

Néphropathie diabétique

Dr Claude Garceau
MD FRCP en médecine interne
IUCPQ-UL

Données générales

- 20 à 40 % des diabétiques en seront atteints durant leur vie.
- Le diabète demeure la cause principale justifiant le recours à l'hémodialyse en Amérique du Nord.
- La progression de la néphropathie diabétique est variable dans le temps selon les patients.
- La néphropathie diabétique peut être présente au moment du diagnostic du diabète de type 2 (DT2) et survient environ 10 ans après le diagnostic du diabète de type 1 (DT1).
- Chez 30 % des diabétiques avec un diagnostic de néphropathie, d'autres causes que le diabète peuvent expliquer ou aggraver l'atteinte rénale.
- La présence d'une néphropathie diabétique augmente significativement le risque cardiovasculaire.

Dépistage et diagnostic de la néphropathie diabétique

- Il faut évaluer le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et l'albuminurie au moment du diagnostic du DT2 et 5 ans après le diagnostic du DT1, puis annuellement.
- Les patients ayant un ratio albumine/créatinine urinaire (RACU) > 30 mg/g (3 mg/mmol) ou un DFGe < 60 ml/min devraient avoir ces examens contrôlés à nouveau aux 6 mois.
- Les **bandelettes urinaires** standard peuvent détecter la protéinurie mais, elles sont sujettes à de faux négatifs ou à de faux positifs en raison de la variabilité de la concentration urinaire due à l'hydratation¹ du patient et elles sont peu sensibles pour dépister une faible quantité d'albuminurie.



- La mesure du **ratio albumine/créatinine** urinaire (RACU) est l'outil de choix pour le dépistage et le suivi de la néphropathie diabétique.

Ce test s'effectue sur une petite quantité d'urine du matin. Il doit être répété une deuxième fois pour confirmer le diagnostic, car le RACU est variable et peut être influencé par plusieurs facteurs (voir tableau 1). Dans les situations énumérées dans le tableau, la protéinurie dépistée par le RACU n'est pas nécessairement indicative d'une atteinte rénale diabétique.

Tableau 1: Facteurs influençant le RACU

- Fièvre
- Infection urinaire
- Exercice intense
- Menstruations
- Insuffisance cardiaque
- Hyperglycémie très mal contrôlée
- Hypertension mal contrôlée

- La **collecte des urines de 24 heures** mesure la quantité totale de protéines dans les urines recueillies pendant une période de 24 heures. Lorsque bien réalisée, cette collecte demeure une méthode de référence. Toutefois, le respect des consignes entourant la collecte n'est pas aisé, ce qui rend cette méthode moins efficace que le RACU dans le diagnostic et le suivi de la néphropathie diabétique.
- La mesure de la **clairance de la créatinine** est indispensable au diagnostic et au suivi de la néphropathie diabétique. La mesure de la créatinine sanguine n'est pas un bon outil pour le dépistage de l'atteinte rénale diabétique. En effet, chez les jeunes patients, il faut savoir que la créatinine plasmatique peut être normale alors que le patient a déjà une perte de fonction rénale très importante (de 20 à 30%). De plus, la créatinine est influencée par la masse musculaire du sujet.
- Le **débit de filtration urinaire estimé (DFGe)** est calculé à partir d'une équation validée et établie par la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Cette équation tient compte de la créatinine sanguine, de l'âge, du sexe et de la race du sujet. Le DFGe est automatiquement calculé à partir de la créatinine sanguine et le résultat se trouve dans les rapports de laboratoire des laboratoires au Québec lors de la mesure de la créatinine sanguine. L'outil en ligne de la National Kidney Foundation est disponible au : https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator² (en anglais).

En plus de calculer le DFGe, cet outil classifie le patient selon les catégories de néphropathie diabétique établies par la National Kidney Foundation.

Le diagnostic clinique de néphropathie diabétique est basé sur¹ :

- 1) La présence d'albuminurie OU
- 2) La diminution du DGFe ET
- 3) L'absence d'autres maladies pouvant affecter le rein.

Avant d'affirmer que le diabète est responsable d'une néphropathie, il faut s'assurer qu'il n'y ait pas d'autres causes de l'atteinte rénale. Des éléments cliniques et du bilan biologique devraient faire suspecter d'autres troubles rénaux que le diabète.

Tableau 2: Éléments cliniques qui distinguent la néphropathie diabétique d'un autre trouble rénal

Néphropathie diabétique	Autre trouble rénal
<ul style="list-style-type: none"> • Albuminurie persistante • Sédiment urinaire inactif • Évolution lente de la maladie • ↓ <u>DFGe</u> associé à une protéinurie avérée • Présence d'autres complications du diabète • Durée connue du diabète > 5 ans • Présence rétinopathie diabétique 	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie extrême • Hématurie (microscopique ou macroscopique) persistante ou sédiment urinaire actif • ↓ rapide du <u>DFGe</u> • ↓ <u>DFGe</u> avec protéinurie faible ou absente • Absence d'autres complications du diabète • Durée connue du diabète < 5 ans (dans le cas diabète de type 1) • ATCD familiaux de néphropathie non diabétique • Signes ou symptômes d'une maladie systémique

L'évolution de la néphropathie diabétique dans le DT1 a été décrite par Carl-Erik Mogensen³ au début des années 1980 et se résume dans la figure suivante :



Figure 1: Progression de la néphropathie diabétique dans le DT1 selon Mogensen

Mogensen décrit un stade précoce initial caractérisé par un état d'**hyperfiltration**, souvent accompagné d'une clairance de la créatinine élevée par rapport à la normale. Apparaît ensuite de petites quantités d'albumine dans l'urine (stade nommé **microalbuminurie** par Mogensen). Après une évolution variable, il y a une intensification de l'albuminurie qui s'accompagne d'une détérioration du DFGe (stade **macroalbuminurie**). L'évolution naturelle conduit à une détérioration inexorable, mais variable dans le temps, du DFGe avec une tendance à l'**hypertension artérielle**. Chez certains patients, la détérioration du DFGe peut conduire à l'**insuffisance rénale terminale** et au recours à la dialyse.

Évolution de la néphropathie diabétique dans le DT2

Ce schéma de la détérioration rénale décrite par Mogensen pour le DT1 ne s'applique pas au DT2.

- Dans le DT1, la néphropathie ne survient qu'après plusieurs années suivant le diagnostic du diabète alors qu'elle peut être présente dès le diagnostic dans le DT2. On estime que le DT2 est présent en moyenne 7 à 8 ans avant que le diagnostic ne soit établi, ce qui expose le rein aux dommages de l'hyperglycémie non traitée pendant plusieurs années. Le diabétique est souvent hypertendu bien avant le diagnostic du DT2, ce qui augmente également le risque d'atteinte rénale.
- Dans le DT1, la néphropathie diabétique s'accompagne presque toujours de protéinurie et de rétinopathie. Toutefois, dans une proportion non négligeable de DT2, on rapporte des cas bien documentés de patients avec des lésions caractéristiques de néphropathie diabétique à la biopsie rénale mais qui ne présentaient qu'une diminution de la DFGe sans protéinurie.⁴
- Tout comme pour le DT1, le déclin de la fonction rénale du DT2 est très variable d'un patient à l'autre.

Atteinte rénale diabétique selon le KDIGO 2020⁵

Le groupe de travail dédié au diabète KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) a mis à jour en 2020 sa classification de l'atteinte rénale diabétique, selon le degré de la protéinurie et de l'albuminurie. Le guide du KDIGO détaille la prise en charge de l'atteinte rénale diabétique qui est définie par des anomalies de structure ou de fonction du rein présentes pendant plus de 3 mois. La néphropathie diabétique est classifiée en 5 catégories de DFGe (G1 à G5), en 3 catégories d'albuminurie (A1 à A3) et un code de couleur (vert, jaune, orange et rouge) illustre l'importance du risque encouru par le patient.

