

LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

L. WEEKERS (1), J-M. KRZESINSKI (2)

RÉSUMÉ : La néphropathie diabétique (ND) est une pathologie dont l'incidence augmente régulièrement dans les pays industrialisés. L'augmentation est plus importante chez les patients diabétiques de type 2 que chez les patients diabétiques de type 1 et l'insuffisance rénale dans cette population est plus souvent multifactorielle. Dans cet article, nous décrivons les développements récents en terme de compréhension de la physiopathologie, des données épidémiologiques et des effets des différents traitements de la néphropathie diabétique.

MOTS-CLÉS : *Epidémiologie - Insuffisance rénale - Néphropathie diabétique - Glucotoxicité - Hypertension artérielle*

INTRODUCTION

Parmi les complications microvasculaires du diabète, la néphropathie est sans doute celle qui engendre le pronostic le plus défavorable puisqu'en plus d'exposer à un risque d'insuffisance rénale terminale, elle s'associe à une hausse importante de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. De plus, l'incidence de cette pathologie est en constante augmentation dans nos pays industrialisés de sorte qu'elle représente un réel problème de santé publique. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette affection et l'identification précoce des sujets à risque, assorties d'actions de terrain, devraient permettre d'en optimiser la prévention et d'endiguer ce que certains ont déjà intitulé une véritable "épidémie" (1).

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la néphropathie diabétique (ND) peut schématiquement être subdivisée en deux grands axes portant respectivement sur les rôles de la glucotoxicité et du stress oxydatif et sur les modifications de l'hémodynamique intra-rénale (figure 1).

RÔLE DE L'HYPERGLYCÉMIE ET DU STRESS OXYDATIF

Le concept de glucotoxicité recouvre plusieurs mécanismes : 1) la glycation non-enzymatique des protéines conduisant aux produits de glycation avancée (AGE); les protéines ainsi modifiées voient leurs propriétés altérées (perte d'élasticité et résistance à la dégradation pour les protéines de structures, diminution de l'activité pour les enzymes,...); 2) l'alimentation de la voie des polyols par l'excès de glucose avec for-

DIABETIC NEPHROPATHY

SUMMARY : Diabetic nephropathy is a constantly increasing pathology in western countries. The trend is more pronounced in type 2 diabetic patients than in type 1 diabetic patients. Among individuals with type 2 diabetes, kidney disease is often multifactorial. This paper reviews recent developments in the pathophysiology, epidemiology and treatment of diabetic nephropathy.

KEYWORDS : *Diabetic nephropathy - Epidemiology - Glucotoxicity - Hypertension - Renal failure*

mation de sorbitol, puis de fructose qui exercent un effet de stress osmotique; 3) la glycolyse incomplète qui fournit des substrats à la voie des hexosamines dont les produits finaux stimulent, entre autres, la production du TGF- β via la protéine-kinase C (PKC); 4) l'auto-oxydation du glucose en céto-aldéhydes avec production de radicaux libres qui, conjointement, endommagent les protéines (2).

Le plus grand progrès de ces dernières années dans la compréhension des mécanismes moléculaires qui conduisent à la microangiopathie diabétique est certainement la reconnaissance du rôle central du stress oxydatif. Celui-ci résulte d'un déséquilibre entre production et dégradation des radicaux libres oxygénés (3). Les liens avec la glucotoxicité sont étroits : les produits de glyca-

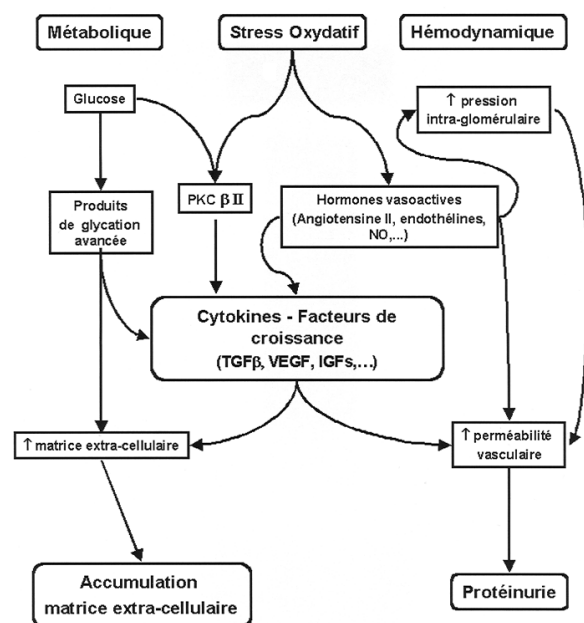


Figure 1 : Physiopathologie de la néphropathie diabétique : IGF : Insulin-like growth factor ou somatomédine-C ; NO : monoxyde d'azote ; PKC β II : Protéine kinase beta II ; TGF β : Transforming growth factor beta ; VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

(1) Résident Spécialiste (2) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Néphrologie, CHU Sart-Tilman, Liège.

tion avancée se lie à des récepteurs spécifiques (RAGE) qui stimulent la production de radicaux libres, l'auto-oxydation du glucose a déjà été évoquée ci-dessus. Mais le site de production principal de radicaux libres semble être la mitochondrie lorsqu'elle est soumise à une surcharge en donneurs d'électrons provenant d'un "cycle de Krebs dopé par l'hyperglycémie" (4).

