

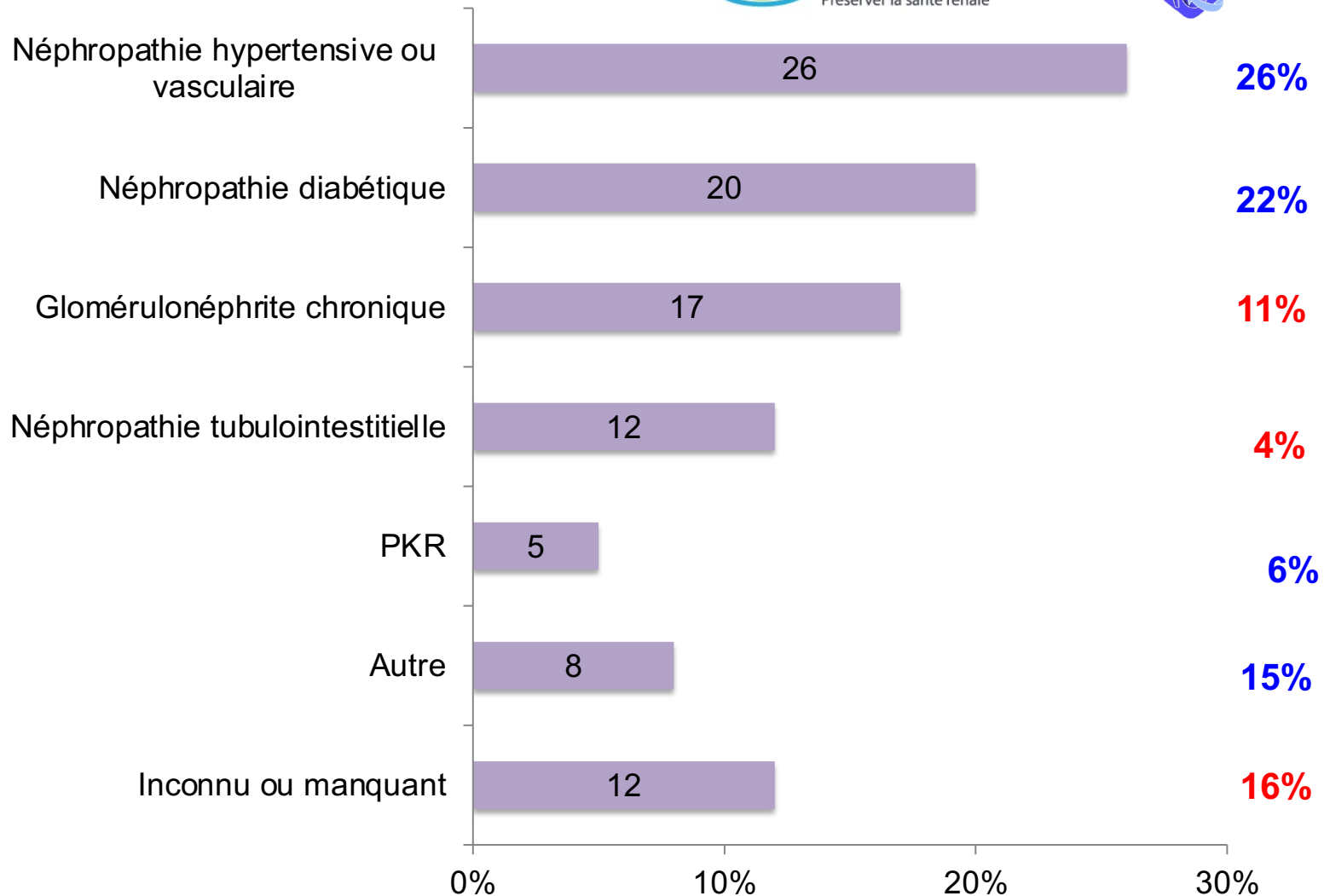
# **La néphropathie diabétique en 2022 : Des données acquises aux données récentes**

Pr Claire RIGOTHIER

Service de Néphrologie, Transplantation, Dialyse et  
Aphérèses

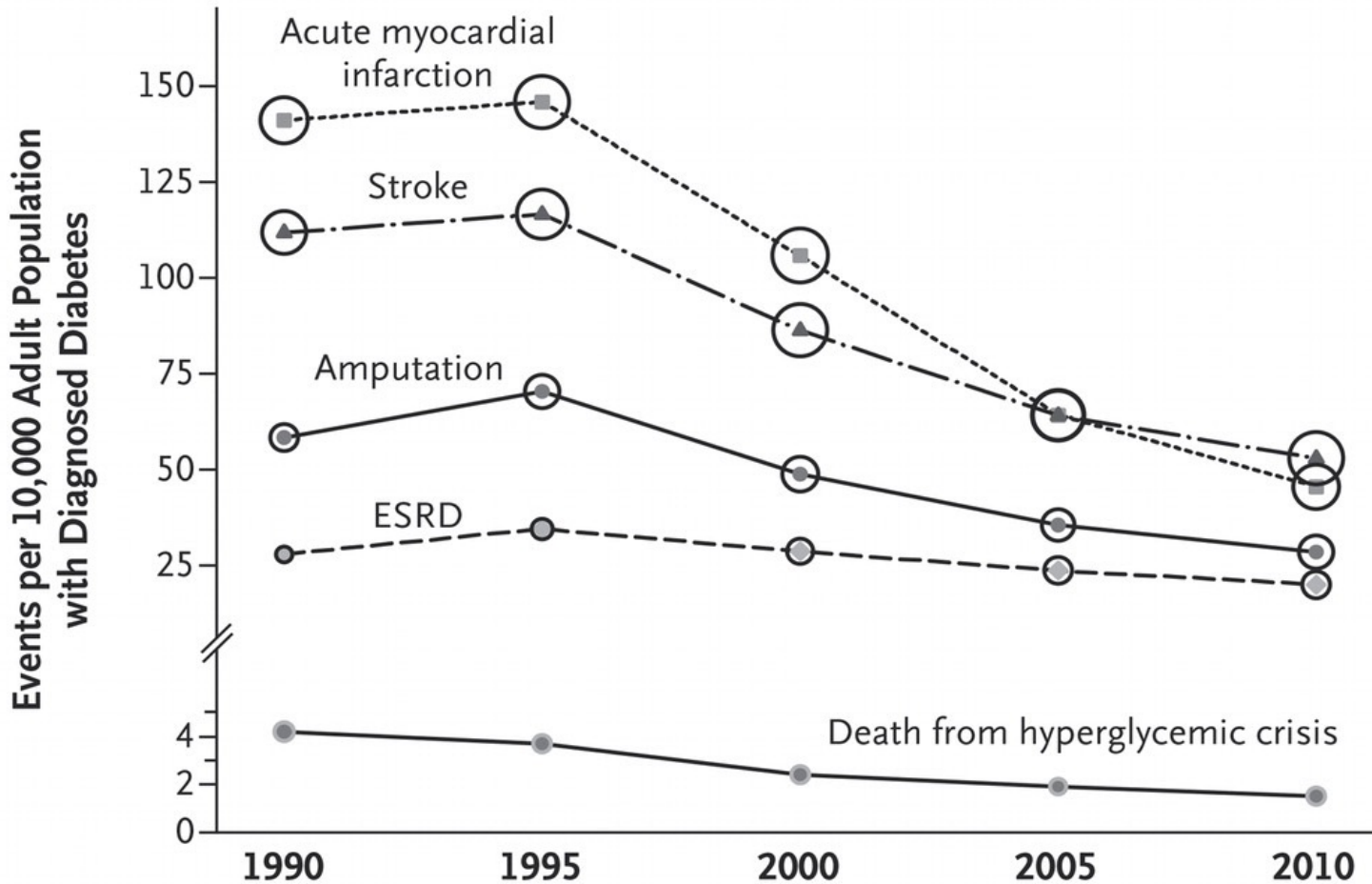
CHU de Bordeaux

# Distribution des diagnostics rapportés MRC



# Morbi-mortalité liée au diabète

## A Population with Diabetes



# Diagnostic de Np diabétique

**Le diagnostic de néphropathie diabétique est habituellement clinique**

1. Exposition chronique à l'hyperglycémie
2. Microangiopathie diabétique (rétinopathie +++)
3. Atteinte glomérulaire
4. Absence d'argument pour d'autres causes

# **Comment dire : Absence d'autres causes?**

- **Histoire du patient et de sa maladie**
- **Antécédents familiaux**
- **Examen clinique**
- **Bilan biologique de première intention**

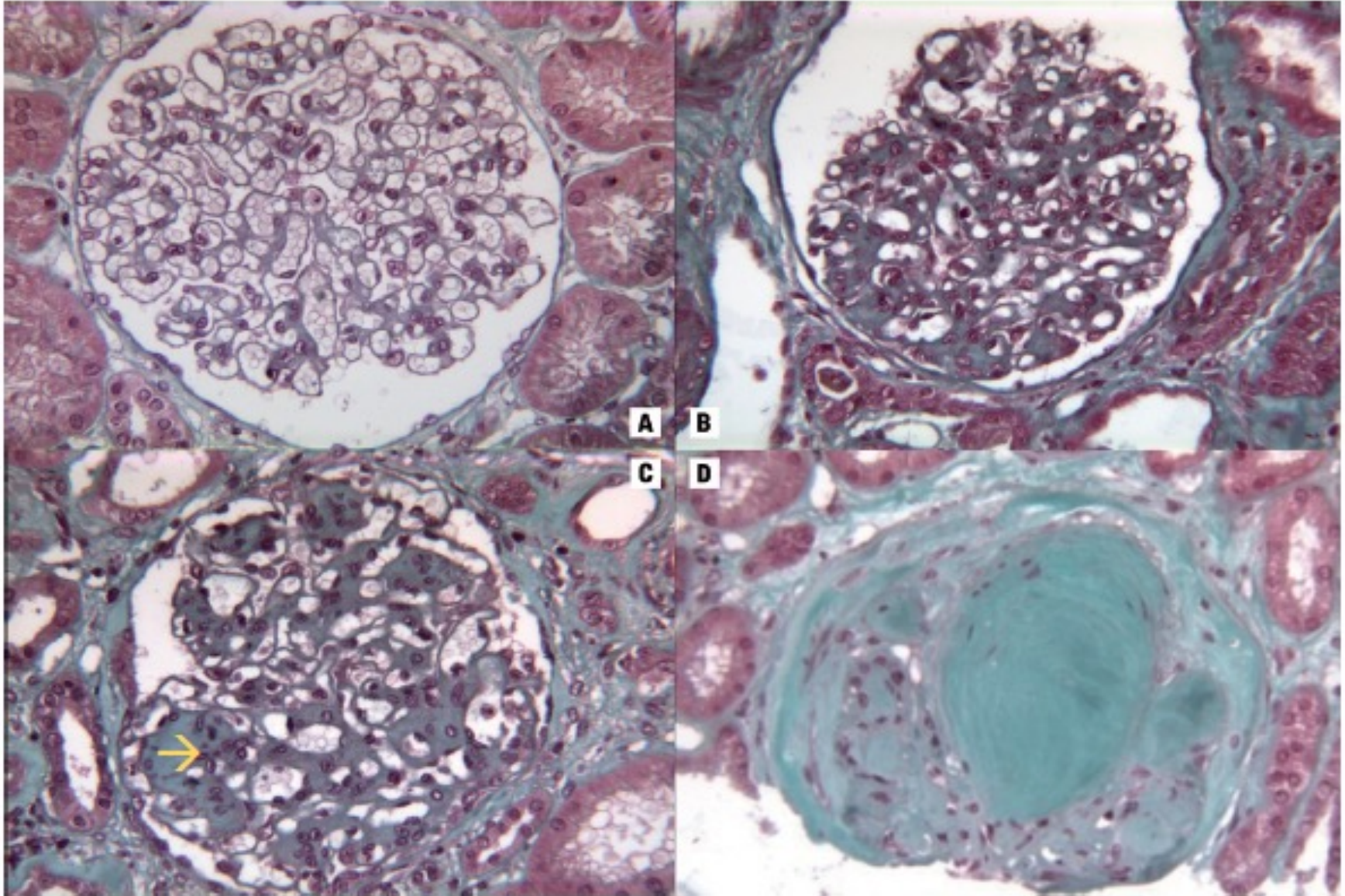
# **Bilan étiologique de première intention**