Tableau 3: Classification de l'insuffisance rénale

<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 5px;"> ● Risque léger ● Risque modéré ● Risque élevé ● Risque très élevé </div>			Catégorie d'albuminurie		
			A1	A2	A3
			Augmentation légère	Augmentation modérée	Augmentation sévère
			< 3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
Catégorie de DFG (ml/min/1,73 m ²)					
G1	DFG normale ou élevée	≥ 90	1*	1	2
G2	↓ DFG légère	60-89	1	1	2
G3a	↓ DFG légère à modérée	45-59	1	2	3 ^R
G3b	↓ DFG modérée à sévère	30-44	2	3 ^R	3 ^R
G4	↓ DFG sévère	15-29	3 ^R	3 ^R	4 ^{+R}
G5	Maladie rénale terminale	< 15	4 ^{+R}	4 ^{+R}	4 ^{+R}
* Indique la fréquence des examens de laboratoire à faire annuellement. ^R Indique de référer en néphrologie ^{+R} Indique le besoin de référence et suivi en néphrologie					

Notes

- La présence d'albuminurie augmente le risque de complications cardiovasculaires
- Les catégories d'albuminurie sont considérées comme utiles pour orienter la prise en charge de l'atteinte rénale diabétique. En présence d'albuminurie sévère (A3) l'ajout d'un iSGLT2 (inhibiteur du sodium-glucose cotransporteur 2) a été reconnu pour réduire la possibilité de :
 - o détérioration de la fonction rénale
 - o risque de doublement de la créatinine
 - o survenue de mort rénale
 - o recours à l'hémodialyse
 - o complications cardiovasculaires

Tableau 4: quantification des stades de l'albuminurie

Catégorie	Albuminurie des 24 hr	Ratio ALB/CR		
		mg/mmol	mg/gr	
A1	<30	<3-30	<30	N ou augmentation légère
A2	30-300	3-30	30-300	Augmentation modérée
A3	>300	>30	>300	Augmentation sévère

Traitement de l'atteinte rénale diabétique

Les principaux objectifs de la prise en charge de l'atteinte rénale diabétique sont de :

- 1) ralentir la détérioration de la fonction rénale
- 2) retarder ou éviter le recours à la suppléance rénale
- 3) éviter ou diminuer les complications cardiovasculaires associées à l'atteinte rénale
- 4) empêcher les complications liées à l'insuffisance rénale chronique

1. Ralentir la détérioration de la fonction rénale

Le déclin normal de la fonction rénale chez un adulte de plus de 50 ans est d'environ 0,5 à 1 ml/min/1,73 m² par année. Le rythme de détérioration de la fonction rénale chez les diabétiques est variable et peut aller de 2 à plus de 10 ml/min/1,73 m² par année. Il importe de connaître la pente du déclin de la fonction rénale chez les patients en mesurant régulièrement le DFGe.

2. Retarder ou éviter le recours à la suppléance rénale - Exemple de Jean

Jean est diabétique de type 2 et il a une atteinte rénale attribuée au diabète. Son DFGe est de 40 ml/min/1,73m² et l'observation répétée de ce dernier a permis de déterminer que la filtration rénale de Jean se détériore à raison de -10 ml/min/1,73 m² par année.

Si aucune action n'est posée pour ralentir le déclin de la filtration glomérulaire, le DGF_e de Jean pourrait atteindre une valeur inférieure à 15 ml/min/1,73 m² (soit l'insuffisance rénale terminale) en moins de deux ans et demi, et pourrait requérir une suppléance rénale.



3. Éviter les complications cardiovasculaires associées à l'atteinte rénale

Le risque de complications cardiovasculaires en DT2 augmente en fonction de la diminution du DFGe ou en présence de protéinurie.⁶ Dans une étude faite en Ontario en 2018 sur 200,000 patients de plus de 66 ans, la présence d'albuminurie était associée à un plus grand risque d'infarctus du myocarde (IM) sans ou avec élévation du segment ST et indépendamment de la fonction rénale. Une protéinurie > 30 mg/mmol associée à un DFGe > 60 ml/min/1,73 m² doublait le risque d'infarctus comparativement aux sujets avec un RACU < 3 mg/mmol et un DFGe > 60 ml/min/1,73 m².⁷

Le risque résiduel cardiovasculaire chez les diabétiques traités selon les recommandations pour la tension artérielle, le cholestérol et les glycémies (prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), d'une statine, d'aspirine si prévention secondaire, etc.) demeure important et a pu être estimé par l'analyse du groupe placebo des études CREDENCE²⁰ (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) et DAPA-CKD (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease)⁸.

Dans l'étude CREDENCE, le risque de mort cardiovasculaire (CV) + infarctus du myocarde (IM) + accident cérébrovasculaire (AVC) non fatal s'établissait à 8,3 % dans le groupe placebo contre 5,7 % dans le groupe traité avec la canagliflozine. Les patients diabétiques de l'étude DAPA-CKD avaient tous une protéinurie importante RACU > 200 mg/g et un DFGe entre 25 et 75 ml/min/1,73 m². Les patients des deux groupes de l'étude étaient traités de façon adéquate pour la tension artérielle, le cholestérol, la glycémie et prenaient pour la plupart des antiplaquettaires). L'indice composé de mort cardiovasculaire + hospitalisations pour insuffisance cardiaque était de 2,2 événements/patient/année dans le groupe qui recevait la dapagliflozine et de 3,0 événements/patients/année dans le groupe placebo. Dans cette étude, 37 % des sujets avaient des antécédents cardiovasculaires. Le risque résiduel de complications cardiovasculaires chez les patients avec DT2 reste donc élevé malgré l'adhésion aux principes de prévention connus.⁸

Le syndrome cardiorénal est un concept qui désigne une dysfonction simultanée du cœur et du rein produisant des mécanismes de contre-régulation pouvant affecter les deux organes. Pour une revue des explications physiopathologiques du syndrome cardiorénal : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6658134/>⁹.

4. Empêcher les complications reliées à l'insuffisance rénale sévère

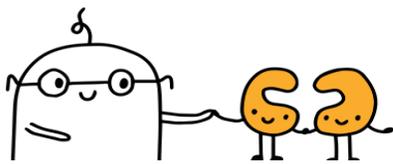
Avec la baisse du DFGe, surtout au stade G4, nous assistons progressivement à une série d'anomalies biologiques dont :

- Anémie ferriprive due à une spoliation digestive plus grande ou absorption digestive du fer déficiente.
- Anémie arégénérative médullaire (diminution production rénale érythropoïétine stage G4)
- Anomalies du bilan phosphocalcique et de la vitamine D : hyperphosphatémie, hypocalcémie, hypovitaminose D et tendance à la calcification artérielle
- Acidose métabolique avec un trou anionique augmenté
- Aggravation de l'hypertension artérielle
- Rétention sodée
- Désordres du métabolisme osseux (hyperparathyroïdie secondaire, ostéomalacie et ostéodystrophie)

Ces anomalies s'accroissent lorsque le DFGe est $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Plusieurs interventions peuvent être faites pour corriger ces anomalies. Les patients diabétiques avec un DFGe $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sont dirigés vers des cliniques multidisciplinaires de néphrologie dont la mission est de retarder le besoin en hémodialyse et en diminuer les complications associées.

Prise en charge de l'atteinte rénale diabétique

Néphrologist



Face à une atteinte rénale chronique chez un diabétique, une approche systématique s'impose.

1) Le diabète est-il la seule cause de l'atteinte rénale ?

Le précédent tableau, plus haut énumère les indices pouvant faire suspecter que le diabète n'est pas la seule cause de l'atteinte rénale chronique.

