

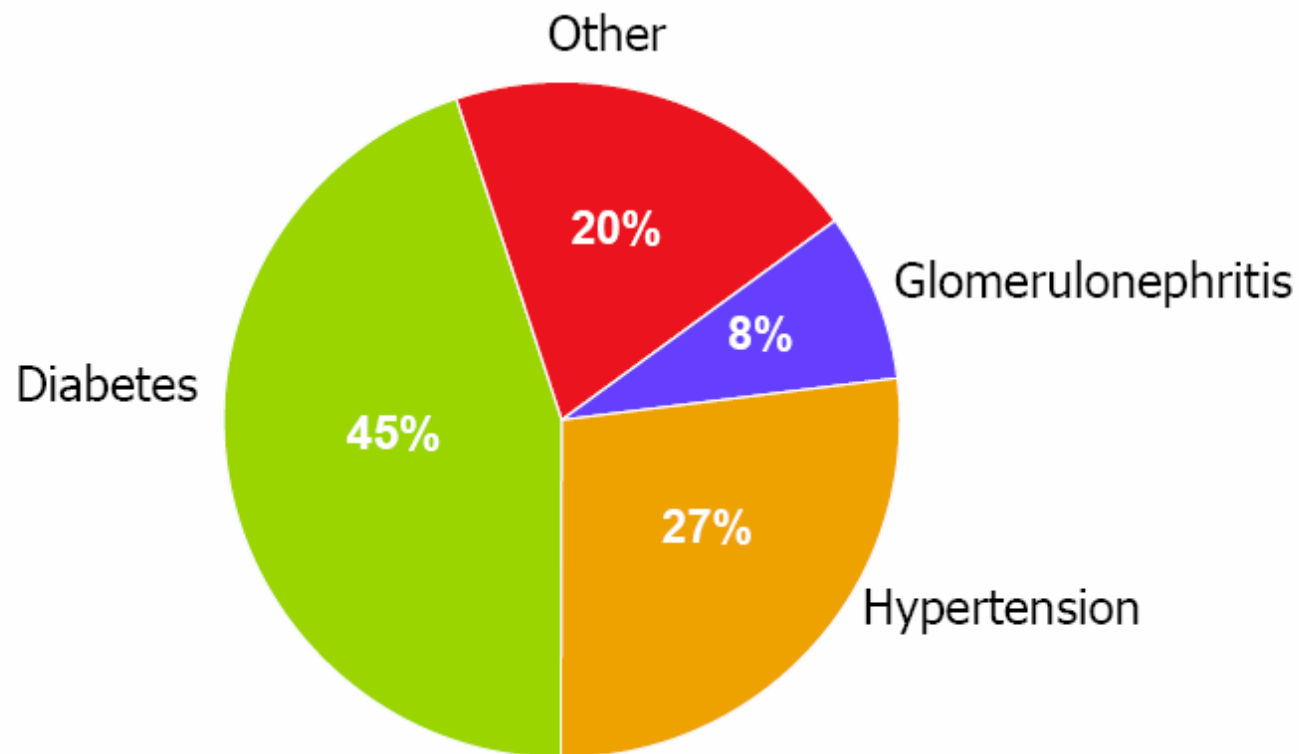
Néphropathie Diabétique

Pr. A. REMACHE
Service de Néphrologie
CHU BEO. ALGER

Introduction

- Le nombre de Diabétiques dans le monde est en constante progression.
- Estimé à 150 millions en 2000, il sera de 220 millions en 2010 avec une nette prédominance du **DNID** par rapport au DID.
- La proportion d'I.R.C. diabétiques dialysés suit la même ascension:
 - Aux USA, Diabétiques dialysés = 33% en 1990, **45% en 2005.**
 - En France, les DNID dialysés = 18% en 1998 et de **30% en 2005.**
 - En Algérie, sur environ 13000 dialysés en 2008, **25% seraient Diabétiques?**
- Souvent association à **l'atteinte rénale** d'autres Complications Diabétiques (rétiniennes, neurologiques, vasculaires, etc ...) causant à ces sujets différents handicaps, une qualité de vie médiocre et une espérance de vie réduite, occasionnant ainsi des dépenses de santé élevées pour la société.