- **Bilan plasmatique**
  - ionogramme plasmatique, réserve alcaline, calcium, phosphore, glycémie, protides (+/- EPP)
  - hémogramme, réticulocytes, bilan fer, B12, folates
  - PTH, 25-OH vitamine D
- **Bilan urinaire**
  - protéinurie/créatininurie
  - albuminurie/créatininurie
  - ECBU
  - ionogramme urinaire
- **Echographie rénale, arbre urinaire et vessie avec mesure du résidu post-mictionnel**

# Diagnostic

- **Le diagnostic de néphropathie diabétique est habituellement clinique.**
- **Une biopsie rénale peut être proposée si:**
  - diabète récent (moins de 5 ans),
  - hématurie,
  - protéinurie ou insuffisance rénale rapidement progressives,
  - absence de rétinopathie,
  - présence de signes extra-rénaux non liés au diabète

# Néphropathie diabétique

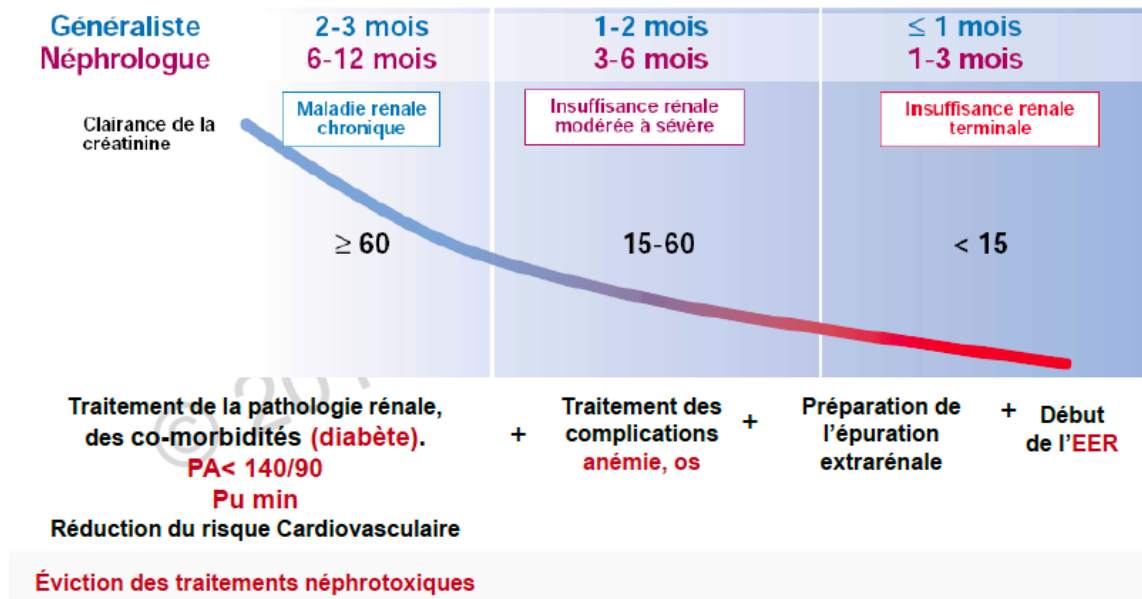




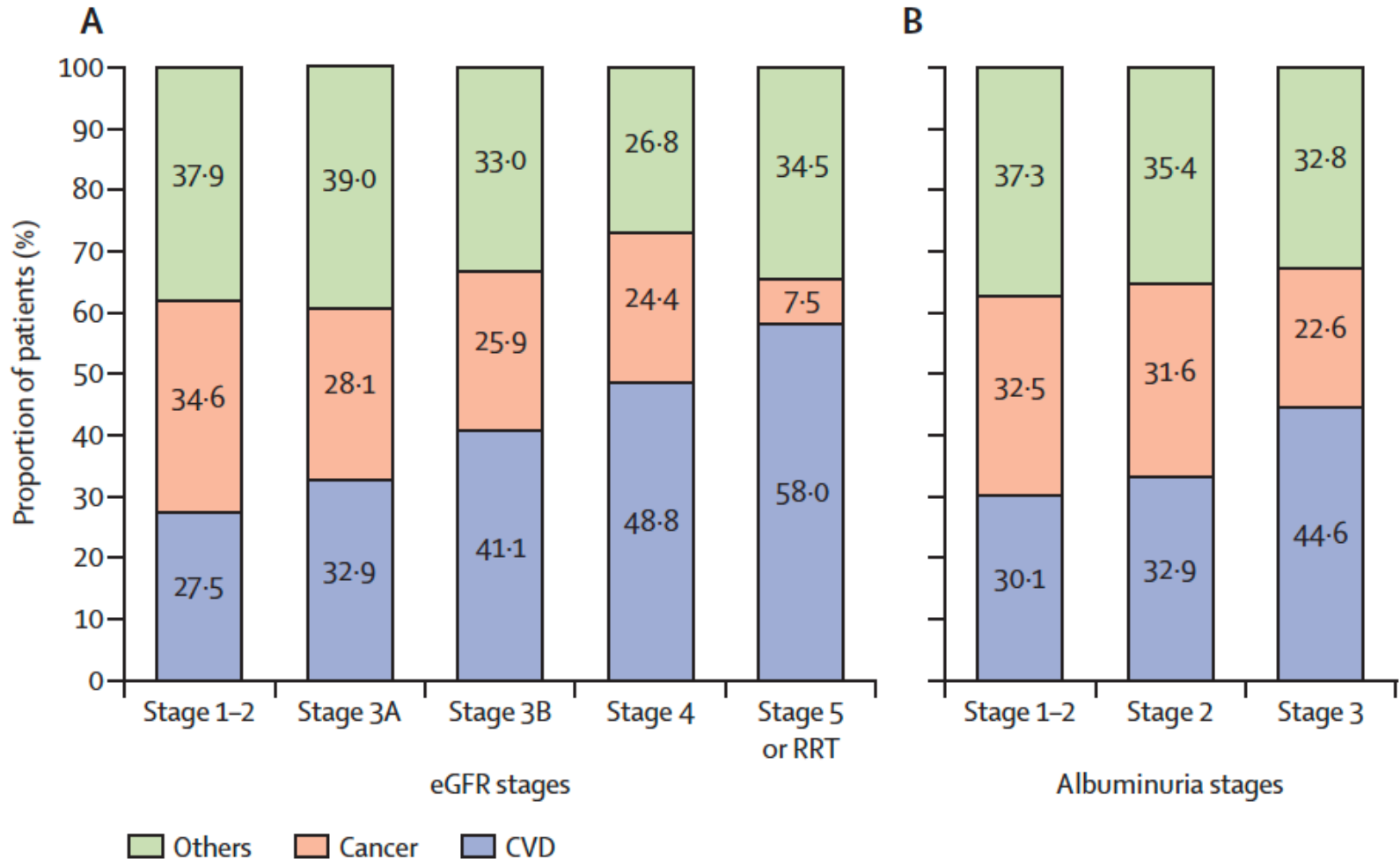
# Recours néphrologique

**Le recours au néphrologue est conseillé dès :**

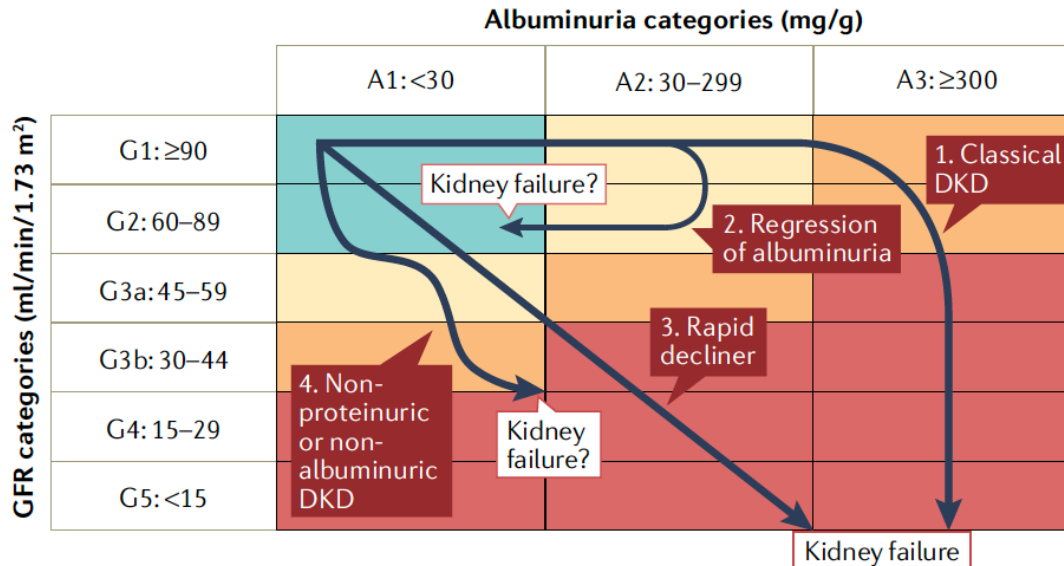
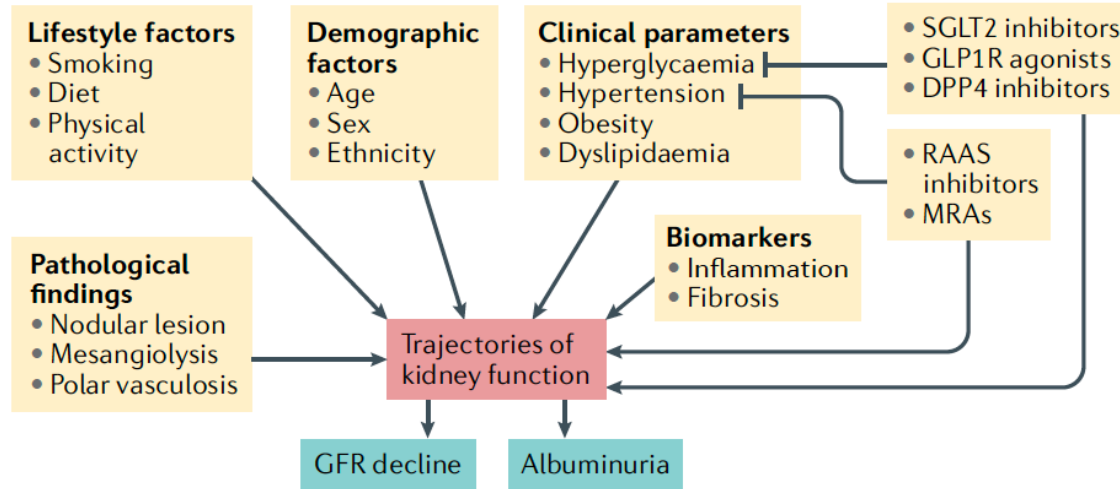
- doute diagnostique sur l'origine diabétique de l'atteinte rénale
- DFG < 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Déclin rapide du DFG (>5ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- apparition d'une protéinurie, albuminurie
- HTA non contrôlée



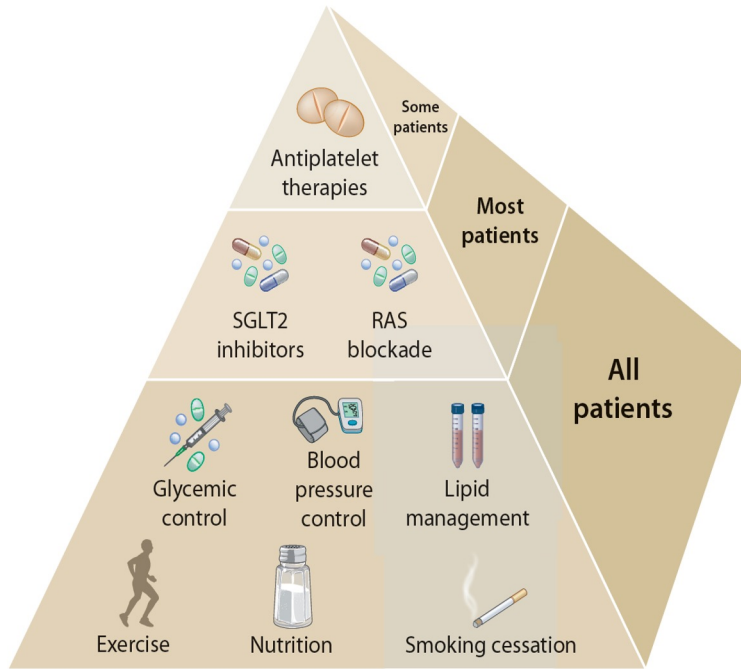
# Mortalité cardiovasculaire et maladie rénale



