

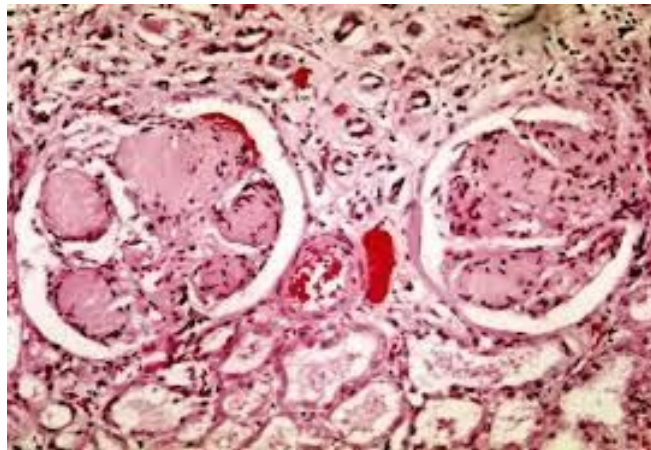
Avertissement : Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 4 Février 2020
Hôpital cantonal de Genève

Atteinte rénale et nouveaux traitements

Prof. S. de Seigneux

La néphropathie diabétique a toujours été caractérisée par une protéinurie (l'ancienne glomérulosclérose de Kimmelstiel Wilson)...



...de plus en plus souvent apparaissent maintenant chez les diabétique, des néphropathies sans protéinurie, signe probablement plutôt d'une atteinte vasculaire...

Pour dépister la néphropathie chez le diabétique on nous rappelle le contrôle de la tension artérielle (TA), de la créatinine et du rapport urinaire de l'albumine/ créatinine 1x/an (ce dernier est pathologique entre 3 et 300...on parle de microalbuminurie ; au dessus de 300 c'est une protéinurie franche...).

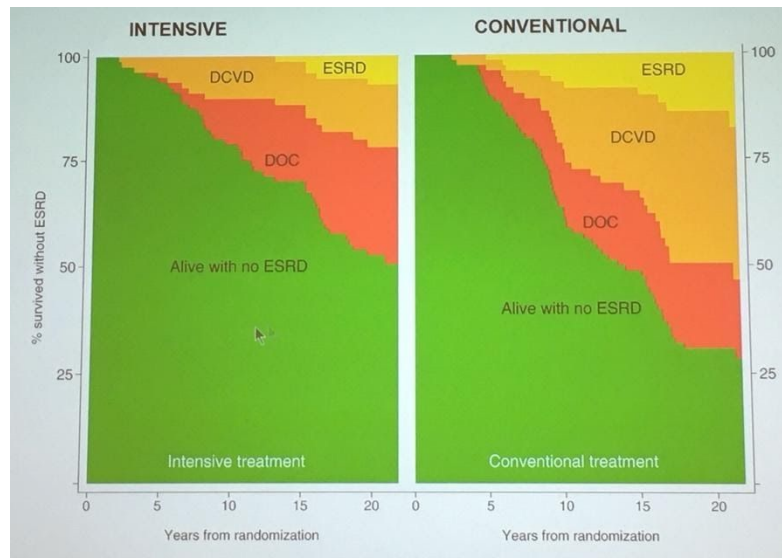
On nous rappelle aussi que la néphropathie diabétique est la 1^{ère} cause de mise en dialyse...

Pour limiter les dégâts au niveau rénal on peut agir sur :

- La glycémie (mais sans être trop perfectionniste, car les hypoglycémies pourraient augmenter la mortalité...)
- La TA avec comme cible < 130 mmHg
- L'obésité...celle-ci favorise l'albuminurie
- Le tabagisme
- L'hyperfiltration avec les médicaments IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ARB (angiotensin receptor blockers), inhibiteurs de SGLT2 (dont on va parler ultérieurement).

Un suivi intensif pendant 20 ans lors de microalbuminurie entre 30 et 300 (contrôle de TA, HbA1C<7%, Cholesterol < 4.4.mmol/l, Trigly < 1.7 ; IEC/ARB, Aspirine cardio) a montré un meilleur décours qu'un suivi classique...avec moins de progression vers l'insuffisance rénale

chronique (IRC) ou la dialyse. (The Steno Diabetes Study, K.M. Venkat Narayan, Clinical Diabetes 2004 Jan; 22(1): 34-35.)



(ESRD=end stage renal disease, DCVD: diabetes and cardiovascular disease,)

On nous rappelle que la cible d'HbA1C à atteindre dépend de la fragilité du patient...plus les risques d'hypoglycémie sont élevés, moins le patient est motivé, plus le pronostic vital est diminué, plus il y a de morbidité cardiovasculaire associée, plus on élèvera le chiffre de l'HbA1C à atteindre...on oscille entre 7 (pour le patient idéal) et 8.5% (pour le patient à haut risque).

Les risques d'hypoglycémies les plus importants sont avec l'insuline, les sulfonylurées, et le glinides.

Les moins risqués, sont la Metformine, les inhibiteurs du SGLT2, les agonistes du GLP1 et les inhibiteurs de la DPP4.