2) Existe-t-il une cause réversible du déclin de la fonction rénale chez ce patient ?



Dans le DT2, les anomalies de la fonction rénale sont souvent multifactorielles et elles ne sont pas seulement attribuables au diabète. Une détérioration rapide de la fonction rénale peut laisser à penser que des facteurs potentiellement réversibles pourraient être en cause. Classiquement, ces facteurs sont regroupés en catégories (pré-rénale, rénale, post-rénale, métabolique et médicamenteuse). Nous avons conservé ici les causes les plus fréquentes de détérioration de la fonction rénale chez le diabétique (liste non exhaustive).

Pour de plus amples détails :

Vidéo réalisée par Dr Claude Garceau : « Quand la créatinine double »

<https://vimeo.com/31713138>

Pré-rénale

- Déshydratation (augmentation récente des doses de diurétiques, nausées/vomissements ? diarrhées ?)

Rénale

- Artérielle : embolie secondaire à une fibrillation auriculaire non anticoagulée, thrombose ou sténose de l'artère rénale chez un diabétique connu pour une maladie vasculaire périphérique
- Tubulaire : nécrose tubulaire dans le cadre d'épisode hypotensif ou d'un choc septique
- Toxicité associée à un produit de contraste (examen radiologique récent fait avec de l'iode)
- Néphrite interstitielle (prise de certains médicaments dont allopurinol, triméthoprim, etc.)

- Embolies de cholestérol (à la suite d'un examen angiographie, syndrome des orteils bleus)
- Glomérulonéphrite (état infectieux récent, présence de fièvre, état inflammatoire avec arthrite, présence hématurie, lésions cutanées, etc.)
- Myélome multiple (anémie, insuffisance rénale aiguë, hypercalcémie)

Post-Rénale

- Obstruction vésicale (prostatisme chez l'homme ou vessie neurogène diabétique)
- Blocage urétéral par lithiase, tumeur, etc.

Métabolique

- Hypercalcémie

Médicamenteuse

- Prise récente d'un anti-inflammatoire non stéroïdien ?
- Nouvelle prescription d'un IECA ou d'un ARA ou de sacubitril-valsartan (EntrestoMD) ?
- Nouveau médicament pouvant causer de la néphrite interstitielle ?

Le traitement de l'atteinte rénale diabétique

Les objectifs de traitement visent à diminuer la protéinurie et retarder le déclin de la fonction rénale tout en réduisant le risque cardiovasculaire. Plusieurs interventions ont été démontrées efficaces pour atteindre ces objectifs :

Moyens non pharmacologiques

- **Diète réduite en sel**

Les recommandations du groupe de travail KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) en atteinte rénale diabétique suggèrent un apport en sel < 2 g par jour. Une diète faible en sel aide au contrôle de l'hypertension artérielle.



- **Arrêt tabagique**

Le tabagisme est un facteur associé à l'apparition de la protéinurie chez le diabétique. Des données suggèrent que l'arrêt tabagique en soi aiderait à réduire de 70 % la protéinurie en plus des bénéfices connus sur la réduction des risques cardiovasculaires¹⁰.



- **Le traitement de l'hyperglycémie**

Dans plusieurs grandes études sur le DT2, le contrôle plus strict de l'hyperglycémie – visant la normoglycémie – retarde l'apparition et/ou la progression de l'albuminurie ou entraîne la diminution du DFGe. Toutefois, ce même contrôle augmente le risque d'hypoglycémie et de mortalité (étude Accord).¹¹ De plus, les études effectuées avant l'introduction des iSGLT2 (inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2) et des aRGLP1

(agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1) démontrent que le contrôle plus intensif des glycémies nécessite plusieurs années (2 à 10 ans) avant de démontrer un bénéfice clinique sur le plan rénal.

Les études des dernières années ont démontré que le choix de l'hypoglycémiant a beaucoup plus de poids pour la santé rénale que le contrôle plus strict des glycémies en soi.

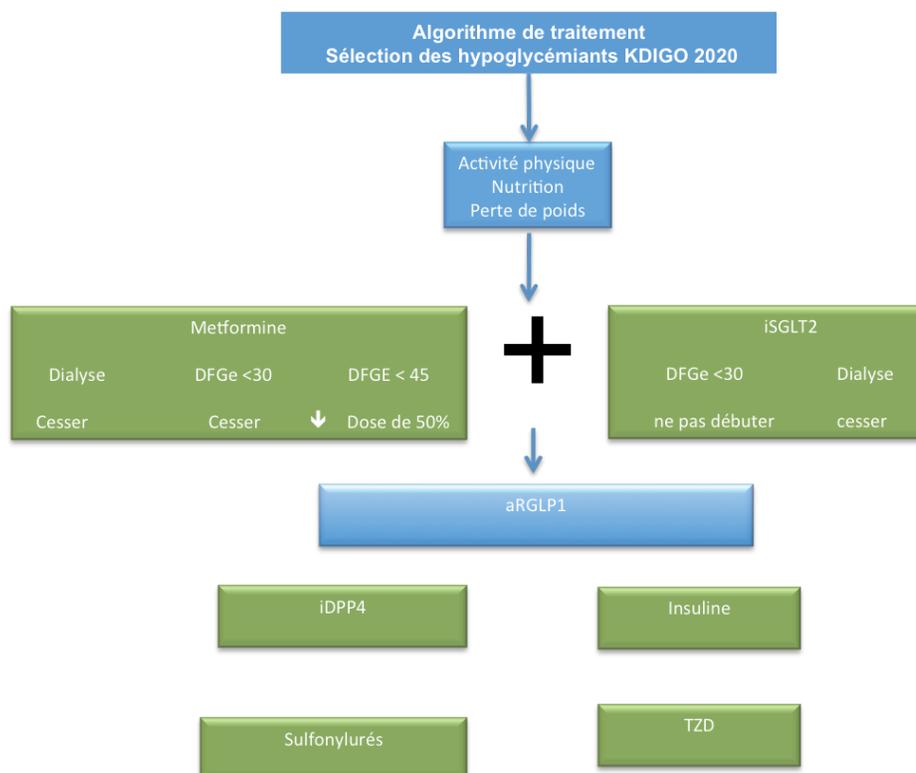


Figure 2: Algorithme de traitement du KDIGO 2020 (KDIGO 2020⁵)

Traitement pharmacologique

Metformine

- Demeure le choix de première ligne pour traiter l'hyperglycémie chez le diabétique avec maladie rénale chronique
- Limiter la dose quotidienne à 50% de la dose maximale lorsque le DFGe < 45 ml/min/1,73 m²
- Cesser complètement la metformine lorsque le DFGe < 30 ml/min/1,73 m² en raison du risque qu'un épisode d'acidose lactique soit provoqué par ce médicament.

iSGLT2 (inhibiteurs du sodium-glucose co transporteur 2)

- À ajouter au traitement du patient DT2 avec atteinte rénale chronique
- Modifient l'évolution des complications associées à l'atteinte rénale diabétique, et ce, indépendamment du contrôle glycémique
- Utiles en néphroprotection

- Piètre efficacité pour contrôler les glycémies lorsque le DFGe < 45 ml/min/1,73 m².

Lors des premiers essais cliniques impliquant les iSGLT2 chez les diabétiques, on a remarqué que ces médicaments entraînaient une baisse modeste de la tension artérielle chez la plupart des patients, et encore plus marquée chez les patients prenant des diurétiques. De plus, on s'est rapidement aperçu que les iSGLT2 étaient associés à une diminution significative et rapide d'environ 30% de la protéinurie.

Des essais cliniques spécifiques portant sur des diabétiques souffrant d'atteinte rénale ont été réalisés. Parmi ceux-ci, les études CREDENCE et DAPA-CKD ont modifié complètement la prise en charge de l'atteinte rénale diabétique avec protéinurie. Voici un bref résumé de ces deux études importantes.