HÉMODYNAMIQUE INTRA-RÉNALE

Les modifications de l'hémodynamique intrarénale, tout particulièrement l'augmentation de la pression intraglomérulaire, jouent également un rôle important dans la physiopathologie de la ND. L'hypertension intraglomérulaire est présente aux différents stades d'évolution de la ND. Au stade initial, l'hyperglycémie conduit à une vasodilatation préférentielle de l'artériole afférente (en partie par un mécanisme NO dépendant) qui, cliniquement, se traduit par une hyperfiltration glomérulaire. Plus tard dans l'évolution de la ND, une fois le stade de la protéinurie atteint, s'installent des mécanismes auto-entretenus de dégradation de la fonction rénale, avec une réduction progressive de la masse néphronique à nouveau responsable d'une hypertension glomérulaire dans les néphrons résiduels. L'axe rénine-angiotensine joue un rôle central dans le contrôle de la pression intraglomérulaire par l'effet vasoconstricteur préférentiel qu'exerce l'angiotensine II sur le tonus de l'artériole efférente.

FACTEURS GÉNÉTIQUES

Un faisceau d'arguments plaide pour un rôle de facteurs génétiques dans le développement d'une ND. En effet, si l'incidence cumulée de la rétinopathie diabétique augmente de façon proportionnelle au degré et à la durée d'exposition à l'hyperglycémie pour atteindre quasi 100 % après 20 à 30 ans de diabète, seuls 20 à 30 % de ces mêmes patients développeront une ND. Ceci indique que l'hyperglycémie est une condition nécessaire et suffisante à l'éclosion d'une rétinopathie, mais que d'autres facteurs sont nécessaires à l'apparition d'une ND. Des études de concordance entre paires de germains diabétiques montrent que le risque relatif de développer une ND est de 2,5 à 5 fois plus élevé lorsque le probant est atteint de cette complication que lorsqu'il est vierge de toute atteinte rénale. Une analyse mathématique du mode de transmission intrafamilial de la ND a abouti à la conclusion que le modèle le plus vraisemblable pour expliquer cette prédisposition familiale consiste en la transmission d'un trait monogénique capable de moduler l'effet de l'hyperglycémie. Depuis la

publication de cette hypothèse, des dizaines de gènes candidats ont été testés avec des résultats souvent contradictoires. Force est maintenant de constater que l'espoir d'identifier un polymorphisme génétique unique qui permettrait de prédire le risque de ND est vain. La conception actuelle serait plutôt qu'une constellation d'effets de différents variants génétiques conditionne cette prédisposition familiale. Parmi ceux-ci citons le polymorphisme Insertion/Délétion (I/D) de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui s'est avéré être un facteur de risque génétique confirmé, mais dont la contribution au «risque absolu» de ND reste faible (5).

PARTICULARITÉS DU DIABÈTE DE TYPE 2

Si l'hyperglycémie est le facteur de risque principal des complications vasculaires associées au diabète de type 1, dans le cas du diabète de type 2, par contre, la situation est plus complexe. Ainsi, s'intriquent, à des degrés divers, les effets néfastes de l'hyperglycémie, de l'insulino-résistance, de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie pour ne citer que les principaux. De ce fait, la présentation clinique est plus complexe et peut, par exemple, prendre la forme d'une néphroangiosclérose hypertensive ou d'une néphropathie ischémique. De plus, il s'agit de patients plus âgés qui sont donc déjà exposés à une sénescence rénale naturelle, à laquelle s'ajoutent malheureusement souvent des effets iatrogènes délétères (comme, par exemple, l'administration de produits de contraste à la faveur d'un geste d'angioplastie coronarienne). Enfin, les sujets diabétiques de type 2 (particulièrement de sexe féminin) sont exposés à un risque accru d'infections urinaires qui, dans certains cas, peuvent conduire à un tableau de pyélonéphrite chronique.