Venons en aux inhibiteurs du SGLT2...

Au niveau du tubule proximal, le glucose (et le sodium) sont réabsorbés par un co transporteur « sodium/glucose cotransporteur 2 » (SGLT2).(cloné en 1987 par Matthias Hediger, alors qu'il était aux USA...et actuellement à l'Insel Spital à Berne.)

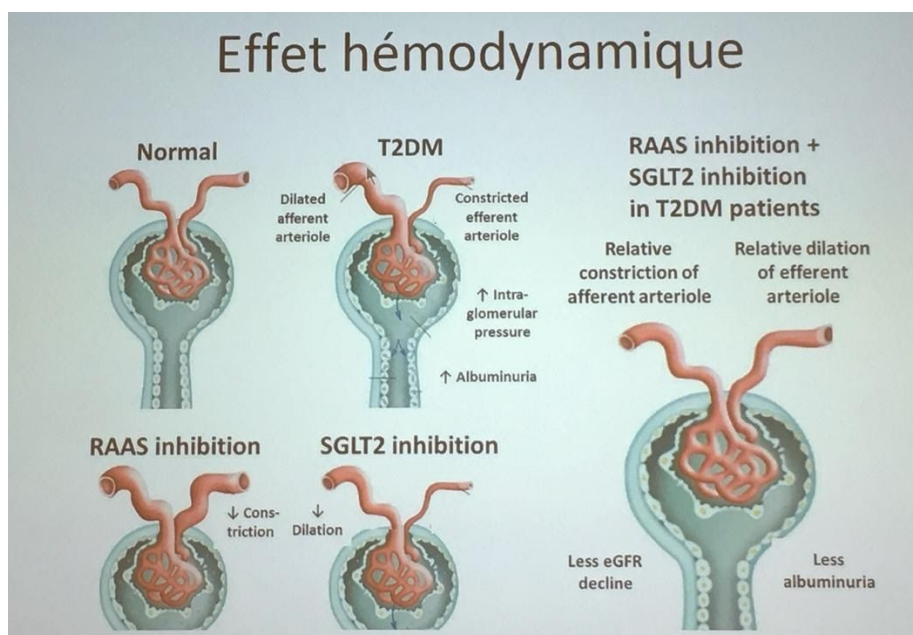


(Matthias Hediger)

IOI existe actuellement des inhibiteurs du SGLT2, dapagliflozine (Forxiga®), canagliflozine (Invokana®), empagliflozine (Jardiance®).et de grandes études (Empareg, Canvas, et Declare, Credence, Dapa (HF) ayant confirmé leur efficacité pour ralentir la progression d'une atteinte rénale chez le diabétique présentant une microalbuminurie, comme la survenue d'une insuffisance cardiaque.

Chez le diabétique il y a une hyperfiltration suite à la dilatation de l'artériole afférente et de la constriction de l'artériole efférente...

Le blocage du système rénine angiotensine (IEC/ ARB) entraîne une dilatation de l'artériole efférente, et probablement que les inhibiteurs du SGLT2 diminuent la dilatation de l'artériole afférente...



Les inhibiteurs du SGLT2 en augmentant la glycosurie, améliorent la glycémie, diminuent la résistance à l'insuline, favorisent une perte de poids, ont un effet natriuretique, donc hypotenseur et diurétique, sont uricosuriques et quelques autres effets positifs...-et ceci aussi bien lorsque la clearance est normale que lorsqu'elle est abaissée en dessous de 60ml'.

Dans l'étude CREDENCE qui compare la Canagliflozine (Invokana®) au placebo chez des patients diabétiques avec un rapport alb/creat entre 300 et 5000mg/g, et avec une clearance variant entre 90 et moins de 30 ml', jusqu'au début de la dialyse... l'efficacité des inhibiteurs du SGLT2 a été observée (pour une introduction de traitement), jusqu'à une clearance de 30ml'.

On nous souligne que les Inhibiteurs du SGLT2 sont les médicaments les plus efficaces pour la néphroprotection en conjonction aux IEC....mais qu'il faut faire attention à ou aux.....

- La déplétion volémique si associés à des diurétiques
- Les infections urinaires à répétition (cf glycosurie...)

- L'hématocrite, si elle est élevée au départ
- L'acidocétose euglycémique si le patient est mince ou à jeun (Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition, Anne L. Peters, Diabetes Care. 2015;38(9):1687-1693)
- Lors de plaies ouvertes des membres inférieurs.

Ensuite il y a les agonistes du GLP1 (Glucagon like Peptide 1) qui sont des injectables que l'on donne soit 1x/j (Liraglutide : Vicotza®) soit 1x/semaine (Exenatide : Bydureon®, Dulaglutide : Trulicity®, Semaglutide : Ozempic®).

Les études qui ont testé ces molécules chez les diabétiques s'appellent ELIXA, LEADER, SUSTAIN 6, EXSCEL... Si j'ai bien compris ça marche un peu mais moins bien que les inhibiteurs du SGLT2...

