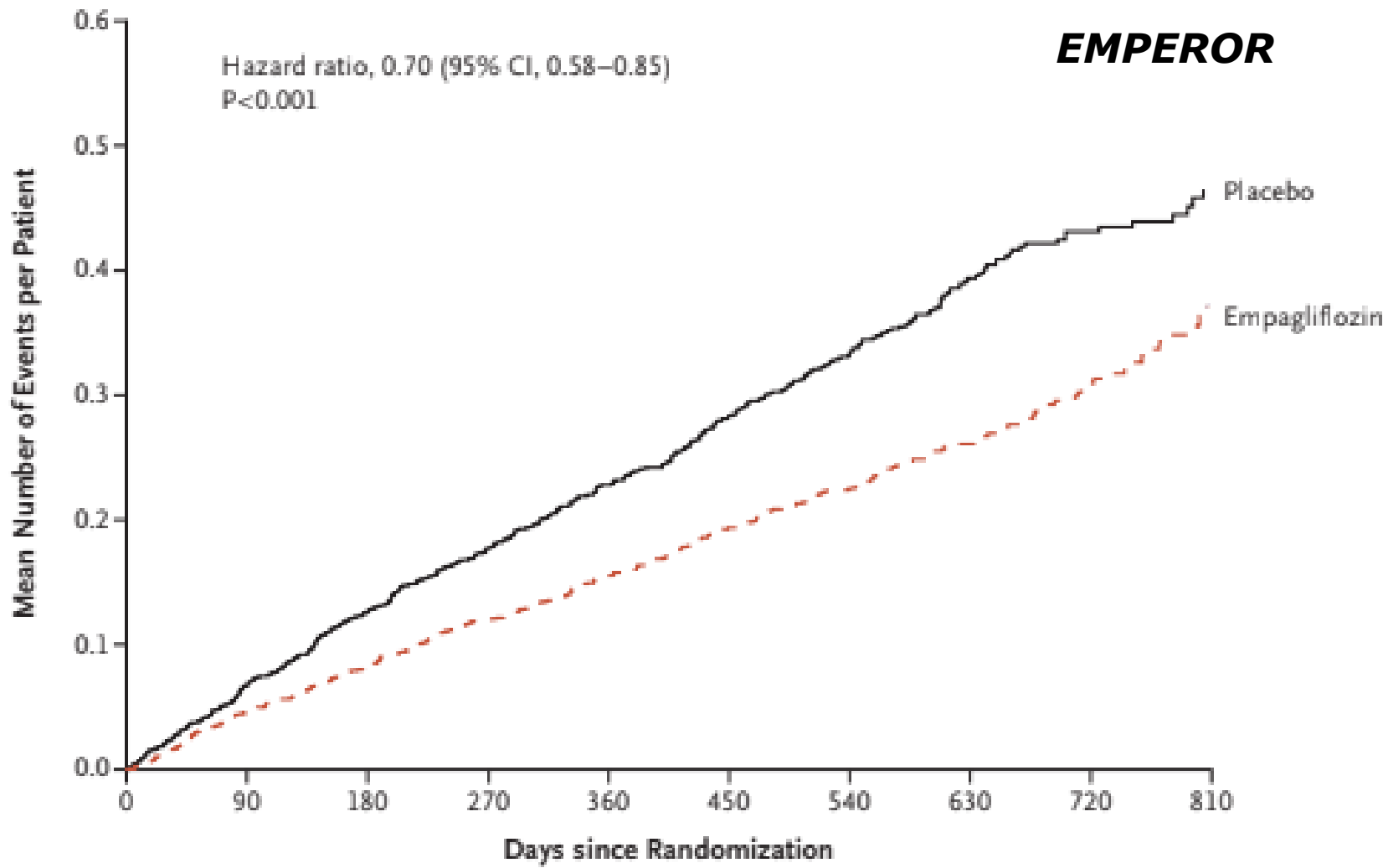


No. at Risk

Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

B First and Recurrent Hospitalizations for Heart Failure

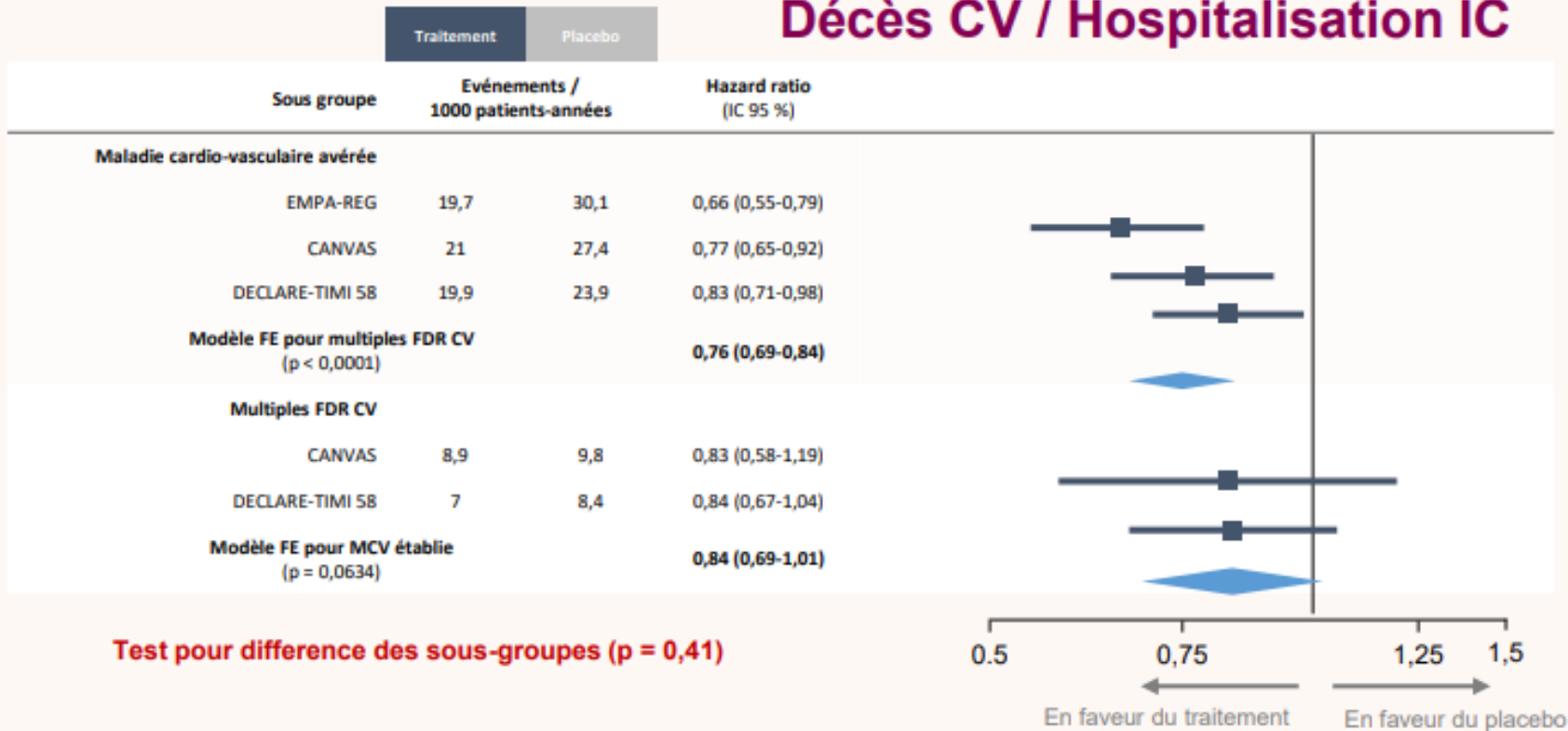
EMPEROR



No. at Risk

Placebo	1867	1820	1762	1526	1285	1017	732	497	275	135
Empagliflozin	1863	1826	1768	1532	1283	1008	732	495	272	118

Décès CV / Hospitalisation IC



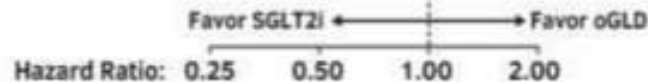
Test pour difference des sous-groupes (p = 0,41)