EPIDÉMIOLOGIE

NÉPHROPATHIE AVÉRÉE

Face à un patient diabétique peu compliant (pour tenter d'améliorer sa motivation) ou tout simplement dans un but d'information, il n'est pas rare que le clinicien soit amené à mentionner le risque de développer une ND. Invariablement, le patient souhaitera que ce risque soit chiffré. La réponse à cette question légitime et apparemment simple ne trouve pourtant pas de réponse aisée. Les données épidémiologiques sur la ND sont, en effet, pour la plupart issues de cohortes de patients suivis dans des centres de référence secondaires ou tertiaires. Ces études sont donc nécessairement biaisées de par leur mode de recrutement, particu-

lièrement pour ce qui est du diabète de type 2. De plus, elles sont soit transversales (et donc sujettes à un biais de survie), soit prospectives, mais de courte durée (5 à 10 ans) comparativement au temps nécessaire pour développer une ND (15 à 20 ans) ou une insuffisance rénale terminale (IRT) (20 à 30 ans). Il est donc difficile d'en extrapoler une estimation du «risque absolu» de ND. Ces études n'en apportent pas moins des enseignements intéressants sur les facteurs de risque d'initiation et de progression de cette complication. C'est ainsi que toutes s'accordent sur l'effet délétère de l'hyperglycémie (reflété par le rôle prédictif des valeurs élevées d'HbA_{1c}), de la pression artérielle et du degré d'albuminurie en début d'observation (6-8). D'autres facteurs de risque moins classiques ont également été mis en évidence tels que la perte du rythme nyctéméral de la pression artérielle (9), le tabagisme, différents paramètres lipidiques (valeurs accrues de cholestérol et de triglycérides ou taux de cholestérol HDL bas) (10), la présence d'une obésité ou dyslipidémie chez les apparentés du premier degré (11), le statut socio-économique (12) ou l'appartenance à une minorité ethnique, ...

En gardant à l'esprit les restrictions rappelées ci-dessus, on peut estimer que la prévalence de la ND (définie comme une protéinurie persistante et/ou une albuminurie > 300 mg/l) dans le diabète de type 1 est d'approximativement 20 à 30% dans des séries historiques publiées pour la plupart il y a une quinzaine d'années. La prévalence de la ND chez des patients diabétiques de type 2 issus de la population générale est étonnement variable allant de 2 à 46 %. Les études de cohortes de patients diabétiques de type 2 suivis de façon prospective établissent une incidence cumulée de ND de l'ordre de 6 à 12 % à dix ans et de 25 à 41 % vingt ans après le diagnostic du diabète. Ces chiffres se rapprochent de la prévalence de ND observée au cours de l'enquête IPQED (Initiative pour la Promotion de la Qualité et Epidémiologie du Diabète sucré) dans un échantillon de la population diabétique de type 2 belge traitée par insuline avec au moins 20 ans d'évolution du diabète où elle atteignait 33,4% (dont 27 % de ND avérée et 6,4 % d'IRT). Dans cette même enquête, la prévalence de la ND avérée (cette fois rapportée à l'ensemble de la population diabétique correspondante) était nettement plus élevée pour le diabète de type 2 que pour le diabète de type 1 avec des valeurs respectivement de 25,3 et 10,9 % (13).

INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE

Etant donné son coût élevé aussi bien sur le plan humain et qu'en terme de budget de la santé, l'IRT liée au diabète fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques. Le critère de qualification le plus souvent retenu est une IRT requérant une épuration extra-rénale (EER). Les décès liés à une urémie sans qu'une EER ne soit entreprise sont plus rarement pris en compte, ce qui introduit un biais fréquent. L'autre problème posé par ce type d'étude est celui de la population de référence qui doit figurer au dénominateur pour le calcul de l'incidence ou de la prévalence. L'idéal est de rapporter les cas d'IRT à la population diabétique correspondante. L'importance réelle de cette population étant le plus souvent inconnue, c'est la population totale de la zone de recrutement (pays, région,...) qui est généralement utilisée. Une étude de grande ampleur menée dans la province de l'Ontario au Canada fait exception à ce dernier point. L'incidence annuelle et la prévalence de l'IRT requérant une EER rapportée à la population diabétique en l'an 2000 y étaient respectivement de 156 et 564 pour 100.000 diabétiques. Si la population totale de l'Ontario (~ 8.400.000 habitants) est utilisée au dénominateur, l'incidence annuelle est alors de 98 par million d'habitants (pmh) et la prévalence de 355 pmh (14). Aux Etats-Unis, le diabète est la première cause d'admission en EER depuis plusieurs années déjà et représente à lui seul 44% des cas incidents selon les dernières données de l'United States Renal Data System (USRDS). Chez nous, les données du registre du Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique (GNFB) faisaient état, à la même période, d'une incidence annuelle de 37 pmh pour le diabète tout type confondu (32,4 pmh pour le diabète de type 2 et 4,67 pmh pour le diabète de type 1), ce qui correspondait à 22 % des nouveaux patients admis en dialyse. La prévalence exacte du diabète dans notre pays n'est pas connue. Il est donc impossible d'établir avec certitude si l'incidence quasiment trois fois moindre d'IRT causées par le diabète que nous observons en Belgique par rapport à celle de l'Ontario (37 vs 98 pmh) résulte d'une différence de risque d'IRT liée au diabète ou de prévalence du diabète lui-même. Il est néanmoins probable que ce soit la prévalence du diabète qui joue le rôle le plus important puisqu'elle était de 6,3 % en Ontario alors qu'elle est estimée à 3-4% en Belgique.

