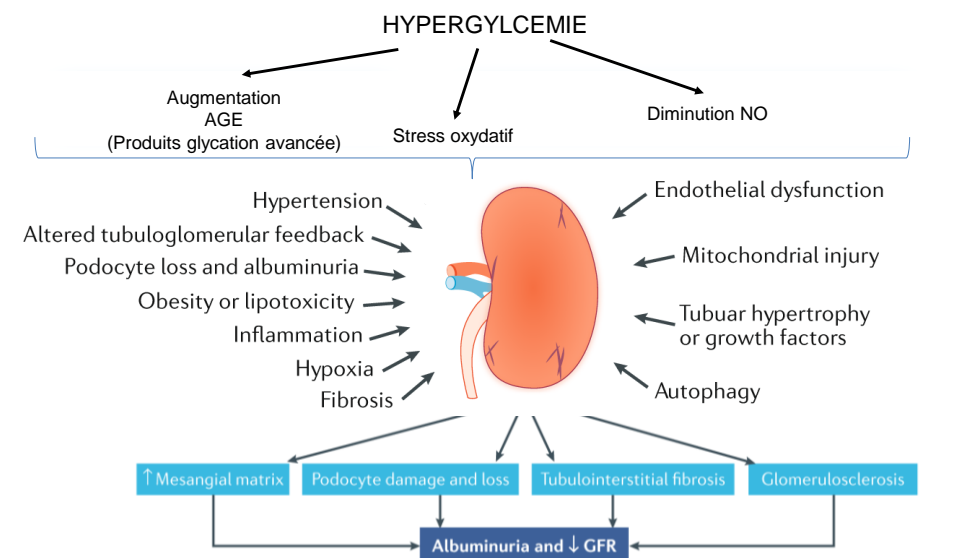




Epidémiologie

- Diabète = première cause d'insuffisance rénale dans le monde
- Néphropathie diabétique: 30 à 40 % des diabétiques
- Facteurs de risques:
 - Polygénique
 - APOL-1
 - Anamnèse familiale positive
 - Jeune âge
 - Homme
 - Afro-américain > asiatique > hispanique > caucasien
- Pronostic:
 - 30 à 50% vont évoluer vers une insuffisance rénale terminale
 - La **protéinurie** est **LE prédicteur** de la néphropathie diabétique mais 40% ne sont pas protéinurique...

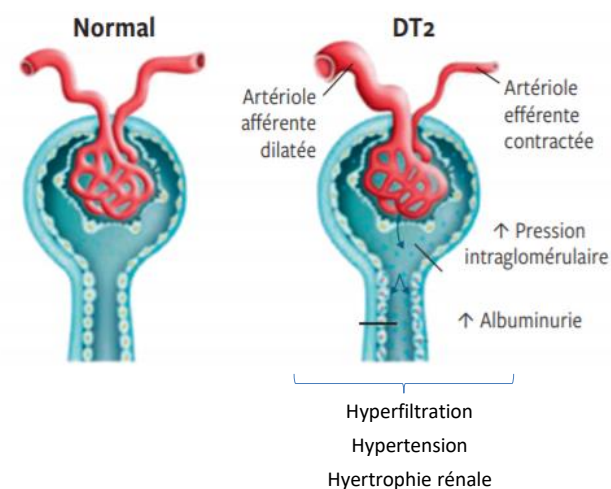
Physiopathologie



Ralph A. DeFronzo et al. *Nature Reviews Nephro*, 2021



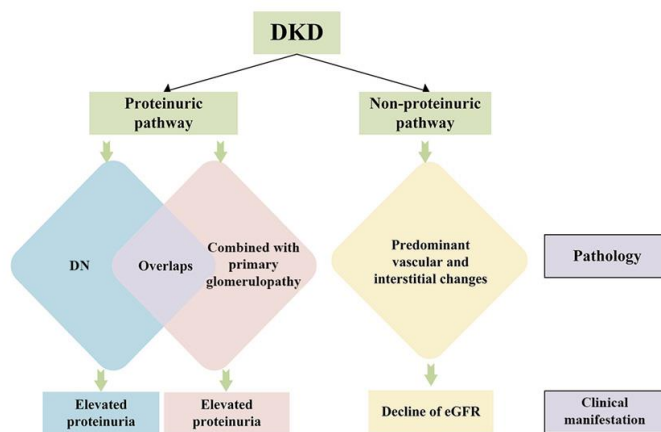
Physiopathologie



S Andrade et al. *RMS* 2019



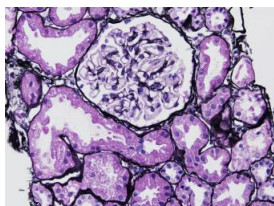
Physiopathologie



Chen et al. *Kidney Dis* 2020

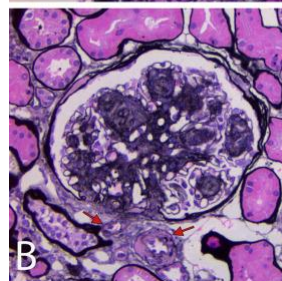
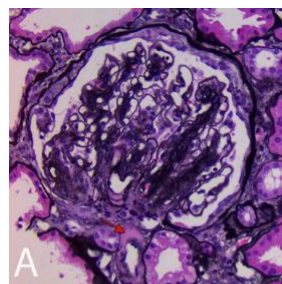
UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

HUG
Hôpitaux
Universitaires
Genève
L'ESSENTIEL, C'EST VOUS.