Étude CREDENCE (Canaglifozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation)

N Engl J Med 2019 ; 380 :2295-2306

- Randomisée, double insu, multicentrique
- 4401 diabétiques de type 2 : DFGe 30-90 ml/min/1,73 m² et un RACU > 300 mg/g (34 mg/mmol)
- Canagliflozine 100 mg comparativement au placebo
- Tous les patients devaient prendre un IECA (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou un ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine)
- Durée étude : 2,6 ans

Principaux résultats de cette étude :

- Point aboutissement primaire : maladie rénale terminale + doublement de la créatinine + mort d'origine rénale ou cardiovasculaire (CV) : -30% (IC : 0,53-0,82 P = 0001)
- Maladie rénale terminale : -32% (IC : 0,54-0,86 P = 0,002)
- Mort CV + IM + ACV : - 20% (IC : 0,67-0,95 P = 0,01)
- Diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque
- Pas d'augmentation du risque d'amputation ni d'insuffisance rénale aiguë

Nombre de patients à traiter à 2,5 ans pour éviter 1 événement :

- Point aboutissement primaire : 22
- Maladie rénale terminale + doublement de la créatine + mort rénale : 28
- Maladie rénale terminale : 43
- Hospitalisation pour insuffisance cardiaque : 46
- Mort CV + IM + AVC (ECIM, MACE-3P) : 40

Points d'intérêt pour la pratique

- 1) Il n'y a pas d'augmentation du risque d'amputation avec la canagliflozine mais les patients avec ulcère du pied, infection du pied ou ischémie critique au membre inférieur ou gangrène devaient cesser la canagliflozine jusqu'à résolution du problème.
- 2) La dose de canagliflozine utilisée durant l'étude était de 100 mg (pas d'augmentation permise en cours d'étude).
- 3) La canagliflozine était maintenue même lorsque l'on assistait à une baisse du DFGe < 30 ml/min/1,73m².
- 4) Les patients de cette étude avaient un bon contrôle de leur tension artérielle et prenaient tous un IECA ou un ARA.
- 5) Il n'y a pas eu d'augmentation des épisodes d'hyperkaliémie ou d'accidents hypotensifs dans le groupe de la canagliflozine.
- 6) Après analyse de l'étude CREDENCE, Santé Canada a approuvé l'indication de néphroprotection à la canagliflozine en janvier 2020.



Étude DAPA-CKD (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) N Engl J Med 2020 : 383:1436-1446

- 4394 sujets DT2 et non diabétiques
- DFGe 25-75 ml/min/1,73 m² et RACU > 200 mg/g
- Dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo
- Point aboutissement primaire : diminution du DFGe de 50% ou atteinte rénale terminale ou mort d'origine rénale ou cardiovasculaire
- Durée 2,4 ans

Principaux résultats de cette étude :

- Randomisée, double insu, multicentrique
- Point aboutissement primaire : dapagliflozine 9,2% contre placebo 14,5% (RR 0,61 IC : 0,51-0,72 P $< 0,001$)
- Mort CV + hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RR 0,71 IC : 0,55-0,92 P = 0,009)
- Mortalité totale : dapagliflozine 4,7% contre placebo 6,8% (RR 0,69 IC : 0,53-0,88 P = 0,004)
- Nombre de patients à traiter pour éviter un événement du point aboutissement primaire : 19

Autres points d'intérêt de cette étude :

- Randomisée, double insu, multicentrique
- Sur le plan rénal, les non diabétiques de cette étude ont retiré les mêmes bénéfices de la dapagliflozine que les diabétiques.
- Le groupe de la dapagliflozine a eu moins d'épisode d'hyperkaliémie que le groupe du placebo.

- Il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'amputation avec la dapagliflozine.
- La dapagliflozine a été maintenue même s'il y a eu passage en insuffisance rénale sévère.

À la suite de ces deux essais cliniques, Diabète Canada (2020) recommande d'ajouter un iSGLT2 chez les patients diabétiques avec néphropathie.

iSGLT2 et néphropathie: mode d'action de la médication

- Les iSGLT2 (inhibiteurs du sodium-glucose co transporteur 2) bloquent un transporteur actif Na^+ au niveau glomérulaire qui normalement réabsorbe plus de 90% du glucose filtré par les reins.
- Chez les diabétiques, l'activité du SGLT2 est majorée.
- En bloquant l'activité du SGLT2, les iSGLT2 font que des quantités variables de Na^+ sont non réabsorbées et se retrouvent dans les tubules ascendants et distaux. Les iSGLT2 sont donc des diurétiques.
- Le tonus différentiel entre l'artériole afférente et l'artériole efférente au niveau de l'unité glomérulaire détermine le degré de filtration de cette unité. Chez les diabétiques, on remarque une vasodilatation relative de l'artériole afférente et une vasoconstriction de l'artériole efférente. L'effet hémodynamique global qui en résulte favorise, dans certains néphrons, un état d'hypertension glomérulaire. Cette hypertension glomérulaire s'accompagne d'une stimulation de l'état inflammatoire local qui stimule les processus de fibrose.

Faits saillants:

- Les iSGLT2 sont des diurétiques
- Les iSGLT2 provoquent la vasodilatation de l'artériole afférente glomérulaire alors que les IECA ou les ARA causent la vasoconstriction de l'artériole efférente. Les iSGLT2 ont un mode d'action complémentaire aux IECA ou aux ARA.

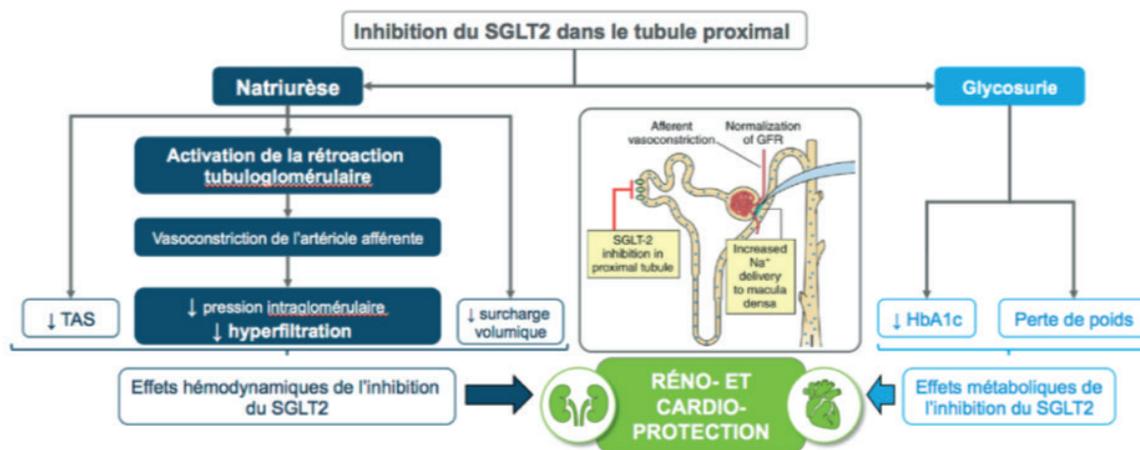


Figure 3: iSGLT2 et néphropathie: mode d'action de la médication (Source de l'image: Janssen (autorisation pour Dr Claude Garceau))

