

Propriétés néphroprotectrices des nouveaux antidiabétiques oraux (ADO)

Cliquez pour modifier le style des sous-titres du masque

Martina Milicevic

Service de néphrologie, dialyse et médecine interne

CHR Citadelle, Liège

Le 21 juin 2018

PLAN DE L'EXPOSE

1. INTRODUCTION
2. QUELQUES RAPPELS
3. INHIBITEURS DE LA DPP-4 (Gliptines)
4. ANALOGUES DU GLP-1
5. INHIBITEURS DES SGLT2 (Gliflozines)
6. CONCLUSION

1. INTRODUCTION

- Patient diabétique type 2 (DT2) ☐ susceptible développer insuffisance rénale chronique (IRC)
- 20-25% DT2 ont IRC de grades 3-5
- Néphropathie diabétique = la cause la +fréquente d'insuffisance rénale terminale dans majorité de pays
- Causes IRC diverses:

Introduction

- IRC [?] prescription plus délicate de la plupart des médicaments, y compris ADO
- Restrictions d'utilisation des ADO chez DT2, avec IRC modérée à sévère, ne sont pas toujours respectées en pratique clinique
- Sur les 3 dernières années, notre compréhension du mécanisme d'action de certains ADO utilisés pour traiter patients DT2

2. QUELQUES RAPPELS: *metformine, sulfamides et glinides*

Metformine

- 1er choix chez DT2 (plupart recommandations)
- Contre-indications allégées
- Posologie réduite en fonction de la ↓ du débit de filtration glomérulaire (DFG)
- Risque d'acidose lactique surévalué

Metformine:

Adaptations
thérapeutiques
selon le DFG

DFG ml/min	Actions proposées
60	Pas de contre-indication à la metformine Contrôler la fonction rénale annuellement
< 60 à 45	Utilisation de la metformine peut être poursuivie Intensifier le contrôle de la fonction rénale (tous les 3-6 mois)
< 45 à 30	Prescrire la metformine avec précaution Réduire la posologie (par exemple, 50 % de la dose maximale) Contrôler régulièrement la fonction rénale (tous les 3 mois) Ne pas instaurer de nouveau traitement par metformine
< 30	Arrêter la metformine Contrôler la fonction rénale très régulièrement (toutes les 6 semaines)

Effets metformine sur **fonction rénale** des patients DT2?

Mal connus! Une étude observationnelle ☐ fonction rénale se dégrade moins rapidement sous metformine que sous sulfamides

Sulfamides hypoglycémiant

- Risque principal: hypoglycémies
- Plupart sont éliminés par voie rénale, donc en présence d'une IRC ☐ accumulation substance hypoglycémiante ☐ ↑risque hypoglycémie sévère
- Risque ↑:
 - avec la dose prescrite
 - si DFG <30 ml/min/1.73 m²

Sulfamides hypoglycémiants et Glinides

Gliclazide mide (Daonil [®] , Euglucon [®])	Molécule mère et métabolite actif éliminés par le rein Risque hypoglycémique élevé	A éviter
Glimépiride (Amarylle [®])	Elimination rénale	A prescrire avec prudence Réduire posologie
Glipizide (Glibenese [®] , Minidiab [®])	Pas de métabolite actif Risque hypoglycémique plus faible	Peut être prescrit Réduire éventuellement posologie
Gliclazide ((Uni)Diamicron [®])	Pas de métabolite actif Risque hypoglycémique plus faible	Peut être prescrit (*) Réduire éventuellement posologie
Gliquidone (Glurenorm [®])	Elimination hépatique et non rénale	En théorie, prescription préférentielle (**)
Répaglinide (Novonorm [®])	Courte demi-vie Pas d'élimination rénale	Prescription préférentielle (**)

(*) Réduction de l'albuminurie dans l'étude ADVANCE et de l'IRC terminale dans ADVANCE-ON (30).