Histologie

- Glomérulosclérose
- Dépôts de matrice extracellulaire dans le mésangium
- Épaississement de la membrane basale
- Atrophie tubulaire
- Fibrose
- Atteinte des artérioles afférentes et efférentes



AJKD ATLAS of Nephrology

UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

HUG
Hôpitaux
Universitaires
Genève
L'ESSENTIEL, C'EST VOUS.

Quand suspecter une néphropathie diabétique?

Un patient diabétique avec:

- Protéinurie - Albuminurie
 - 95% des DM1 qui ont une rétinopathie diabétique ont une néphropathie diabétique
 - 65% des DM2 qui ont une rétinopathie diabétique ont une néphropathie diabétique
- Hypertension
- Baisse du GFR

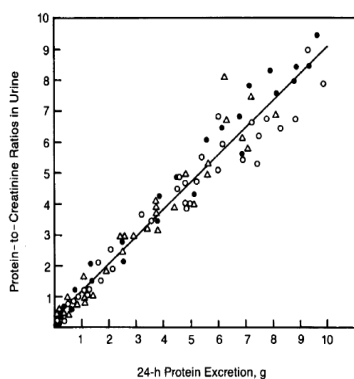


En pratique: comment doser la protéinurie?

Protéinurie et albuminurie:

- Gold standard: récolte d'urine de 24h
 - Protéinurie: $g/24h = g/g$
 - Albuminurie: $mg/24h$
- Mesure sur un échantillon: spot urinaire
 - Rapport: (protéine U / créatinine U) x 8.8 et (Albumine U / créatinine U) x 8.8
 - Basé sur l'excrétion urinaire de 8.8mmol de créatinine par jour
 - ! Non valable dans l'IRA

Faire les deux et calculer le ratio albumine U / protéine U
si >60% = origine glomérulaire



Relation between urinary protein-to-creatinine ratios in single voided urine specimens and concurrent 24-hour urine protein excretion in ambulatory outpatients (solid circles), ambulatory inpatients (open circles), and immobilized (bed-bound) inpatients (open triangles); $n = 101$; $r = .96$; $y = 0.87x + 0.33$.



Schwab et al., Arch Intern Med 1987

Exemple

voir sous MS-Excel		Unité	Valeurs Réf./Seuil	08/12/2018 06:37:00 JUL032-US 08 8 urine	08/12/2018 06:37:00 JUL032-US 08 152 urine
Nombre de colonnes affichées : 20					
albumine	mg/l	0 - 10	3*120		
U-TRCa/GFR	mmol/l de GFR	2.4 - 2.9			
U-TmP/GFR	mmol/l de GFR	0.8 - 1.35			
U-BRI		0.1 - 0.5			
sodium	mmol/l				100
potassium	mmol/l				25.6
osmolalité calculée	mOsm/kg				382
calcium total	mmol/l				
phosphates	mmol/l				
urée	mmol/l				125
créatinine	mmol/l				7.4
protéines	g/l				5.28

Protéinurie:
 $(5.28/7.4) \times 8.8 = 6 \text{ gr}/24\text{h}$

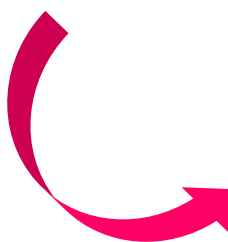
Albuminurie:
 $(3.1/7.4) \times 8.8 = 3.7 \text{ gr}/24\text{h}$

$$3.7 / 6 = 62\%$$



Classification et suivi

Recueil	Urines des 24 h (mg/24 h)	Recueil minuté (mg/min)	Échantillon Rapport albumine/créatinine (mg/g)	Échantillon Rapport albumine/créatinine (mg/mmol)
Normoalbuminurie	< 30	< 20	< 30	< 2
Microalbuminurie	30-300	20-200	30-300	2-20
Macroalbuminurie (protéinurie)	> 300	> 200	> 300	> 20



CKD is classified based on: · Cause (C) · GFR (G) · Albuminuria (A)			Albuminuria categories Description and range			
			A1	A2	A3	
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol	
GFR categories (ml/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	Treat 1	Refer* 2
	G2	Mildly decreased	60-89	1 if CKD	Treat 1	Refer* 2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Treat 1	Treat 2	Refer 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Treat 2	Treat 3	Refer 3
	G4	Severely decreased	15-29	Refer* 3	Refer* 3	Refer 4+
G5	Kidney failure	<15	Refer 4+	Refer 4+	Refer 4+	



Quand faire une biopsie rénale?

- DM1:
 - Si protéinurie <5ans ou > 25 ans après le diagnostic de DM1
 - Si protéinurie sans rétinopathie diabétique
- DM2:
 - Si protéinurie ou baisse du GFR rapide avec éléments à l'anamnèse nous faisant suspecter une autre étiologie



Quelle prise en charge?