# Objectifs de la prise en charge au cours de la Np diabétique

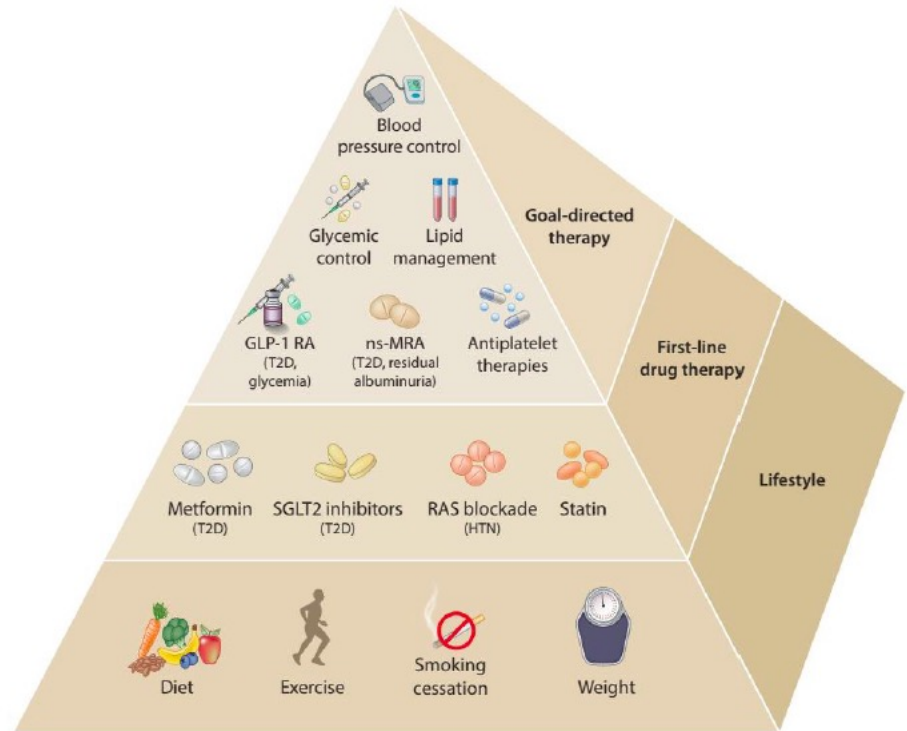


# Prise en charge de l'association MRC et diabète



Diabetes with CKD

2021



Diabetes with CKD

2022

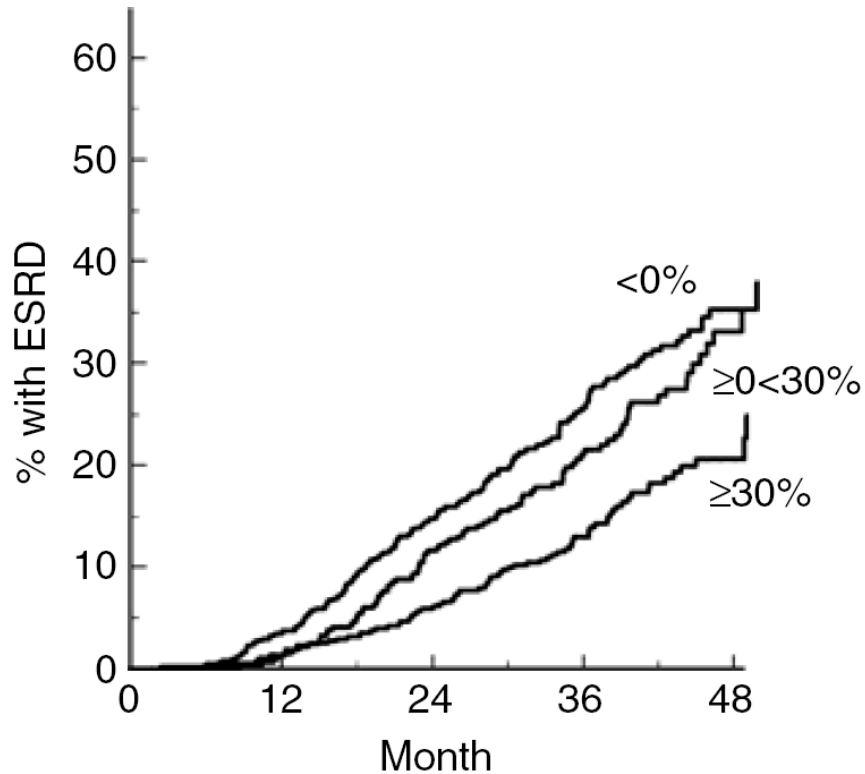


# Pression artérielle et maladie rénale

BP, mm Hg	Patients, No.	Age- and Sex-Adjusted HR (95% CI)	Adjusted <sup>a</sup> HR (95% CI)
Systolic			
<130	4556	1 [Reference]	1 [Reference]
130-139	2932	1.08 (0.74-1.59)	0.71 (0.48-1.05)
140-149	2481	1.72 (1.21-2.45)	1.27 (0.88-1.83)
≥150	3685	3.36 (2.51-4.49)	1.36 (1.02-1.85)
Diastolic			
<60	692	1.40 (0.81-2.41)	1.12 (0.65-1.95)
60-74	5207	1 [Reference]	1 [Reference]
75-89	5716	0.90 (0.69-1.17)	0.91 (0.69-1.19)
≥90	2039	1.67 (1.25-2.23)	1.81 (1.33-2.45)

Age, sexe, ethnique, accès aux soins, tabagisme, diabète, BMI, DFG initial  
Albuminurie, MCV

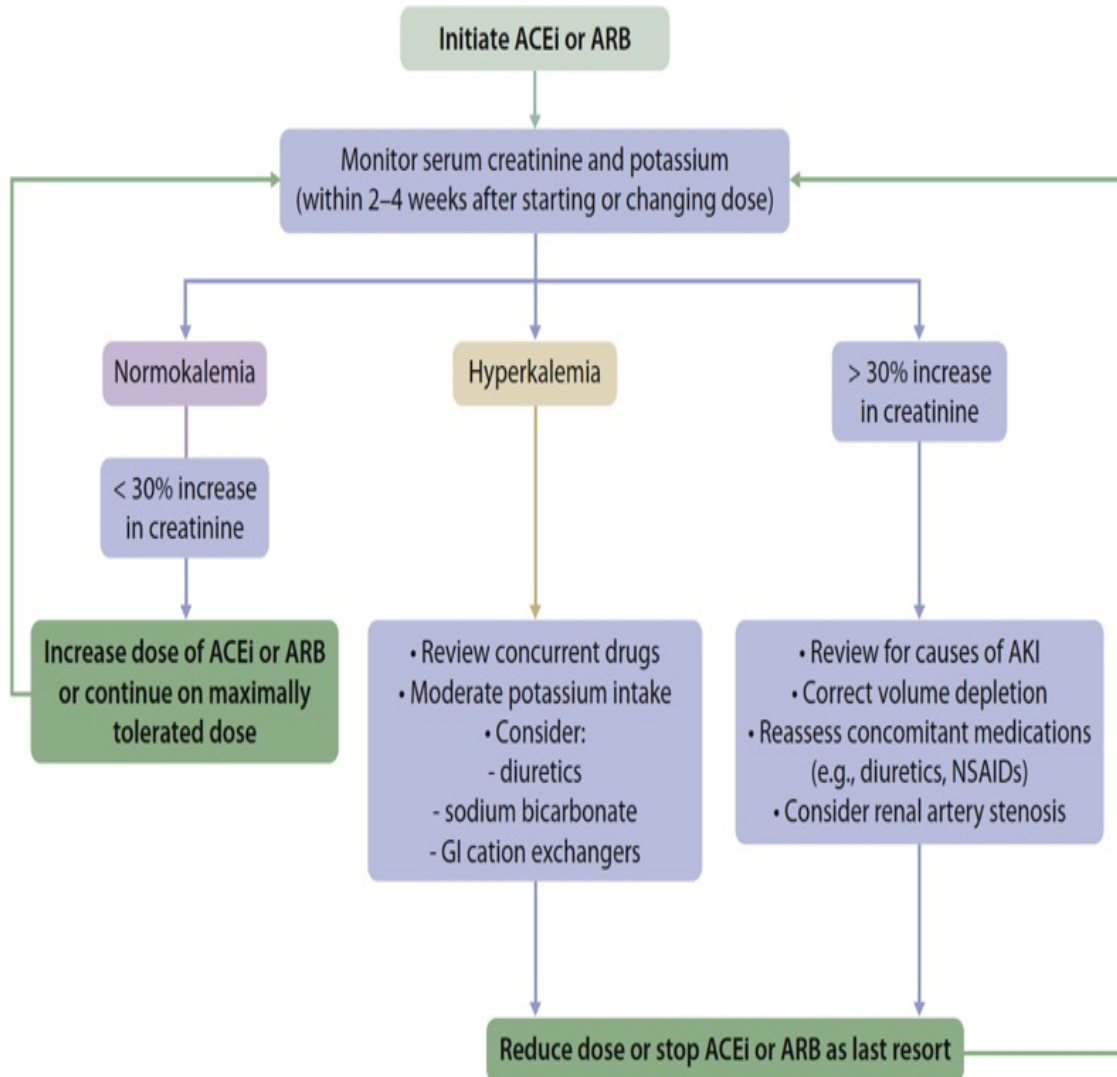
# Protéinurie et néphropathie diabétique



$\Delta$  Alb:  $\geq 0 < 30$  vs.  $< 0\%$   
 $\Delta$  Alb:  $\geq 30$  vs.  $< 0\%$   
 $\Delta$  Alb:  $\geq 30$  vs.  $\geq 0 < 30\%$

ESRD		Adjusted	
Unadjusted			
HR	P values	HR	P values
0.82	0.1242	0.62	<.0003
0.51	<.0001	0.37	<.0001
0.62	0.0019	0.60	0.0010

# Prise en charge de l'association MRC et diabète



# Mesures nutritionnelles

## BENEFITS OF NUTRITIONAL INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH CKD



Nutritional interventions require the assessment of dietary protein, energy, and micronutrient intakes. It is always better to consult a professional qualified.

01  
BETTER  
MANAGEMENT  
OF UREMIA

02  
BETTER  
ACID-BASE  
STATUS

03  
BETTER  
ELECTROLYTE  
STATUS

04  
REDUCTION  
OF BONE  
DISORDERS

05  
DECREASE  
WATER AND  
SALT  
RETENTION

06  
DELAY THE  
ONSET OF  
DIALYSIS



**Protéines:** 0,8 g/kg CKD 1-3  
0,6 g/kg (LPD) / 0,4 g/kg (VLPD) + CA



**Apport énergétique suffisant :** 30 à 35 kcal/kg



**Sel :** < 6 g/jour – Aliments transformés



**Fibres :** 25 à 30 g/jour  
> 50 à 70 % d'aliments d'origine végétale



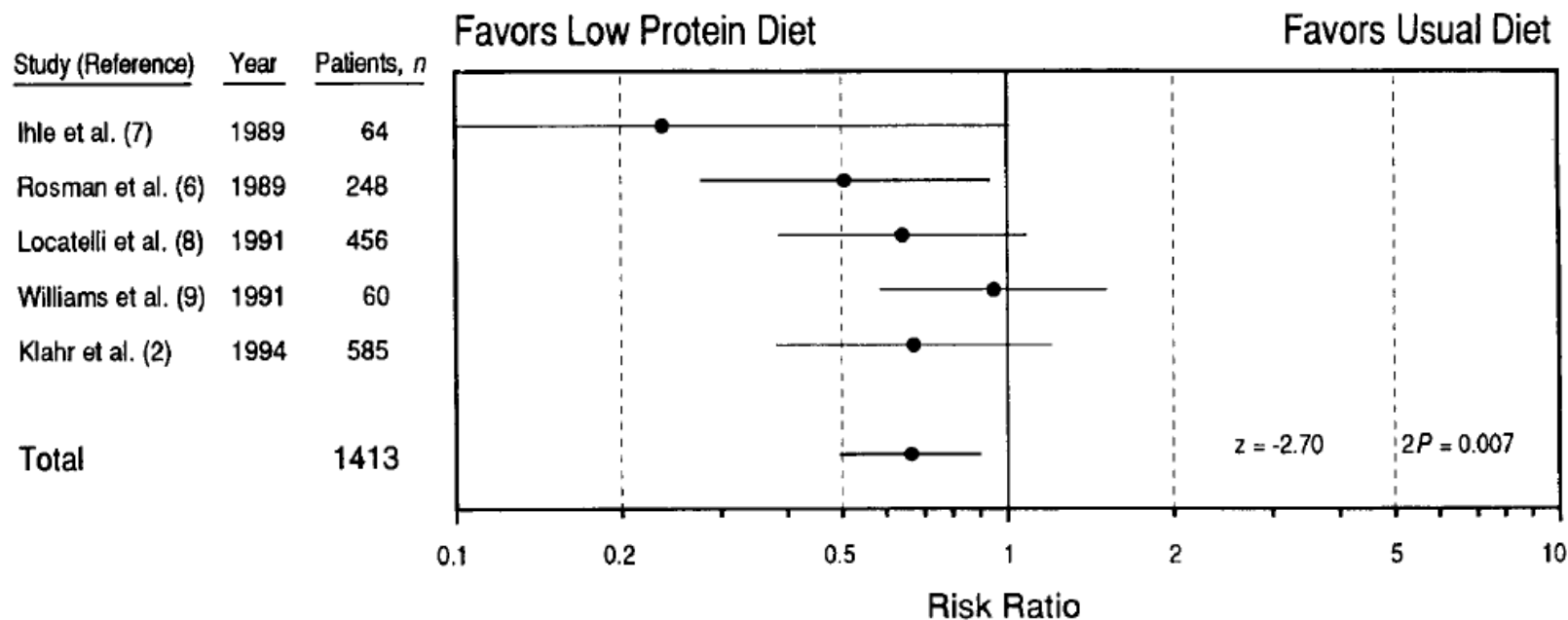
**Phosphore :** < 800-1000 mg – Additifs phosphatés