EVOLUTION TEMPORELLE DES INDICATEURS

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'incidence de l'IRT secondaire au diabète est en pleine

explosion dans le monde. Par exemple, dans l'étude canadienne rapportée ci-dessus, le nombre de nouveaux patients diabétiques admis en EER augmentait de 13% par an entre 1995 et 2000 (14). Cet accroissement est également présent en Belgique comme illustré dans la figure 2. C'est, en fait, la population diabétique de type 2 qui paye un lourd tribut à l'IRT, alors que le nombre de cas secondaires à un diabète de type 1 semble stable dans le temps. Plusieurs explications ont été avancées pour expliquer ce fait. L'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 y participe bien évidemment. Un phénomène démographique lié au vieillissement de la population est certainement en cause, comme en témoigne d'ailleurs l'augmentation de l'âge moyen des patients admis en EER, en Belgique comme ailleurs (15). Cette tendance au vieillissement des patients diabétiques nouvellement admis en dialyse pourrait également s'expliquer par une meilleure prise en charge du risque cardio-vasculaire, et donc de la survie, au prix d'interventions parfois délétères pour la fonction rénale. Une modification des attitudes médicales qui consisterait à reculer l'âge limite au-delà duquel les interventions thérapeutiques lourdes sont considérées comme déraisonnables doit également être invoquée (au passage, on ne peut s'empêcher de penser que la situation serait peut-être différente si, plutôt que d'utiliser la survie comme critère principal d'évaluation, plus d'études s'intéressaient au nombre d'années de qualité ajoutées, mais ceci est un autre débat).

Si, dans le diabète de type 2, des facteurs démographiques non aisément modifiables sont en cause dans la tendance épidémique observée, il pourrait paraître paradoxal que quasi 20 ans après la publication des premiers essais randomisés attestant de l'importance du contrôle glycémique (16) et de l'abaissement de la pression artérielle par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (17) et 12 ans après leur confirmation par des études de référence, nous n'observons pas de diminution substantielle du nombre de patients diabétiques de type 1 admis en dialyse. En fait, certains arguments permettent de penser que cette tendance existe. C'est ainsi que le risque d'évolution vers une ND avérée en cas de microalbuminurie était estimé entre 60 et 85 % dans les séries historiques publiées début des années 80, alors que ce risque n'était plus que de 19 % dans une cohorte de quasi 400 patients microalbuminuriques suivis entre 1991 et 1999. Dans cette même étude, la probabilité de régression de la microalbuminurie était de 59% et dépendait surtout d'une combi-

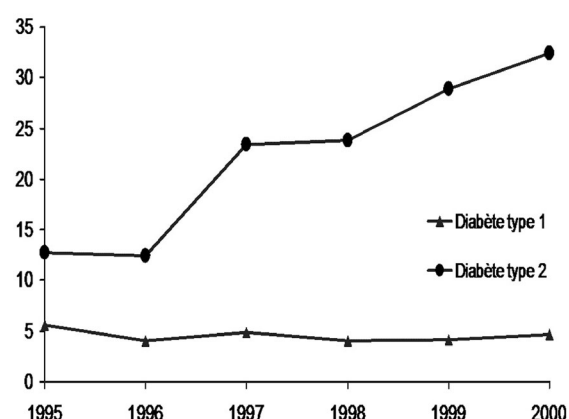


Figure 2 : Evolution de l'incidence annuelle (par million d'habitants) de l'insuffisance rénale terminale liée au diabète et nécessitant une prise en charge en dialyse en Belgique francophone. Données issues du rapport 2001 du registre du GNFB (Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique).

naison d'éléments favorables tels qu'une pression artérielle et une HbA_{1c} plus basses et un meilleur bilan lipidique (18). Une analyse des données de l'USRDS présentée au dernier congrès de la société américaine de néphrologie faisait état d'une diminution linéaire de l'incidence des cas d'IRT secondaires à un diabète dans la tranche d'âge 20-29 ans qui passait de 12,5 pmh en 1993 à 7,3 pmh en 2002. Une réduction était également observée dans la population de 30-39 ans, mais moins marquée et plus tardive (de 36 pmh à 32,3 pmh entre 1999 et 2002). A noter que ces diminutions n'étaient présentes que dans la population de race blanche, alors que l'incidence dans la population de race noire continuait à croître dans le même temps (19). La comparaison des incidences entre les populations de l'USRDS et du registre du GNFB (4,5 à 5 pmh) laisse supposer que le risque d'IRT dans la population diabétique de type 1 belge est plus faible que celui observé aux Etats-Unis. Peut-être est-ce la raison pour laquelle il est plus difficile de mettre en évidence une diminution d'un risque déjà «relativement faible».