(**) Mais manque de grandes études cliniques dans la population avec DT2, en général, et avec IRC, en particulier

3. INHIBITEURS DE LA DPP-4 (Gliptines)

IRC Stade DFG (ml/min)	Légère 1-2 ≥ 50	Modérée 3 ≥ 30 - < 50	Sévère 4 < 30	Terminale 5 Dialyse (*)
Sitagliptine (Januvia®)	100 mg/jour	50 mg/jour	25 mg/jour	25 mg/jour
Vildagliptine (Galvus®)	2 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/ jour	1 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/jour
Saxagliptine (Onglyza®)	5 mg/jour	2,5 mg/jour	2,5 mg/jour	Non indiquée
Alogliptine (Vipidia®)	25 mg/jour	12,5 mg/jour	6,25 mg/jour	6,25 mg/jour
Linagliptine (Trajenta®)	5 mg/jour	5 mg/jour	5 mg/jour	5 mg/jour

→
Ajustement
posologie non
nécessaire

3. INHIBITEURS DE LA DPP-4 (Gliptines)

- Amélioration modeste HbA1c, mais, meilleure durabilité dans le temps de l'activité anti-hyperglycémiant
- Pas d'hypoglycémie
- Pas de prise pondérale (neutralité)
- Excepté le Trajenta[®], toutes les gliptines sont éliminées à >75% par voie rénale ☐ réduction

3. INHIBITEURS DE LA DPP-4 (Gliptines)

- Bien tolérées
- Faciles à utiliser car titration non nécessaire
- Quel **effet** sur le **pronostic rénal**?
 - ☐ pas (peu) d'effet sur déclin DFG
 - **↓** albuminurie rapportée par plusieurs études
- Pas d'effet sur **mortalité globale**

4. AGONISTES DES RECEPTEURS DU GLP-1

- GLP1=incrétine=hormone qui amplifie sécrétion d'insuline induite par l'hyperglycémie
- Effet insulino-sécrétoire est dépendant de la glycémie
- Autres effets bénéfiques dans le DT2 (inhibition sécrétion glucagon, ralentissement vidange gastrique...)

AGONISTES DES RECEPTEURS DU GLP-1

Efficacité clinique

Liraglutide=Victoza®
Exenatide=Byetta®
Lixisenatide=Lyxumia®

- ↓ HbA1c \pm 1%
- perte de poids
- pas d'hypoglycémie
- pas de nécessité de titrer la posologie
- pas d'études avec, comme critère d'évaluation primaire, les événements rénaux (complications microvasculaires)

ANALOGUES DU GLP-1

Complications microvasculaires et mortalité

Liraglutide=Victoza®:

- ↓ évènements (EVTs) rénaux
- ↓ incidence macroalbuminurie
- pas de résultat significatif sur incidence des 3 autres EVT's rénaux
- ↓ décès d'origine cv et de toutes causes

Semaglutide:

- ↓ EVT's rénaux
- ↑ rétinopathie diabétique (surtout si rétinopathie pré-existante)
- Aucun résultat pour décès

Lixisenatide:

- aucun résultat significatif

ANALOGUES DU GLP-1

Profil de tolérance et de sécurité

- Effet secondaire principal: ***nausées et vomissements***
- Pas d'utilisation si ATCD de *pancréatite*

Contre-indications spécifiques aux molécules:

- Exenatide et Lixisenatide: *DFG < 30ml/min, pathologie gastro-intestinale sévère*
- Liraglutide, Albiglutide, Dulaglutide, Exenatide, Semaglutide : *ATCD personnel ou*

5. INHIBITEURS DES SGLT2 (Gliflozines)

Molécules	Limite DFG pour initiation ml/min/1,73 m ²	Limite DFG pour continuation ml/min/1,73 m ²	Protection rénale démontrée (*)	Essai clinique spécifique (**)
Canagliflozine 100 et 300 mg (Invokana [®])	≥ 60 (***)	≥ 45	CANVAS	CREDESCENCE (en cours) → 2019
Dapagliflozine 10 mg (Forxiga [®])	≥ 60	≥ 60	Essai en cours (DECLARE)	DAPA-CKD (en cours) → 2019
Empagliflozine 10 et 25 mg (Jardiance [®])	≥ 60 (***)	≥ 45	EMPA-REG OUTCOME	EMPRESS-CKD (planifié)

(*) Critère d'évaluation secondaire préspecifié dans un essai de sécurité cardiovasculaire