Arrêt du tabac



Limiter apport sodé
<5gr NaCl/j



Diminuer apport en protéine
à 0.8gr/kg/j
si eGFR < 30ml/min



Hypertension - Hypercholestérolémie



Activité physique
BMI 20-25kg/m2



Contrôle de la tension artérielle

Recommendations for the management of BP in patients with DM and pre-DM (2)



Recommendations	Class	Level
Treatment and evaluation		
Lifestyle changes (weight loss if overweight, physical activity, alcohol restriction, sodium restriction, and increased consumption of fruits [e.g. 2–3 servings], vegetables [e.g. 2–3 servings], and low-fat dairy products) are recommended in patients with DM and pre-DM with hypertension.	I	A
A RAAS blocker (ACEI or ARB) is recommended in the treatment of hypertension in DM, particularly in the presence of microalbuminuria, albuminuria, proteinuria, or LV hypertrophy.	I	A

IEC / Sartan

- diminuent la progression de la néphropathie diabétique
- préviennent ou retardent l'apparition de la micro-albuminurie
- diminuent la mortalité cardiovasculaire

! Pas de bénéfice à associer un IEC et un Sartan

IDNT; RENAAL; UKPDS; ABCD; ACCORD; HOPE; BENEDICT; ROADMAP; IRMA-2
CAPTOPRIL TRIAL; ONTARGET; VA-NEPHRON-D; ALTITUDE



Contrôle de la tension artérielle

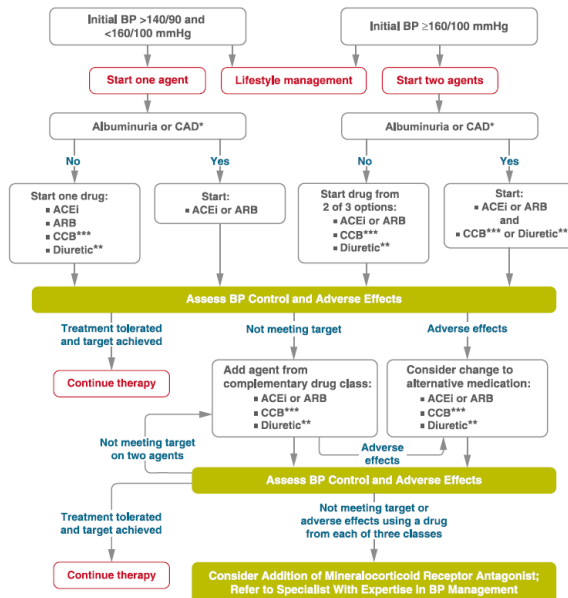


Recommendations for the management of blood pressure in patients with diabetes and pre-diabetes		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Treatment targets		
Antihypertensive drug treatment is recommended for people with DM when office BP is $\geq 140/90$ mmHg. ^{155, 178–180}	I	A
It is recommended that patients with hypertension and DM are treated in an individualized manner. The BP goal is to target SBP to 130 mmHg and <130 mmHg if tolerated, but not <120 mmHg. In older people (aged >65 years), the SBP goal is to a range of 130–139 mmHg. ^{155, 159, 160, 181–183}	I	A
It is recommended that target DBP is targeted to <80 mmHg, but not <70 mmHg. ¹⁶⁰	I	C
An on-treatment SBP of <130 mmHg may be considered in patients at particularly high risk of a cerebrovascular event, such as those with a history of stroke. ^{154–157, 173}	IIb	C

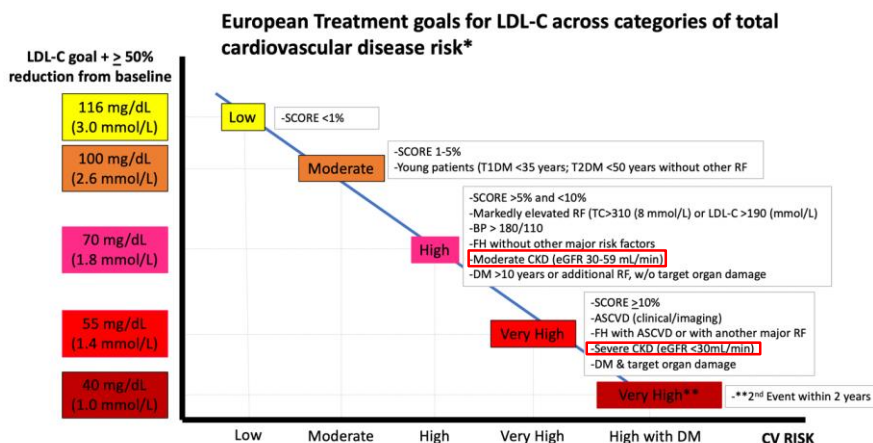
CIBLE TENSIONNELLE: $< 130/80$ mmHg



Recommendations for the Treatment of Confirmed Hypertension in People With Diabetes



Et les statines?