HHF or All-Cause Death Primary Analysis

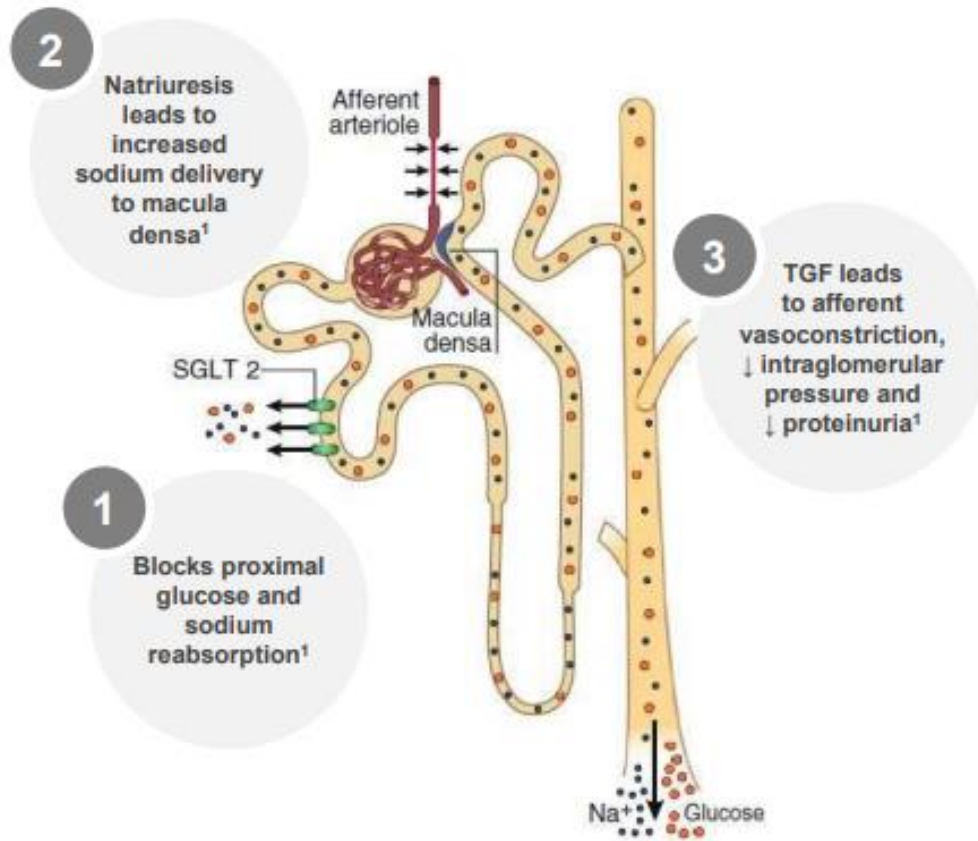
Database	N	# of events		HR (95% CI)
US	143,264	424		0.44 (0.36, 0.54)
Norway	25,050	622		0.58 (0.50, 0.69)
Denmark	18,468	477		0.57 (0.48, 0.67)
Sweden	18,378	364		0.50 (0.41, 0.63)
UK	10,462	96		0.66 (0.44, 1.00)
Total	215,622	1983		0.54 (0.48, 0.60)