PRISE EN CHARGE CLINIQUE

Plusieurs articles parus dans cette même revue ont fait le point sur les aspects diagnostiques (20), préventif (21) et thérapeutique (22) de la ND. Nous nous contenterons donc d'en rappeler les grandes lignes et nous renvoyons le lecteur à ces articles pour une revue plus détaillée.

PARAMÈTRES CLINIQUES NÉCESSAIRES AU SUIVI

Une bonne connaissance de l'histoire du diabète (durée d'évolution, qualité de l'équilibre

glycémique, présence d'autres complications microangiopathiques telle que la rétinopathie) est indispensable à l'interprétation correcte des données biologiques. L'existence d'une hypertension artérielle, sa gravité, son ancienneté et son traitement sont également essentiels à rechercher par une anamnèse ciblée.

Le dosage de l'albuminurie par une technique sensible capable de détecter des concentrations urinaires de l'ordre du mg/l est la clé de voûte du diagnostic de l'atteinte rénale liée au diabète. Dans la pratique clinique, il est plus commode de débiter par un dosage sur échantillon urinaire prélevé lors de la visite rapporté à la créatininurie (ce qui permet de corriger pour le facteur de dilution urinaire). La gradation de l'albuminurie en trois stades repose sur au moins deux valeurs concordantes et nécessite donc un test de confirmation, voire un troisième dosage si les deux premiers sont discordants. Pour le ou les tests de confirmation, il est conseillé d'utiliser une récolte d'urine minutée (urines de la nuit ou urines de 24 heures). Les valeurs seuils pour l'interprétation des ces différents tests sont rappelées dans le tableau I. Le dépistage annuel de la microalbuminurie doit être organisé dès le diagnostic dans le diabète de type 2, car il n'est pas rare d'observer une excrétion urinaire d'albumine pathologique dès ce stade. Dans le diabète de type 1, par contre, il est exceptionnel de rencontrer une albuminurie persistante avant 5 ans de diabète et le dépistage systématique peut donc être postposé de quelques années. Même en cas de valeur pathologique confirmée, le dosage régulier de l'albuminurie garde tout son intérêt, car il s'agit d'un paramètre prédictif important de l'évolutivité de la maladie. Aussi, sa diminution doit être considérée comme une cible thérapeutique (23) au même titre que celles de la glycémie ou la pression artérielle.

Le dosage de la créatinine plasmatique est surtout utile en cas de ND avérée et doit s'accompagner d'une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) pour être correctement interprété. Deux formules sont principalement utilisées à cette fin : celle de Cockcroft et Gault qui nécessite de connaître le poids et qui donne de meilleurs résultats lorsque le DFG est > 60 ml/min et celle dite de «MDRD simplifiée» («Modification of Diet in Renal Disease») dont

le résultat est maintenant fourni en même temps que la créatinine par de nombreux laboratoires et qui donne un meilleur reflet de la filtration glomérulaire en cas d'insuffisance rénale.

En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFG respectivement inférieurs à 60 et 30 ml/min), d'autres paramètres doivent compléter le bilan. Il s'agit de l'évaluation de l'ionogramme et, tout particulièrement, de la kaliémie. Un dosage du bicarbonate est important également pour détecter en temps utile la diminution de la réserve alcaline, signant une acidose débilitante. A mesure que le DFG diminue, il faudra également s'intéresser aux paramètres du métabolisme phospho-calcique fréquemment perturbés dans l'insuffisance rénale (recherche de l'hypocalcémie, de l'hyperphosphorémie et de l'hyperparathyroïdie; évaluation des réserves en vitamine D «native»). Enfin, l'hémoglobine devra également être suivie puisque l'anémie qui caractérise l'insuffisance rénale chronique apparaît de façon plus précoce chez le patient diabétique que dans d'autres pathologies rénales.

PRÉVENTION PRIMAIRE

Nous entendons par prévention primaire l'ensemble de mesures destinées à prévenir l'apparition d'une protéinurie persistante. Le rôle essentiel du bon équilibre glycémique dans la prévention primaire de la ND est bien établi, aussi bien dans le diabète de type 1 que dans le diabète de type 2. Les recommandations des sociétés scientifiques font état d'un objectif d'HbA_{1c} < 7 %, voire < 6,5 %.

