

PRÉVENTION DE LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE : DE LA MICROALBUMINURIE À L'INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE

L. WEEKERS (1), A.J. SCHEEN (2), G. RORIVE (3)

RÉSUMÉ : La néphropathie diabétique représente une des principales causes d'insuffisance rénale terminale dans les pays industrialisés. Cette pathologie se développe sur plusieurs dizaines d'années et les stades précoces peuvent être détectés et donner lieu à une prévention ciblée. Dans cet article, nous revoyons les différentes mesures de prévention primaire et secondaire qui ont apporté la preuve de leur efficacité. Ces dernières sont essentiellement basées sur un contrôle optimal des facteurs de risques que sont l'hyperglycémie ou l'hypertension artérielle et probablement sur une inhibition spécifique de l'axe rénine-angiotensine. Nous décrivons brièvement les grands essais cliniques qui ont conduit à ces conclusions et discutons de façon critique leurs résultats.

La préservation de la fonction rénale dans le diabète sucré est un problème de santé publique important. En effet, le diabète est devenu la première cause d'insuffisance rénale terminale dans nos pays industrialisés et l'incidence de cette pathologie est en constante augmentation. Les mécanismes qui expliquent cet accroissement sont sans doute multiples : vieillissement de la population, augmentation de la prévalence du diabète lui-même, amélioration de la survie des patients diabétiques grâce à des interventions thérapeutiques parfois délétères pour la fonction rénale, ... Il existe cependant des mesures préventives démontrées efficaces dont la mise en oeuvre systématique et volontariste permettra, peut-être, d'enrayer cette véritable "épidémie".

RAPPEL

Nous commencerons par brièvement définir la néphropathie diabétique (ND) et par rappeler son histoire naturelle; pour une description plus détaillée, nous renvoyons le lecteur à un article précédemment publié dans cette revue (1).

Bien que la première description histologique de la ND par Kimmelstiel et Wilson (2) ait concerné des patients diabétiques de type 2, c'est dans le diabète de type 1 que l'histoire naturelle de cette pathologie est le mieux décrite. La ND est caractérisée sur le plan histologique par un épaissement de la membrane basale

PREVENTION OF DIABETIC NEPHROPATHY :

FROM MICROALBUMINURIA TO END-STAGE RENAL INSUFFICIENCY

SUMMARY : Diabetic nephropathy is one of the leading causes of end-stage renal failure in western countries. This disease develops over several years. Early stages, if they are detected in time, can lead to preventive treatment at a moment when the disease is still reversible. This paper reviews the main primary and secondary preventive measures that have been proven efficacious. Those are essentially the optimal treatment of hyperglycaemia and hypertension, and probably the use of agents that specifically block the renin-angiotensin axis. We briefly discuss the results of the main studies that have led to those conclusions.

KEYWORDS : *Diabetic nephropathy - Review - Drug treatment - Chronic renal failure*

glomérulaire et par une expansion mésangiale, essentiellement liée à un dépôt de matrice extracellulaire (collagène de type IV, fibronectine,...), qui réalisent, au stade ultime, l'aspect classique de corps hyalins. Sur le plan clinique, on retrouve essentiellement une protéinurie de type glomérulaire sélective, d'installation lentement progressive, pouvant dans de rares cas prendre la forme d'un syndrome néphrotique. Mogensen et coll. ont proposé une classification clinique de l'atteinte rénale liée au diabète (3) qui est résumée dans la figure 1. Le stade initial correspond à un état d'hyperfiltration lié à l'hyperglycémie aiguë qui prévaut généralement au moment du diagnostic du diabète. Cet état est réversible et fait place à une phase cliniquement silencieuse. Le stade suivant, ou néphropathie latente, est caractérisé par une microalbuminurie (tableau I) et est observé chez 15 à 30 % des diabétiques de type 1. Il apparaît après 5 à 10 ans d'évolution du diabète. Il demeure lui aussi réversible, mais évoluera (en l'absence d'intervention spécifique) dans 80 % des cas vers la ND avérée. Outre la protéinurie, ce stade se caractérise par l'apparition progressive d'une hypertension artérielle dont l'importance condi-

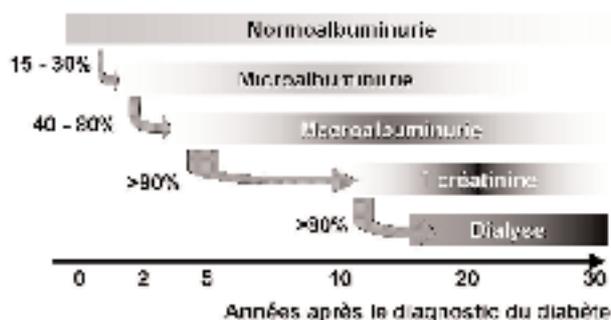


Fig. 1. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique dans le diabète de type 1.

(1) Résident spécialiste, Service de Néphrologie et de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Professeur, Chef de service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège.

(3) Professeur ordinaire, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège.

TABLEAU I. CLASSIFICATION DE L'ATTEINTE RÉNALE EN FONCTION DU NIVEAU D'ALBUMINURIE.

Stade	Echantillon	Récolte nocturne minutée	Urines de 24 heures
Pas de ND	< 30 mg/g créatinine urinaire	< 20 µg/min	< 30 mg/24 heures
ND latente	30 à < 300 mg/g créatinine urinaire	20 à < 200 µg/min	30 à < 300 mg/24 heures
ND avérée	≥ 300 mg/g créatinine urinaire	≥ 200 µg/min	≥ 300 mg/24 heures

tionnera d'ailleurs l'évolutivité de la maladie. C'est également à ce stade que commence le déclin de la filtration glomérulaire qui conduit quasi inexorablement au stade ultime de l'insuffisance rénale terminale sur une période de 10 à 15 ans.