- Les **IECA** ou les **ARA** vasodilagent l'artériole efférente. Les **iSGLT2** provoquent une vasoconstriction de l'artériole afférente. Le flux augmenté du **Na⁺** dans les tubules ascendants provoque un **réflexe tubuloglomérulaire** qui amène la vasoconstriction de l'artériole afférente. La tension intraglomérulaire, l'état d'hyperfiltration, les processus inflammatoires et de fibrose diminuent.
- Les **iSGLT2** et les **IECA/ARA** ont donc des **actions complémentaires** au niveau rénal.
- L'activité rénale des iSGLT2 est indépendante de leur action sur la glycémie. Ainsi, dans l'étude DAPA-CKD, la dapagliflozine demeurait efficace même chez les non diabétiques atteints de protéinurie importante.
- Les iSGLT2 sont de faibles agents hypoglycémisants en présence d'insuffisance rénale modérée ou sévère. Chez les patients avec un DFGe entre 45-60 ml/min/1,73 m², nous assistons, tout au plus, à une baisse de l'HbA1c (hémoglobine glyquée) de -0,2%. L'effet hypoglycémiant des iSGLT2 pour des DFGe < 45 ml/min/1,73 m² est donc cliniquement inexistant.
- L'effet hypotenseur de ces médicaments est modeste: en moyenne on assiste à une baisse de tension artérielle de 4 mmHg. Toutefois, chez les patients prenant un diurétique de l'anse (ex.: furosémide), la chute de tension peut être plus marquée, en particulier chez les patients qui ont des DFGe près de la normale mais un mauvais contrôle de glycémie (ex.: HbA1c > 10%). Chez ces patients, l'introduction d'un iSGLT2 peut provoquer des diurèses importantes et des accidents hypotensifs.
- Une détérioration de 10 à 20% de la DFGe est attendue durant le premier mois de traitement avec un iSGLT2. Avec le temps, la fonction rénale se corrige en partie et la pente de la détérioration rénale devient moins prononcée. Le déclin de la fonction rénale s'amenuise, ce qui retarde ou évite l'insuffisance rénale terminale et le besoin de suppléance rénale.
- Il n'est plus recommandé de surveiller de façon routinière la créatinine et/ou le potassium durant le traitement avec iSGLT2.
- Durant les journées de maladie, l'iSGLT2 doit être cessé.
- On doit ajuster les diurétiques et les antihypertenseurs chez certains patients. Le Dr David Cherney, néphrologue canadien, a proposé un algorithme d'ajustement¹³:

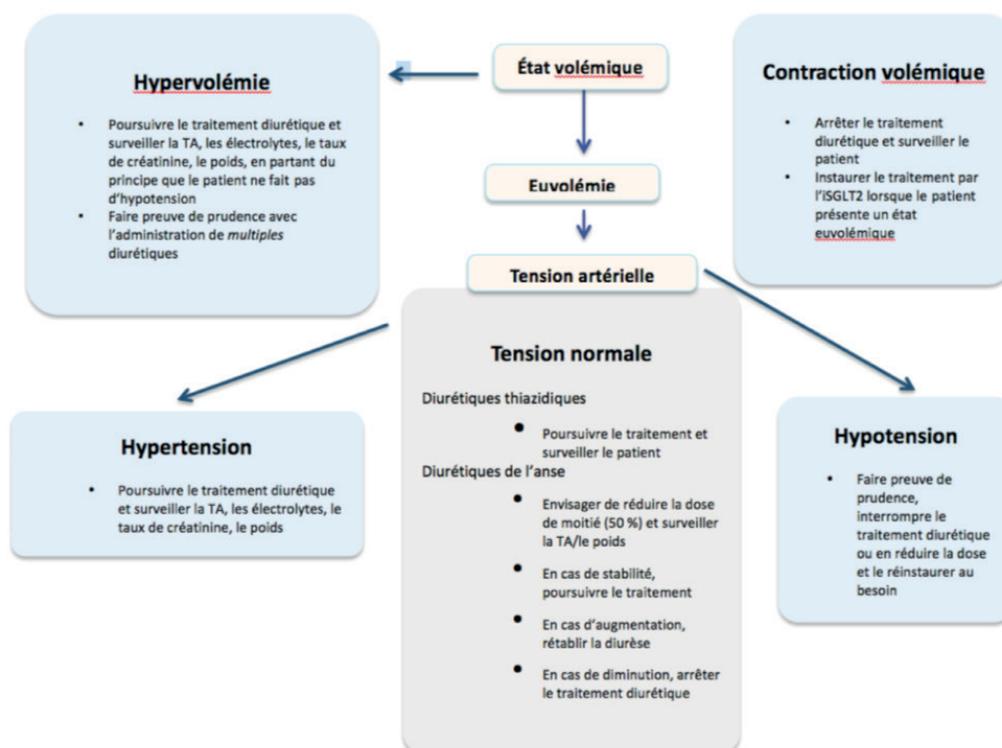


Figure 4: Algorithme d'ajustement des diurétiques et des antihypertenseurs lors de l'introduction d'un iSGLT2
Source de l'image: Janssen (autorisation pour Dr Claude Garceau)

aRGLP1 (Agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1)

Les aRGLP1 conservent leur efficacité hypoglycémiant en insuffisance rénale modérée. Des précautions s'imposent lors de leur introduction chez les patients avec insuffisance rénale.

Durant les premières semaines d'optimisation les aRGLP1 sont associés à des nausées ou des vomissements qui peuvent provoquer des épisodes d'insuffisance rénale aiguë.

Les aRGLP1 réduisent la protéinurie, mais jusqu'à maintenant, il n'a pas été démontré qu'ils étaient efficaces pour altérer l'évolution de l'atteinte rénale chez les diabétiques. Ces patients conservent tout de même le bénéfice d'une réduction des complications cardiovasculaires.

Questions fréquemment posées

Doit-on ajouter un iSGLT2 à tout patient atteint d'une insuffisance rénale modérée (DFGe 30-60 ml/min/1,73 m²) mais sans protéinurie importante ?

Réponse de Dr Claude Garceau :

En 2020, Diabète Canada mentionnait qu'il faudrait considérer un iSGLT2 dans cette condition. Cette recommandation n'est pas basée sur des évidences cliniques solides. En effet, les études avec points d'aboutissements rénaux ont toutes été faites avec des patients ayant une protéinurie importante. On sait que la détérioration du DFGe est beaucoup moins prononcée chez les patients sans protéinurie ou avec protéinurie minime. Même dans ce contexte, certaines données suggèrent que les iSGLT2 ralentissent le déclin de la fonction rénale.²⁰ Chez ces mêmes patients toutefois, le bénéfice de cardioprotection demeure.

Que faire en cas de protéinurie réfractaire ?

Réponse de Dr Claude Garceau :

- Il n'est pas possible de normaliser la protéinurie chez tous les diabétiques avec néphropathie.
- Une cible plus réaliste est de tenter d'abaisser la protéinurie < 1 g/24 heures ou de diminuer le RACU < 30.
- Lorsque la protéinurie ne s'abaisse pas suffisamment, il faut s'assurer :
 - a) de l'observance thérapeutique (IECA, iSGLT2)
 - b) que la tension artérielle est suffisamment contrôlée

20% des diabétiques ont une autre maladie rénale que le diabète pour expliquer la protéinurie. Une consultation en néphrologie peut s'imposer.

Pour les patients avec protéinurie importante (A3):

- Même avec un contrôle adéquat de la tension artérielle et une dose maximale d'un IECA ou d'un ARA et d'un iSGLT2, il demeure un risque rénal résiduel significatif.

Dans l'étude CREDENCE, sur une période de 36 mois, 11% des patients ont atteint un des éléments du point d'aboutissement rénal primaire de l'étude (insuffisance rénale terminale, doublement de la créatinine sérique ou décès par maladie rénale ou cardiovasculaire), et ce, malgré la prise de la canagliflozine, d'un IECA ou d'un ARA.¹⁵

Rôle des récepteurs des minéralocorticoïdes

On reconnaît de plus en plus un rôle à l'aldostérone dans la régulation de l'inflammation et de la fibrose associée à l'atteinte rénale diabétique. Chez certains diabétiques, on estime que les récepteurs de l'aldostérone sont suractivés.