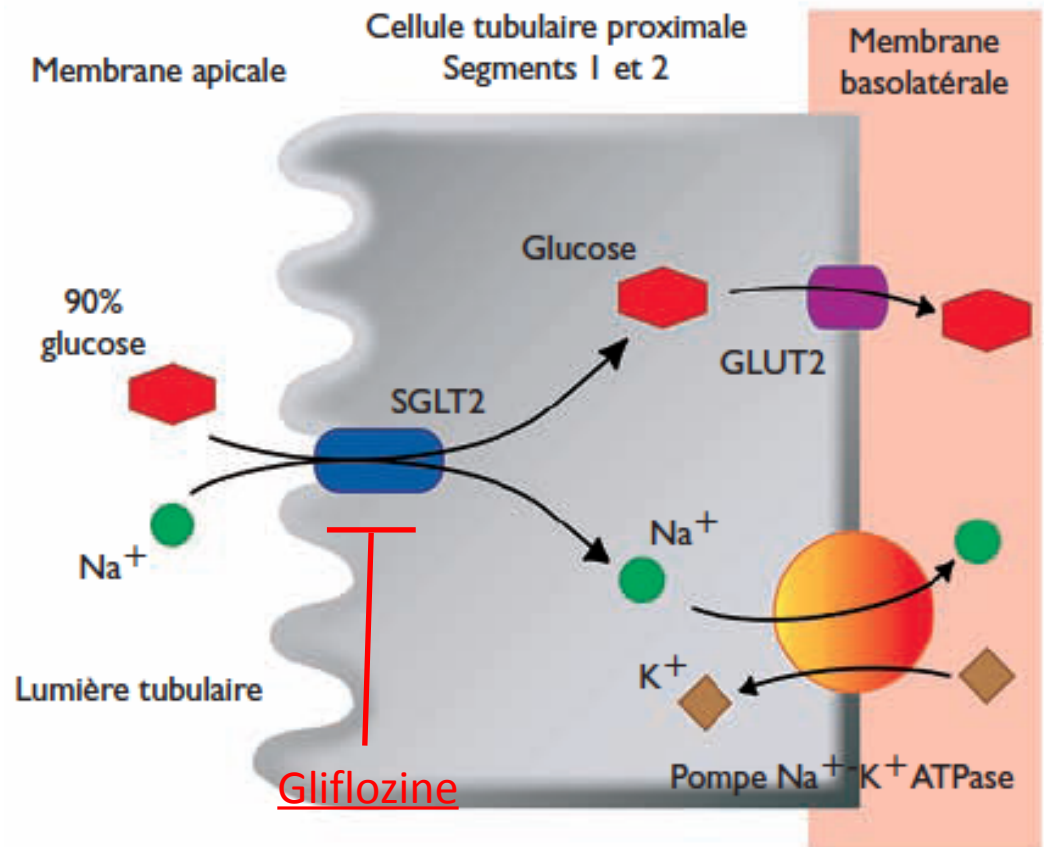
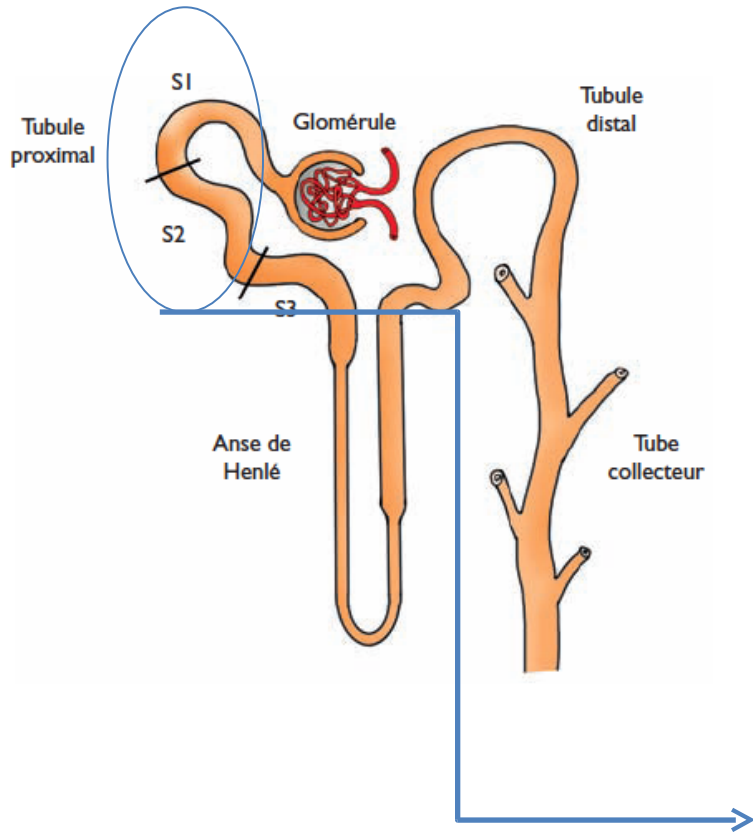
(**) Critère d'évaluation primaire dans un essai spécifiquement à visée rénale