P-value for
SGLT2i vs oGLD: <0.001

Heterogeneity p-value: 0.166



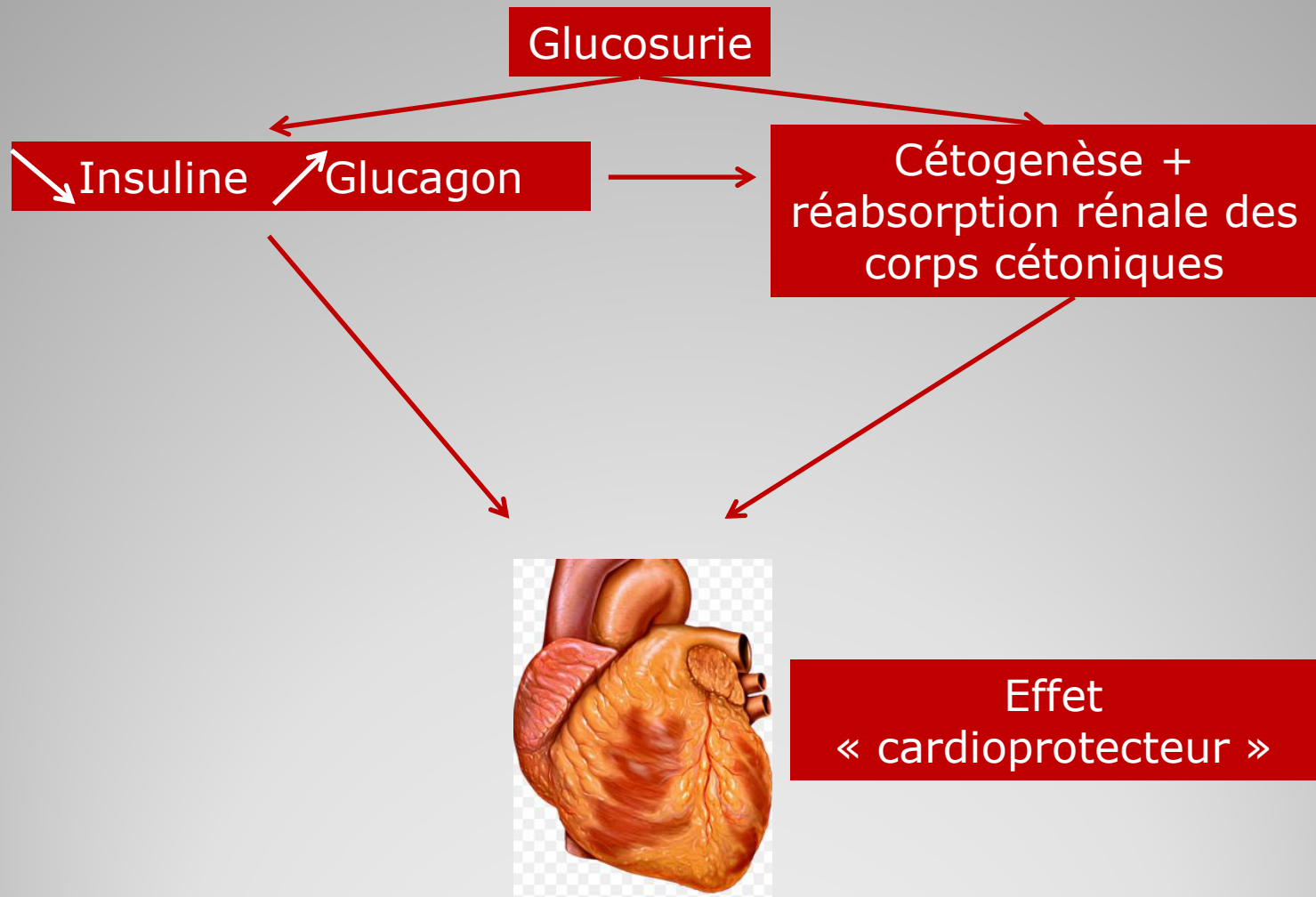
Data are on treatment, unadjusted. oGLD=other glucose-lowering drug. HR=hazard ratio



SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; TGF, tubuloglomerular feedback.