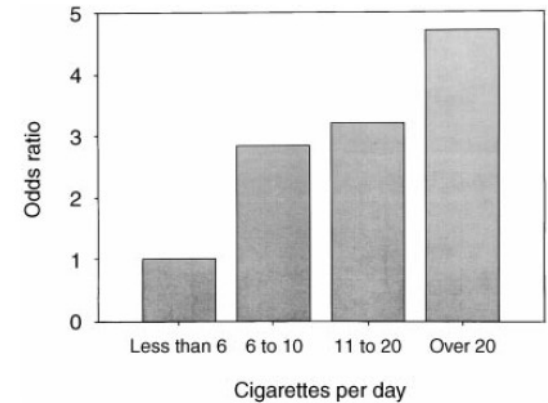
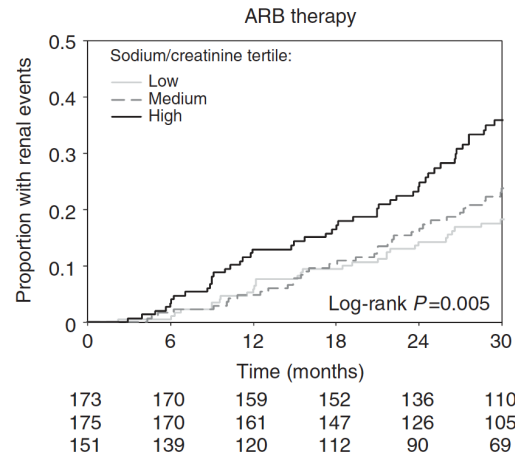
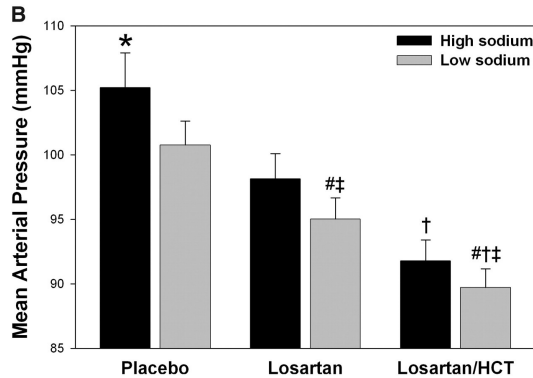
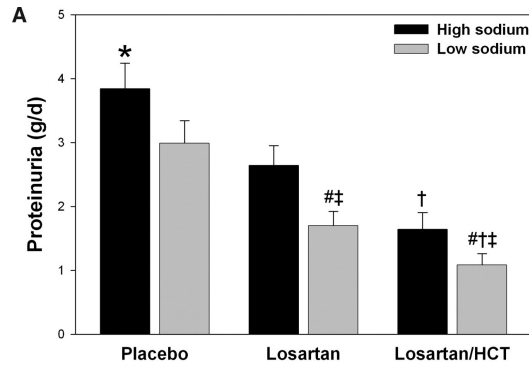
**Potassium :** < 4 g/jour en cas d'hyperkaliémie CKD 4-5



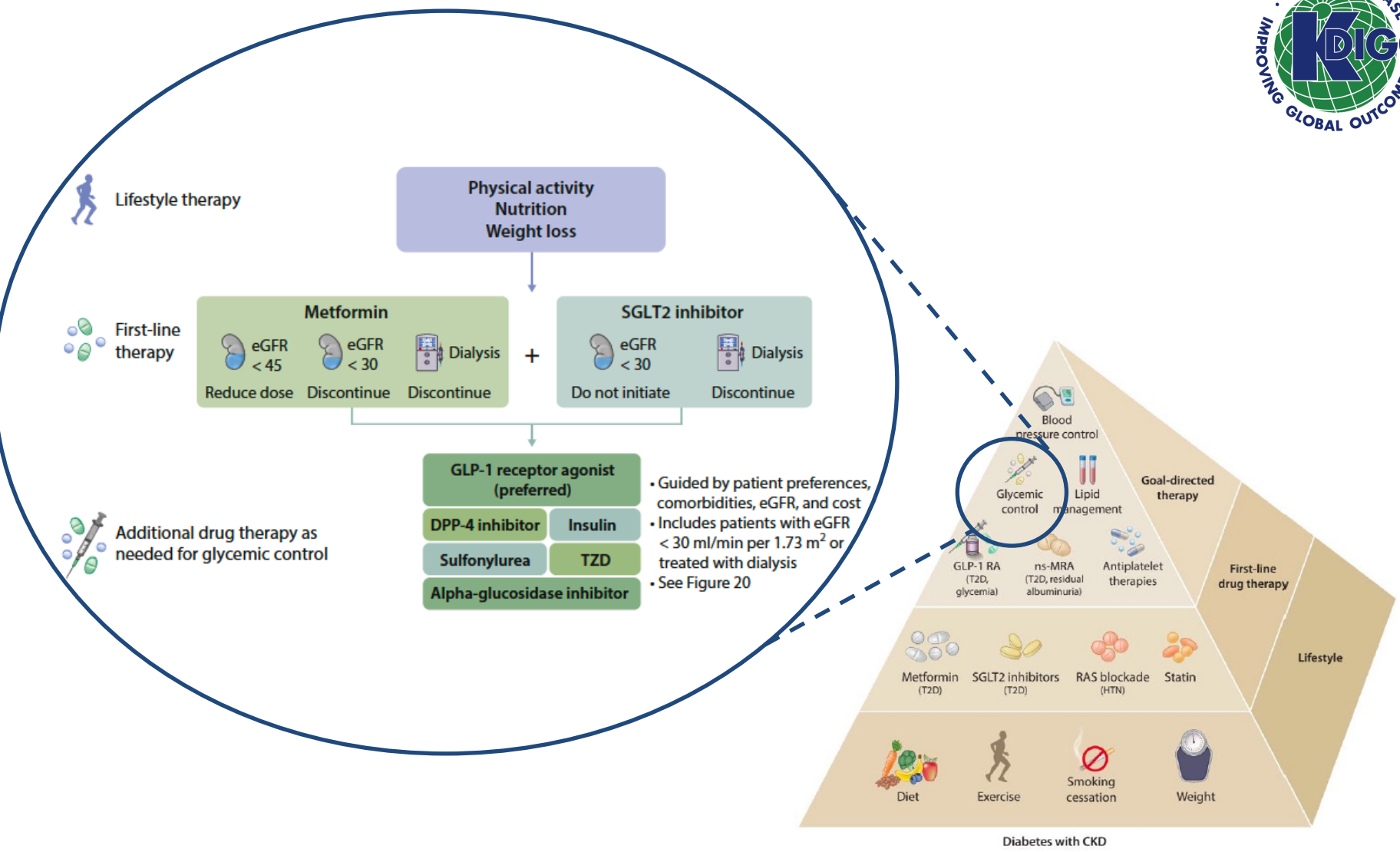
# Meta-analyse : alimentation hypoprotidique