(***) Si < DFG 60 ml/min/1,73 m², réduire la posologie journalière : limiter la dose à 100 mg (ne pas utiliser 300 mg) pour la canagliflozine et à 10 mg (ne pas utiliser 25 mg) pour l'empagliflozine

5. INHIBITEURS DES SGLT2 (Gliflozines)

- Contrairement aux autres ADO, agissent spécifiquement dans le rein, indépendamment de l'insuline
- Vu mode d'action, leur efficacité ↓ avec réduction DFG (déjà pour un DFG <60 ml/min, et perte importante efficacité attendue si <45 ml/min)
- Par ailleurs, possible que protection c-v et rénale soit préservée au moins en partie chez

INHIBITEURS DES SGLT2 (Gliflozines) : mécanisme d'action



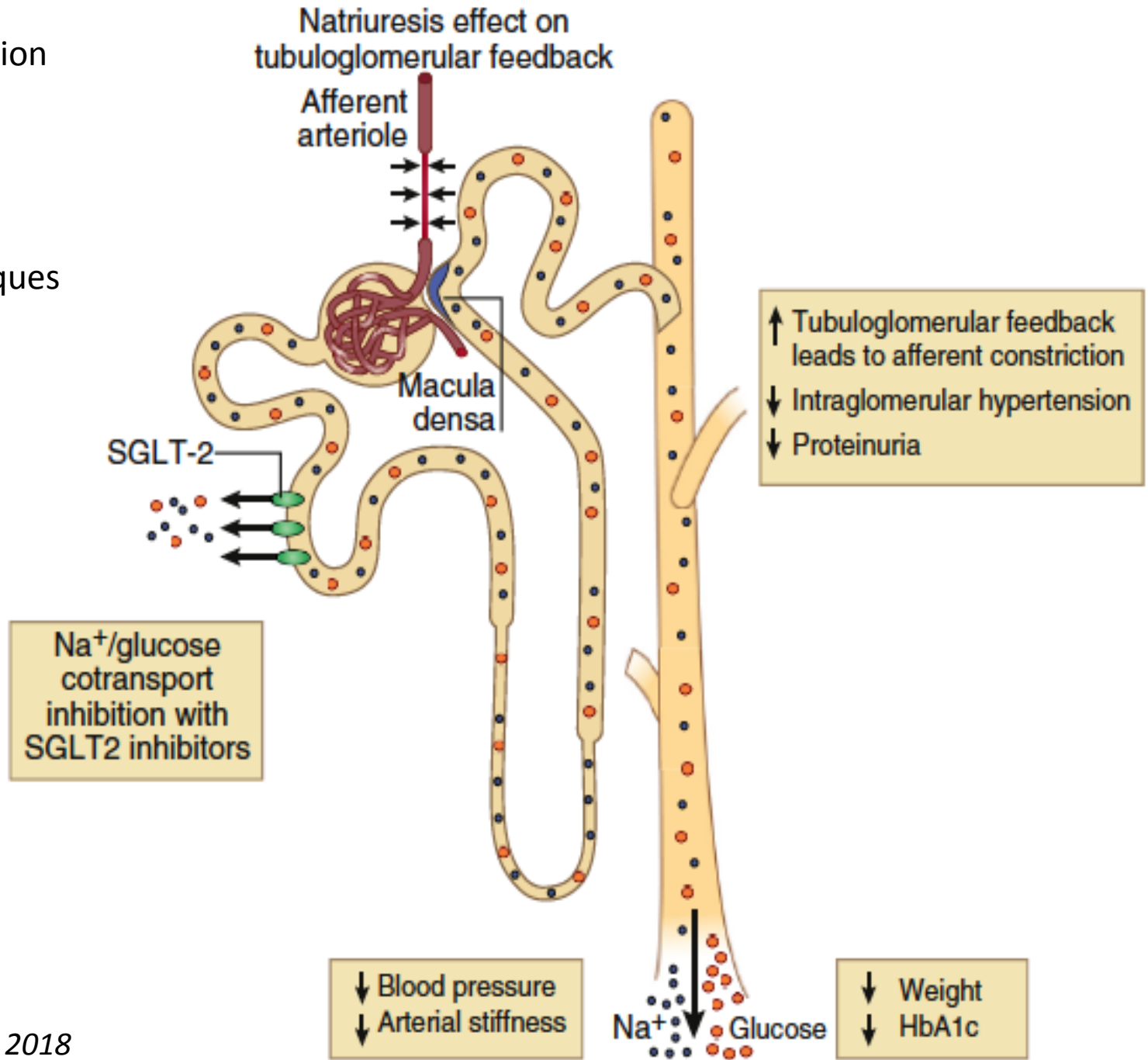
INHIBITEURS DES SGLT2 (Gliflozines):