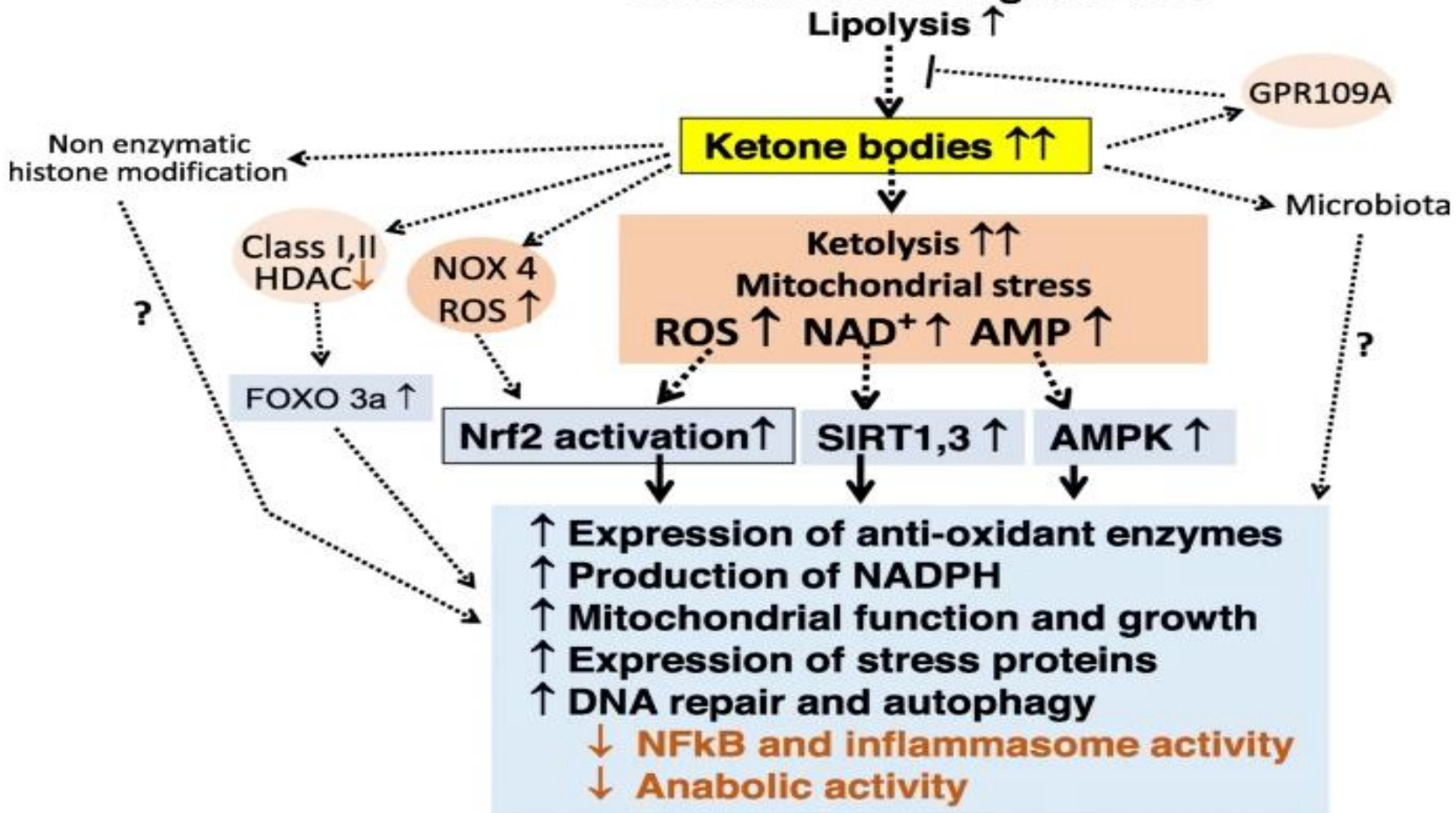
1. Rajasekaran H, et al. *Kidney Int.* 2016;89(5):1045-1056. 2. Alcz 62, et al. *Clin / Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1012-1016. 3. Verma S. *JAMA Cardiol.* 2017;6(9):919-920.

iSGLT2 et cœur: juste une affaire de natriurèse?



Glucosurie: perçu comme une « déperdition » énergétique

Starvation or ketogenic diet



Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel

Hubert Kolb, Kerstin Kempf , Martin Röhlings, Martina Lenzen-Schulte, [Nanette C. Schloot](#) & Stephan Martin



Acidocétose « normoglycémique »

**Grande quantité
(insulinopénie
profonde) =>
acidocétose:**

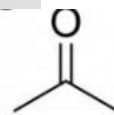
- Risque vital
 - Coma
- Déshydratation...