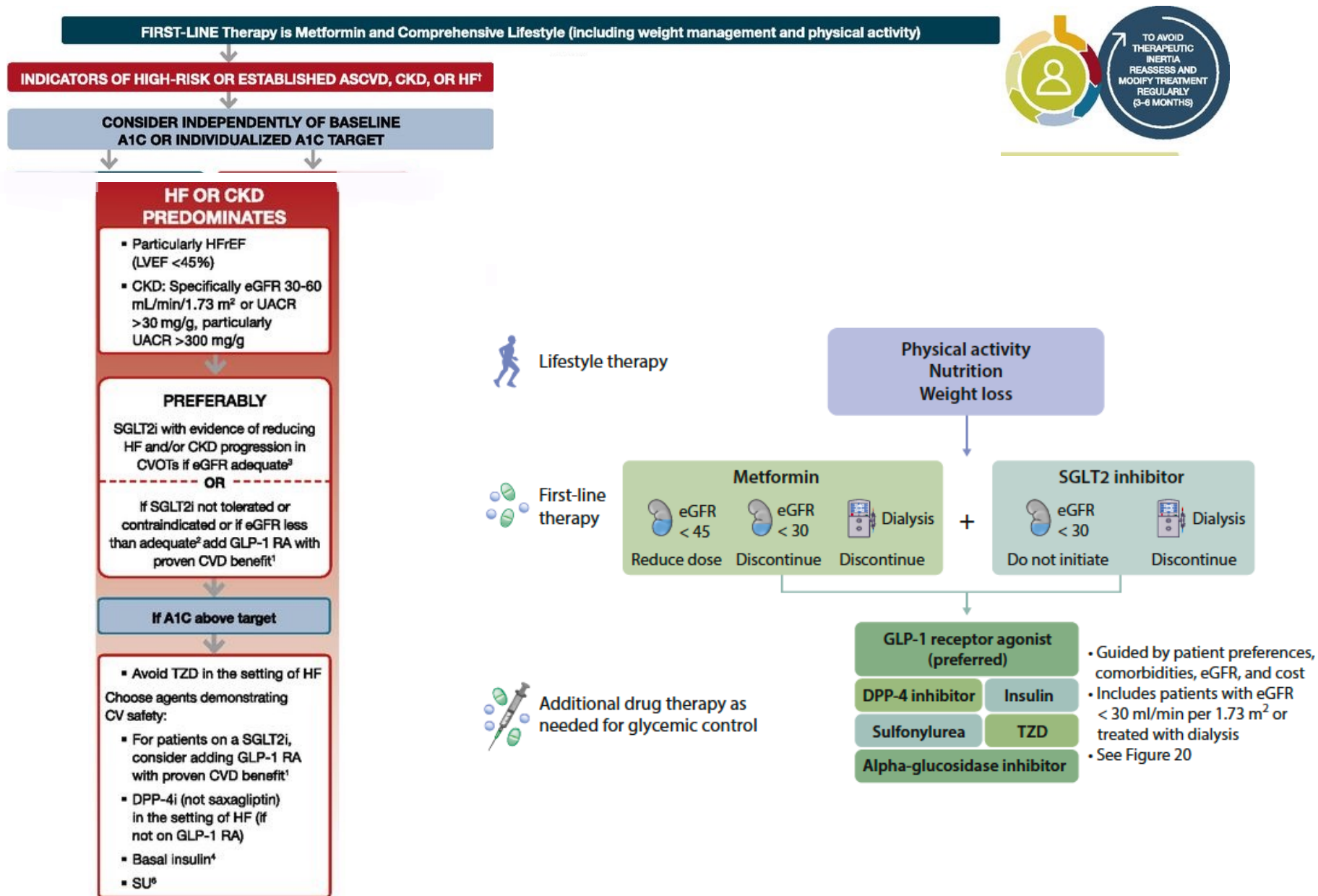


# Importance des mesures non pharmacologiques

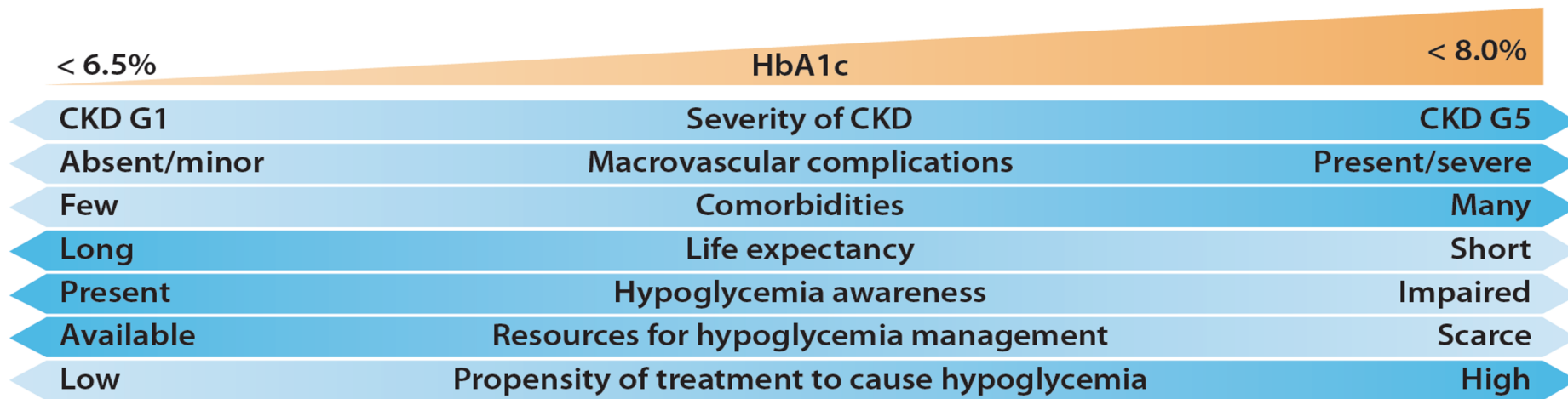


# Prise en charge de l'association MRC et diabète





# Quel cible glycémique au cours de la maladie rénale?

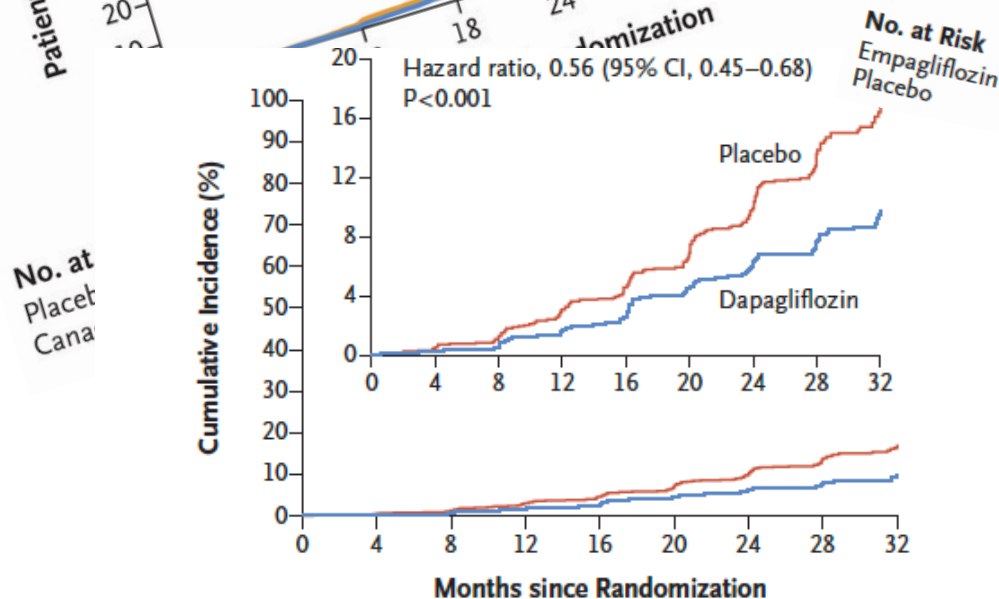
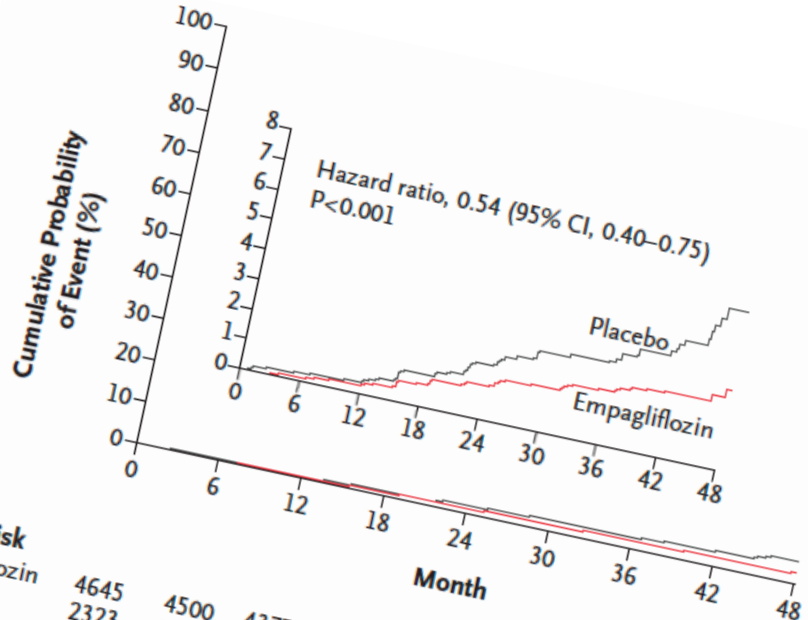
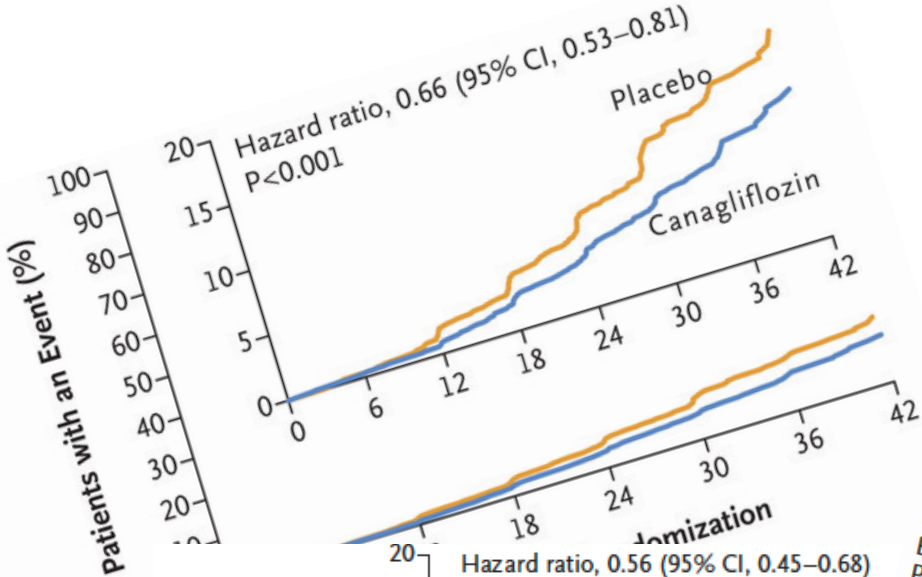


# Quel arsenal thérapeutique?

DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	60-89 (IRC légère)	30-44 et 45-59 (IRC modérée)	15-29 (IRC sévère)	< 15 ou dialyse (IRC terminale)
<b>Insuline</b>	■	■	■	■
<b>Exénatide</b>	■	■	■	■
<b>Exénatide retard</b>	■	■	■	■
<b>Liraglutide</b>	■	■	■	■
<b>Dulaglutide</b>	■	■	■	■
<b>Sémaglutide</b>	■	■	■	■
<b>Sitagliptine</b>	■	■	**	**
<b>Saxagliptine</b>	■	*	**	■
<b>Vildagliptine</b>	■	■	■	■
<b>Dapagliflozine</b>	■	■	■	■
<b>Empagliflozine</b>	■	■	■	■
<b>Canagliflozine</b>	■	■	■	■
<b>Ertugliflozine</b>	■	■	■	■
<b>Metformine</b>	■	■	■	■
<b>Acarbose</b>	■	■	■	■
<b>Répaglinide</b>	■	■	■	■
<b>Glimépiride</b>	■	■	■	■
<b>Gliclazide</b>	■	■	■	■

- Pas de réduction de la dose
- Pas d'initiation si DFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, mais maintien possible jusqu'à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, avec maintien ou réduction de la dose
- Réduction de la dose
- Non indiqué
- \* Forme commercialisée en France uniquement en combinaison avec 1 g de metformine
- \*\* Forme non commercialisée en France

# Gliflozines et impact sur critère rénal

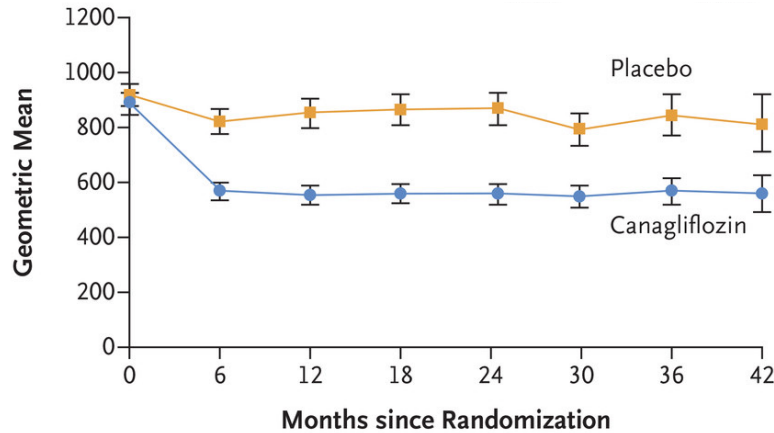


No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

Wanner et al, *New England J Med* 2016.  
Perkovic. *N Engl J Med*, 2019. Heerspink. *N Engl J Med*, 2020

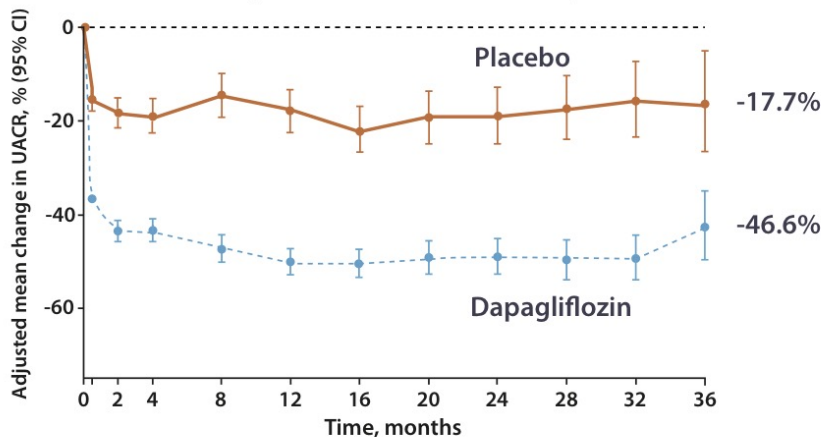
# Gliflozines et impact sur la protéinurie



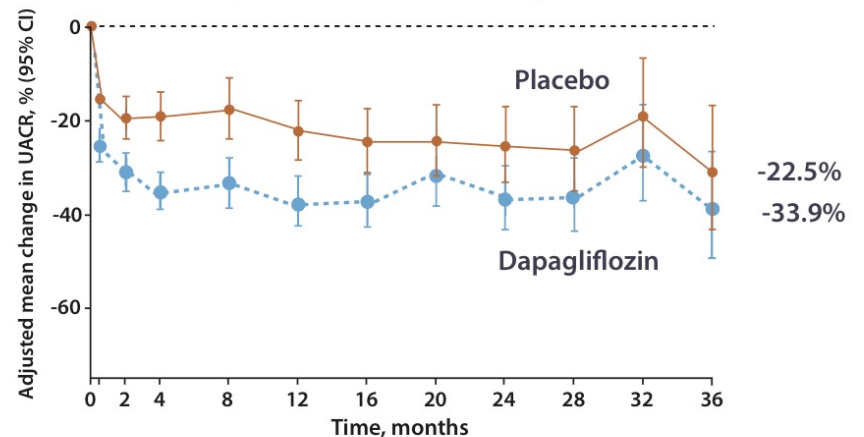
## No. of Patients

Placebo	2113	2061	1986	1865	1714	1158	685	251
Canagliflozin	2114	2070	2019	1917	1819	1245	730	271