Les mécanismes physiopathologiques en œuvre dans l'atteinte rénale du diabète de type 2 sont plus difficiles à codifier, car plus complexes. L'hypertension artérielle y précède souvent l'atteinte rénale, voire le diabète lui-même. Elle peut, dès lors, conduire à des lésions d'artériolosclérose et glomérulosclérose hypertensive qui s'intriquent à l'atteinte glomérulaire liée à l'hyperglycémie. L'interprétation de la microalbuminurie y est également différente. En effet, si elle peut, tout comme dans le diabète de type 1, être le reflet d'une atteinte glomérulaire préférentielle, elle est généralement considérée comme le signe d'une atteinte endothéliale généralisée et, à ce titre, représente un important marqueur du risque cardio-vasculaire. Enfin, la dyslipidémie fréquemment associée au diabète de type 2, cumulée aux facteurs de risque mentionnés, accélère l'athérosclérose des artères rénales. Ces lésions ajoutent à ce tableau déjà complexe la possibilité d'une néphropathie ischémique. La compréhension des mécanismes en cause chez un patient donné requiert une bonne connaissance de son histoire personnelle et de la durée d'exposition aux différents facteurs de risques. A défaut d'éléments anamnestiques fiables, le clinicien peut toujours tenter de se faire une opinion en évaluant le degré d'atteinte d'autres organes cibles. C'est ainsi que plusieurs auteurs ont proposé de réserver le diagnostic de ND dans le diabète de type 2 aux patients qui présentent à la fois une albuminurie pathologique et une rétinopathie diabétique significative. Tout comme dans le diabète de type 1, une fois le diagnostic de ND posé, l'évolution se fait, de façon quasi inéluctable, vers une insuffisance rénale terminale (ou un décès précoce d'origine cardio-vasculaire).

Nous envisagerons successivement les mesures préconisées en *prévention primaire* (avant le stade de ND avérée) et en *prévention secondaire* (au stade de ND avérée). Dans les deux cas, nous considérerons séparément les situations concernant le patient atteint de diabète de type 1 et celui atteint de diabète de type 2.

PRÉVENTION PRIMAIRE

On entend par prévention primaire les mesures mises en œuvre avant le stade ND avérée, soit chez le patient asymptomatique du point de vue rénal, soit en présence d'une microalbuminurie.

DIABÈTE DE TYPE 1

Contrôle glycémique

La première mesure préventive dans le diabète de type 1 est bien entendu l'obtention d'un bon contrôle glycémique. L'étude DCCT ("Diabetes Control and Complications Trial") a démontré qu'un contrôle intensif de la glycémie permettait de réduire le risque de néphropathie incipiens de 39 % et celui de néphropathie avérée de 54 % (4). Les recommandations de l'"American Diabetes Association" (ADA) récemment mises à jour proposent comme objectifs thérapeutiques l'obtention d'une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) inférieure à 7 % (pour un dosage dont les valeurs de référence sont comprises entre 4 et 6 %), d'une glycémie préprandiale entre 90 et 130 mg/dl et d'une glycémie post-prandiale inférieure à 180 mg/dl (5).

Importance du dépistage de la microalbuminurie

Un bon équilibre du diabète ne dispense pas d'une recherche annuelle de la microalbuminurie pour les patients dont le diabète de type 1 est diagnostiqué depuis au moins 5 ans (la survenue d'une microalbuminurie étant exceptionnelle dans les 5 premières années de la maladie). La modalité la plus simple est d'effectuer le dosage de la microalbuminurie sur un échantillon d'urine prélevé au moment de la visite en rapportant le résultat obtenu à la créatininurie : un rapport > 30 mg/g de créatinine urinaire est considéré comme anormal et doit être vérifié. Plus fiable est le contrôle effectué sur une récolte urinaire nocturne. Il évite, en effet, toute interférence de l'orthostatisme ou de l'activité physique. Si l'excrétion urinaire d'albumine, mesurée dans ces conditions, dépasse 20 µg/minute sur deux prélèvements successifs, un traitement préventif est indiqué. La récolte des urines de 24 h est plus contraignante, avec risque de récolte incomplète et, de ce fait, est de plus en plus abandonnée (tableau I).

Traitement du patient diabétique de type 1 avec microalbuminurie

Plusieurs études randomisées contre placebo ont établi que l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) permettait de réduire à la fois la microalbuminurie et le risque de ND avérée. Dans l'étude EUCLID ("EURO-DIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes"), le groupe traité par lisinopril avait une excrétion urinaire d'albumine en moyenne 38,5 µg/min plus basse que le groupe sous placebo au terme des 2 ans de l'étude (6). Le "Microalbuminuria Captopril Study Group" a, quant à lui, démontré une réduction absolue du risque de ND avérée de l'ordre 14 % endéans les 2 ans (7 % dans le groupe captopril contre 21 % dans le groupe placebo). Cette différence représente une réduction du risque relatif de progression vers un ND avérée de 69,2 % (IC 95 % 31,7 à 86,1 %) (7). Plus intéressant, cette différence persistait après ajustement pour le niveau de pression artérielle, suggérant un effet des IEC indépendant de leur pouvoir hypotenseur. Cette propriété néphroprotectrice des IEC serait liée à une réduction préférentielle de la pression intraglomérulaire et à une diminution de la production intrarénale d'angiotensine II dont on connaît les effets sclérosants. Il est probable que les antagonistes de l'angiotensine (ARA) partagent l'effet néphroprotecteur des IEC par un mécanisme similaire, mais cela reste à démontrer de façon formelle dans le diabète de type 1.

Autres traitements

Un des mécanismes expliquant l'albuminurie dans la ND est une perte des charges négatives au sein de la membrane basale glomérulaire. De cette constatation est née l'idée de restaurer cette charge en administrant des glycosaminoglycans. Les premiers résultats avec une de ces molécules, le sulodexide, sont encourageants (8). Cette nouvelle classe thérapeutique pourrait donc compléter l'arsenal thérapeutique dans les années à venir.

DIABÈTE DE TYPE 2

Contrôle glycémique

L'importance du contrôle glycémique est bien établie, notamment par l'étude UKPDS ("United Kingdom Prospective Diabetes Study") qui portait sur plus de 3.500 patients diabétique de type 2, suivis de façon prospective pendant une médiane de 10 ans. Cette étude a comparé l'effet d'un contrôle glycémique intensif (avec pour objectif l'obtention d'une glycémie à jeun entre 72 et 108 mg/dl) par rapport à un contrôle moins

strict (l'objectif thérapeutique étant ici le maintien d'une glycémie à jeun < 270 mg/dl et l'absence de symptômes liés à l'hyperglycémie). Une réduction du risque relatif d'apparition d'une microalbuminurie de 33 % et celui d'une protéinurie de 34 % fut obtenue dans le groupe intensif par rapport au groupe contrôle et ce, indépendamment du type de traitement utilisé (insuline ou anti-diabétiques oraux) (9). Malgré l'objectif relativement laxiste du groupe conventionnel, l'HbA_{1c} médiane y était de 7,9 % contre 7 % dans le groupe intensif. L'HbA_{1c} moyenne dans la population diabétique de type 2 est généralement au-delà du moins strict de ces deux objectifs, ce qui doit nous inciter à renforcer nos efforts en vue d'obtenir un meilleur contrôle glycémique global. Le but est, ici aussi, d'obtenir une HbA_{1c} inférieure ou égale à 7 % (5).

Contrôle de la pression artérielle

L'intérêt du contrôle tensionnel est parfaitement établi et revêt une importance toute particulière. En effet, contrairement à ce que l'on observe dans le diabète de type 1 où l'hypertension est le plus souvent secondaire à la ND, 40 % de patients diabétiques de type 2 sont déjà hypertendus au moment du diagnostic du diabète (10). L'hypertension artérielle représente donc chez ces patients un facteur de risque rénal qui doit être pris en compte de façon précoce. Ce point a notamment été démontré dans une sous-étude de l'UKPDS comparant un contrôle "intensif" (l'objectif thérapeutique était, dans ce groupe, de maintenir la pression artérielle inférieure à 150/85 mmHg) à un traitement conventionnel (objectif tensionnel inférieur à 180/105 mmHg). Le risque relatif de développer une microalbuminurie était de 0,62 (IC 95 % 0,51-0,99) dans le groupe "intensif" (où la pression artérielle moyenne réellement atteinte était de 144/82 mmHg) par rapport au groupe conventionnel (pression artérielle moyenne de 154/87 mmHg) (11).

Objectif thérapeutique.— L'objectif défini par l'ADA est de maintenir une pression artérielle inférieure ou égale à 130/80 mmHg (5). Chez le patient diabétique, le sixième rapport du "Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure" (JNC VI) propose d'instaurer un traitement pharmacologique dès le stade de la pression artérielle normale haute, c'est-à-dire pour des valeurs de 130-139/85-89 mmHg (12). Cette constante révision à la baisse des objectifs tensionnels dans les recommandations des sociétés savantes est essentiellement dictée par les résultats de grands essais cliniques de prévention car-

dio-vasculaire. L'intérêt d'un abaissement drastique de la pression artérielle dans la prévention des complications microangiopathiques du diabète n'est, quant à lui, pas formellement établi. Ce point est illustré par les résultats suivants : dans l'étude ABCD ("Appropriate Blood pressure Control in Diabetes"), aucun bénéfice significatif à abaisser la pression artérielle diastolique en dessous de 80 mmHg n'a pu être démontré en terme de prévention des atteintes microangiopathiques (néphropathie, rétinopathie et neuropathie) (13). Par contre, cette même étude ABCD, ainsi que l'étude HOT ("Hypertension Optimal Treatment") (14) ont démontré une réduction significative de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans les groupes de contrôle intensif où une pression artérielle diastolique inférieure à 80 mmHg était visée.