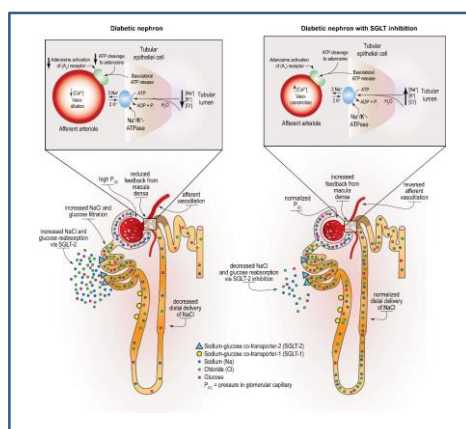
*Adapted from slideset available on www.escartio.org/guidelines; which is from 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk



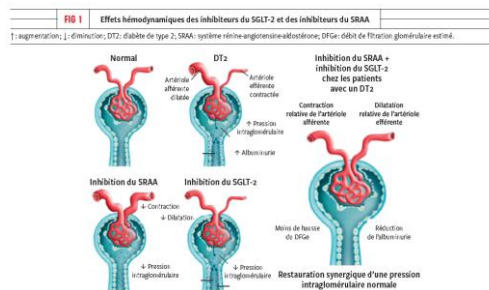
Prise en charge des complications de l'IRC

- Acidose
 - Si bicarbonate <22mmol/l: Néphrotrans per os
- Phosphocalcique
 - Si phosphate > 1.78mmol/l: modification alimentaire puis chélateur du phosphate
 - Donner de la vitamine D3 en cas de déficit
- Anémie
 - Ferritine visée entre 300 et 500ng/ml et TSAT >30%
 - EPO si pas de déficit ferrique et Hb<100g/l
→ Hb cible entre 100 et 115g/l

Effet rénal des iSGLT-2



IEC/Sartans et iSGLT-2

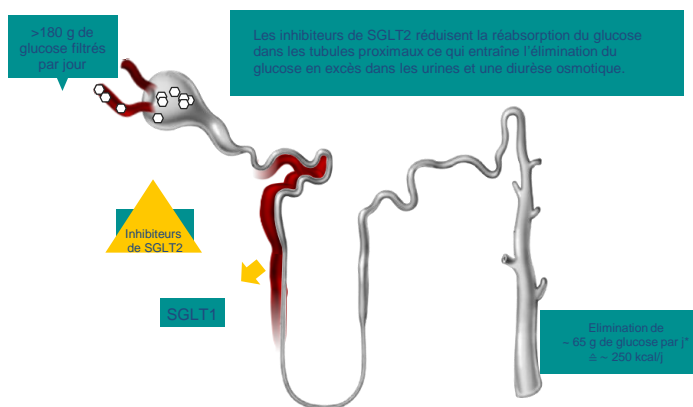


- Action complémentaires des iSGLT2 et IEC/sartan en terme de néphroprotection

Andrade et al. REVMEED 2019



Les iSGLT2 diminuent le seuil d'élimination du glucose et entraînent une baisse du taux sanguin de glucose



SGLT (Sodium-Glucose co-Transporter) = co-transporteur sodium-glucose



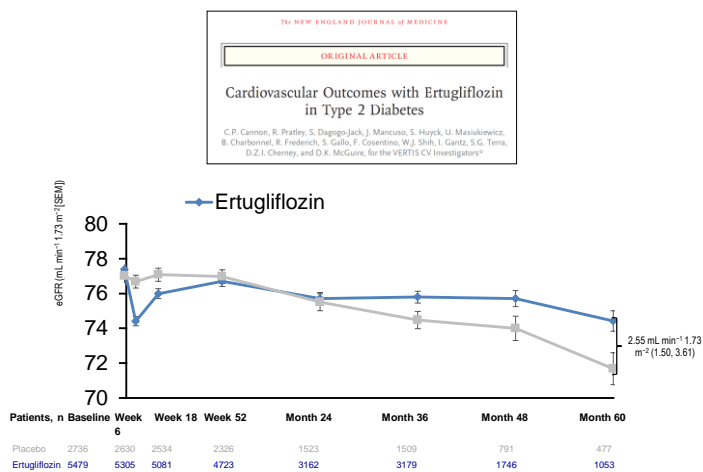
Les iSGLT-2 à disposition

- Canagliflozine (Invokana) : 100 mg ou 300 mg 1x/j
- Dapagliflozine (Forxiga) : 5 mg ou 10 mg 1x/j
- Empagliflozine (Jardiance) : 10 mg 1x/j
- Ertugliflozine (Steglatro) : 5 mg 1x/j

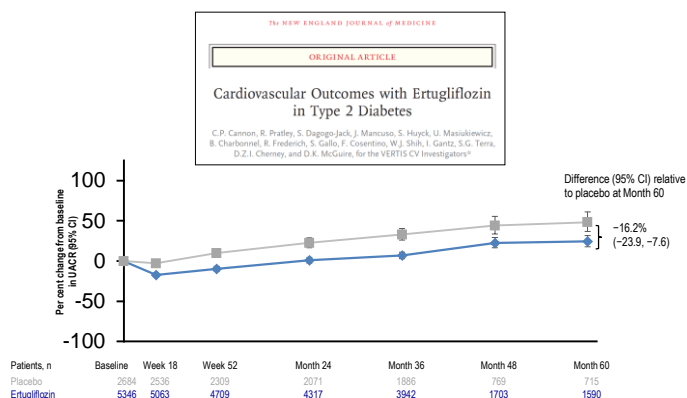
Formes combinées avec metformine, metformine XR ou inhibiteur DPP4 disponibles.