Patients with type 2 diabetes  
35.1% mean reduction in UACR (dapagliflozin vs placebo  
(95%CI 30.6, 39.4; P>0.001)



Patients without type 2 diabetes  
14.8% mean reduction in UACR (dapagliflozin vs placebo  
(95%CI 5.9, 22.5; P>0.001)

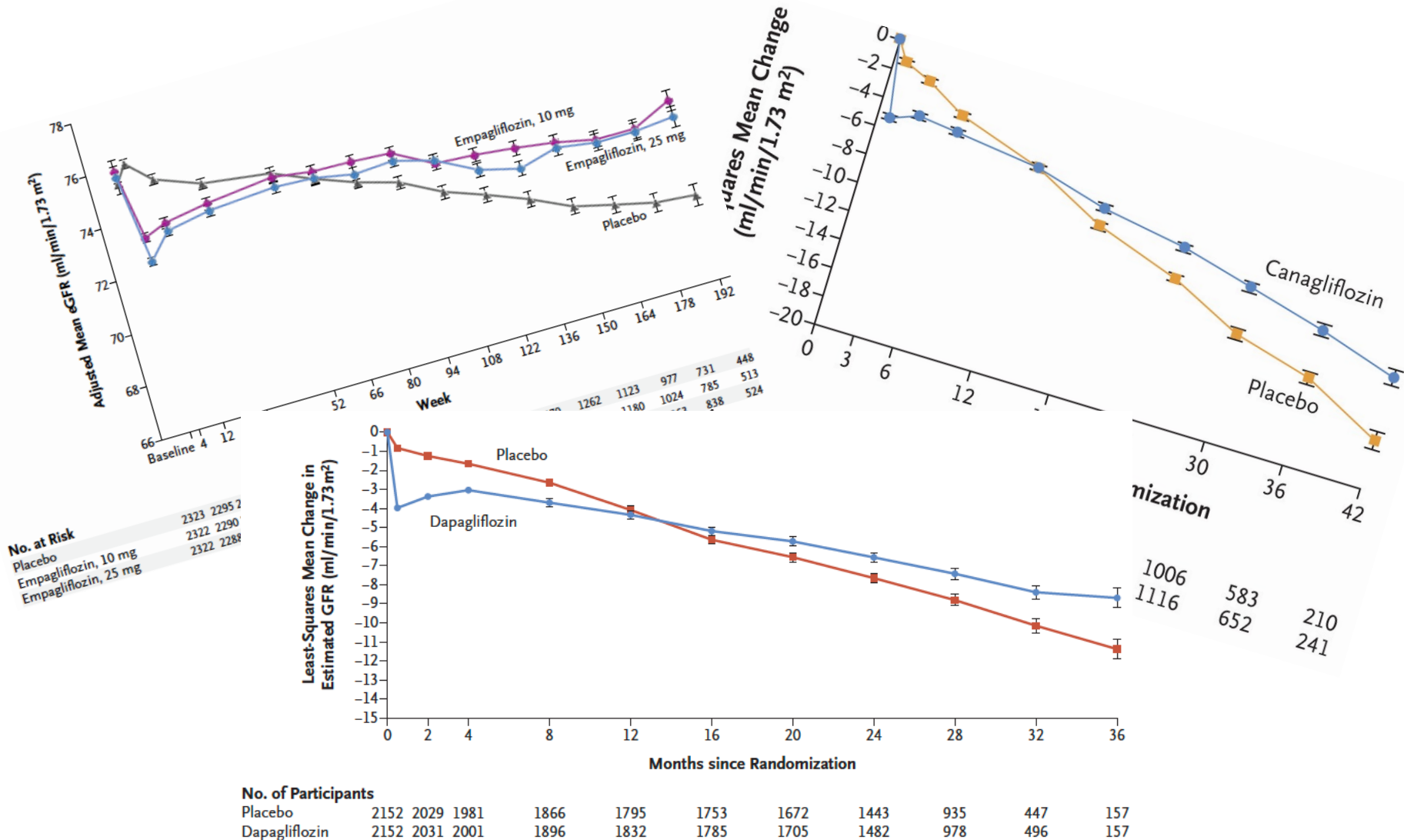


Dapagliflozin	1455	1411	1387	1358	1339	1288	1262	1206	1127	825	482	159
Placebo	1451	1415	1383	1368	1207	1258	1237	1182	1088	791	445	158

Dapagliflozin	697	674	660	650	604	596	581	572	504	346	210	74
Placebo	701	675	671	665	612	506	581	566	493	344	194	71

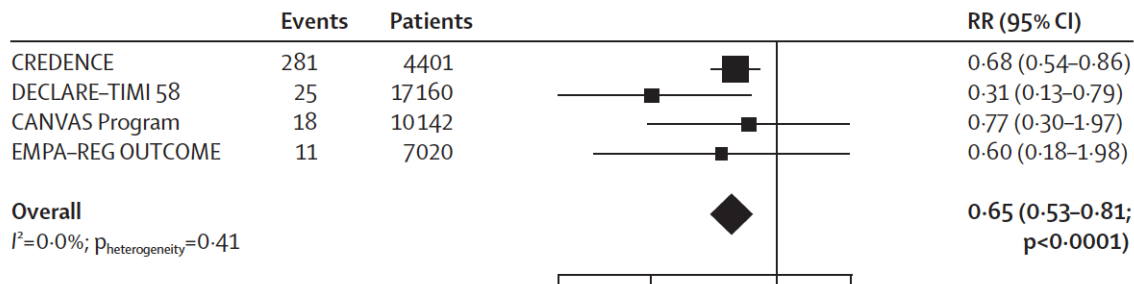


# Gliflozines et impact sur le DFG

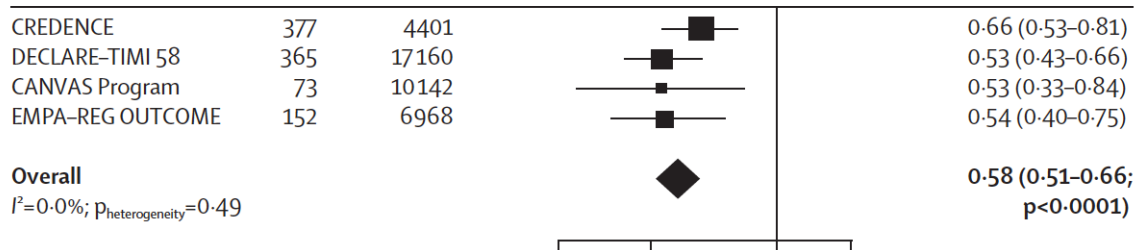


# Gliflozines et déclin de fonction rénale

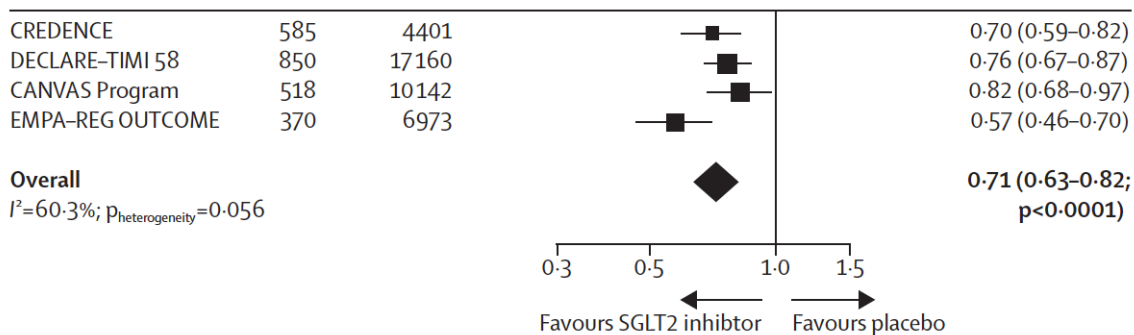
## A ESKD



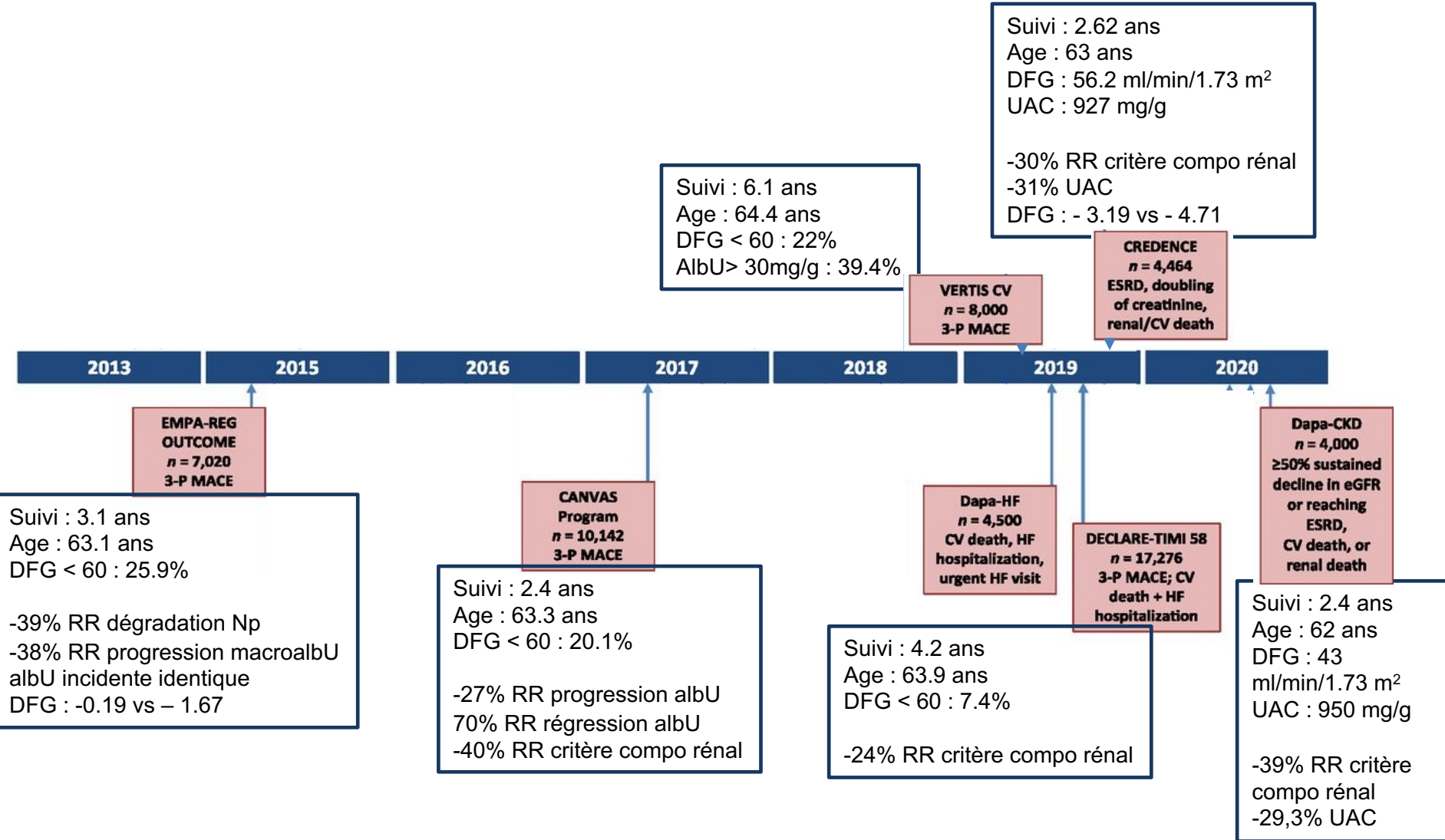
## B Substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to kidney disease



