

Agents antihyperglycémiant et fonction rénale

Yale JF, version Octobre 2019

www.dryale.ca

		Stade d'IRC				
DFGe (mL/min/1.73 m ²):		5	4	3	2	1
		<15	15-29	30-59	60-89	≥ 90
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	Acarbose (Glucobay)	25		100 mg tid		
Biguanides	Metformine (Glucophage)	500 mg die	30	500 mg bid	45	850 mg tid
Inhibiteurs du DPP-4	Alogliptine (Nesina)	6.25 mg	30	12.5 mg	50	25 mg die
	Linagliptine (Trajenta)	Peu d'expérience	15			5 mg die
	Saxagliptine (Onglyza)	15	2.5 mg	50	5 mg die	
	Sitagliptine (Januvia)	25 mg	30	50 mg	50	100 mg die
Agonistes des récepteurs du GLP-1	Dulaglutide (Trulicity)	Peu d'expérience	30	50	1.5 mg par semaine	
	Exenatide (Byetta)	30	50	10 ug bid		
	Exenatide QW (Bydureon)	30	50	2 mg par semaine		
	Liraglutide (Victoza)	15	50	1.8 mg die		
	Lixisenatide (Adlyxine)	30	50	20 ug die		
	Semaglutide (Ozempic)	15	Peu d'expérience	30	50	1.0 mg die
Sécrétagogues de l'insuline	Gliclazide (Diamicon)	15	hypos	30	MR 120 mg die ou 160 mg bid	
	Glimepiride (Amaryl)	Hypos: débuter à 1 mg die		30	4 mg bid	
	Glyburide (Diabeta)	30	hypos	50	10 mg bid	
	Repaglinide (GlucoNorm)					4 mg tid
Inhibiteurs du SGLT2	Canagliflozine (Invokana)	30	100 mg	60	300 mg die	
	Dapagliflozine (Forxiga)				45	10 mg die
	Empagliflozine (Jardiance)				30	25 mg die
	Ertugliflozine (Steglatro)				45	Surv rénale 60*
Thiazolidinediones	Pioglitazone (Actos)	Insuffisance cardiaque		30	45 mg die	
	Rosiglitazone (Avandia)	Insuffisance cardiaque		30	8 mg die	
Insulines						

■ Contreindiquée
 ▨ Non recommandée
 ■ Besoin d'ajustement de dose
 ■ Prudence: raison indiquée
 ▨ Titration prudente: éviter les nausées
 ■ Sécuritaire

* = Ne pas initier si le DFGe est < 60 ml/min

La dose indiquée est la dose maximale pouvant être utilisée à ce DFGe

Médications dont les recommandations du tableau diffèrent de la monographie de produit

Metformine	La monographie de Santé Canada dit : « Contreindiquée en présence d'un DFGe < 60 ml/min. » Le FDA américain a révisé les recommandations en 2016 pour permettre l'utilisation jusqu'à un DFGe de 30 ml/min. Une étude récente a étudié l'utilisation de doses ajustées avec des DFGe jusqu'à 15 ml/min. Les recommandations du tableau sont basées sur cette étude. Avec ces doses, les niveaux circulants de metformine sont semblables à l'utilisation des doses habituelles en présence d'une fonction rénale normale. (Lalau JD et al. Diabetes Care 2018; 41: 547-553).
Gliclazide	La monographie de Santé Canada dit : « Contreindiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (< 30 ml/min) ». En fait, le gliclazide est métabolisé par le foie en métabolites inactifs, excrétés par les reins. L'utilisation jusqu'à un DFGe de 15ml/min est habituelle. Comme il n'y a pas d'études sur l'utilisation en bas de 15 ml/min, cette utilisation est déconseillée.
Glyburide	La monographie de Santé Canada dit : « Chez les insuffisants rénaux, la dose initiale, les paliers d'augmentation de la dose et la dose d'entretien doivent être ajustées de façon modérée afin d'éviter les réactions hypoglycémiques ». En fait, le glyburide est métabolisé par le foie en métabolites ACTIFS qui sont excrétés par les reins. Il y a donc risque d'accumulation. Le glyburide est la cause d'un grand nombre d'hospitalisations pour hypoglycémie, et devrait être utilisé avec prudence entre 30 et 50 ml/min, et probablement évité en bas de 30 ml/min compte tenu des alternatives disponibles.
Pioglitazone	La monographie de Santé Canada dit : « Aucun ajustement posologique n'est recommandé en présence de dysfonction rénale ». Effectivement, les niveaux circulants de pioglitazone ne sont pas affectés par la fonction rénale. Par contre, la pioglitazone tend à augmenter la rétention liquidienne et les œdèmes. Chez les insuffisants rénaux, cet effet a entraîné plus de cas d'insuffisance cardiaque et il est donc recommandé d'être très prudent avec un DFGe en bas de 30 ml/min.

Commentaires spécifiques à certaines classes d'antihyperglycémiant

Inhibiteurs du SGLT2	Comme son action passe par la filtration glomérulaire du glucose, l'efficacité antihyperglycémiant diminue avec le DFGe. En bas de 60 ml/min, l'effet sur la glycémie et le poids (mais pas la TA) est moitié moindre qu'à des DFGe plus élevés. C'est pourquoi initialement, ces molécules ne devaient être initiées en bas de 60 ml/min. Par contre, les études EMPAREG (empa), CANVAS (cana) et DECLARE (dapa), et surtout l'étude rénale CREDENCE (cana) ont démontré des effets cardioprotecteurs et néphroprotecteurs importants. Sur la base de ces études, Santé Canada permet maintenant l'utilisation de l'empagliflozine et de la canagliflozine à des DFGe au-dessus de 30 ml/min, et dapagliflozine au-dessus de 45 ml/min. Dans CREDENCE, l'issue primaire (IRC terminale, doublement de la créatinine sérique ou mort rénale ou CV) a diminué d'un impressionnant 30%. Dans cette étude avec un critère d'entrée d'un DFGe 30-90, canagliflozine fut maintenue à 100 mg/jour et continuée même si le DFGe a diminué en bas de 30 ml/min durant l'étude. Avec cette classe, dans les premières semaines du traitement, le DFGe peut diminuer de 4-8 ml/min, et ceci sera suivi d'une stabilité du DFGe dans le temps contrairement à une baisse progressive sinon. L'albuminurie baissera très rapidement de moitié environ.
Agonistes des récepteurs du GLP-1	Certains agonistes du GLP-1R sont excrétés par les reins et s'accumulent en cas d'insuffisance rénale (lixisenatide, exenatide et exenatide QW). Les autres ne sont pas excrétés par le rein et ne s'accumulent donc pas (liraglutide, dulaglutide, semaglutide). Tous ces agents peuvent cependant causer des nausées et/ou vomissements, surtout au départ. En présence d'insuffisance rénale, une déshydratation résultant de vomissements pourrait causer une insuffisance rénale aiguë (pré-rénale). Il est donc important d'y aller lentement avec la titration pour éviter les nausées, en particulier chez les patients avec une atteinte rénale pré-existante.