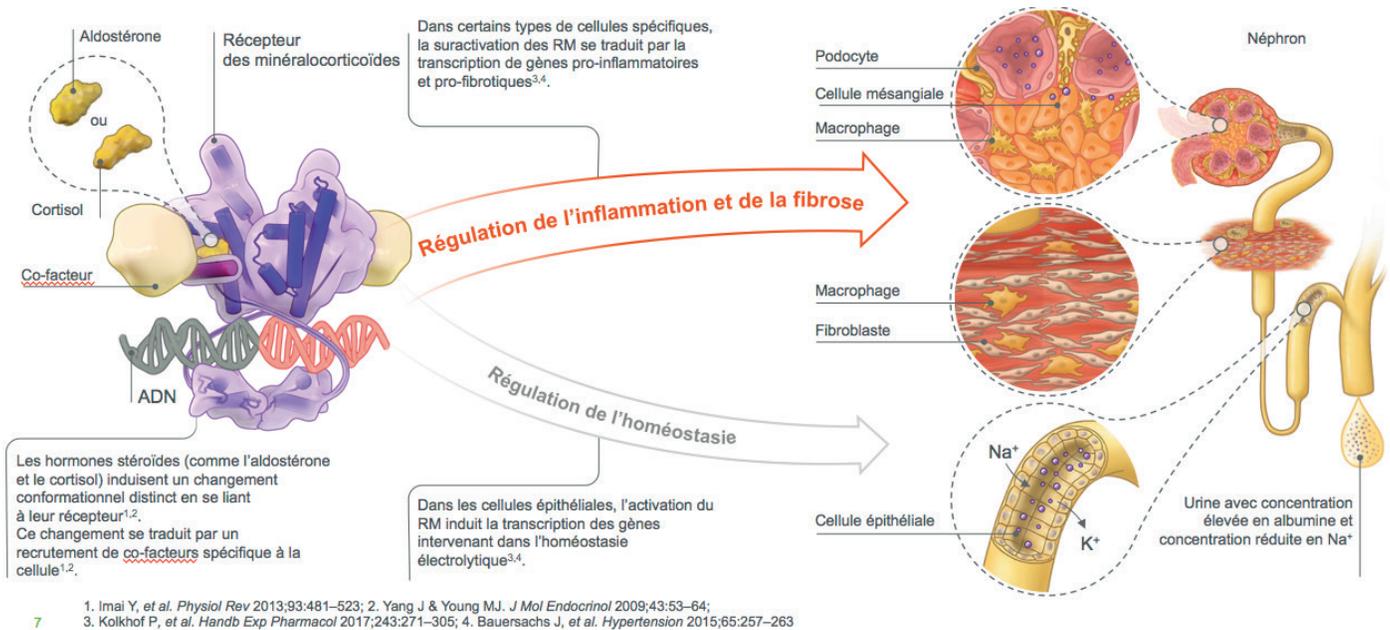


Figure 5: Physiopathologie de l'atteinte rénale
Source de l'image: Janssen (autorisation pour Dr Claude Garceau)

L'**aldostérone**, en se liant sur ses récepteurs au niveau de certaines cellules du glomérule, active la transcription de gènes qui favorisent l'inflammation et la fibrose. L'aldostérone favorise aussi la rétention sodée.

La **spironolactone** est un inhibiteur de première génération des récepteurs de l'aldostérone. Ce médicament fait partie de l'arsenal de traitement en insuffisance cardiaque avec une fraction éjection abaissée. Ce diurétique est aussi utilisé pour le traitement de l'hypertension réfractaire. Chez le diabétique, la spironolactone diminue la rétention hydrosodée et la protéinurie.

- la rétention hydrosodée
- la protéinurie

Malheureusement lorsque le DFGe est $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ce médicament est associé à des épisodes d'hyperkaliémie sévère et provoque de la gynécomastie chez l'homme. En raison du problème d'hyperkaliémie, la spironolactone est contre-indiquée en présence d'insuffisance rénale modérée.

La **finérénone**, un nouvel antagoniste non stéroïdien des récepteurs de minéralocorticoïdes, possède des données probantes de néphroprotection en atteinte rénale diabétique. La finérénone est un inhibiteur puissant et sélectif des récepteurs des minéralocorticoïdes. Il serait différent de la spironolactone puisqu'il ne serait pas associé à l'apparition de gynécomastie chez l'homme et aurait moins tendance à provoquer de l'hyperkaliémie.

Dans une étude de phase 2b, la finérénone (dose de 20 mg DIE) :

- a réduit de plus de 35 % la protéinurie chez des diabétiques atteints de néphropathie¹⁶
- a diminué la pression artérielle d'environ 4 mmHG.

L'étude de phase 3 FIDELIO-DKD (Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease) prouvant l'efficacité de la finérénone en néphropathie diabétique a été publiée en 2019.17



Étude FIDELIO-DKD (Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease)
Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

N Engl J Med 2020 ; 383:2219-2229

- Critères d'inclusion : néphropathie diabétique avec protéinurie A2 ou A3 et DFGe 30-89 ml/min/1,73 m² en début d'étude
- Diabète de type 2
- Prétraitement optimisé avec IECA ou ARA à dose maximale tolérée
- Potassium (K⁺) sérique < 4.8 mmol/l
- Finérénone 10 à 20 mg 1 fois par jour comparativement au placebo
- 5734 patients randomisés ; durée étude : 2.6 ans
- Issue primaire de l'étude : temps écoulé avant la première occurrence de néphropathie stade terminal ou diminution persistante > 40% du DFGe ou décès d'origine rénale.
- Paramètre primaire : réduction du risque dans le groupe finérénone -18% sur 48 mois RR = 0,82 (IC 0,73-0,93) P = 0,001
- Nombre de patients à traiter pour éviter sauver un événement après à 3 ans : 29.

Autres points à souligner dans cette étude

- Patients presque tous sous IECA ou ARA avec un bon contrôle de la tension artérielle
- Diminution du risque cardiovasculaire : finérénone RR 0,86 (IC 0,75-0,99) P = 0,03
- Baisse de la protéinurie : finérénone -29% comparativement au placebo -4,1%
- Pas d'augmentation de la gynécomastie avec la finérénone
- Groupe finérénone : augmentation sérique K⁺ 0,2 mmol/l avec augmentation des épisodes d'hyperkaliémie mais dont les répercussions cliniques étaient minimales.
 - L'hyperkaliémie conduisant à l'arrêt du finérénone comparativement au placebo : 2,3% contre 0,9%
 - L'incidence de K⁺ > 5,5 mmol/l et 6,0 mmol/l :
 - finérénone 21,7% et 4,5%
 - placebo 9,8% et 1,4%
 - Hospitalisation pour hyperkaliémie : finérénone 1,4% contre placebo 0,3%
- Les patients de cette étude ne recevaient pas d'iSGLT2.

Commentaires de Dr Claude Garceau :

- En ce moment, la finérénone n'a pas d'indication de Santé Canada pour la néphropathie diabétique.
- On ne connaît pas encore l'efficacité de ce médicament chez les patients recevant un iSGLT2.
- Les patients de cette étude avaient au départ des taux de potassium sérique < 4,8 mmol/l. Dans la pratique courante, un pourcentage significatif des patients sous IECA ou ARA ont des taux de potassium > 4,8 mmol/l.
- Les données de la vraie vie seront à suivre en post-commercialisation avec une attention particulière sur les épisodes graves d'hyperkaliémie.

En présence d'atteinte rénale, quand diriger un diabétique vers un spécialiste ?