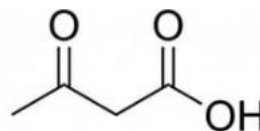
**Petite quantité
(jeûne, iSGLT2...)**

=> bénéfique:

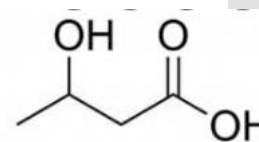
- Substrat énergétique de « secours »
- Effet cardio-stimulant



Acetone



Acetoacetic acid



Beta-hydroxybutyric acid
(Often referred to as
Beta-hydroxybutyrate)

Corps cétoniques



iSGLT2 contre-indiqués dans les situations à risque élevé d'acido-cétose:

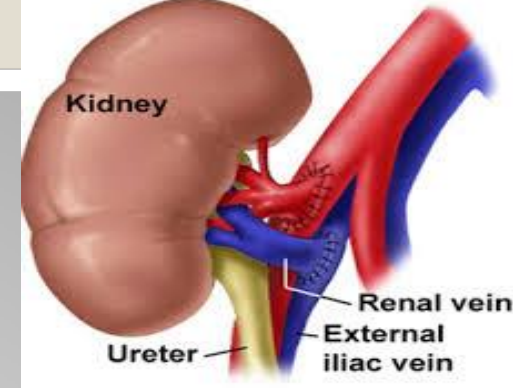
- **Diabètes insulinopéniques (type1, diabètes secondaires à des pancréatites ou pancréatectomies...)**
- **Jeûne prolongé**

Et chez l'insuffisant rénal?



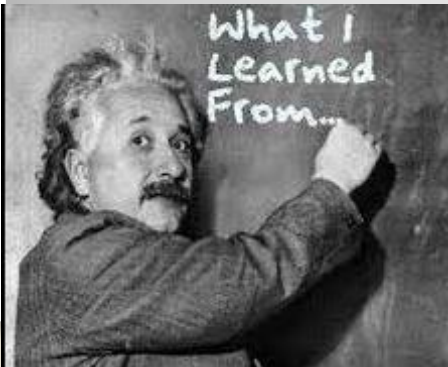
- L'indication n'a cessé d'être élargie:
 - Au début traitement contre-indiqué pour un DFG < 45 ml/min
 - Puis **actuellement limite à 20 ml/min pour Empagliflozine (Jardiance) et 25 ml/min pour la Dapagliflozine (Forxiga)**
- En pratique pas de danger, le risque est surtout celui de l'absence d'efficacité pour des DFG trop bas
- Pas d'indication officielle chez le dialysé mais néanmoins « why not ? » chez le cardio-rénal dialysé avec diurèse préservée (« 4 fantastiques »)

Et chez le transplanté rénal?



- Pas d'indication officielle chez le transplanté rénal mais néanmoins « why not ? »
- Les quelques études réalisées montrent:
 - L'inocuité des iSGLT2 (pas d'interactions avec les anti-rejets, pas de sur-risque infectieux majeur, baisse minime du DFG par mécanisme fonctionnel)
 - Des bénéfices assez semblables que sur reins natifs en termes de cardio- et néphroprotection
- Une précaution: **introduction différée (> 1 an après la greffe)** du fait de la forte IS et de la labilité du DFG la 1^{ère} année

- iSGLT2: très utiles seuls ou en association chez les patients suivants:
 - DT2 non équilibré (surtout si obésité, FDR CV...)
 - DT2 avec cardiopathie (en association aux iSRAA)
 - DT2 avec néphropathie et/ou protéinurie (en association aux iSRAA)
 - Insuffisance cardiaque à FEVG basse ou préservée (avec ou sans DT2)
 - Néphropathie protéinurique (avec ou sans DT2)
- Petit sur-risque d'IRAf (réduire diurétiques) et d'IU (RHD +++)
- Augmentation (modérée) des cétones => CI sur le DT1 et les diabètes « mal étiquetés »
- En pratique:
 - JARDIANCE (Empagliflozine) ou FORXIGA (Dapagliflozine) 10mg en 1 prise le matin
 - Ou bithérapie couplant iSGLT2 + metformine => XIG-DUO ou SYNJARDY 5/1000mg matin et soir



Take-Home message