Effets métaboliques et cliniques

- Mécanisme d'action: glucosurie forcée
- Pas d'hypoglycémie (sauf si rajouté à sulfamide ou insuline)
- **↓ plus marquée HbA1c si taux initial >8,5%**
- Glucosurie \square perte calorique \square **perte pondérale** (± 2 kg sur 3-6 mois, puis stabilisation au bout d'un an)

Mécanisme d'action
des inhib.SGLT2:


- Natriurèse
- Glucosurie
- Impact sur
paramètres cliniques



Effets favorables des Gliflozines sur la fonction rénale chez les DT2:

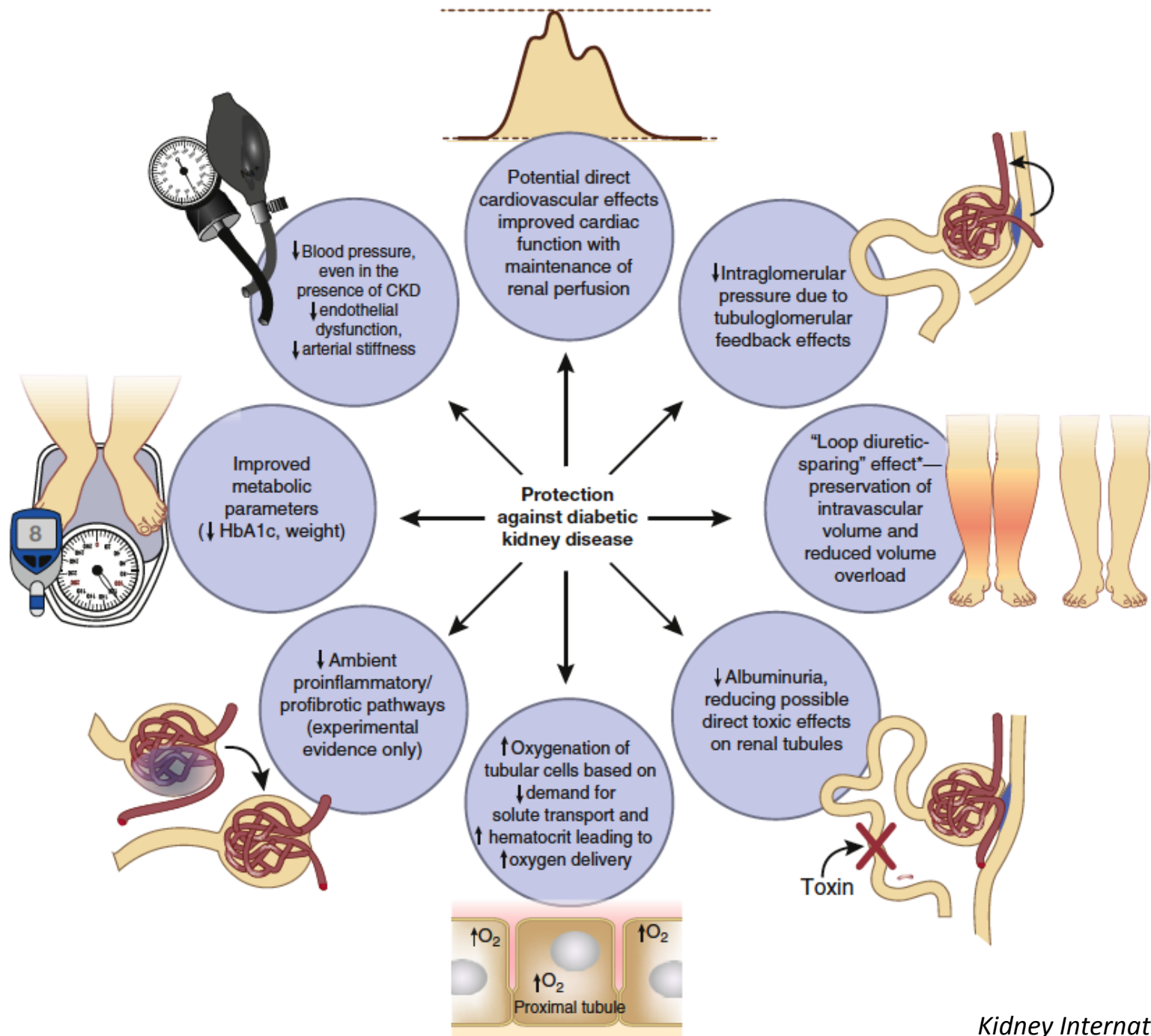
- Via *effets systémiques* : ↓ glycémie, PA et uricémie
 - Via *effets intra-rénaux* : ↓ pression intra-glomérulaire ? ↓ albuminurie
- par cet effet, ↓ DFG dans les 1ères semaines qui suivent le début du traitement (4 à 6 ml/min), avec une stabilisation par la suite