Effet rénal des iSGLT-2



Effet rénal des iSGLT-2



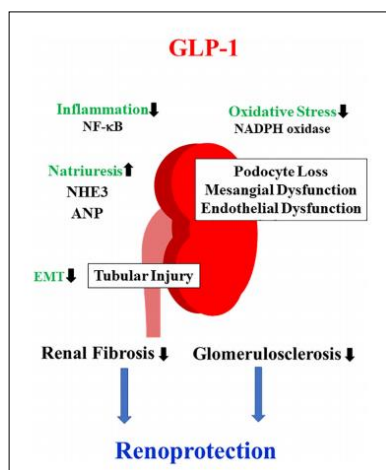
Effet rénal des iSGLT-2

Kidney Outcomes Using Generally Consistent Definitions:
Sustained $\geq 40\%$ Decline in eGFR, ESKD or Renal Death

	Kidney composite outcomes	HR (95% CI)
EMPA-REG OUTCOME	Sustained $\geq 40\%$ reduction in eGFR, renal-replacement therapy (dialysis or transplantation), or death from renal causes	0.55 (0.41, 0.73)
CANVAS Program	Sustained $\geq 40\%$ reduction in eGFR, renal-replacement therapy (dialysis or transplantation), or death from renal causes	0.60 (0.47, 0.77)
DECLARE-TIMI 58	Sustained $\geq 40\%$ decrease in eGFR to $< 60 \text{ mL/min}^1.73 \text{ m}^2$ and/or end-stage renal disease and/or renal death	0.53 (0.43, 0.66)
VERTIS CV	Sustained $\geq 40\%$ reduction in eGFR, renal-replacement therapy (dialysis or transplantation), or death from renal causes	0.66 (0.50, 0.88)



Effet rénal des GLP-1RA



Kawanami et al. Front Pharmacol 2020



Les GLP-1 RA injectable à disposition



Dosage GLP-1

Molécule	Nom commercial	Fréquence d'administration	Dosage	Forme combinée avec l'insuline disponible
Exératide	Byetta	60 minutes avant chaque repas	5 µg avant chaque repas puis augmenter éventuellement à 10 µg	Non
Lixisénatide	Lyxumia	1x/jour	10 µg/jour puis après 14 jours augmenter à 20 µg par jour	Oui Suliqua Lixisénatide et insuline glargine Suliqua 100/50 et 100/33
Liraglutide	Victoza	1x/jour	0,6 mg par jour puis augmenter après 1 semaine à 1,2 mg par jour puis à 1,8 mg par jour si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint	Oui Xultophy Liraglutide et insuline Degludec (Tresiba)
Dulaglutide	Trulicity	1x/semaine	0,75 mg par semaine, puis augmenter à 1,5 mg/semaine si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint	Non
Semaglutide	Ozempic	1x/semaine	0,25 mg 1x/semaine pdt 4 semaines puis augmenter à 0,5 mg pendant 4 semaines, puis augmenter à 1 mg si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint	Non
Exératide LAR	Bydureon	1x/semaine	2 mg 1x/semaine	Non

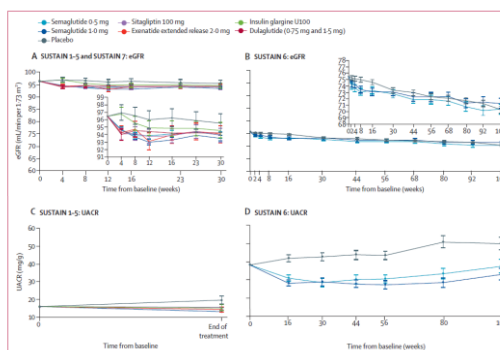
REVMED 2019



Effet rénal des GLP-1RA

Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials

Johannes F E Mann, Thomas Hansen, Thomas Idan, Laurence A Lohr, Steven P Marso, Peter Rossing, Jochen Seifert, Soghayr Tadjoon, Tina Vithell



Mann et al. Lancet 2020



Metformine et insuffisance rénale

Table 1—Proposed recommendations for use of metformin based on eGFR

eGFR level (mL/min per 1.73 m ²)	Action
≥60	No renal contraindication to metformin Monitor renal function annually
<60 and ≥45	Continue use Increase monitoring of renal function (every 3–6 months)
<45 and ≥30	Prescribe metformin with caution Use lower dose (e.g., 50%, or half-maximal dose) Closely monitor renal function (every 3 months)
<30	Do not start new patients on metformin Stop metformin

Additional caution is required in patients at risk for acute kidney injury or with anticipated significant fluctuations in renal status, based on previous history, other comorbidities, or potentially interacting medications.