Le contrôle de la pression artérielle est essentiel dans les deux types de diabète (24). L'objectif thérapeutique est de maintenir la pression artérielle en dessous de 130/85 mm Hg, ce qui s'avèrera d'autant plus facile que le traitement aura été débuté précocement dans l'évolution (même si se pose alors parfois le problème de l'observance thérapeutique au long cours). Une inhibition de l'axe rénine-angiotensine est essentielle dès le stade de la microalbuminurie persistante. Les IEC ont bien démontré leur intérêt dans cette indication en cas de diabète de type 1. Les sartans avaient, jusqu'il y a peu, reçu plus d'attention que les IEC dans la prévention de la néphropathie associée au diabète de type 2, mais deux études

TABLEAU I : VALEURS SEUILS D'ALBUMINURIE UTILISÉES POUR LA CLASSIFICATION DE L'ATTEINTE RÉNALE ASSOCIÉE AU DIABÈTE EN FONCTION DU TYPE DE RÉCOLTE D'URINE. CRÉAT. : CRÉATININE ; ND : NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Stade	Echantillon	Récolte minutée	Urines de 24 heures
Pas de ND	< 30 mg/g créat.urinaire	< 20 mg/min	< 30 mg/24 heures
ND latente	30 à < 300 mg/g créat.urinaire	20 à < 200 mg/min	30 à < 300 mg/24 heures
ND avérée	>= 300 mg/g créat.urinaire	>= 200 mg/min	>= 300 mg/24 heures

récentes confirment, si besoin en était, l'utilité de ces derniers dans cette indication (25,26).

TRAITEMENT DE LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE AVÉRÉE

Le contrôle de la pression artérielle est ici encore plus important (mais aussi plus difficile à obtenir) qu'en prévention primaire. Les associations médicamenteuses sont la règle pour obtenir un contrôle tensionnel optimal et ici aussi les IEC et les sartans doivent avoir une place dans l'association thérapeutique utilisée. On veillera dans la mesure du possible à utiliser des associations anti-hypertensives synergiques (l'association β -bloquants-IEC ou sartans n'étant, par exemple, pas réputée comme telle) et à inclure un diurétique dans toute association comportant plus de deux molécules différentes. C'est également à ce stade que le suivi de la réduction de l'albuminurie prend tout son sens. Certains auteurs proposent d'ailleurs le recours à une association IEC-sartan lorsque l'albuminurie n'est pas réduite de façon suffisante par des doses maximales de l'une ou de l'autre de ces classes thérapeutiques utilisées séparément (27). L'efficacité de ce type d'association sur la réduction de l'albuminurie est établie (28), mais sa supériorité par rapport à d'autres associations ne l'est pas encore et son innocuité en terme d'hyperkaliémie lorsque la

DFG est inférieure à 35-40 ml/min n'est pas évidente. Rappelons que c'est également au stade de la ND avérée qu'une approche combinée et exhaustive des facteurs de risques modifiables (excès de poids, sédentarité, hyperglycémie, hypertension artérielle, dyslipidémie, troubles de la coagulation, stress oxydatif) a permis d'améliorer de façon impressionnante le pronostic des patients.

PARTICULARITÉS DE LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT INSUFFISANT RÉNAL

L'insuffisance rénale est qualifiée de légère lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/min et de sévère lorsqu'il passe sous la barre des 30 ml/min. La gestion du patient en insuffisance rénale requiert une prise en charge spécifique dont les buts principaux demeurent, bien entendu, la préservation aussi longue que possible de la fonction rénale et la prévention cardio-vasculaire. Les recommandations de bonne pratique clinique de l'ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis Transplantation Association) (29) en ce qui concerne ces patients sont résumées dans le tableau II.

Plusieurs écueils sont à éviter. Le premier est celui de l'*hyperkaliémie* qui complique fré-

TABLEAU II : RECOMMANDATIONS CLINIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT INSUFFISANT RÉNAL, ADAPTÉ D'APRÈS ROSSERT ET AL (29).
DFG : DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE; EER : ÉPURATION EXTRA-RÉNALE; HDL : HIGH DENSITY LIPOPROTEIN; IEC : INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE; LDL : LOW DENSITY LIPOPROTEIN; PAM : PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE; PTH : PARATHORMONE

1.	Contrôle de la pression artérielle	Si protéinurie \leq 1g/l cible \leq 130/85 mm Hg (PAM \leq 100 mm Hg) Si protéinurie $>$ 1g/l cible \leq 125/75 mm Hg (PAM \leq 92 mm Hg)
2.	Blocage du système rénine angiotensine	Dans tous les cas de néphropathie incipiens ou avérée l'utilisation d'un traitement par IEC ou sartans est indiquée. NB : il est probablement utile d'augmenter la dose jusqu'à obtention d'une protéinurie minimale ; la pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être suivies de façon rapprochée à l'initiation et lors des changements de dose; une augmentation de la créatininémie $<$ 30 % peut être tolérée.
3.	Restriction protéique	Réduire la ration protéique quotidienne à 0,8 g/kg (idéalement 0,6 g/kg si DFG $<$ 25 ml/min) avec l'aide d'une diététicienne spécialisée et suivre le statut nutritionnel régulièrement (en s'aidant éventuellement du dosage de l'albumine); en cas de dénutrition, élargir à nouveau le régime.
4.	Bicarbonate sérique	Maintenir \geq 22 mmol/l
5.	Anémie	Supplément de fer pour maintenir la ferritine $>$ 100 μ g/l et la saturation de transferrine $>$ 20 %. Erythropoïétine pour maintenir l'hémoglobine $>$ 11 g/l (cible habituelle 12-12,5 g/l)
6.	Métabolisme phospho-calcique	Utilisation de chélateurs non-aluminiques du phosphore si $>$ 45 mg/l Utilisation de la vitamine D active si PTH $>$ 2,5 fois la norme et phosphore $<$ 45 mg/l Conseils diététiques Suivre régulièrement la calcémie, la phosphatémie, le produit phospho-calcique et la PTH
7.	Dyslipidémie	Conseils diététiques, augmentation de l'exercice physique et traitement hypolipémiant par statine ou fibrate (hypertriglycéridémie isolée) si : - LDL $>$ 100 mg/dl - HDL $<$ 40 mg/dl - Triglycérides $>$ 180 mg/dl
8.	Veines	Essayer de préserver la veine céphalique en vue de la création d'une fistule artério-veineuse
9.	Infections	Rechercher les hépatites B et C. Vacciner contre l'hépatite B, Encourager la vaccination anti-pneumococcique et anti- influenza
10.	Information, conseil et éducation à la santé	Soutien psychologique, information socio-économique, éducation en vue de l'arrêt du tabac Préparation à la prise en charge en EER

quemment l'insuffisance rénale, particulièrement en cas de diabète. En effet, le diabète est une cause fréquente d'acidose tubulaire distale hyperkaliémique (acidose tubulaire de type IV). Ce syndrome apparaît soit en cas de déficit en minéralocorticoïdes, soit en cas de pathologies du tube collecteur distal qui devient insensible à leur action. Les deux mécanismes peuvent se rencontrer dans le diabète puisque, d'une part, la polyneuropathie autonome s'associe à une diminution de la sécrétion de rénine en réponse à ses stimuli habituels constituant le syndrome d'hypaldostéronisme à rénine basse; et que, d'autre part, le diabète s'associe fréquemment à une atteinte tubulo-interstitielle suite à une pyélonéphrite chronique, par exemple. Ces phénomènes limitent souvent l'utilisation des inhibiteurs de l'axe rénine-angiotensine qui se heurte à une hyperkaliémie rédhibitoire pour des DFG encore modestement altérés. Des valeurs de potassium jusqu'à 5,5 mmol/l peuvent être tolérées chez un patient stable et correctement surveillé sur le plan biologique. Ce dernier devra, en outre, recevoir des conseils diététiques adaptés (évitement des aliments riches en potassium : fruits, fruits secs,...) et savoir que s'il reste traité par IEC ou sartan, ceux-ci doivent impérativement être stoppés en cas de déshydratation (diarrhée, vomissements, forte fièvre,...). Les associations avec les anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou avec les diurétiques d'épargne potassique seront bien entendu proscrites.

Ceci nous conduit directement au second problème complexe que pose ces patients, à savoir celui des *effets secondaires médicamenteux*. Ceux-ci peuvent être favorisés par deux mécanismes pharmacologiques : les interactions médicamenteuses et les modifications pharmacocinétiques liées à l'insuffisance rénale. La couverture exhaustive de ce problème dépasse le cadre de cet article. Nous nous contenterons donc de rappeler quelques exemples typiques qui illustrent ce problème fréquemment rencontré chez ces patients polymédiqués. L'exemple le plus pertinent en terme de modification pharmacocinétique dans ce contexte est sans doute celui de la metformine. Cette molécule non métabolisée est excrétée essentiellement par voie rénale et son accumulation peut induire une acidose lactique. En pratique, l'utilisation de la metformine est déconseillée lorsque la créatinine dépasse 15,2 mg/l chez l'homme et 12,4 mg/l chez la femme. Un autre exemple est celui des rhabdomyolyses induites par les traitements hypolipémiants. Celles-ci sont rares, mais augmentent avec l'âge des patients, la réduction de la fonction rénale, la dose de traitement utilisée.

Elle sont également plus fréquentes chez les patients diabétiques et sont favorisées par des interactions médicamenteuses au niveau du cytochrome P450 (compétition de plusieurs molécules pour une même voie de métabolisation). Ces considérations doivent toujours être gardées à l'esprit lorsqu'on ajoute une nouvelle substance à l'édifice thérapeutique de ces patients.

CONCLUSION

La néphropathie diabétique (ND) est une pathologie en pleine croissance, aux lourdes conséquences aussi bien humaines que socio-économiques. Juguler cette «épidémie» représente un défi de santé publique aux multiples facettes. Les mécanismes physiopathologiques fins qui sous-tendent cette affection ne sont pas encore entièrement élucidés et devront continuer à faire l'objet d'une recherche pointue employant l'ensemble des techniques modernes de la protéomique et de la génomique. Les nouveaux traitements spécifiques qui découlent de ces recherches, comme par exemple les inhibiteurs de la protéine kinase C- β , devront encore être étudiés à grande échelle. Les données épidémiologiques pertinentes sont éparpillées et doivent absolument être colligées de façon structurée. Un diagnostic rapide du diabète de type 2 en vue d'un dépistage précoce de la microalbuminurie est une mission souvent attribuée à la première ligne de soin, mais de nombreux patients ne consultent pas spontanément à ce stade. La prise en charge du patient atteint de ND nécessite une collaboration étroite et un échange de données entre les différents professionnels de la santé qui doivent nécessairement s'inscrire dans la durée puisqu'il s'agit d'une affection qui se développe sur plusieurs décennies. Le climat corporatiste qui règne actuellement dans le domaine médical est malheureusement peu propice à l'accomplissement de cet objectif. Enfin, le plus grand défi de tous revient certainement au pouvoir politique qui, idéalement, se doit d'organiser les rouages de cette mécanique complexe avec comme finalité la diminution de cette pathologie dévastatrice au moindre coût.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lippert J, Ritz E, Schwarzbeck A, et al.— The rising tide of endstage renal failure from diabetic nephropathy type II : an epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, **10**, 462-467.
2. Reach G, Altman J-J, Slama G, et al.— Causes and mechanisms of diabetic microangiopathy and neuropathy.

- thy. The "glucose hypothesis" and its consequences. In : *Vascular complications of diabetes* (Eds Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P), Pradel, Paris, 1994, 53-62.
3. Brownlee M.— Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001, **414**, 813-820.
 4. Defraigne J.O.— Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète ? *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 472-478.
 5. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al.— Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia*, 1998, **41**, 47-53.
 6. Esmatjes E, De Alvaro F.— Incidence of diabetic nephropathy in Type 1 diabetic patients in Spain: 'Estudio Diamante'. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, **57**, 35-43.
 7. Rossing P, Hougaard P, Parving HH.— Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 859-864.
 8. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, et al.— Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycaemic threshold. *Kidney Int*, 2001, **60**, 219-227.
 9. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al.— Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 797-805.
 10. Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekherras A, et al.— Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*, 2004, **30**, 43-51.
 11. Hadjadj S, Pean F, Gallois Y, et al.— Different patterns of insulin resistance in relatives of type 1 diabetic patients with retinopathy or nephropathy: the Genesis France-Belgium Study. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 2661-2668.
 12. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH.— The relationship between socioeconomic status and diabetes control and complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care*, 1996, **19**, 423-430.
 13. Debacker N, Nobels F, Van Crombrugge P, et al.— *Initiative pour la Promotion de la Qualité et Epidemiologie du Diabète sucré (IPQED)*: Rapport des résultats de l'enquête 2002. Institut Scientifique de santé publique, Bruxelles, 2004.
 14. Lok CE, Oliver MJ, Rothwell DM, et al.— The growing volume of diabetes-related dialysis: a population based study. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**, 3098-3103.
 15. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, et al.— Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, 1824-1833.
 16. Steno study group.— Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. *Lancet*, 1982, **1**, 121-124.
 17. Hommel E, Parving HH, Mathiesen E, et al.— Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, **293**, 467-470.
 18. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al.— Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 2285-2293.
 19. Collins AJ, Frazier ET, Chen S-C, et al.— Trends in Incidence Rates for ESRD Secondary to Diabetes Mellitus (DM): The Potential Impact of Clinical Interventions to Slow CKD Progression (Abstract). *J Am Soc Nephrol*, 1995, (**Suppl**), SA-P040.
 20. Weekers L, Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Comment j'explore ... la néphropathie diabétique. Première partie: micro- et macro-albuminurie. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 494-498.
 21. Weekers L, Scheen AJ, Rorive G.— Prévention de la néphropathie diabétique: de la microalbuminurie à l'insuffisance rénale. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 297-306.
 22. Weekers L, Krzesinski JM.— Rôle néphroprotecteur des antagonistes de l'angiotensine II dans le diabète de type 2 : résultats des études IDNT et RENAAL. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 723-726.
 23. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al.— Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2005, **45**, 281-287.
 24. Krzesinski JM, Weekers L.— Hypertension et diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 572-577.
 25. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al.— Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1952-1961.
 26. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al.— Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1941-1951.
 27. Wolf G, Ritz E.— Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease : pathophysiology and indications. *Kidney Int*, 2005, **67**, 799-812.
 28. Philips JC, Weekers L, Scheen AJ.— L'étude CALM évalue l'effet d'un traitement combiné d'un inhibiteur de l'angiotensine de conversion et d'un antagoniste de du récepteur de l'angiotensine II dans la néphropathie diabétique. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 126-128.
 29. Rossert JA, Wauters JP.— Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17** (Suppl 1), 19-28.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. L. Weekers, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège.
Email : L.Weekers@chu.ulg.ac.be