Résultats des études: EMPA-REG OUTCOME et CANVAS (critère d'évaluation 2aire):

→ ralentissement de la  progressive du DFG qui se stabilise au long cours (surtout chez patients avec micro- ou macroalbuminurie)

→  significative des évènements rénaux :

- progression vers macroprotéinurie
- créatininémie x2
- recours à EER



INHIBITEURS DES SGLT2 (Gliflozines)

Effets indésirables

Effets indésirables fréquents:

- Risque accru **d'infections génitales mycotiques** (vaginose à Candida, balanite)

Effets indésirables + rares:

- Risque déshydratation/hypotension (! diarrhée..)
- (Infections urinaires)
- Risque fractures et amputations périphériques (*canagliflozine*)

- Il est conseillé
d'*éviter* de
prescrire

*HJL Heerspink et al.: Diabetic kidney disease and SGLT2 inhibition
Kidney International (2018)*

Gliflozines

6. CONCLUSION

- 20-25% patients DT2 ont IRC stade 3-5
- Vieillesse population ☐ le praticien sera de + en + confronté à ces patients
- Savoir manipuler les ADO en présence d'une IRC
- Monitoring régulier fonction rénale afin d'ajuster posologie des ADO
- DT2 souvent associé à d'autres facteurs de risque (HTA, syndrome métabolique..) ☐ ↑ risque maladie cv et d'IRC

CONCLUSION

- Actuellement, pas de recommandations formelles d'un point de vue « néphrologique » concernant l'usage des nouveaux ADO en routine clinique
- Les Inhibiteurs SGLT2 ont clairement démontré un effet bénéfique rénal qui va au-delà d'une simple ↓albuminurie ☐ outil thérapeutique intéressant dans contexte

*Merci pour votre
attention*

EMPA-REG OUTCOME

- essai international prospectif, contrôlé vs placebo
- étudie effets c-v empagliflozine (10 ou 25 mg/j)
- DT2
- atcd c-v
- critère d'évaluation 1aire: décès cv, IM, AVC ischémique

Résultats: ***évènements cv et mortalité***

- amélioration plusieurs FR cv et rénaux:

EMPA-REG OUTCOME: *Evènements rénaux*

- étude évènements rénaux chez DT2 avec atcd cv et $DFG \geq 30$ ml/min à l'inclusion ($\pm 74\%$ patients avaient $DFG \geq 60$ ml/min, et recevaient inhibiteur SRAA)
- critères d'évaluation utilisés pour évaluer apparition ou aggravation d'une néphropathie:
 - progression vers macroprotéinurie
 - créatininémie x2
 - recours à EER

CANVAS

- ***Effets cv:***

- effets bénéfiques moins importants (mais population moins malade)

- ↓hospi pour DC

- ***Effets néphroprotecteurs*** toujours bien présents