## C Substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to cardiovascular or kidney disease

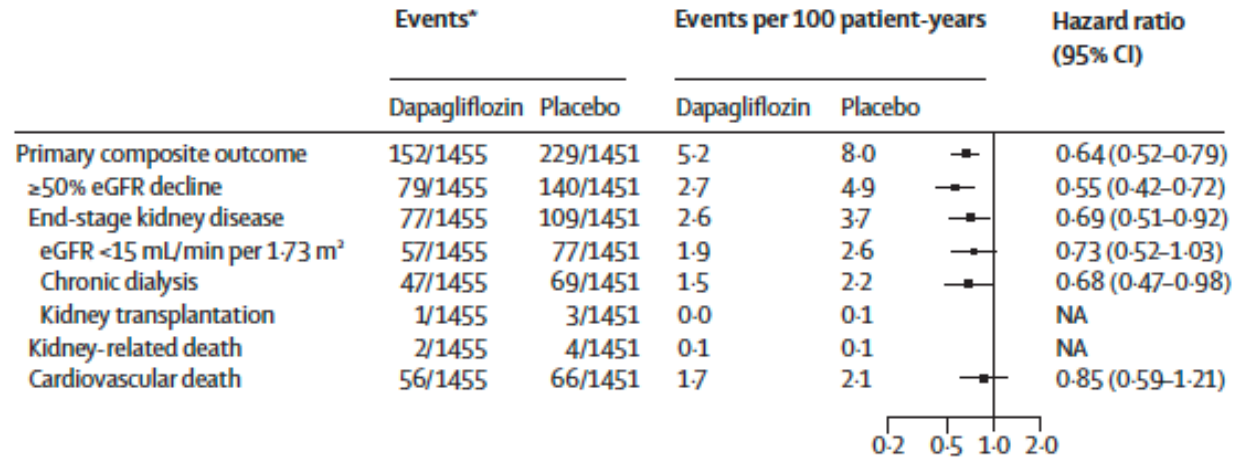


# Etudes DKD



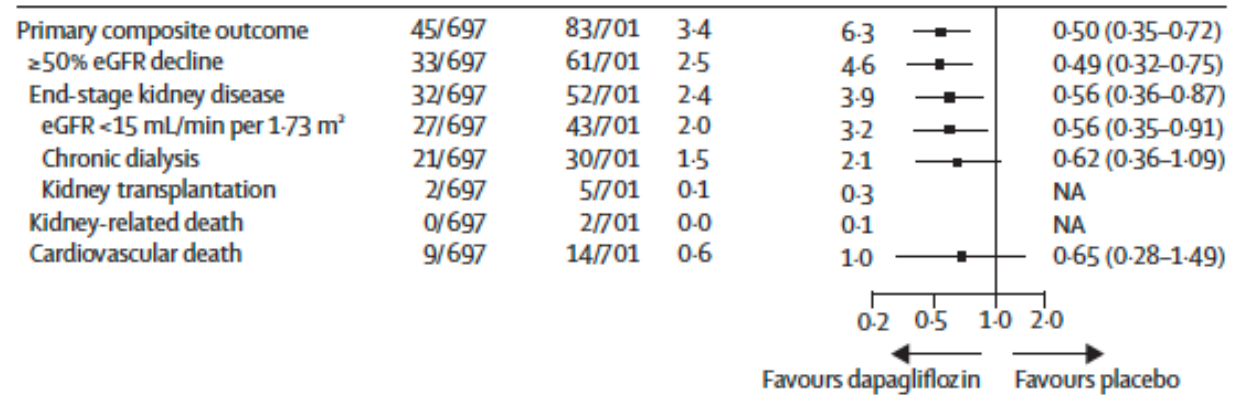
# Gliflozines et protection rénale

DKD

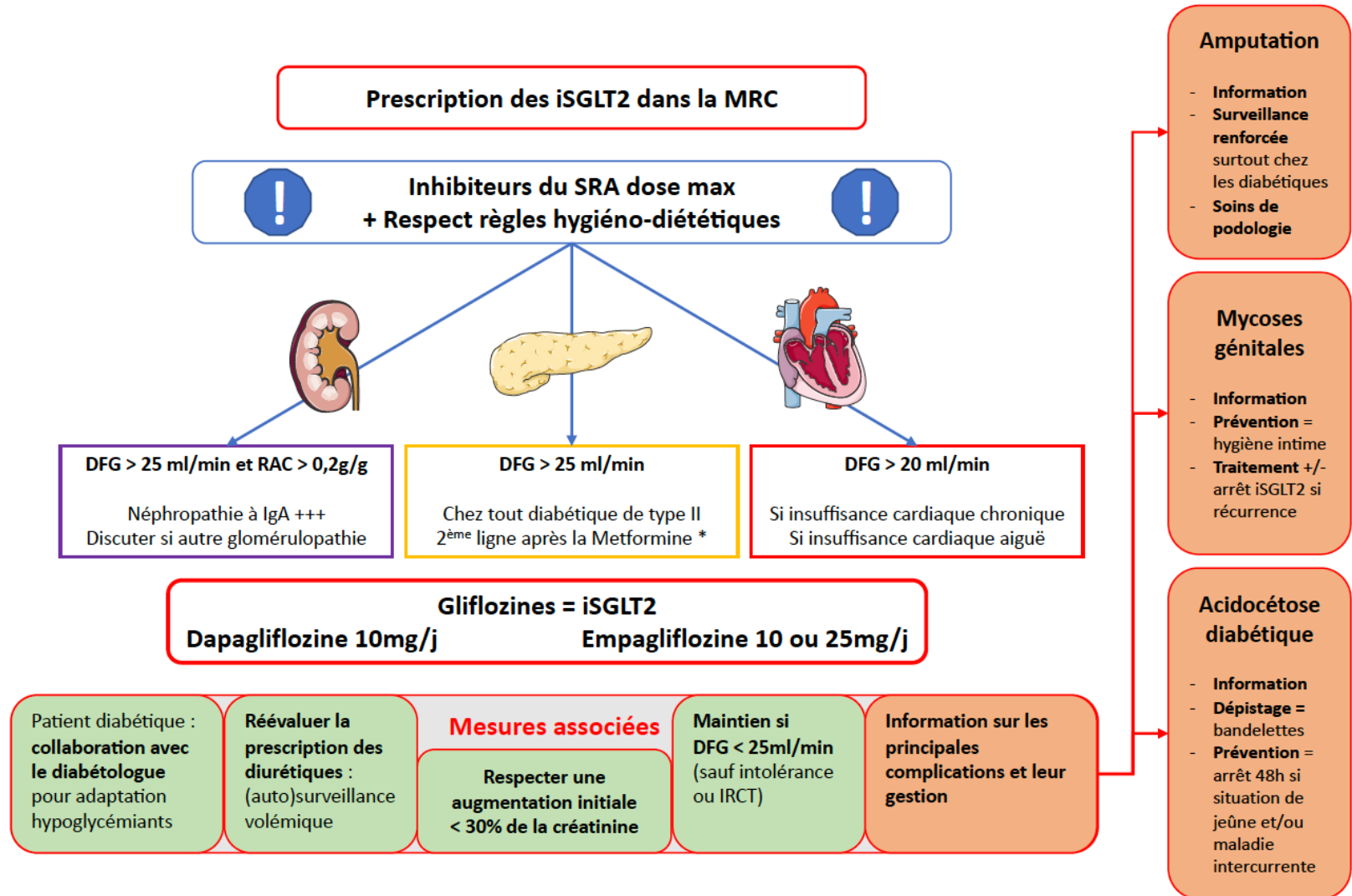


No DKD

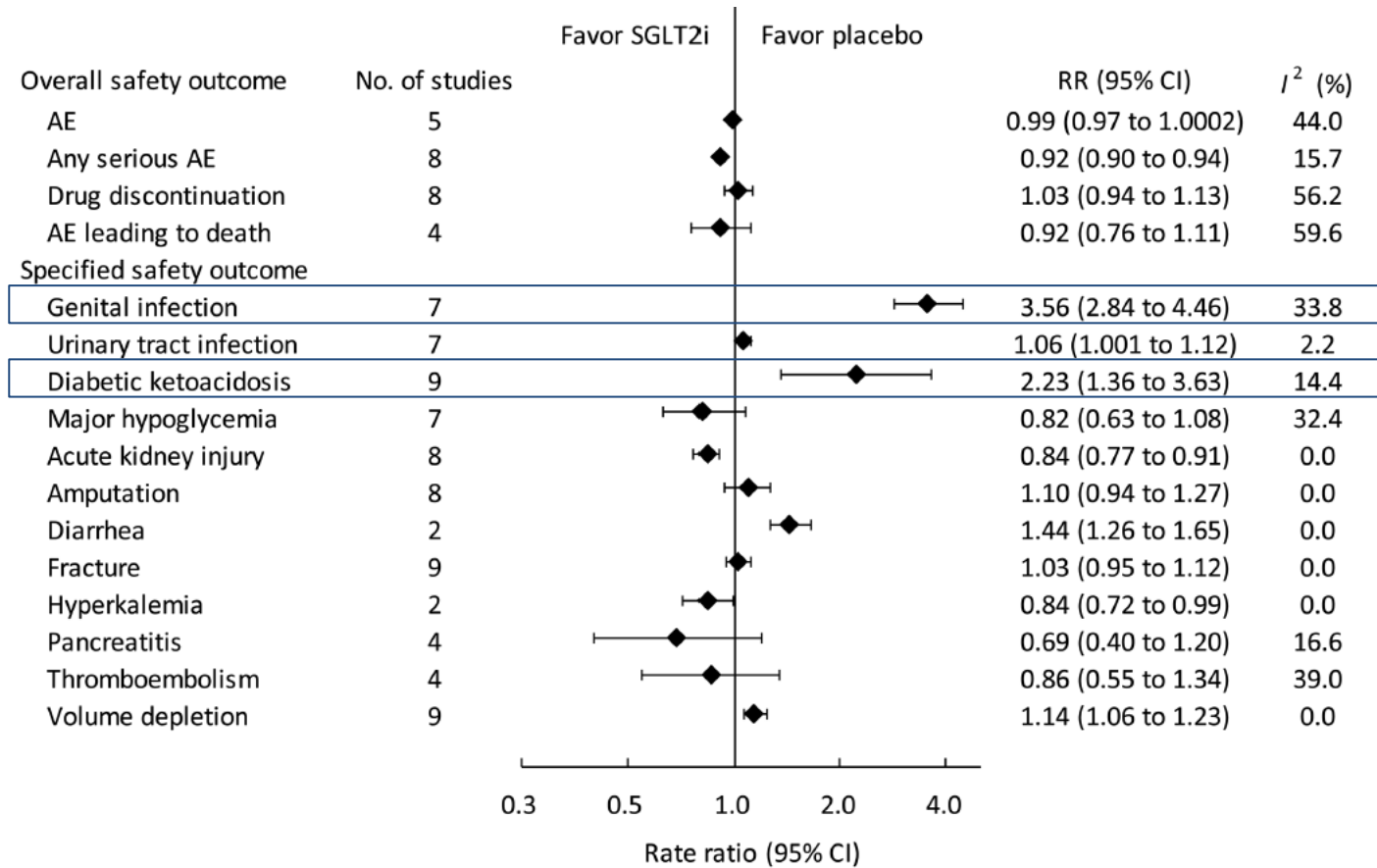
**B**



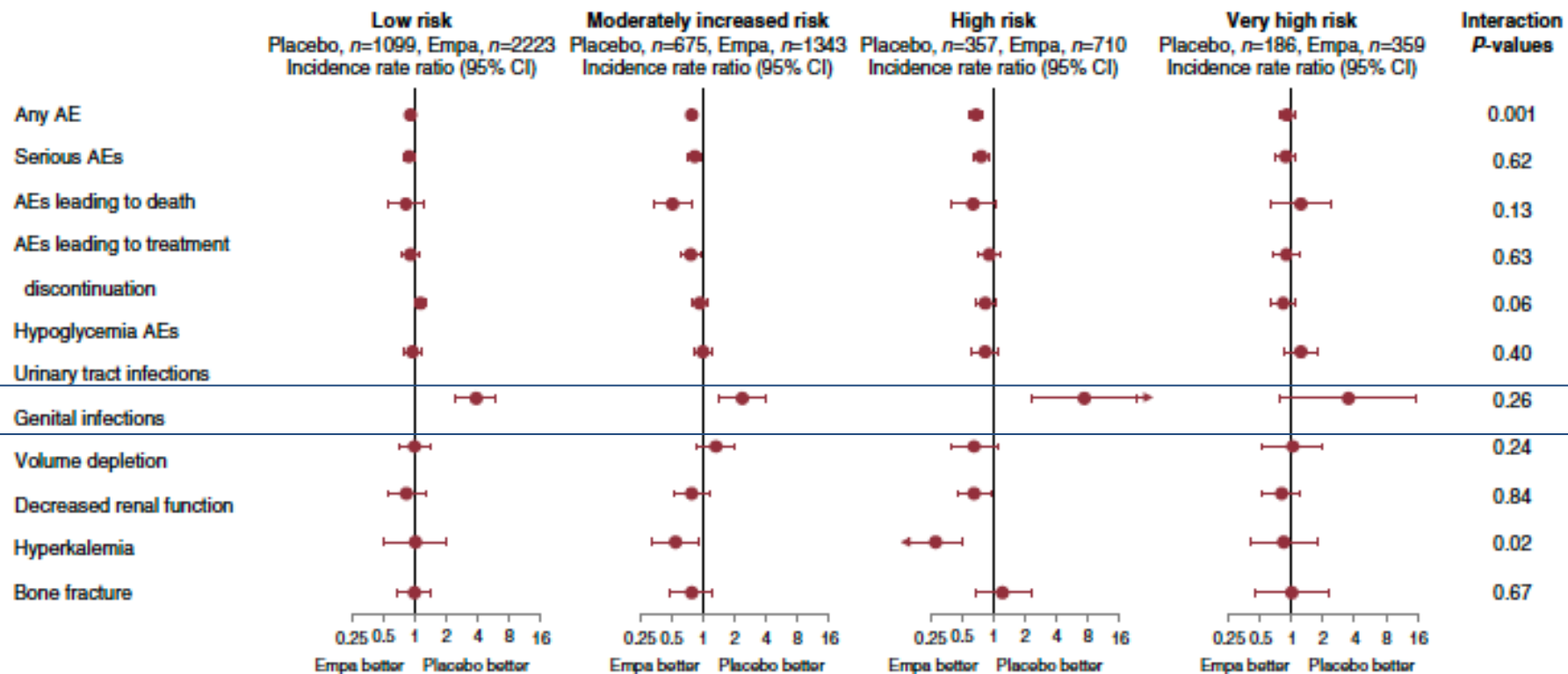
# Comment prescrire les iSGLT2?