- Doutes sur l'origine diabétique de l'atteinte rénale
- Apparition très rapide d'insuffisance rénale ou de protéinurie
- Autre maladie systémique pouvant atteindre le rein
- Syndrome néphritique (insuffisance rénale avec hématurie)
- Détérioration rapide de la fonction rénale malgré un traitement adéquat
- Protéinurie qui ne diminue pas malgré le contrôle adéquat de la tension artérielle et l'introduction d'un IECA et d'un iSGLT2
- Hypertension artérielle difficile à contrôler malgré les médications habituelles
- Détérioration persistante > 30% du DGF_e lors de l'introduction d'un iSGLT2 ou d'un IECA ou d'un ARA
- Stade 4 d'atteinte rénale (DFG_e < 30 ml/min/1,73 m²)

Comment gérer l'hyperkaliémie chez le patient avec néphropathie diabétique sous traitement pharmacologique avec un IECA ou un ARA ?

Un des facteurs limitant la prise en charge de l'atteinte rénale diabétique est le risque d'hyperkaliémie.

L'hyperkaliémie en néphropathie diabétique peut être causée par :

- Une diète trop riche en K⁺
- La présence d'acidose métabolique non corrigée
- La prise d'un IECA ou d'un ARA
- L'hypoaldostérisme hyporéninémique du diabétique.

Cet état s'accompagne d'une acidose métabolique avec trou anionique normal (acidose tubulaire de type 1V). Dans cette condition, la position debout ou encore la déshydratation amenée par des diurétiques ne parviennent pas à stimuler la production de rénine par le rein. S'ensuit un déficit de production secondaire en aldostérone. 50% de ces patients auront aussi à faire de l'acidose métabolique avec perte de bicarbonates (HCO₃⁻) au niveau rénal. Pour explications physiopathologiques¹⁸ : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279079/>

Les patients diabétiques qui peuvent le plus bénéficier d'un IECA ou d'un ARA sont souvent les mêmes qui sont les plus à risque de développer de l'hyperkaliémie. L'arrêt définitif d'un IECA ou d'un ARA doit être le dernier recours en présence d'hyperkaliémie. La figure suivante résume la position du KDIGO 2020 concernant l'hyperkaliémie en maladie rénale chronique diabétique.

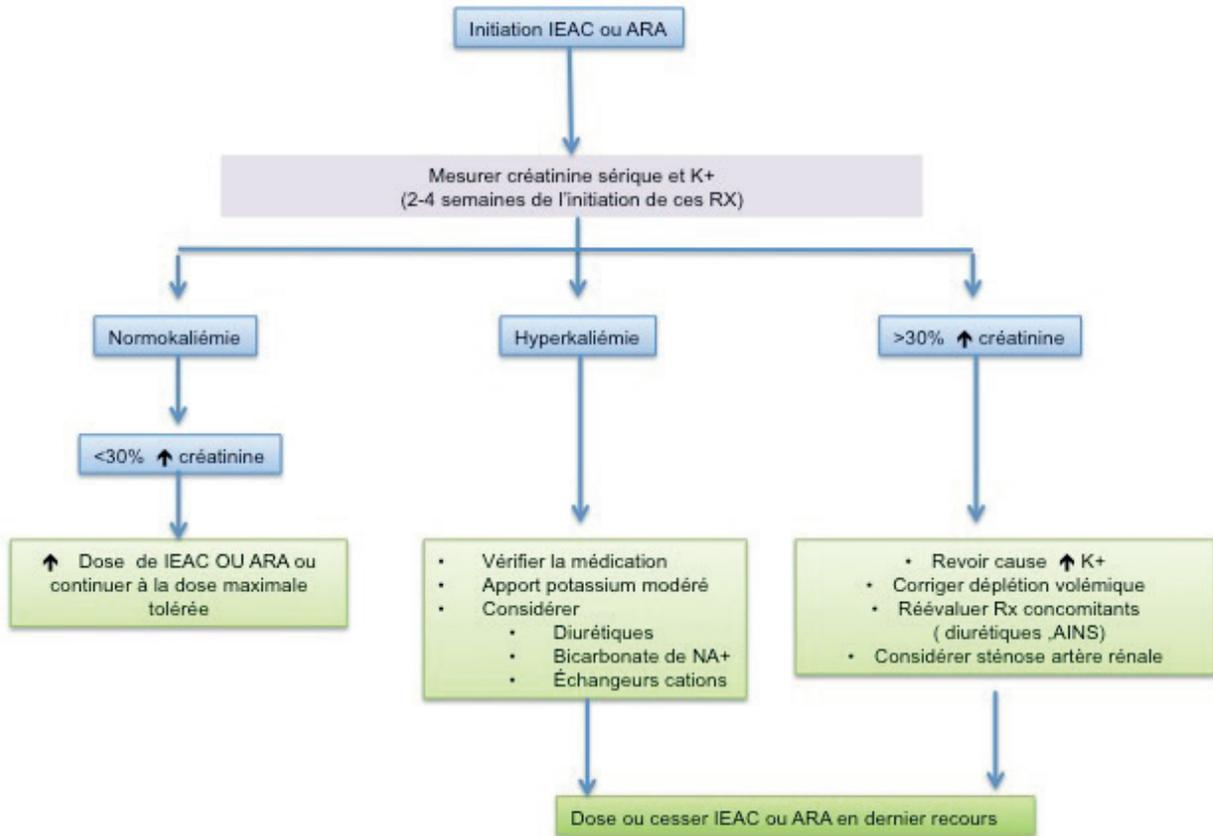


Figure 6: Hyperkaliémie en présence de maladie rénale chronique chez le patient diabétique
Source de l'image: Janssen (autorisation pour Dr Claude Garceau)

Prise en charge de l'hyperkaliémie¹⁹

- 1) Si le $K^+ > 5,5$ mmol/l : cesser IECA, ARA, AINS, inhibiteur de la calcineurine, héparine et bêtabloqueurs non sélectifs
- 2) Vérifier et modifier les sources alimentaires de K^+ (pour en savoir plus sur l'approche nutritionnelle moderne: podcast²¹ avec Roxanne Papineau nutritionniste à la clinique d'insuffisance rénale chronique de l'IUCPQ)
- 3) Corriger l'acidose si indiquée avec des bicarbonates
- 4) Si les autres mesures ont échoué, prescrire une résine échangeuse de cations ou des ligands intestinaux du potassium (pour en savoir plus sur les résines échangeuses ions : podcast²² avec Mme Isabelle Cloutier pharmacienne à la clinique d'insuffisance rénale chronique de l'IUCPQ Prevenir)
 - Le sulfonate de polystyrène de sodium (KayexalateMD) est un résine échangeuse de cations qui agit au niveau du colon distal et qui est utile pour traiter les cas légers d'hyperkaliémie. Ce traitement ne devient efficace qu'après plusieurs heures. Une baisse de 0,9 à 1,7 mmol/l est une réponse attendue après 24 heures de sa prise.
 - Pour l'échange de K^+ , le sulfonate de polystyrène de calcium est plus sélectif que le sulfonate de polystyrène de sodium. Une baisse du potassium de 0,3 mmol/l se retrouve chez plus de 70% des patients traités même s'ils conservent la prise d'un IECA ou d'un ARA. Ce traitement ne cause pas de rétention sodée comme peut le faire le sulfonate de polystyrène de sodium.
 - Le patiromer est un polymère non absorbable contenant un atome de calcium qui est échangé au niveau du colon pour un atome de potassium.
 - Le cyclosilicate de zirconium sodique lie le potassium dans tout le tractus digestif. Il a un début d'action plus rapide que toutes les résines échangeuses d'ions.