Choix de la classe thérapeutique initiale (chez le patient hypertendu normoalbuminurique).— Si l'importance du traitement pharmacologique de l'hypertension chez le patient diabétique de type 2 ne fait pas de doute, le choix de la classe thérapeutique initiale reste imprécis, car les études comparatives directes sont trop peu nombreuses. La sous-étude de l'UKPDS sus-mentionnée (11) est une des rares à avoir comparé deux anti-hypertenseurs, un IEC (le captopril) et un β -bloquant (l'aténolol). Aucune supériorité d'une classe thérapeutique par rapport à l'autre n'a été retrouvée en terme de prévention de la microalbuminurie. L'utilisation du captopril était cependant grevée de moins d'effets secondaires, de sorte qu'on observait une meilleure compliance thérapeutique et un pourcentage plus important de patients conservant leur traitement initial au terme de l'étude dans le groupe sous IEC par rapport au groupe sous β -bloquant. Les anti-calciques de type dihydropyridine ne sont pas considérés comme agents de première ligne chez le patient diabétique de type 2 hypertendu en raison notamment d'une supériorité des IEC dans la prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire observée dans les études FACET ("Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial") (15) et ABCD (16). Il est possible que les futures recommandations réhabilitent les anticalciques au côté des diurétiques thiazidiques, des β -bloquants, des IEC comme anti-hypertenseur de première ligne chez le patient diabétique hypertendu. En effet, dans l'étude ALLHAT ("Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial"), récemment publiée, le traitement par amlodipine s'est montré supérieur au lisinopril ou à la chlortalidone dans la préservation de la fonction rénale évaluée par la clairance de la

créatinine (17). Reste à savoir si ces données restent valables chez les patients diabétiques qui ne représentaient qu'un tiers des patients inclus dans cette étude.

Force est néanmoins de constater que cette discussion quant au choix du premier traitement anti-hypertenseur à instaurer a un caractère quelque peu théorique puisque plus de 60 % des patients auront, de toute façon, besoin d'au moins deux molécules différentes pour contrôler leur pression artérielle dans les 2 ans suivant le début du traitement.

Microalbuminurie et diabète de type 2

Le dépistage de la microalbuminurie repose sur les mêmes modalités pratiques que dans le diabète de type 1, mais doit être entrepris dès le diagnostic. Une anomalie de l'excrétion urinaire de l'albumine est, en effet, déjà rencontrée chez 10 % des patients avec diabète de type 2 inaugural. Comme mentionné précédemment, la signification d'une microalbuminurie chez un diabétique de type 2 n'est pas univoque : il s'agit autant d'un marqueur d'évolution de la néphropathie que d'un marqueur de mortalité cardiovasculaire. Ceci est illustré par une analyse épidémiologique récente des données de l'UKPDS où le risque annuel de progression vers une néphropathie avérée était quasi identique à celui de mortalité (de l'ordre de 3 %/an dans les deux cas) (18). La découverte d'une microalbuminurie doit conduire à un traitement préventif par IEC ou par un antagoniste du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (ARA). Ce sont les ARA qui ont apporté le plus de preuves de leur efficacité dans cette indication, notamment l'irbesartan. La probabilité relative de développer une néphropathie avérée était de 0,61 pour une dose de 150 mg et de 0,30 pour une dose de 300 mg par rapport à un placebo lors d'un suivi de 2 ans (19). Le valsartan s'est, quant à lui, avéré plus efficace que l'amlodipine pour réduire l'albuminurie dans l'étude MARVAL ("MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan") qui portait sur 332 patients diabétiques de type 2 microalbuminuriques suivis pendant 6 mois (20). L'argument le plus convaincant concernant l'efficacité des IEC dans cette indication vient de l'étude HOPE ("Heart Outcomes Prevention Evaluation") où l'ajout d'une dose de 10 mg de ramipril au traitement habituel a permis de réduire de 24 % le risque relatif de néphropathie avérée par rapport à un placebo (21). Les conditions de remboursement des spécialités pharmaceutiques sont telles dans notre pays qu'il reste actuellement impossible d'utiliser un ARA en première intention dans le traite-

ment d'un patient diabétique de type 2 microalbuminurique, même s'il est hypertendu. Cette mesure s'explique par le fait que les ARA sont plus coûteux que les IEC, sans avoir démontré une quelconque supériorité par rapport à ces derniers dans cette indication particulière lors d'études comparatives directes.

Les IEC et les ARA bloquent l'axe rénine-angiotensine à deux niveaux successifs. L'association des deux classes de médicaments n'est pas nécessairement redondante, mais peut conduire à un renforcement de l'inhibition escomptée (22). L'étude CALM ("Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria") a montré que la combinaison de lisinopril 20 mg et de candésartan 16 mg est plus efficace que l'une ou l'autre monothérapie, avec une réduction supplémentaire d'environ 8 mmHg de la pression artérielle systolique, de 5 mmHg de la pression diastolique et de 18 % de la microalbuminurie chez des patients diabétiques de type 2 hypertendus (23). D'autres études sont en cours pour confirmer l'intérêt éventuel de cette double inhibition de l'axe rénine-angiotensine.

Contrôle intensifié multifactoriel

Si les interventions ciblées sur le contrôle glycémique ou tensionnel permettent de réduire la fréquence de la ND avérée, elles n'éliminent pas complètement cette complication puisque, par année de suivi, 4 à 8 % des patients inclus dans les bras "traitement actif" des études sus-mentionnées développent quand même cette complication. De plus, il est bien connu que même les patients inclus dans le groupe placebo d'une étude clinique voient leur pronostic s'améliorer du simple fait d'un suivi médical plus rapproché, ce qu'il est traditionnel d'appeler l'"effet étude". Enfin, il existe d'autres facteurs de risque modifiables de la ND (tels que la dyslipidémie, un état pro-coagulant, etc.) qui peuvent également être pris en compte. Forts de ces arguments, Gaede et coll. ont imaginé d'étudier l'effet d'un contrôle intensif de tous les facteurs de risque de la ND ($HbA_{1c} < 6,5\%$, pression artérielle $< 140/85$ mm Hg, cholestérol total < 190 mg/dl, HDL > 43 mg/dl, triglycérides < 150 mg/dl, prescription d'un antiagrégant plaquettaire à

tous les patients présentant une artériopathie périphérique ou un angor, conseils hygiéno-diététiques renforcés) en comparaison avec un suivi traditionnel basé sur les recommandations en vigueur au moment de débiter l'étude. La réduction du risque relatif de ND dans le groupe intensif par rapport au groupe contrôle était de l'ordre de 60 % (hazard ratio 0,39; IC 95 % 0,17-0,87) et la réduction du risque relatif de morbidité cardio-vasculaire d'un peu plus de 50 % (hazard ratio 0,47; IC 95 % 0,18-0,79) (24). Ce type d'étude a pour inconvénient qu'il est impossible de juger quelle intervention est déterminante dans l'obtention des résultats observés. La preuve est cependant apportée qu'une prise en charge volontariste et attentive de ces patients à haut risque permet d'améliorer leur pronostic bien au-delà d'une prise en charge "traditionnelle".

PRÉVENTION SECONDAIRE

Une fois la protéinurie (excrétion urinaire d'albumine > 200 mg/min) installée, on observe une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG) à des vitesses très variables d'un individu à l'autre, mais qui conduit, quasi inexorablement, à l'insuffisance rénale terminale et à une mortalité cardio-vasculaire précoce. Plusieurs stades d'insuffisance rénale ont été arbitrairement définis en se basant sur une estimation de la DFG (tableau II) (25) et, à chacun d'entre eux, correspondent des mesures thérapeutiques spécifiques. Le but de ces interventions est de réduire la morbidité associée à l'insuffisance rénale terminale en retardant sa survenue, en ciblant les complications spécifiques qui lui sont associées et, enfin, en préparant le patient aux techniques d'épuration extra-rénale ou à la transplantation. Les différentes techniques qui permettent d'estimer le DFG (formule de Cockcroft-Gault, mesure de la clairance de la créatinine, décroissance isotopique, ...) ont fait l'objet d'une mise au point récente dans cette revue (26). Une nouvelle équation, dite MDRD ("Modification of Diet in Renal Disease"), dont la description dépasse le sujet de cet article, donne une meilleure estimation du DFG que les techniques basées sur la mesure de la créatinine sanguine. Une version simplifiée de cette équation pourrait voir son usage généralisé par les laboratoires de biologie clinique dans les années à venir et permettrait alors d'assortir les résultats du dosage de la créatininémie d'une évaluation directe du DFG.

TABLEAU II. CLASSIFICATION DU STADE D'ATTEINTE RÉNALE PROPOSÉE PAR LA "NATIONAL KIDNEY FOUNDATION" (23). DFG: DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (AJUSTÉ POUR LA SURFACE CORPORELLE)

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73m ²)
1	Atteinte rénale avec DFG normal ou accru	> 90
2	Insuffisance rénale légère	60-89
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

*DIABÈTE DE TYPE 1**Contrôle glycémique*

Il n'existe pas d'essai thérapeutique randomisé attestant de l'importance du contrôle glycémique dans la prévention de l'insuffisance rénale une fois atteint le stade de ND avérée. Par contre, toutes les études de cohorte qui s'intéressent aux déterminants de l'évolutivité de la ND retrouvent le taux d'HbA_{1c} comme facteur de risque indépendant. De plus, alors que la ND avérée a longtemps été considérée comme un niveau lésionnel irréversible (au contraire de la ND latente), l'obtention d'un équilibre glycémique parfait au moyen d'une greffe de pancréas a permis dans quelques cas une régression des lésions histologiques installées (27). Ceci illustre bien l'importance de l'hyperglycémie à la fois comme facteur initiateur, mais aussi aggravant, de l'atteinte rénale et doit inciter à poursuivre tous les efforts pour maintenir un contrôle glycémique optimal même en cas de ND avancée.

La nécessité d'un traitement immunosuppresseur au long cours et la morbidité liée au geste chirurgical lui-même font réserver la greffe de pancréas aux patients avec une insuffisance rénale chez qui une greffe de rein est envisagée. La greffe de pancréas isolée n'est considérée que dans de rares cas d'instabilité glycémique majeure. Les greffes d'îlots de Langerhans restent actuellement une technique expérimentale qui ne doit être pratiquée que dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Contrôle de la pression artérielle

A mesure que l'atteinte rénale progresse, les facteurs hémodynamiques jouent un rôle de plus en plus important dans la vitesse de dégradation de la filtration glomérulaire. Le traitement anti-hypertenseur devient, dès lors, une des clefs de voûte de la stratégie de prévention. A ce stade également, ce sont les IEC qui ont apporté le plus de preuve de leur efficacité. Une des études princeps démontrant cet effet fut celle menée par Lewis et coll. où l'utilisation du captopril permit de réduire de 48 % (IC 95 % 16-69 %) le risque relatif de doublement de la créatininémie et de 50 % (IC 95 % 18-70 %) le risque combiné de mort, de dialyse ou de transplantation rénale (28).

L'objectif thérapeutique chez le patient protéinurique est encore plus strict. Les experts du JNC VI recommandent, en effet, d'abaisser la pression artérielle jusqu'à 125/75 mmHg (12). Ceci nécessitera souvent l'association de plusieurs classes d'anti-hypertenseurs et pose le

problème du choix de la seconde molécule. Dans la mesure où l'hypertension artérielle associée à la ND est en grande partie secondaire à une rétention hydrosodée, il apparaît logique qu'un diurétique fasse partie de l'association utilisée. Les associations fixes sont une solution intéressante puisqu'elles permettent d'améliorer la compliance thérapeutique chez ces patients souvent polymédiqués. S'il s'avère nécessaire d'associer une troisième molécule, on gardera à l'esprit que l'association β -bloquant/IEC n'est pas réputée synergique en terme de réduction de la pression artérielle, ce qui orientera plutôt le choix vers un antagoniste calcique. Certaines études semblent indiquer une supériorité des antagonistes calciques de type non-dihydropyridine (verapamil, diltiazem) dans la prévention de l'insuffisance rénale terminale, mais cela reste à démontrer à grande échelle (29).

Au stade de l'insuffisance rénale sévère, plusieurs adaptations thérapeutiques sont à envisager. Tout d'abord l'usage des IEC, bien qu'il reste indiqué, nécessite une adaptation de la posologie et se heurte souvent à la survenue d'une acidose hyperkaliémique. Cette dernière est particulièrement fréquente chez le patient diabétique, en raison d'un hypoaldostéronisme à rénine basse. Elle doit être soigneusement recherchée par la réalisation de contrôles biologiques réguliers, généralement toutes les 4 à 8 semaines en période d'équilibre.

Les IEC peuvent également favoriser une dégradation fonctionnelle rénale en cas de contraction volémique. Cet effet est généralement réversible, mais peut, dans certains cas, précipiter le recours à la dialyse. Le patient doit impérativement être averti de cette complication potentielle et savoir qu'en cas de déshydratation aiguë (vomissements, diarrhée, transpiration abondante,...), le traitement doit être transitoirement suspendu. De même, l'association IEC/anti-inflammatoires non stéroïdiens, en ce compris les nouvelles molécules COX-2 sélectives, peut conduire à une insuffisance rénale aiguë, car elle prive le rein de toutes ses possibilités d'auto-régulation et doit, à ce titre, être proscrite chez le patient insuffisant rénal. Le traitement diurétique doit, lui aussi, être adapté. En effet, en dessous de 30 ml/min de DFG, les diurétiques thiazidiques perdent une partie de leur effet et doivent être remplacés par des diurétiques de l'anse (furosémide, bumétamide, torasémide) dont la posologie doit être augmentée à mesure que le DFG décroît (doublement pour un DFG réduit de moitié, quadruplement pour un DFG réduit à 25 % de la norme,...).

Restriction protéique

L'utilité d'un régime pauvre en protéines dans la prévention de l'insuffisance rénale reste discutée pour les néphropathies non diabétiques (30). Dans la ND, une étude menée à la clinique Steno au Danemark a confirmé l'effet néphroprotecteur d'un régime à 0,6 g/kg/jour par rapport à un régime normal (1,02 g/kg/jour). La vitesse de déclin du DFG ne différait pas entre les deux groupes, mais le risque relatif de survenue du critère combiné principal (insuffisance rénale terminale ou décès) était de 0,23 (IC 95 % 0,07-0,72) dans le groupe de restriction protéique par rapport au groupe contrôle (31). On se gardera néanmoins d'un régime trop strict qui exposerait alors à un risque de dénutrition tout aussi délétère.

DIABÈTE DE TYPE 2

Contrôle glycémique

Les remarques générales formulées sur l'importance du contrôle glycémique dans le diabète de type 1 sont également valables ici.

Particularités du traitement anti-diabétique chez le patient insuffisant rénal.— Plusieurs anti-diabétiques oraux sont éliminés par voie rénale et risquent de s'accumuler en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. C'est notamment le cas de la metformine dont il est conseillé de suspendre l'usage en cas d'insuffisance rénale même légère. Cette recommandation est dictée par le risque d'acidose lactique en cas d'accumulation de la molécule. Il est également conseillé de suspendre l'utilisation de la metformine 24 à 48 heures avant toute anesthésie générale ou administration de produits de contraste iodés vu le risque d'insuffisance rénale aiguë associé à ces procédures chez un patient diabétique, *a fortiori* s'il a déjà une protéinurie positive.

Les sulfamidés hypoglycémisants peuvent également voir leur demi-vie augmenter en cas d'insuffisance rénale, ce qui accroît nettement le risque d'hypoglycémie. Le choix se portera donc plus volontiers sur des molécules à demi-vie courte, sans métabolite actif et à élimination hépatique ou mixte (rénale plus hépatique) comme le glipizide ou la gliquidone. Les nouvelles molécules telles que les glinides (repaglinide) et les thiazolidinediones (rosiglitazone et pioglitazone) représentent une alternative intéressante, car elles sont essentiellement éliminées par voie hépatique.

En cas d'insuffisance rénale sévère ou terminale, seul le traitement par insuline reste indiqué. Dans de rares cas, le régime seul peut suffire à

équilibrer le diabète, car la demi-vie de l'insuline est également augmentée dans cette situation. Ceci sous-entend, bien entendu, que le patient conserve une insulino-sécrétion endogène importante et exclut donc tous les patients diabétiques de type 1 et la plupart des patients diabétiques de type 2 avec une évolution longue de la maladie.

Contrôle de la pression artérielle

Objectif thérapeutique.— Les cibles thérapeutiques ne sont pas différentes de celles définies pour le diabète de type 1 (130/80 mmHg et 125/75 mmHg en cas de protéinurie >1g/l).

Choix de la classe thérapeutique.— Il ne s'agit en principe plus ici de discuter le choix de la première classe thérapeutique à utiliser puisque quasi tous les patients diabétiques de type 2 qui atteignent le stade de ND avérée sont hypertendus et devraient dès lors déjà être traités pour cette hypertension. La question qui se pose est l'intérêt d'une inhibition spécifique de l'axe rénine-angiotensine au-delà de l'effet sur la pression artérielle. Deux grands essais cliniques, qui ont d'ailleurs fait l'objet de la rubrique "Etude clinique du mois" (32), ont tenté de répondre à cette question. Dans RENAAL ("Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan"), le losartan, donné à la posologie de 50 à 100 mg par jour, a permis de réduire de 28 % le risque relatif d'insuffisance rénale terminale par rapport à un placebo sur une période de plus de 3 ans (33). Dans IDNT ("Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial"), la réduction du risque relatif de survenue d'un critère combiné (regroupant insuffisance rénale terminale, doublement de la créatininémie et mortalité) obtenue par un traitement par irbesartan était de 20 % par rapport à un placebo et 23 % par rapport à l'amlodipine (34). Les résultats de ces deux études appellent plusieurs commentaires. Tout d'abord, on regrettera l'absence de comparaison avec un IEC qui eût été une référence logique compte tenu des résultats obtenus dans le diabète de type 1. Par ailleurs, malgré la structure des études qui prévoyait un contrôle tensionnel identique dans les différents bras, la pression artérielle des patients sous traitement actif s'est avérée par moments plus basse que sous placebo, nécessitant des artifices statistiques pour démontrer un effet inhérent à la classe thérapeutique par delà l'effet tensionnel. Enfin, le risque absolu de développer une insuffisance rénale terminale sous traitement actif restait néanmoins fort élevé dans les deux études (de l'ordre de 14 à 18 % sur 3 ans) et la mortalité n'était pas réduite attestant de la difficulté de contrôler cette pathologie à des stades avancés.

Au stade actuel des connaissances, nous pouvons dire qu'une inhibition spécifique de l'axe rénine-angiotensine possède un effet néphroprotecteur et celui-ci est probablement plus marqué que pour les antagonistes calciques. Nous ignorons cependant si cet effet est supérieur à celui qui serait observé sous β -bloquant par exemple. Comme nous l'avons déjà signalé pour le diabète de type 1, cette distinction est largement théorique puisque la vaste majorité des patients requiert au moins trois molécules pour normaliser leur pression artérielle.

POINTS PARTICULIERS DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT AVEC INSUFFISANCE RÉNALE MODÉRÉE À SÉVÈRE

Au-delà de la mise en œuvre des enseignements des grands essais cliniques que nous venons de revoir, les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée à sévère doivent faire l'objet d'une attention particulière. Celle-ci sera tantôt du ressort du généraliste, tantôt de celui du spécialiste. Ses buts seront de prévenir une dégradation iatrogène de la fonction rénale, de traiter les facteurs de comorbidité spécifiques associés à l'insuffisance rénale et de préparer le patient le mieux possible aux techniques de suppléance extra-rénales.

Utilisation des produits de contraste iodés

L'administration d'un produit de contraste iodé peut conduire chez le patient insuffisant rénal à une dégradation brutale de la fonction. Cette complication est favorisée par le caractère hyperosmolaire et ionisé, la fréquence d'administration et le volume du produit utilisé, un état de contraction volémique du patient avant la procédure et le degré d'insuffisance rénale préalable (35). La néphropathie induite par les produits de contraste est souvent réversible, mais peut précipiter le recours à la dialyse si elle est sévère. Sa prévention repose sur des éléments simples : la recherche systématique de techniques d'imagerie alternatives n'utilisant pas de produit de contraste iodé (échographie doppler, angiographie par résonance magnétique nucléaire, scintigraphie pulmonaire,...), une hydratation suffisante qui doit précéder et suivre l'injection (1 ml/kg/heure d'une solution de chlorure de sodium à 0,45 % 12 heures avant et 12 heures après la procédure) et peut-être sur l'administration de N-acétylcystéine 1.200 mg la veille et le jour de la procédure (36). L'utilisation de furosémide ou de mannitol s'est avérée moins utile que la simple hydratation et ne doit plus être envisagée (37).

Traitement des infections urinaires

Si le dépistage et le traitement systématique de la bactériurie asymptomatique chez le patient diabétique à fonction rénale normale n'apporte aucun bénéfice (38), il n'en est sans doute pas de même des infections symptomatiques (mictalgies et, *a fortiori*, fièvre et douleur rénale) chez le patient insuffisant rénal. Le traitement des infections urinaires doit cependant reposer sur un diagnostic précis (présence d'une leucocyturie et d'une bactériurie) et, si possible, sur les résultats d'une culture. Les molécules de choix en cas d'infection basse et d'insuffisance rénale légère restent la nitrofurantoïne et le triméthoprime (en préparation magistrale). En cas d'infection haute ou d'insuffisance rénale plus sévère, les quinolones gardent un intérêt, mais leur usage intensif conduit déjà à la sélection de germes résistants.

Gestion de l'anémie

L'anémie associée à l'insuffisance rénale est plus précoce en cas de ND que dans d'autres pathologies. Son traitement repose sur l'administration d'érythropoïétine recombinante par voie sous-cutanée dont la prescription est du ressort du spécialiste en néphrologie. Le traitement est autorisé dès que l'hématocrite est inférieur à 35 % et la clairance de créatinine inférieure à 45 ml/min. La correction de l'anémie pourrait ralentir la vitesse de dégradation de la fonction rénale (39) et diminuer la morbi-mortalité cardio-vasculaire (40).