# Tolérance des gliflozines



# Tolérance des gliflozines



# Tolérance rénale des gliflozines

	SGLT2i			oGLD		
	Events	PY	Rate per 100 PY (95% CI)	Events	PY	Rate per 100 PY (95% CI)
AKI composite	47	4,226	1.11 (0.79-1.43)	70	3,519	1.99 (1.52-2.46)
AKI diagnosis codes	27	4,226	0.64 (0.40-0.88)	37	3,519	1.05 (0.71-1.39)
AKI laboratory	33	4,226	0.78 (0.51-1.05)	55	3,519	1.56 (1.15-1.98)
AKI within 30 d	7	378	1.85 (0.48-3.22)	10	376	2.66 (1.01-4.31)
AKI within 90 d	18	1,104	1.63 (0.88-2.38)	28	1,051	2.66 (1.68-3.65)

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; CI, confidence interval; oGLD, other glucose-lowering drug; PY, patient-year; SGLT2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor.



# Analogues des GLP-1 et MRC

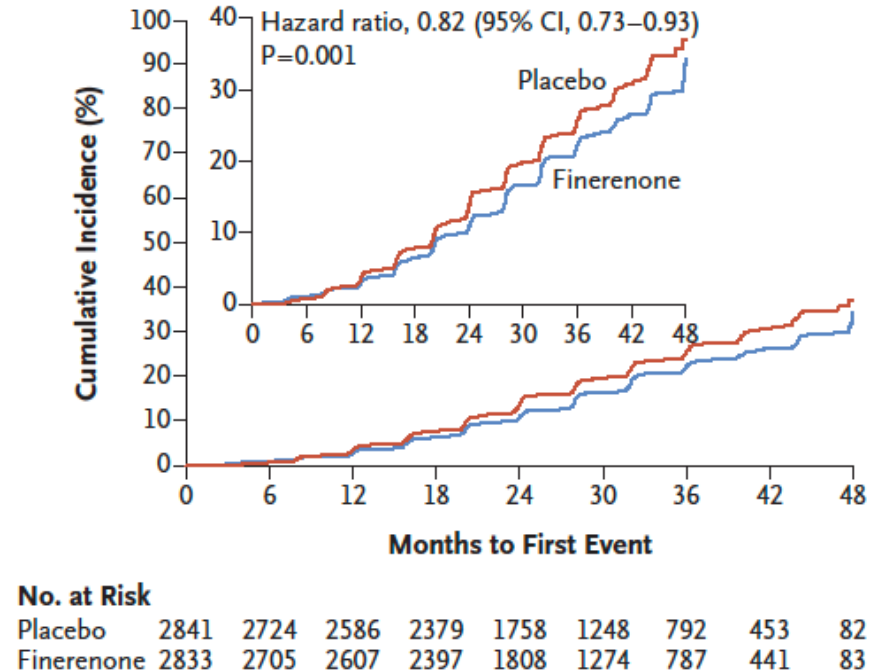
Study Name	Treatment	N	Patients	Duration	Conclusions	Effects
LEADER	Liraglutide	9340	T2DM	3.8 y	↓ Nephropathy	HR: 0.78 (95% CI 0.67-0.92)
	Liraglutide	27	T2DM Albuminuria	12 w	No eGFR change ↓ UACR ↓ RAS hormones	-26% vs +9%
LIRA-RENAL	Liraglutide	279	T2DM eGFR 30-59	26 w	No eGFR change	
SUSTAIN-6	Semaglutide	3,297	T2DM ↑CV risk	2 y	↓ Nephropathy	HR: 0.64 (95% CI 0.46-0.88)
AWARD II and III	Dulaglutide	6005	T2DM	26 w	No eGFR change ↓ UACR	-16.7% vs -10.0%
	Liraglutide	36	T2DM Overweight	12 w	No eGFR change	
	Liraglutide	30	T2DM	1 y	↓ <sup>51</sup> Cr-EDTA GFR	-11.1 vs -0.2

GLP-1 RA	Dose	CKD adjustment
Dulaglutide	0.75 mg and 1.5 mg once weekly	No dosage adjustment Use with eGFR >15 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>
Exenatide	10 µg twice daily	Use with CrCl >30 ml/min
Exenatide extended-release	2 mg once weekly	Use with CrCl >30 ml/min
Liraglutide	0.6 mg, 1.2 mg, and 1.8 mg once daily	No dosage adjustment Limited data for severe CKD
Lixisenatide	10 µg and 20 µg once daily	No dosage adjustment Limited data for severe CKD
Semaglutide (injection)	0.5 mg and 1 mg once weekly	No dosage adjustment Limited data for severe CKD
Semaglutide (oral)	3 mg, 7 mg, or 14 mg daily	No dosage adjustment Limited data for severe CKD

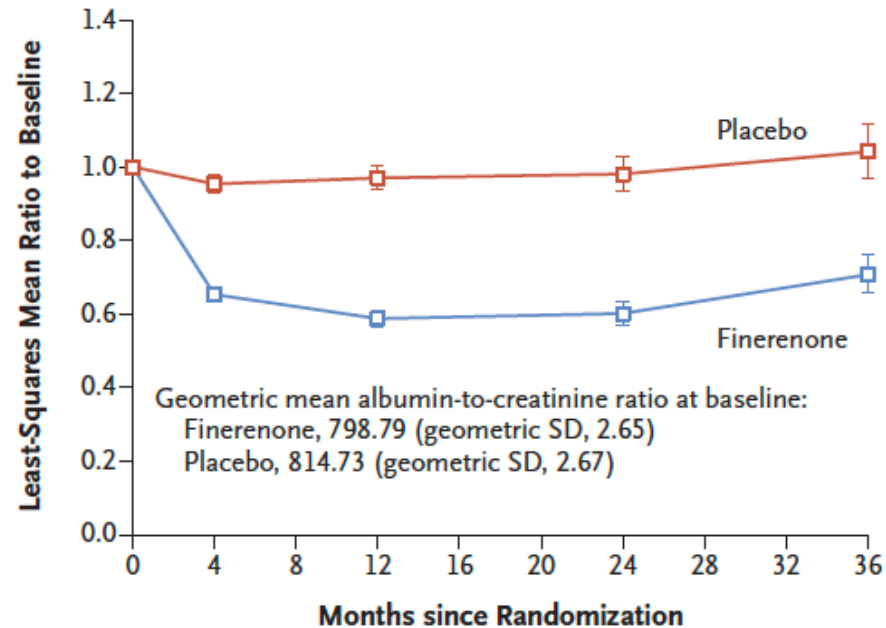
# Finérénone et Np diabétique

- **5734 patients MRC DT2**
- **Suivi : 2,6 ans**
- **Critères inclusion :**
  - UACR 30-300 mg/g
  - + DFG 25-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
  - + Rétinopathie diabétique
  - UACR 300-5 000 mg/g
  - + DFG 25-75 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
  - RASi at appropriate dose
  - K<sup>+</sup><4.8 mmol/L
- **Critère de jugement principal :**
  - insuffisance rénale (ESDR ou DFG<15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
  - baisse >40% du DFG
  - décès cause rénale

↘ 18% critère jugement rénal



# Finérénone et Np diabétique



## No. of Patients

Finerenone	2831	2725	2582	1841	856
Placebo	2840	2726	2598	1825	834

## Mean Change from Baseline (percent)

Finerenone	Ref.	-34.7	-41.3	-39.9	-29.3
Placebo	Ref.	-4.7	-3.0	-2.0	4.1

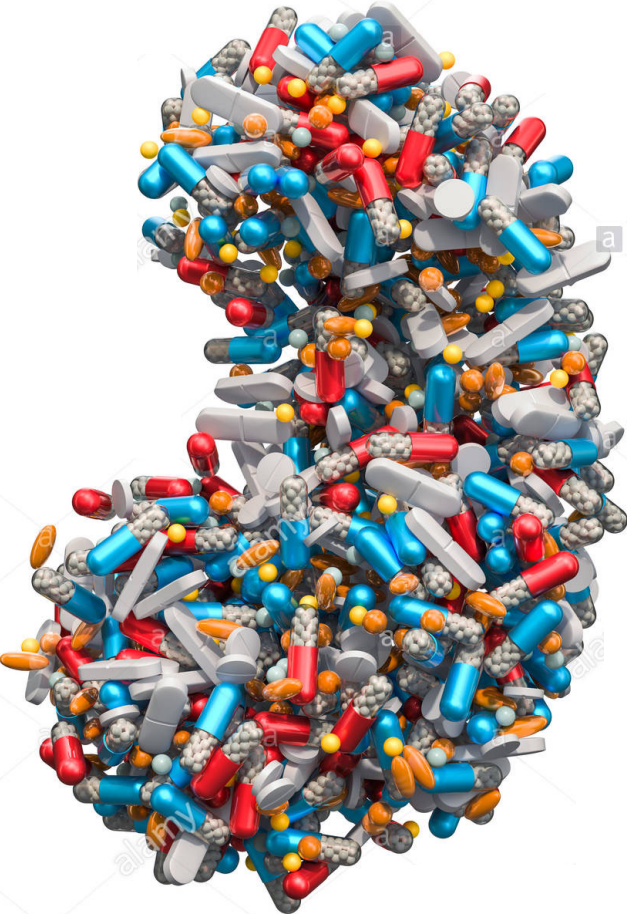


Drug	HbA <sub>1c</sub> lowering	Cardiovascular effects		Kidney effects		Notable adverse effects
		Major atherosclerotic cardiovascular events	Heart failure	Albuminuria or albuminuria-containing composite outcome	GFR loss*	
<b>SGLT2 inhibitors</b>	↓ 0.6–0.9% (CKD G1–G2) ↓ 0.3–0.5% (CKD G3a) ↔ (CKD G3b–G4) NA (CKD G5)	↓/–	↓↓	↓↓	↓↓	Genital mycotic infections, diabetic ketoacidosis, possibly amputations (canagliflozin)
<b>GLP-1 receptor agonists</b>	↓ 1.0–1.2% (CKD G3a–4)	↓/–	–	↓	↓/–	Gastrointestinal, primarily nausea and vomiting
<b>DPP-4 inhibitors</b>	↓ 0.5–0.7% (CKD G3a–4)	–	–/↑	↓	–	Possibly heart failure (saxagliptin)

# Conclusion

- **Maladie rénale diabétique : complication fréquente et grave**
- **Intrication de différents facteurs de risque dans la progression de la Np diabétique**
- **Blocage SRA indispensable**
- **Pharmacopée anti-diabétique riche**
- **Intervention non pharmacologique à ne pas négliger**
- **Prise en charge pluridisciplinaire +++++++**

**Merci.....**



# Réabsorption rénale du glucose