Diabetes Is the Most Common Primary Diagnosis in Patients With Kidney Failure

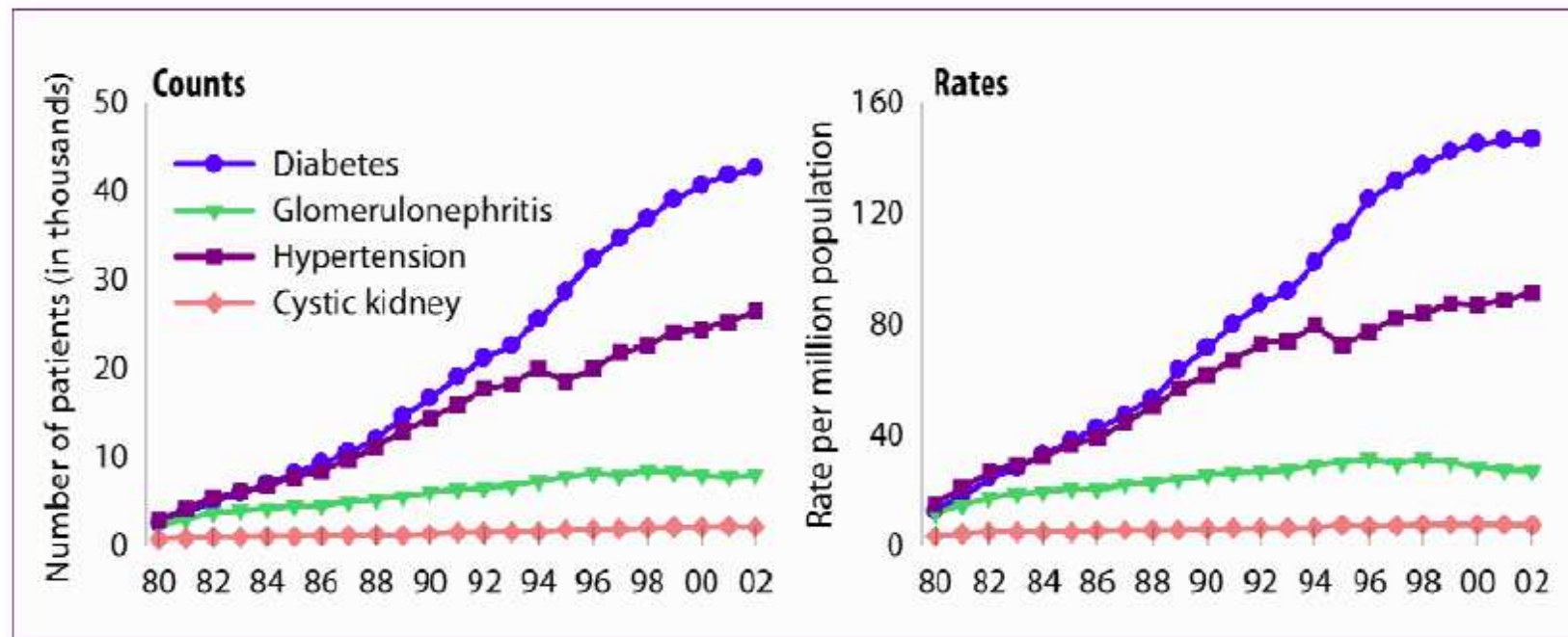


United States Renal Data System. 2004 Annual Data Report. http://www.usrds.org/adr_2004.htm. Accessed May 17, 2006

The interpretation and reporting of these data are the responsibility of the author(s) and in no way should be seen as an official policy or interpretation of the US government

Incidence & Adjusted Rates of End-Stage Renal Disease (ESRD)

By Primary Diagnosis



Incident ESRD patients. Rates adjusted for age, gender, and race

Problématique de la N.D.

Elle impose une prévention basée sur:

- Une stratégie de dépistage précoce de la néphropathie diabétique (ND) par la recherche surtout d'une **micro-albuminurie** et de son traitement.
- Une néphroprotection: Le rôle anti-protéinurique et néphroprotecteur des **inhibiteurs du SRA** (IEC, ARAII) est actuellement admis.
- Un bon contrôle des autres facteurs de progression de la ND vers l'Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT) : **hyperglycémie chronique, HTA**, obésité, dyslipidémie, tabac, etc...
- Une prise en charge adéquate au stade d'Épuration Extra-Rénale (HD, DP).
- Une préparation à une éventuelle transplantation : rein et/ou rein-pancréas.

Définition du Diabète sucré

- Sa définition repose sur son symptôme majeur qui est l'Hyperglycémie Chronique (déterminée par un seuil de risque de complications) :
 - **Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7mmol/L) à 2 reprises,**
 - ou Glycémie 2 heures après 75g de glucose per os ≥ 2 g/l (11mmol/l).
(selon les critères proposés en 1997 par l'OMS et l' ADA).