Métabolisme phospho-calcique

L'insuffisance rénale s'associe classiquement à une hypocalcémie et à une hyperphosphatémie qui, combinées, conduisent à un état d'hyperparathyroïdie secondaire. Cette dernière est moins fréquente dans le diabète que dans d'autres néphropathies. Par contre, on rencontre une fréquence anormalement élevée d'os adynamique chez les patients diabétiques, ainsi d'ailleurs que de calcifications vasculaires périphériques. La combinaison de ces éléments complique la gestion des troubles du métabolisme phospho-calcique chez le patient diabétique. Celle-ci repose essentiellement sur une limitation de l'apport alimentaire en phosphore, en grande partie obtenue par le respect du régime pauvre en protéines. Les suppléments calciques doivent se limiter à un apport quotidien de 1.200 à 1.500 mg de calcium - élément et la vitamine D active (hydroxylée en position 1- α) doit être utilisée avec parcimonie et sous contrôle de l'évolution du produit phospho-calcique.

Préparation aux techniques de suppléance extra-rénales

La nécessité de recourir aux techniques d'épuration extra-rénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale) représente toujours une étape psychologiquement difficile pour le patient et ce, d'autant plus qu'il n'y a pas été préparé. La création d'une voie d'abord vasculaire ou péritonéale en temps utile est nécessaire pour démarrer le traitement dans de bonnes conditions. Une information détaillée sur les avantages et inconvénients des différentes techniques de dialyse, ainsi que sur les conséquences physiques et sociales du traitement sont généralement assurées par les équipes médico-infirmières attachées aux centres de dialyse. Les patients devraient, dès lors, systématiquement être référés à ces équipes dès le stade de l'insuffisance rénale sévère.

CONCLUSION

La néphropathie est une complication sévère du diabète, grevée d'une morbi-mortalité élevée et dont le coût humain et social est extrêmement lourd. Elle est pourtant partiellement évitable à condition d'organiser une détection précoce des patients à risque à un stade où l'atteinte rénale reste réversible. Dans la mesure où nous assistons à une amélioration progressive de l'espérance de vie des patients diabétiques de type 2 et comme l'âge moyen de prise en charge des patients en hémodialyse augmente parallèlement, aucune classe d'âge ne doit être négligée dans la stratégie de dépistage et de prévention de la néphropathie diabétique.

RÉFÉRENCES

- Weekers L, Scheen AJ, Lefebvre PJ.— Comment j'explore ... la néphropathie diabétique. Première partie: micro- et macro-albuminurie. *Rev Med Liege*, 1998, **53**, 494-498.
- Kimmelstiel P.— Basement membrane in diabetic glomerulosclerosis. *Diabetes*, 1966, **15**, 61-63.
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E.— The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*, 1983, **32** Suppl 2, 64-78.
- The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group.— Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int*, 1995, **47**, 1703-1720.
- American Diabetes Association.— Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003, **26** Suppl 1, S33-S50.
- The Microalbuminuria Captopril Study Group.— Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, 1996, **39**, 587-593.
- The EUCLID Study Group.— Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*, 1997, **349**, 1787-1792.
- Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, et al.— Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 1615-1625.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
- Hypertension in Diabetes Study (HDS).— I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*, 1993, **11**, 309-317.
- UK Prospective Diabetes Study Group.— Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ*, 1998, **317**, 713-720.
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*, 1997, **157**, 2413-2446.
- Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al.— Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, **23** Suppl 2, B54-B64.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.— Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998, **351**, 1755-1762.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al.— Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998, **21**, 597-603.
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al.— The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*, 1998, **338**, 645-652.
- The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).— Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*, 2002, **288**, 2981-2997.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al.— Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 2003, **63**, 225-232.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al.— The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 870-878.
- Viberti G, Wheeldon NM.— Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus : a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 2002, **106**, 672-678.

21. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*, 2000, **355**, 253-259.
22. Philips JC, Weekers L, Scheen AJ.— L'étude CALM ou intérêt de combiner un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un antagoniste du récepteur de type 1 de l'angiotensine II dans le traitement de la néphropathie diabétique. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 126-128.
23. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al.— Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes : the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*, 2000, **321**, 1440-1444.
24. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
25. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*, 2002, **39** (Suppl 2), S1-246.
26. Delanaye P, Chapelle JP, Ferir AM, et al.— La mesure du débit de filtration glomérulaire en clinique quotidienne. *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 95-100.
27. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al.— Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 69-75.
28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al.— The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 1456-1462.
29. American Diabetes Association.— Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 2003, **26** (Suppl 1), S94-s98.
30. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al.— The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*, 1994, **330**, 877-884.
31. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH.— Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 2002, **62**, 220-228.
32. Weekers L, Krzesinski JM.— Etude clinique du mois. Rôle néphroprotecteur des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA) dans le diabète de type 2 : résultats des études IDNT et RENAAL. *Rev Med Liege*, 2001, **56**, 723-726.
33. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.— Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 861-869.
34. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.— Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 851-860.
35. Waybill MM, Waybill PN.— Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol*, 2001, **12**, 3-9.
36. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al.— Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 180-184.
37. Solomon R, Werner C, Mann D, et al.— Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 1416-1420.
38. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, et al.— Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1576-1583.
39. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H et al.— Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron*, 1997, **77**, 176-185.
40. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP et al.— Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis*, 2002, **40**, 1153-1161.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr L. Weekers, Service de Dialyse, Polycliniques L. Brull, Quai G. Kurth, 45, 4020 Liège (L.Weekers@chu.ulg.ac.be)