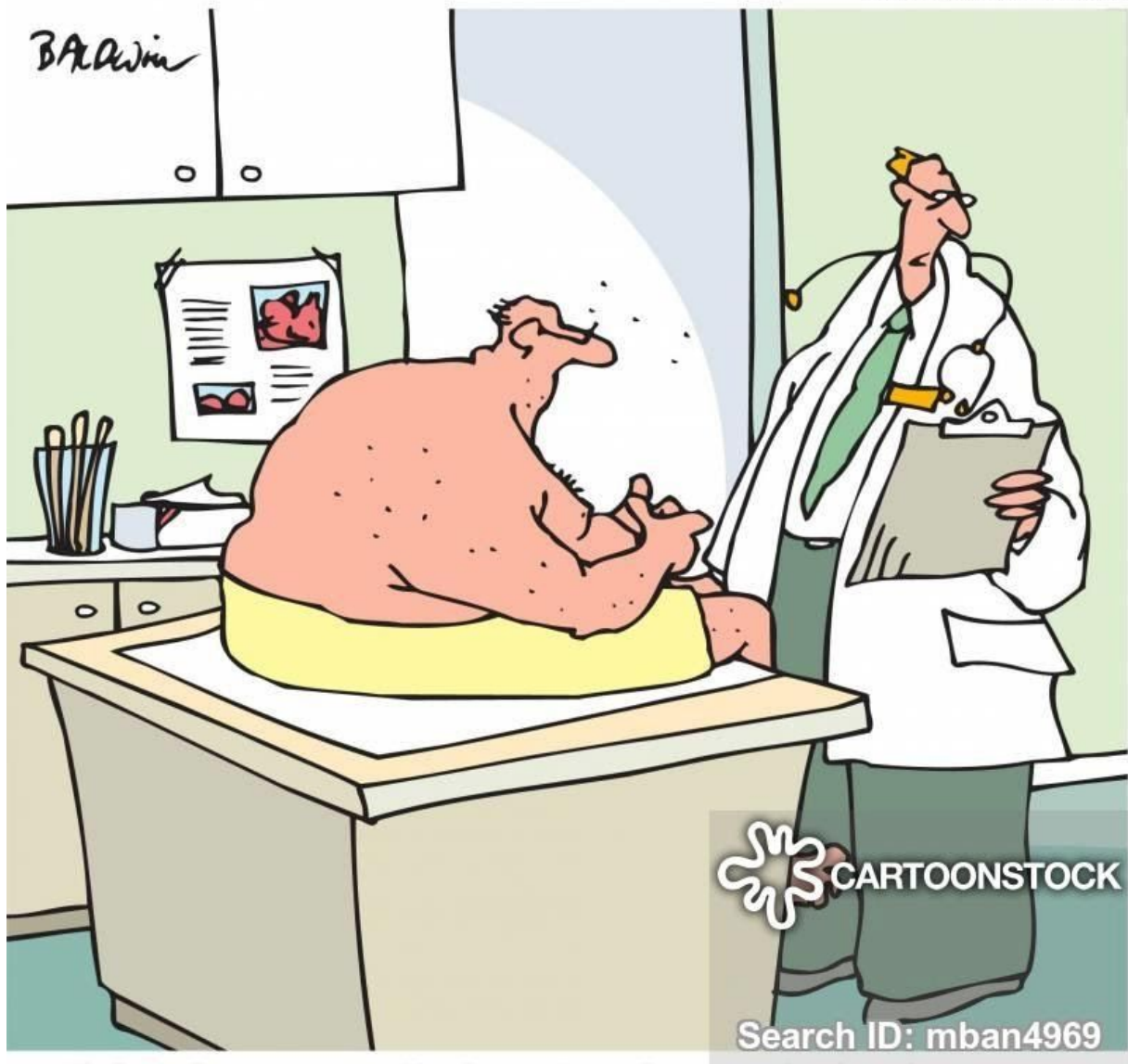
Après les conseils d'usage sur l'hygiène de vie on recommande donc maintenant en 1^{ère} intention chez les patients diabétique avec une insuffisance rénale chronique...

- 1) La metformine et un inhibiteur du SGLT2 (diminuer de moitié la dose pour une clearance entre 30 et 45, stop si clearance < 30ml/').
(Si la metformine n'est pas tolérée commencer directement avec un inhibiteur du SGLT2.)
- 2) L'ajout d'un agoniste du GLP1

Conclusion

Les dernières années nous ont apporté de nouveaux antidiabétiques avec un intérêt néphrologique majeur

- Pour la néphroprotection les iSGLT2 sont les meilleurs médicaments, à privilégier en combinaison avec des IEC et la metformine en cas d'atteinte rénale ou chez patient à risque rénal (HTA, hyperfiltration etc).
- Les analogues GLP-1 sont également néphroprotecteurs mais ont moins d'effet sur la fonction et la mise en dialyse. Leur avantage est leur effet bénéfique Cv, l'absence d'hypoglycémie et de pouvoir être utilisé à clairance basse .
- Les études avec une bonne représentation des patients IRC est un changement majeur et capital pour nos patients



“You’re *prediabetic*. I can’t help you unless you decide to eat less sugar – or more sugar.”

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch