

# Prise en charge de la maladie rénale chronique chez le patient diabétique de type 2 : nouvelle ère et nouvelles perspectives

## Management of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease: new era and new perspectives

M. ASSEM

massem@uae.ac.ma

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Tanger. Maroc

### Résumé

La néphropathie diabétique constitue un enjeu majeur de santé publique, auquel nous allons être de plus en plus confrontés du fait de l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2. Elle est par ailleurs associée à un haut risque cardiovasculaire. Sa prise en charge et la prévention de sa progression nécessitent donc une approche ciblée, personnalisée et multi-disciplinaire, prenant en compte l'ensemble des comorbidités du patient, et notamment le risque cardiovasculaire. Les inhibiteurs de SGLT2 et les agonistes des récepteurs de GLP1, de par leurs effets cardio et néphro-protecteurs, ont révolutionné la prise en charge du patient diabétique de type 2. Les inhibiteurs de SGLT2 font désormais partie de l'arsenal thérapeutique de première ligne des patients présentant une néphropathie diabétique avec  $DFGe \geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Des études supplémentaires sont particulièrement nécessaires pour prévenir la progression de la maladie rénale chronique et les maladies cardiovasculaires, chez le patient diabétique de type 2 avec insuffisance rénale chronique sévère ou transplanté rénale.

Mots-clés : Néphropathie diabétique ; KDIGO ; inhibiteurs de SGLT2

### Abstract

Diabetic nephropathy has become a major and increasing worldwide public health issue. Diabetic kidney disease is strongly associated with cardio-vascular disease. Thus, its management and prevention require a personalized and multi-disciplinary approach, taking into account the patient's cardio-vascular risk and comorbidities. SGLT2 inhibitors and GLP-1 agonist receptors through their renoprotective and cardioprotective effects, have revolutionized the management of subjects with type 2 Diabetes mellitus. Glycemic management for patients with chronic kidney disease ( $eGFR \geq 30$  ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>) and type 2 diabetes should now include first-line therapy with a SGLT2 inhibitor. Additional trials to prevent chronic kidney progression and cardio-vascular disease, especially in patients with type 2 diabetes and advanced CKD or kidney graft recipients, are needed.

Keywords: Diabetic kidney disease; KDIGO; SGLT2 inhibitor

## Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est un problème de santé publique internationale. En 2019, 460 millions de personnes sont diabétiques dans le monde, soit 1 personne sur 11. Au Maroc, plus de deux millions de personnes sont diabétiques. Compte tenu de nos habitudes de vie et de l'augmentation de la prévalence de l'obésité, ces chiffres vont sans doute s'accroître dans les prochaines années. L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique va, comme décrite par Mørgensen dans les années 80, évoluer selon cinq stades. Les stades I et II sont asymptomatiques ; le stade III définit la néphropathie incipiens, caractérisée par une micro-albuminurie ; au stade IV, les patients présentent une néphropathie clinique, non réversible. Le stade V constitue l'évolution ultime de la néphropathie diabétique, à savoir l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale. L'atteinte rénale est une complication fréquente du diabète. Près de 50 % des patients diabétiques de type 2 vont développer une maladie rénale chronique. Ainsi, le diabète est dans plusieurs pays l'une des principales causes d'IRC terminale [1, 2]. Ces dernières années, plusieurs thérapies pour prendre en charge et ralentir l'évolution de la néphropathie diabétique ont vu le jour. Plus récemment, à la lumière de ces avancées thérapeutiques, sont parues des recommandations de prise en charge de la maladie rénale chronique (MRC) chez le sujet diabétique. L'objectif de cet article est de passer en revue les différentes nouveautés et recommandations de la prise en charge de la néphropathie diabétique chez le patient diabétique de type 2.

## Une prise en charge personnalisée et multi-cible

Les dernières recommandations [3, 4] s'accordent sur une prise en charge personnalisée et multi-cible du patient, par une équipe multi-disciplinaire médicale et paramédicale (infirmières, diététiciennes, podologues, ...). Il est par ailleurs crucial que le patient et sa famille soient acteurs de la prise en charge (Figure 1).



Figure 1 : Cibles de la prise en charge de la néphropathie diabétique

La gestion de la néphropathie diabétique ne comprend pas seulement le contrôle de la glycémie et de l'albuminurie. Au-delà des complications inhérentes à la MRC, la présence d'une MRC chez le sujet diabétique est associée à un haut risque de morbi-mortalité cardiovasculaire (accidents vasculaires cérébraux, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, coronaropathie) [5-8], de neuropathie, de rétinopathie [9, 10] et d'hypoglycémie [11].

Il faut donc dépister et traiter ces multiples comorbidités. Nous allons dans les paragraphes suivants passer en revue certains aspects de la prise en charge personnalisée, ainsi que les nouveaux outils thérapeutiques à notre disposition.

## Contrôle glycémique

La mesure de l'hémoglobine glyquée a toujours sa place dans le suivi du patient diabétique [3]. Il faut néanmoins noter quelques limitations à son utilisation aux stades avancés de la MRC. En effet, l'hématopoïèse perturbée, l'inflammation, le stress oxydatif et l'acidose métabolique [12] sont autant de facteurs biaisant l'interprétation de l'hémoglobine glyquée. Aux stades IV et V de la MRC, l'utilisation de techniques de monitoring

continu de la glycémie peut constituer une aide à la décision thérapeutique.

Selon les dernières recommandations KDIGO [3], la cible de l'hémoglobine glyquée doit se situer entre 6,5 % à moins de 8 %. Cet objectif cible large s'explique par les différents profils de patients présentant une néphropathie diabétique et s'intègre dans la notion de prise en charge personnalisée. Il est en effet primordial de prendre en compte des paramètres tels que :

- Le stade de la maladie rénale chronique
- L'existence de comorbidités, de complications macro-vasculaires
- L'espérance de vie
- Le risque et la gestion de l'hypoglycémie

Les mesures hygiéno-diététiques constituent une pierre angulaire de l'équilibre glycémique et de la prise en charge de la MRC. L'apport sodique doit être limité à moins de 5 g de NaCl par jour, et les apports alimentaires doivent être riches en fibres et pauvres en acide gras saturés.

Bien que la metformine reste indiquée en première intention dans le traitement antidiabétique du sujet dont le DFG estimé est  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ces dernières années, de nouvelles thérapeutiques aux bénéfices s'étendant au-delà du contrôle glycémique sont apparues.

### Les inhibiteurs de SGLT2

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2), ou gliflozines ont désormais une place de choix dans l'arsenal thérapeutique du traitement de la MRC chez le patient diabétique de type 2 [3, 4]. Ils ont, en effet, démontré des effets rénaux et cardiovasculaires intéressants chez des patients particulièrement exposés aux risques de dégradation de la fonction rénale, de maladie cardiovasculaire et d'insuffisance cardiaque.

Ces traitements inhibent le SGLT2 situé au niveau du tube contourné proximal, entraînant ainsi une glycosurie et une diurèse osmotique. L'effet sur la baisse de l'hémoglobine glyquée (*versus* placebo) est de l'ordre de 0,7 %. Ils entraînent par ailleurs

une réduction pondérale de 1,8 kg en moyenne et de la pression artérielle de 4,5 mmHg [13]. Il semble que les effets cardio et réno-protecteurs soient indépendants du modeste contrôle glycémique (Tableau I).

Tableau I : Modes d'action des inhibiteurs de SGLT 2

Inhibition de la réabsorption physiologique du glucose
Augmentation de la natriurèse
Réduction modérée de la pression artérielle
Diminution du poids
Déplacement énergétique : activation de la lipolyse et de la cétogenèse
Vasoconstriction de l'artériole afférente
Diminution du stress oxydant, réduction de l'inflammation

Ainsi, une méta-analyse couplant quatre études contrôlées randomisées [14] (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 et CREDENCE) a montré une réduction significative (comparativement au placebo) du risque relatif de dialyse, transplantation, décès de cause rénale de 33 %. L'effet néphroprotecteur reste présent quand le DFGe est inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (mais  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou quand le ratio albuminurie/créatininurie est supérieur à 300 mg/g. Notons que le bénéfice rénal est potentialisé par l'utilisation concomitante de bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Ces données sur la néphroprotection ont été confirmées plus récemment par l'étude DAPA-CKD [15]. Celle-ci a inclus exclusivement des patients présentant une MRC (DFGe médian : 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ratio albuminurie/créatininurie médian : 900 mg/g), majoritairement diabétiques (67 % de patients diabétiques de type 2). Par ailleurs, cet essai souligne bien le bénéfice cardio-vasculaire en cas de MRC : HR du critère composite "décès de cause cardiovasculaire/hospitalisation pour insuffisance cardiaque" : 0,71 [IC 95 % : 0,55-0,92].

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à la glycosurie et à l'effet natriurétique. Les inhibiteurs de SGLT2 augmentent le risque d'infections uro-



génitales, et d'hypovolémie (particulièrement à la mise en place du traitement), nécessitant une évaluation de la volémie et de la posologie des diurétiques chez les patients à risque.

Bien que le risque d'acido-cétose [16] soit faible et principalement rapporté chez des patients avec une production d'insuline faible ou latente, il est raisonnable d'interrompre le traitement dans les situations à risque (jeûne prolongé, chirurgie, ...).

L'étude CANVAS [17] a retrouvé un risque fracturaire et d'amputation des extrémités avec la canagliflozine, non retrouvé avec les autres molécules, et non confirmé par l'étude CREDENCE [16]. Il faut néanmoins noter que dans cette dernière, un soin particulier a été apporté à la surveillance podologique.

## Les analogues du GLP-1 ou agonistes des récepteurs du GLP-1

Le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) est une incréatine sécrétée par les cellules intestinales, jouant un rôle majeur dans le contrôle de l'homéostasie glucidique. Il est physiologiquement rapidement éliminé par deux enzymes ; la DDP4 (*dipeptidyl peptidase 4*), DPP4 et la NEP (*neutral endopeptidase*).

Les actions du GLP-1 sont multiples [18] :

- Stimulation de la sécrétion et de la synthèse d'insuline
- Inhibition de la sécrétion de glucagon
- Ralentissement de la vidange gastrique
- Augmentation du sentiment de satiété

Ces traitements ont montré un bénéfice sur la réduction significative des événements cardiovasculaires [19], notamment dans des populations à haut risque cardiovasculaire, avec MRC [20, 21].

De même, les agonistes des récepteurs du GLP-1 diminuent le risque d'évènements rénaux [22] (albuminurie, dégradation de la fonction rénale, ...). Il faut néanmoins noter que les critères d'évaluation rénaux sont des critères secondaires de jugement dans ces travaux, ce qui limite donc l'impact statistique de ces résultats. Par ailleurs, la réduction

de la morbidité rénale est secondaire principalement à la diminution de l'albuminurie.

En terme de tolérance, les principaux effets indésirables sont digestifs (nausées, vomissements et diarrhée) et dose-dépendants. Le traitement doit donc être débuté à une faible posologie et puis augmentée progressivement.

Ainsi, il est recommandé [3] d'utiliser les agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients diabétiques de type 2 avec MRC en deuxième intention, après la metformine et les inhibiteurs de SGLT2 (objectifs glycémiques non atteints ou impossibilité d'utilisation de ces traitements).

## Cas particuliers

### IRC sévère

Les essais thérapeutiques cités ci-dessus et portant sur les inhibiteurs de SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 n'ont pas inclus de patients présentant une IRC sévère (la limite inférieure du DFG à l'inclusion étant souvent entre 20 à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

L'offre thérapeutique anti-diabétique reste donc limitée dans cette population.