Diabetes Care 2011

UNIVERSITÉ
DE GENÈVEHUG
Hôpitaux
Universitaires
Genève
L'ESSENTIEL, C'EST VOUS.

Sulfonilyurées

Mécanisme action : stimule la sécrétion d'insuline

CI : Insuffisance rénale (clearance < 40 ml/min) Insuffisance hépatique sévère

EII : prise de poids, hypoglycémie

Dosage : Gliclazide (Diamicron MR®) 30 mg/j, à augmenter jusqu'à 120 mg/j Glimépiride (Amaryl®) Glibenclamide (Daonil®)

UNIVERSITÉ
DE GENÈVEHUG
Hôpitaux
Universitaires
Genève
L'ESSENTIEL, C'EST VOUS.

Antidiabétiques et IR

Figure 2

CKD STAGE	1-2 (eGFR > 60 mL/min)	3a (eGFR 45-60 mL/min 50 mL/min)	3b (eGFR 30-45 mL/min)	4 (eGFR 15-30 mL/min)	5 Hémodialyse
Insulin		↘ dose			
Novonorm® Repaglinide	0.5-12 mg/j				
Januvia® Sitagliptin	50-100 mg/j	50 mg/j		25 mg/j	
Trajenta® Linagliptin	5 mg/j				
Galvus® Vildagliptin	2x50 mg/j	1x50 mg/j			
Vipidia® Alogliptin	25 mg/j	12.5 mg/j		6.25 mg/j	
Onglyza® Saxagliptin	5 mg/j	2.5 mg/j			
Actos® Pioglitazone ¹	15-45 mg/j				
Starlix® Nateglinide	60-350 mg/j (120 mg/prise)		60 mg/prise		
Bydureon® Exenatide ²	2 mg/sem				
Victoza® Liraglutide ²	0.6-1.8 mg/j				
Lyxumia® Lixisenatide ²	10-20 mcg/j				
Trulicity® dulaglutide ²	0.75-1.5 mg/sem				
Ozempic® Semaglutide ²	0.25 à 1 mg/sem				
Glucophage® Metformin ³	500-2850 mg/j	↘ Posologie max 1000 mg/j			
Invokana® Canagliflozin ⁴	100-300 mg/j	100 mg/j			
Jardiance® Empagliflozin ⁴	10 mg/j				
Forxiga® Dapagliflozin ⁴	5-10 mg/j				
Diamicon® Gliclazide	30-120 mg/j				
Daonil® Glibenclamide	2.5-10 mg/j				
Amaryl® Glimpiride	1-8 mg/j				
Glucobay® Acarbose	50-300 mg/j				

1 - Surveillance clinique du risque de rétention hydro-sodée
 2 - Précaution: risque d'insuffisance rénale aiguë en cas d'effets indésirables digestifs (vomissements, diarrhée)
 3 - Ne pas introduire la metformine si eGFR < 0. Si eGFR < 0.0, interrompre la metformine en cas de diarrhées, vomissements, déshydratation. Lors d'injection de produit de contraste interrompre 48h avant et jusqu'à 48h après. Contrôle de la créatinine x 3-6 mois si eGFR 45-60 et chaque 3 mois si eGFR 30-45.
 4 - Sous traitement de SGLT2 inhibiteur (Jardiance, Invokana, Forxiga), contrôler la créatinine et la kaliémie 2 semaines après l'introduction ou la majoration de la dose si CKD G3a. Éviter la co-administration d'AINS (risque d'1, rénale aiguë)

Cas clinique

Patient de 45 ans adressé en néphrologie pour prise en charge protéinurie d'ordre néphrotique à 3.2g/g de créatinine, créatinine 79 µmol/l (eGFR 103ml/min/1.73m²), Hb1Ac 8.9%

Antécédents:

HTA depuis 15 ans traitée initialement par Rasilez, puis Amlodipine avec au vu protéinurie switch récent par par Enalapril 20 mg 1x/j, Hydrochlorothiazide 12.5 mg et Nicardipine 20 mg

DT2 depuis 2 ans traité par Metformine 850 mg 2x/j puis ajout récent Gliclazide 60 mg 1x/j

Cas clinique

- Pas de plaintes particulières
- Pas de tabac, pas de consommation d'alcool, pas de prise de drogue
- Pas de prise d'AINS
- Exercice 2 à 3x/semaine
- Informaticien
- Pas d'antécédents chirurgicaux

Anamnèse familiale :
HTA et diabète chez le père

Status

- BMI 31 kg/m²
- TA 156/91 FC 75
- Auscultation cardio-pulmonaire sp



Echographie rénale



Parenchyme homogène, sans lésion focale suspecte. Bonne différenciation cortico-médullaire et épaisseur corticale conservée. Bonne vascularisation globale des reins. Pas de dilatation pyélo-calicielle.

CONCLUSION

Reins d'échostructure préservée, sans dilatation des cavités excrétrices.

D 12.8 cm de grand axe et 5.3 x 5.4 cm de diamètre transverse.