Tableau 5: Chélateurs du potassium

Chélateur K ⁺	Kayaxalate [®] SPS polystyrène sulfonate sodique	Resonium [®] SPC polystyrène sulfonate calcique	Vellassa [®] CSP calcium de sorbitex de patiromer	Lokelma [®] ZS zirconium sodique cyclosilicate
Forme	15 g po ou IR Solution dans sorbitol ou Poudre diluée 3-4 ml/g Goût douteux crayeux ... mauvaise compliance	15 g po ou IR Dilué 3-4 ml/g ou faire pâte Via sonde ok Saveur vanille	Poudre sachets 8,4 g ou 16,8 g Dilué avec 40 ml puis ajouter un autre 40 ml, et boire Eau, jus pomme ou canneberges Solution « soyeuse » sans saveur, couleur orange	Poudre sachets 5 g ou 10 g Dilué avec 45 ml eau, boire et « rinçage » Liquide insipide trouble blanchâtre
Dose	15 g ou 60 ml po die	15 g po die	8,4 g à 25,2 g po die	10 g TID puis 5 g à 10 g po die ou 5 g po q2)
RAMQ	Liste régulière	Liste régulière	En cours d'évaluation (juin 2021) Patient d'exception Assurance privée ok	Refus d'inscription Patient d'exception Assurance privée ok
Prix (mars 2021)	454g=42.02\$ 500ml=52.19\$ 1.40\$/jour poudre 6.26\$/jour solution	300g=92.50\$ 4.63\$/jour	4 x 8.4g = 54.08\$ 30 x 8.4g = 405.60\$ 30 x 16.8g = 405.60\$ 13.52\$/jour (8.4 g)	3 x 10g = 78.00\$ 30 x 5g = 390.00\$ 30 x 10g = 780.00\$ 13.00\$/jour (5 g)
Cie	Sanofi	Sanofi	Otsuka	AstraZeneca
Études - comparatif			Pierres précieuses ☹ RLY5016-201 : HD (p2) AMBER : HTA réfractaire + Aldactone (p2) AMETHYST-DN (p2) OPAL-HK (p3) PEARL-HF (p2) TOURMALINE (p4) DIAMOND : HF (p3) en cours PEARL-HD en cours (juin 2021)	ZS-002 (p2) ZS-003 (p3) ZS-004 Harmonize (p3) ZS-005 (p3) Energize Dialze Priorize-HF (fin 2020)

Chélateur K ⁺	Kayaxalate [®] SPS polystyrène sulfonate sodique	Resonium [®] SPC polystyrène sulfonate calcique	Vellassa [®] CSP calcium de sorbitex de patiromer	Lokelma [®] ZS zirconium sodique
Indication(s)	- traitement de l'hyperK	- patient atteint d'hyperK associée à de l'anurie ou à une oligurie grave tous les stades de l'hyperK due à l'insuffisance rénale aiguë et chronique - peut également être utile chez le patient qui a besoin de dialyse	- traitement de l'hyperK chez les adultes atteints de néphropathie chronique DFGe ≥ 15 mL/min/1,73m ²	- traitement de l'hyperK chez les patients adultes
En aigu ?	oui, mais ...	oui, mais ...	Pas indiqué	Oui, sauf si hyperK mettant la vie en danger
Pouvoir liant	1 mmol k ⁺ /g poudre 1 mmol k ⁺ /4 ml solution Gros intestin et colon	1.6 mmol k ⁺ /g poudre Tout au long du tractus, mais surtout colon	8.5-8.8 mmol k ⁺ /g poudre Tout au long du tractus, mais surtout colon	3 mmol k ⁺ /g poudre « filtre » Toute la lumière du tube digestif
Délai d'action	1-2 heures et +	1-2 heures et +	4 à 7 heures	1 heure
Interactions	Lithium, thyroxine	Lithium, thyroxine	Cipro, Synthroid, MTF, thiamine, quinidine	atorvastatine, dabigatran, antifongiques azolés, inhibiteurs protéase, inhibiteurs tyrosine kinase
Prise (espacement)	3 heures avant/après autres Rx *gastroparésie 6 heures	3 heures avant/après autres Rx *gastroparésie 6 heures	3 heures avant/après autres Rx	2 heures avant/après autres Rx
Charge Na	100 mg/g 1500 mg/15 g	< 1 mg/g Ca : 1.6-2.4 mmol/g	0 Ca : 1.6 g/8.4 g 0.19 g/g = 4.74 mmol/g dose 25.2 g = excrétion urinaire 58 mg	80 mg/g 400 mg/5 g
Effets II	Œdème GI, Dir abdo Nécrose intestinale (sorbitol) Surveiller aussi Mg et Ca	GI : No, V6, C > D Surveiller aussi Mg et Ca	GI : C, D, dir abdo, flatulences Surveiller aussi Mg et Ca	Œdème GI : C, No

Références

- 1) American Diabetes Association. Standards of Medical Care In Diabetes 2020. *Diabetes Care* vol 43 suppl 1 Janvier 2020 p S135-S141
- 2) https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
- 3) The Stages in Diabetic Renal Disease : With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 1983 Jun ; 32(Supplement 2): 64-78
- 4) Kramer et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2003 ; 289 :3273-3277.
- 5) KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* Volume 98 Issue 4 Pages S1-S115 (October 2020)
[https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30718-3/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30718-3/fulltext)
- 6) Mild to moderate chronic kidney disease and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management* 2019 :15 365-372
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709811/pdf/vhrm-15-365.pdf>
- 7) De Chikera SN Albuminuria, Reduced Kidney Function, and the Risk of ST - and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2018 ;7(20):1–10. doi:10.1161/JAHA.118.009995
- 8) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020 ;383 :1436-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
- 9) Ujjala Kumar et al. Cardiorenal syndrome-Pathophysiology. *Cardiol Clin.* 2019 August; 37(3): 251–265. DOI:10.1016/j.ccl.2019.04.001.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6658134/pdf/nihms-1530045.pdf>
- 10) Voulagari C et al. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus : a 1-year prospective study *Metabolism.* 2011 Oct ;60(10):1456-64. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.02.014.Epub 2011 Apr 12.
- 11) Miller ME et al. The effects of baseline characteristics, glycemia, treatment approach and glycated hæmoglobin concentration on the risk of severe hypoglycemia ; post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010 ;340 ;b 5444

- 12) Quand la créatinine double. Vidéo par Dr Claude Garceau. <https://vimeo.com/31713138>
- 13) Cherney DZ, Udell JA. *Circulation*. 2016;134:1915-1917
- 14) ref <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2025845>
- 15) Perkovic V et al. *New England Journal of Medicine* 2019 ; 380 : 2295-2306
- 16) Bakris GL. *JAMA* 2015 ; 314 ;884-894
- 17) Bakris et al. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2025845>
- 18) Aldosterone Deficiency and Resistance. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279079/>
- 19) Pharmacologic Treatment of Chronic Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629599/pdf/ebp-17-1.pdf>
- 20) Effect of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes across Different Levels of Albuminuria : Data from the CANVAS Program *JASN* 30 : ccc–ccc, 2019. DOI : <https://doi.org/10.1681/ASN.2019010064>
- 21) <https://petitevite.podbean.com/e/hyperkaliemie-lapproche-nutritionelle-moderne/>

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de la néphropathie diabétique l'hyperkaliémie est souvent un facteur limitant d'un traitement efficace avec un IEAC ou un ARA . Roxanne Papineau nutritioniste dans la clinique Prevenir d'insuffisance rénale de l'IUCPQ nous discute avec le Dr Claude Garxceau de l'IUCPQ les nouveaux conseils en nutrition pour éviter l'hyperkaliémie . Nous sommes bien loin de la restriction en bananes et en jus de fruit

- 22) <https://petitevite.podbean.com/e/le-traitement-de-lhyperkaliemie-avec-les-chelateurs-du-potassium/>

Dans cet extrait le Dr Claude Garceau de l'IUCPQ discute avec son invitée de l'utilité des chélateurs du potassium dans le suivi des patients avec insuffisance rénale et ou utilisation d'un IEAC ou BRA .