Néphropathie Diabétique

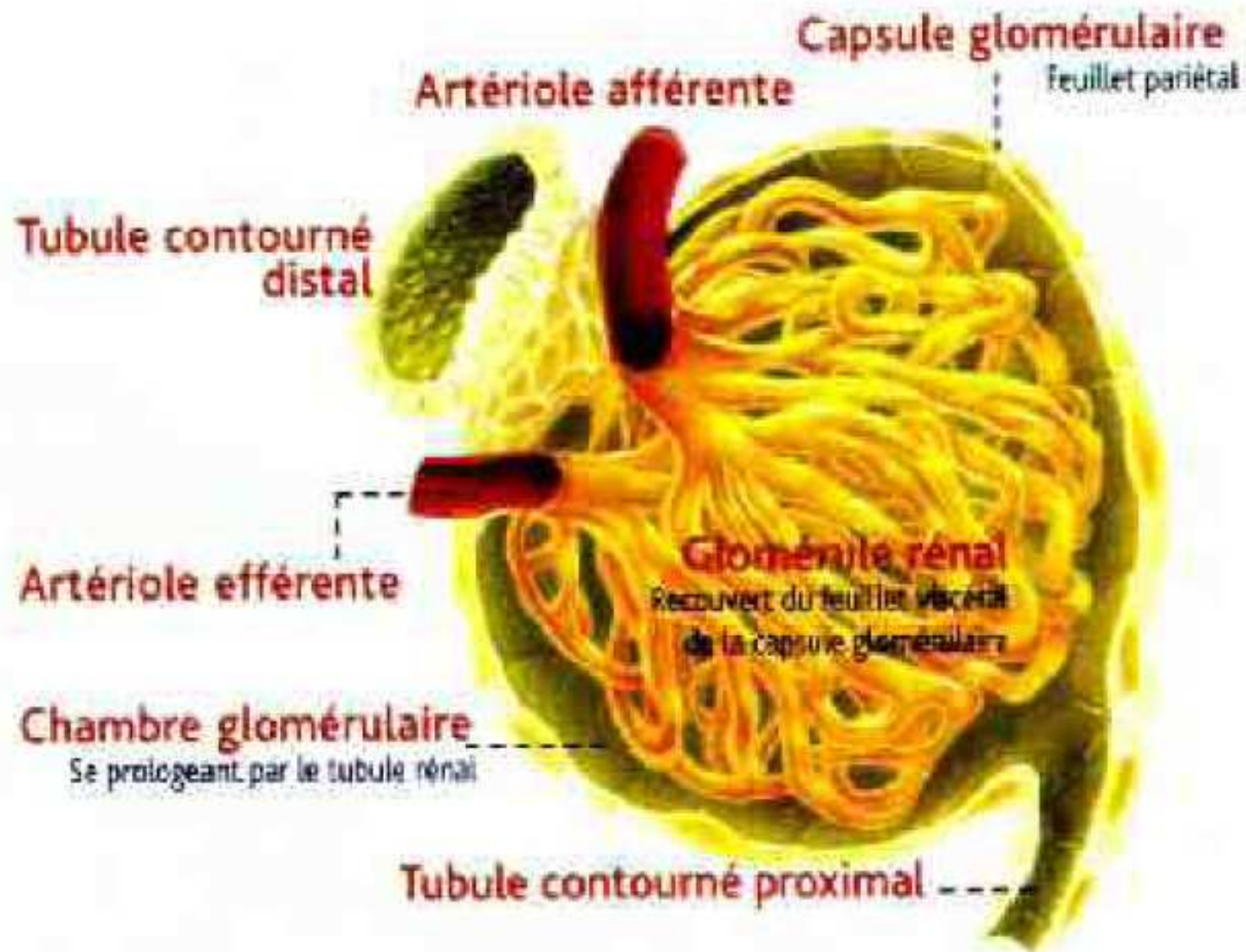
- C'est l'ensemble des manifestations rénales spécifiques du diabète, quelque soit son type, à l'exclusion des autres néphropathies qui peuvent survenir aussi bien chez le diabétique que chez le non-diabétique.
- Elle désigne essentiellement une **maladie glomérulaire secondaire à une micro – angiopathie** diabétique qui s'observe typiquement chez le D.I.D

Micro-angiopathie Diabétique

- L'hyperglycémie chronique entraîne les mêmes lésions de micro-angiopathie, essentiellement au niveau de trois organes : **les glomérules, la rétine et les nerfs périphériques.**
- Trois anomalies au niveau des capillaires glomérulaires :
 - **Un épaissement de la membrane basale glomérulaire (MBG) ;**
 - **Une augmentation du volume mésangial**, due à une expansion de la matrice extra- cellulaire par un matériel hyalin, PAS +, entraînant une réduction de la surface de Filtration Glomérulaire (F.G.);
 - Au stade ultime, **la présence de thrombi** obstruant leur lumière.

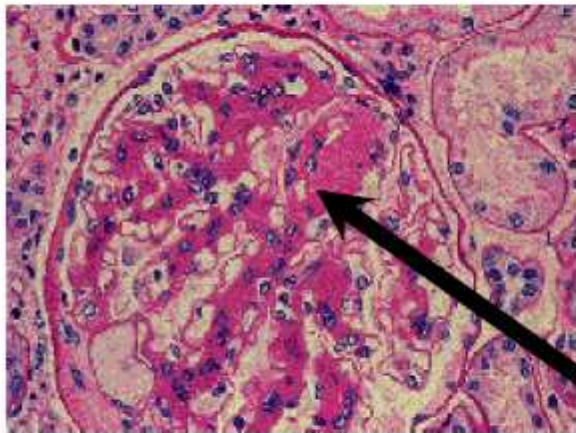
Micro-angiopathie Diabétique

- Lorsque l'atteinte concerne tout le flocculus et se généralise à tous les glomérules, on parle de **glomérulosclérose diffuse**.
- Le nombre de glomérules exclus est fonction de la sévérité de la maladie.
- A ces lésions glomérulaires s'associent des dépôts hyalins sur les artérioles afférentes et efférentes et intralobulaires entraînant une **altération de l'auto-regulation circulatoire intra-glomérulaire**.



Glomerular Pathology

Type 1 vs Type 2 Diabetes

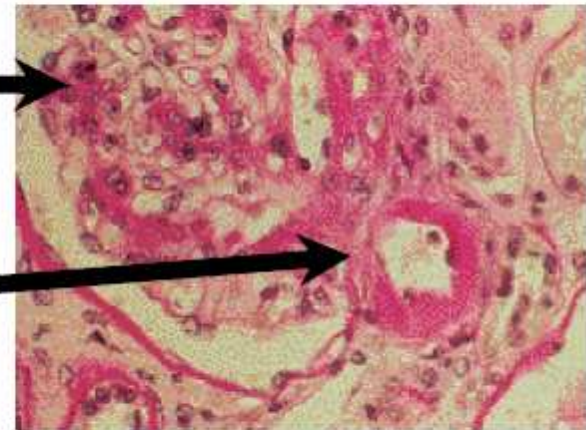


Type 1

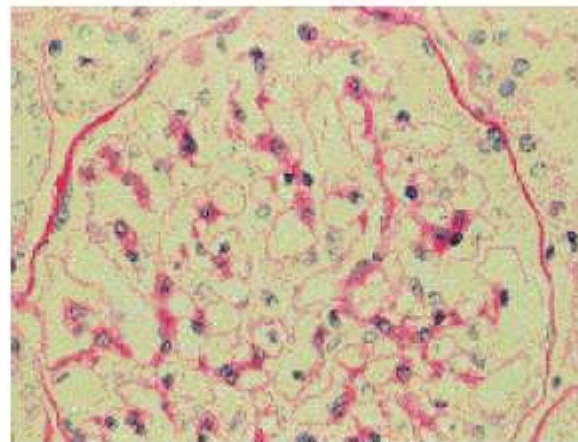
Accumulation of
mesangial
matrix material

Arteriosclerotic
vessel

Accumulation
of mesangial
matrix material



Type 2



Normal

Courtesy of Michael Steffes, MD

■ A un stade avancé, s'installent :

- **Des lésions tubulaires :** hypertrophie des tubules, cylindres hyalins associés à la protéinurie ou cylindres épithéliaux et granuleux associés aux lésions d'ischémie et de nécrose ;
- **Des lésions interstitielles:** infiltrat inflammatoire fait de lympho-plasmocytes, de polynucléaires en cas d'infection et de sclérose plus ou moins extensive ;
- **Une fibrose interstitielle étendue.**

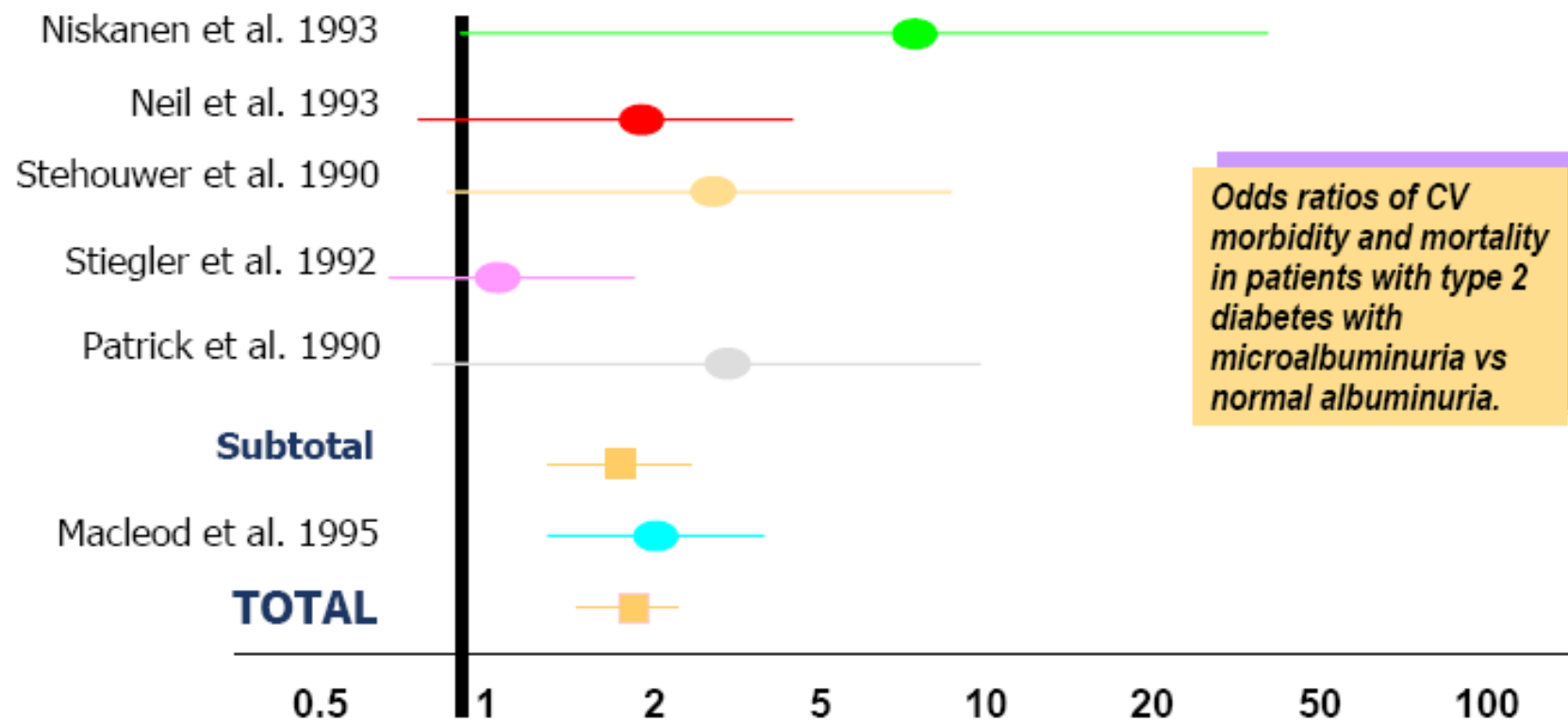
Macro-angiopathie diabétique

- Elle ne présente pas de spécificité anatomique par rapport à l'athérosclérose (ATS) observée chez le non diabétique.
- L'Hyperglycémie est considérée comme un facteur accélérateur de l'ATS qui devient ainsi, plus précoce et plus étendue que chez le non diabétique.
- Cette macro-angiopathie est plus importante en cas de DNID à cause de la prévalence de ce dernier dans une population plus âgée ayant d'autres FRCV dont l'HTA.

ND et Proteinurie

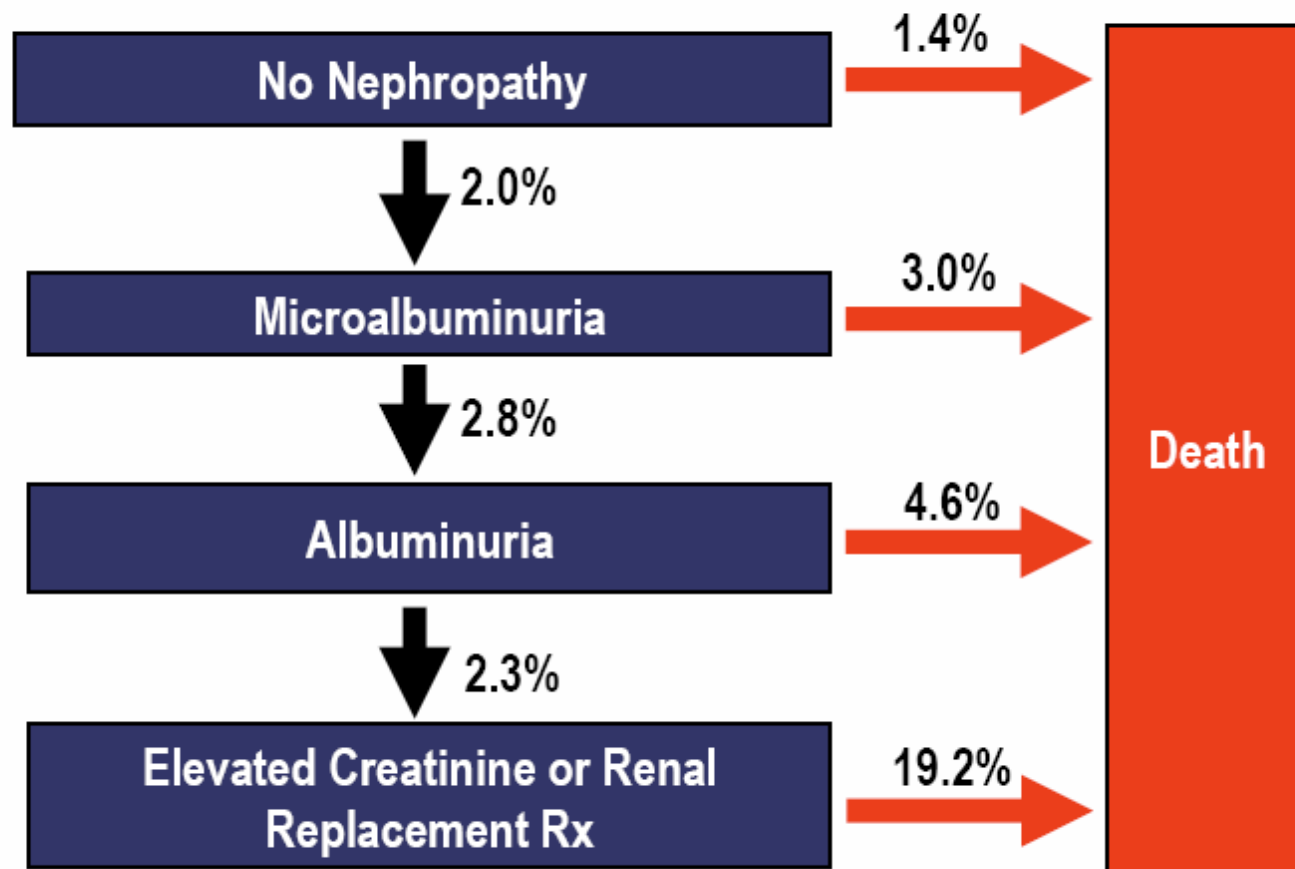
- L'apparition d'une **Micro-albuminurie** ou d'une **Protéinurie**:
 - **témoin d'une micro-angiopathie rénale chez le DID,**
 - constitue chez le **DNID un F.R.C-V. indépendant.**
- L'association **HTA –Micro- albuminurie** traduit deux possibilités :
 - apparition de l'**Albuminurie** avant l'HTA = **rein coupable de l'HTA**, situation fréquente au cours du DID.
 - apparition de l'**HTA** avant la micro albuminurie = **rein victime de l'HTA**,
- Dans le DNID, ces deux situations peuvent se rencontrer et il est difficile d'attribuer une responsabilité précise à l'un ou l'autre des FRCV ou à l'Hyperglycémie Chronique dans la survenue d'une Insuffisance Rénale.

Association of Microalbuminuria and Cardiovascular Morbidity and Mortality in Type 2 Diabetes



Annual Transition Rates

In Patients with Type 2 Diabetes in the UKDPS



Adler AI et al. *Kidney Int.* 2003;63:225-232

Diagnostic d'une N.D

1 - Stade I : Hypertrophie – Hyperfiltration :

- Connus surtout dans le DID,
- Précoces, rapidement réversibles,
- Touchent à 20 à 40% des diabétiques (surtout type 1),
- Taille des reins = augmentée,
- Fonction rénale = normale (F.G. normale ou anormalement augmentée).

2 - Stade II : silencieux de latence pré-clinique :

- 60% des diabétiques resteront à ce stade,
- 40% passeront au stade III après 10 à 20 ans d'évolution,
- Taille des reins : augmentée,
- Fonction rénale : reste encore dans les limites de la normale,
- Microalbuminurie de stress ou d'effort,
- Histologie = anomalies précoces avec :
 - épaissement de la M.B.G.
 - augmentation de la surface de F.G.

3 - Stade III : néphropathie incipiens :

- constitue un tournant évolutif,
- Touche 40% des DID et 20 à 50% des DNID selon les séries,
- évolution vers le stade IV en 5 à 15 ans chez une forte proportion de patients,
- Définie par une **micro albuminurie persistante** :
 - signification pronostique= DID : Néphropathie avérée , DNID : FRCV
- Fonction rénale normale,
- Souvent associée à une rétinopathie plus ou moins sévère.

4 - Stade IV : Néphropathie constituée :

- Protéinurie permanente > 300mg/24h,
- Fonction rénale altérée,
- HTA constante, souvent **volodépendente** avec rétention Hydro-sodée associée,
- **Complications IRC : anémie, troubles P-Ca, Hyperkaliémie, etc...**,
- Autres complications dégénératives du diabète : rétinopathie avancée, etc...

5 - Stade V : IRCT :

- Réduction de la protéinurie,
- HTA sévère,
- Rétinopathie évoluée,
- Clairance de la créatinine ≤ 15 ml/mn.

Classification de la ND en 5 stades **(Mogensen 1994)**

- Valeur prédictive des différentes anomalies néphrologiques.
- Basée essentiellement sur l'hyper-filtration glomérulaire et la microalbuminurie

	Clinique	Albuminurie	TA	F.G. ml/mn
Stade I	Hypertrophie Hyperfonction Gros reins	Normale	Normale	A environ 160 ↑ de 20 à 50%.
Stade II	Stade silencieux Gros reins	Normale ↑ A l'effort et au stress	Normale	Elevée ou retour à la normale à 90
STADE III	N.D Incipiens ou débutante ou microalbuminurie	20 → 70 µg/mn (IIIa) 70 → 200 µg/mn (IIIb)	↑ Modérée ↑ A effort	Tot à environ :90-60 Tard à environ :60-30
STADE IV	N.D Clinique : Proténurie permanente	> 200 µg/mn	HTA souvent constante	Variable :30-15
STADE V	Urémique = IRC évoluée	Diminuée	HTA contrôlée par l'EER	<15

Evaluation de la N.D

1 - Appréciation de la F.G. :

par la mesure de la clairance de la créatinine: $U/P * V = \text{ml/mn}$

- Acceptable lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée.
- Résultats élevés dès l'installation de L'I.R. (l'épithélium tubulaire secrète une quantité de créatinine qui croît avec la dégradation de la F.R.).
- Formule de *Cockroft* et *Gault* :

$$\text{Cl. Créat. } \text{♂} = \frac{(140 - \text{age}) * \text{poids}}{7,2 * \text{créatininémie (mg/l)}} = \frac{(140 - \text{age}) * \text{poids}}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l)}} = (\text{ml/mn})$$

Femme : résultat à multiplier par 0,85.

Age = années ; poids = kg

Chronic Kidney Disease (CKD) Progresses in Stages Defined by Kidney Function: GFR

CKD Stage	Description	GFR (mL/min/1.73 m ²)
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60-89
3	Moderate ↓ GFR	30-59
4	Severe ↓ GFR	15-29
5	Kidney failure	<15 or dialysis

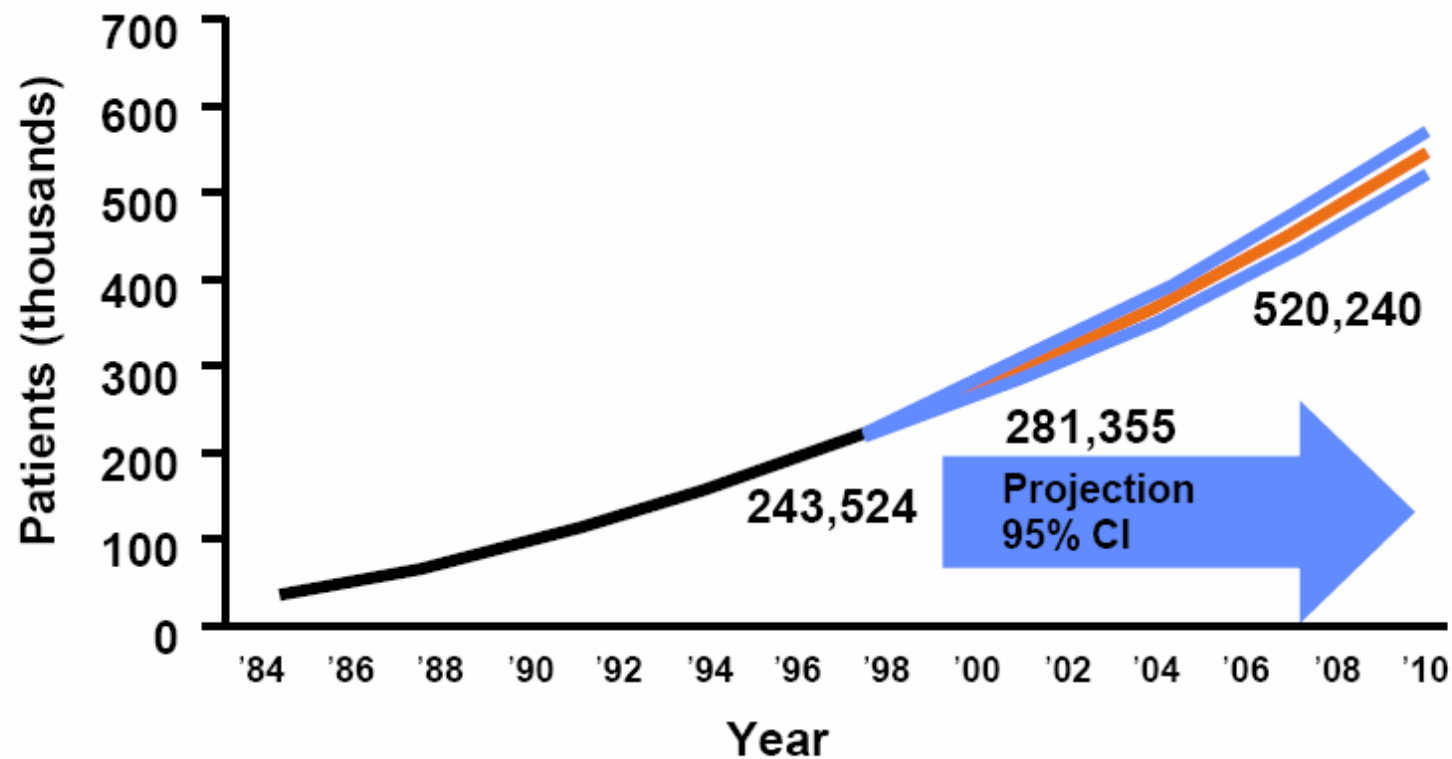
CKD Is a Growing Epidemic

20 Million People With CKD (1 in 9 adults) in the United States, Many More at Risk

CKD Stage	GFR (mL/min/1.73 m ²)	Number of Individuals
1	≥90	5.9 million
2	60-89	5.3 million
3	30-59	7.6 million
4	15-29	400,000
5	<15 or dialysis	300,000