G 13.3 cm de grand axe et 6.2 x 5.3 cm de diamètre transverse.



MAPA

	Jour et nuit (75)					☀ (61)					🌙 (14)				
	Sys	Dia	Moy	Diff	FC	Sys	Dia	Moy	Diff	FC	Sys	Dia	Moy	Diff	FC
min.	133	84	101	16	62	135	92	109	16	70	133	84	101	27	62
max.	191	136	154	66	134	191	136	154	60	134	173	120	131	66	80
moy.	152	111	125	42	84	153	112	126	41	87	148	104	119	44	69
médiane	152	110	124	42	81	153	112	124	42	83	150	106	120	44	68
écart	11	9	9	9	13	11	8	8	8	12	10	11	9	10	5
seuil	135/120	85/75	102/90	50/45	90/80	135	85	102	50	90	120	75	90	45	80
%>	100	100	100	19	23	100	100	100	11	26	100	100	100	50	7

Probable composante d'HTA de la blouse blanche vu premières mesures au diasys très élevées, mais malgré tout confirmation d'une HTA systolo-diastolique de stade 3 avec abaissement du dip nocturne.

TTT en place enalapril, hydrochlorothizide et nicardipine avec prise irrégulière



Bilan HTA 2nd

- US rénal : sp (pas d'argument pour dysplasie fibro-musculaire)
- TSH : 2.1 mU/l

Analyse	Résultat	Unité	Intervalle de référence	Nomogramme
LABORATOIRE DE NEPHROLOGIE (hors accréditation)				
Drogés sanguins				
* Rénine-act. position debout	2.6	ngItr/h	1.5 - 5.7 (adulte avec naturose de 100-150 mmol/24h)	↑
* Aldostérone position debout	146	pgItr/l	92 - 626	↑
* Interprétation clinique (arrangements laboratoire Dr. M. Mallat, tél 021 314 07 55) Activité de la rénine plasmatique dans la norme. Aldostérone plasmatique dans la norme. Le rapport Aldu/PRA est normal. Un hyperaldostéronisme primaire est peu probable. (Dr. Christophe Waeber, MA, tél 079 556 1973)				

- Pas d'argument clinique pour syndrome de Cushing
- Métanéprhine libres plasmatiques normales
- PTH : 11.2 pmol/l Calcium corrigé : 2.58 mmol/l 25 OH : 14 nmol/l
- SAS : score STOP BANG 4 points



Evolution

- Remplacement Enalapril par périndopril 10 mg/j pour meilleure couverture journalière, arrêt nicardipine et hydrochlorothiazide et introduction indapamide 2.5 mg/j
- Bilan de l'hypercalcémie (substitution vitamine D puis nouveau bilan phospho-calcique sanguin et urinaire)
- Introduction empagliflozine sous forme combinée avec metformine (Jardiance-Met®)



Evolution

- Ajout statine
- Pas de biopsie rénale d'emblée mais suivi rapproché de la protéinurie (DD : néphropathie diabétique et hypertensive, FSGS 2nd à obésité, néphropathie membraneuse, minimal change disease moins probable vue réponse aux IEC)



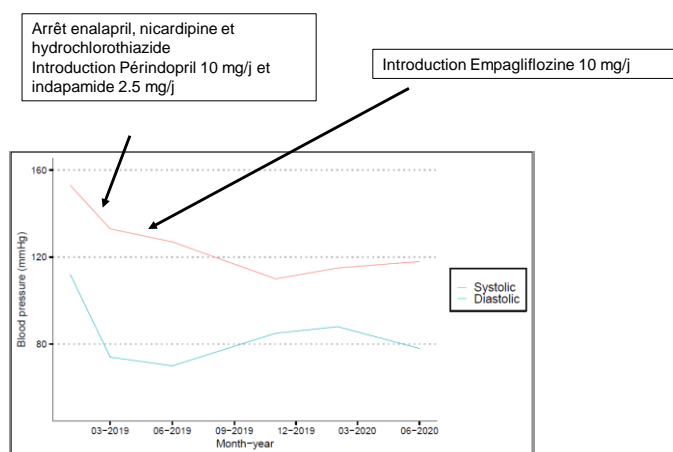
Evolution

- Perte de poids volontaire de 15 kg sur environ 6 mois
- Hb1Ac de 8.9% à 6.8%
- Nouveau bilan phospho-calcique après substitution vitamine D
- PTH 10.2 pmol/l, Calcium corrigée à 2.71 mmol/l, 25OH 64 nmol/l
- Calcium/creatinine clearance ratio (CCR) > 0.02 (hypercalcémie hypocalciurique familiale exclue)
- → probable hyperparathyroïdie primaire