### Transplantation rénale

Le risque d'infection urinaire peut constituer un frein à la prescription des inhibiteurs de SGLT2 chez les transplantés rénaux. Une méta-analyse [23] regroupant huit études et 132 patients transplantés depuis plus de trois ans dont le DFG moyen était de 64,5±19,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a retrouvé un profil de tolérance plutôt satisfaisant. Quatorze patients ont présenté une infection urinaire, un patient a développé une mycose génitale et il n'y a pas eu de rejet de greffon ni d'acido-cétose.

Pour ce qui est des agonistes des récepteurs du GLP1, de petites séries [24] n'ont pas reporté d'effets indésirables majeurs.

Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer le profil de tolérance, de sécurité

et l'absence d'interactions avec le traitement immunosuppresseur.

## Conclusion

La néphropathie diabétique est une complication fréquente du DT2 et expose à un risque cardiovasculaire élevé. Elle nécessite une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire. De part, leurs bénéfices cardiovasculaire et néphrologique, les inhibiteurs de SGLT2 et les agonistes du récepteur GLP-1 constituent des médicaments de choix dans le traitement et la prévention de la progression de MRC chez le diabétique de type 2. En raison du manque de données, leur prescription ne peut pas être généralisée aux sujets présentant une IRC sévère. L'arsenal thérapeutique anti-diabétique reste donc limité pour ces patients. Concernant la population des transplantés rénaux, les séries actuelles montrent un bon profil de tolérance. Des travaux complémentaires sont néanmoins nécessaires avant de conclure à une utilisation sans risque.

### Conflit d'intérêt

Sanofi : orateur dans un webinar sur le thème : Prise en charge du risque rénal et cardiovasculaire chez le sujet diabétique.

## Références

- 1- Agence de la biomédecine. Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie. Rapport REIN. 2018. Disponible sur : [«https://www.francerein.org/files/France%20Rein/mediatheque/rapport-rein-2018.pdf»](https://www.francerein.org/files/France%20Rein/mediatheque/rapport-rein-2018.pdf).
- 2- Kabbali N et al. Profile of diabetic in chronic hemodialysis: a multicenter study in Morocco. *Pan Afr Med J.* 2014;17:125.
- 3- KDIGO. Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4S):S1-115.
- 4- Cosentino F et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology and the European Association for the Study of Diabetes. *European Heart Journal.* 2020;41(2):255-323.
- 5- Valmadrid CT et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2000;160(8):1093-100.
- 6- Einarson TR et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83.
- 7- Balakumar P et al. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2016;113(Pt A):600-9.
- 8- Pálsson R et al. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(3):273-80.
- 9- Lee WJ et al. The Relationship Between Diabetic Retinopathy and Diabetic Nephropathy in a Population-Based Study in Korea (KNHANES V-2, 3). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(10):6547-53.
- 10- Papanas N et al. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update 2015. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1-2):48-62.
- 11- Moen MF et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1121-7.
- 12- Little RR et al. Measurement of Hba(1C) in patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta.* 2013;418:73-6.
- 13- Vasilakou et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262-74.
- 14- Neuen BL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):845-54.
- 15- Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
- 16- Perkovic V et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(24):2295-306.
- 17- Neal B et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(7):644-57.
- 18- Madsbad S et al. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(4):491-9.
- 19- Kristensen SL et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-85.
- 20- Mann JFE et al. Effects of Liraglutide Versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2018;138(25):2908-18.
- 21- Marso SP et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(19):1834-44.
- 22- Mann JFE et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(9):839-48.
- 23- Chewcharat A et al. Efficacy and Safety of SGLT-2 Inhibitors for Treatment of Diabetes Mellitus among Kidney Transplant Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci (Basel).* 2020;8(4):47.
- 24- Kukla A, et al. The Use of GLP1R Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Direct.* 2020;6(2):e524.