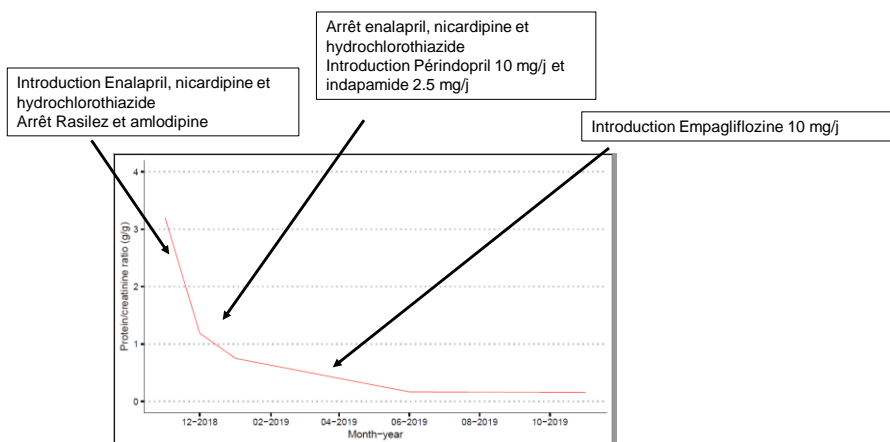
Pas de bilan d'imagerie d'emblée car patient ne veut pas d'intervention chirurgicale pour l'instant (indication opératoire âge <50 ans)



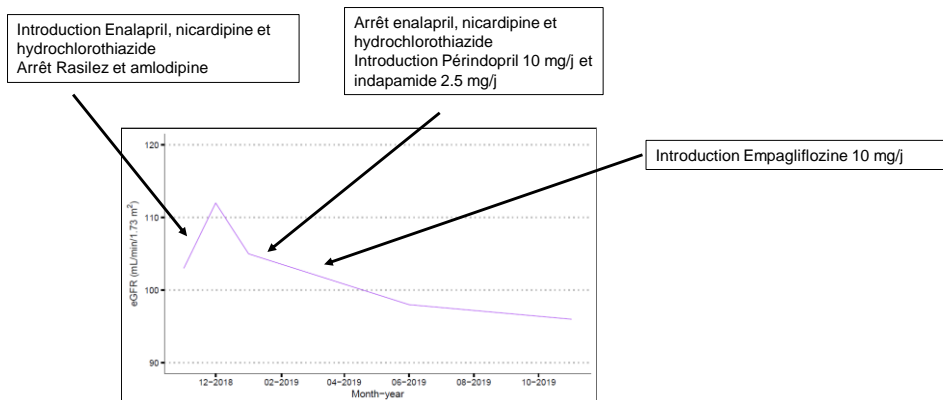
Evolution TA

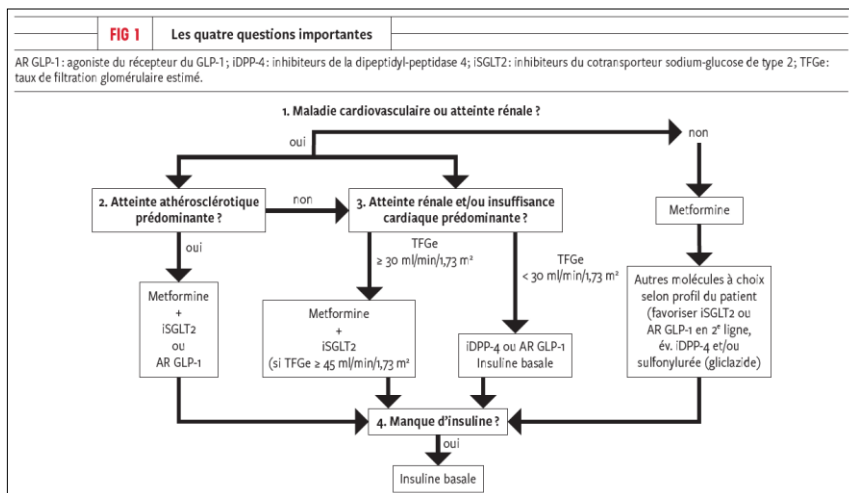
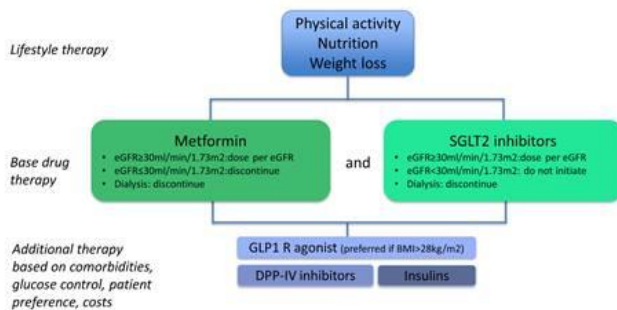


Evolution protéinurie



Evolution eGFR





RMS 2021





Consultation de diabétologie et néphrologie



- Qui nous adresser?
 - Des patient-e-s diabétiques avec une atteinte rénale (baisse du GFR, protéinurie/albuminurie)
- Comment?
 - Écrire un email à : Endocrino-diabeto@hcuge.ch
- Qu'attendre de cette consultation ?
 - Un avis conjoint d'un-e diabétologue et un-e néphrologue soit ponctuel pour initier ou adapter un traitement, soit pour un suivi au long terme



Merci pour votre attention

Lena.berchtold@hcuge.ch

Karim.gariani@hcuge.ch