Incidence of CKD Stage 5 is Increasing

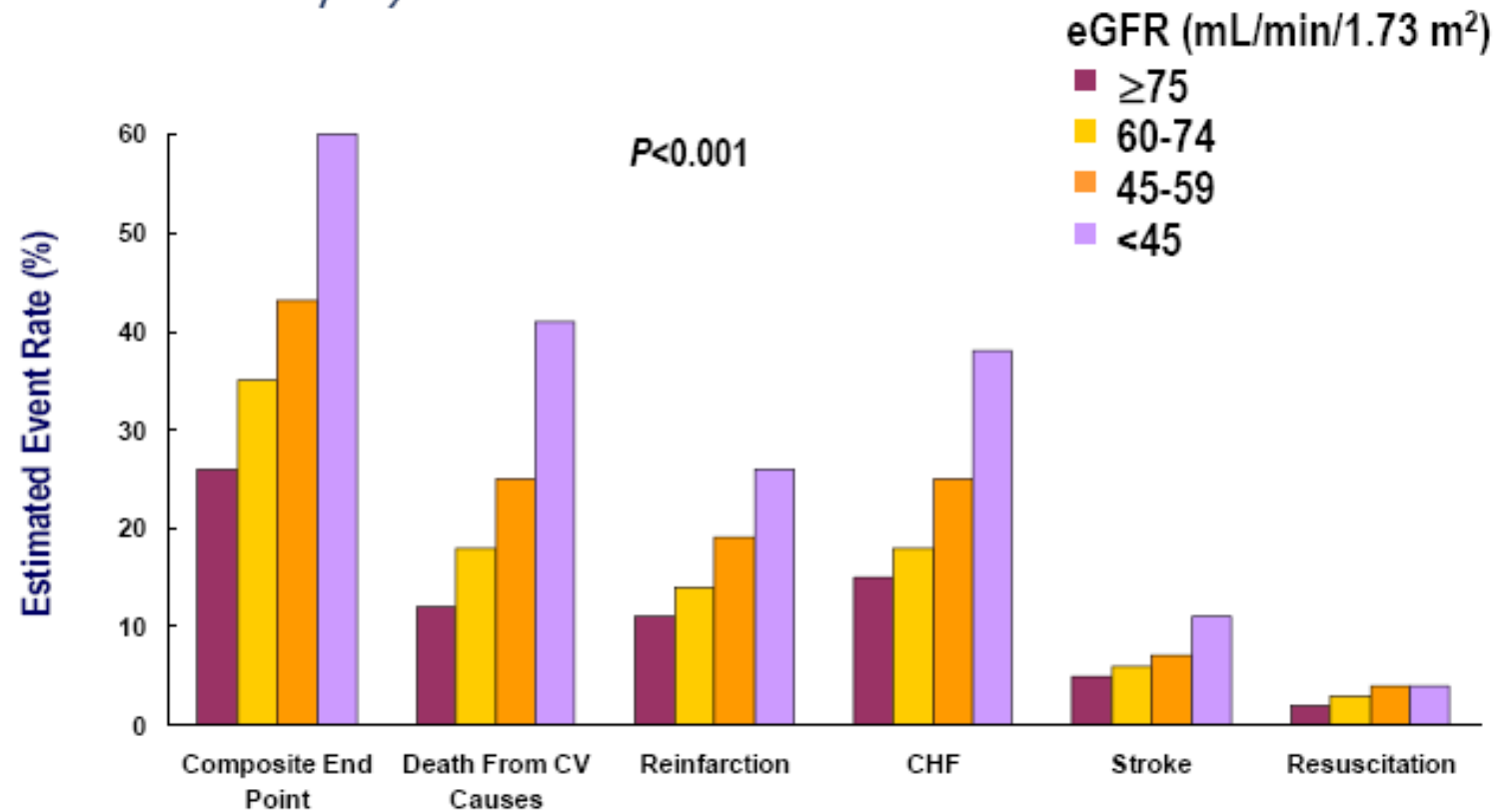
GFR <15 or dialysis



United States Renal Data System. 2003 Annual Data Report. http://www.usrds.org/adr_2003.htm. Accessed May 17, 2006

Cardiovascular Outcomes Worsen With CKD Progression

3-Year Follow-up by eGFR Levels



CHF = congestive heart failure

Anavekar NS et al. *N Engl J Med.* 2004;351:1285-1295

2 - Mesure de la Microalbuminurie et de la Protéinurie :

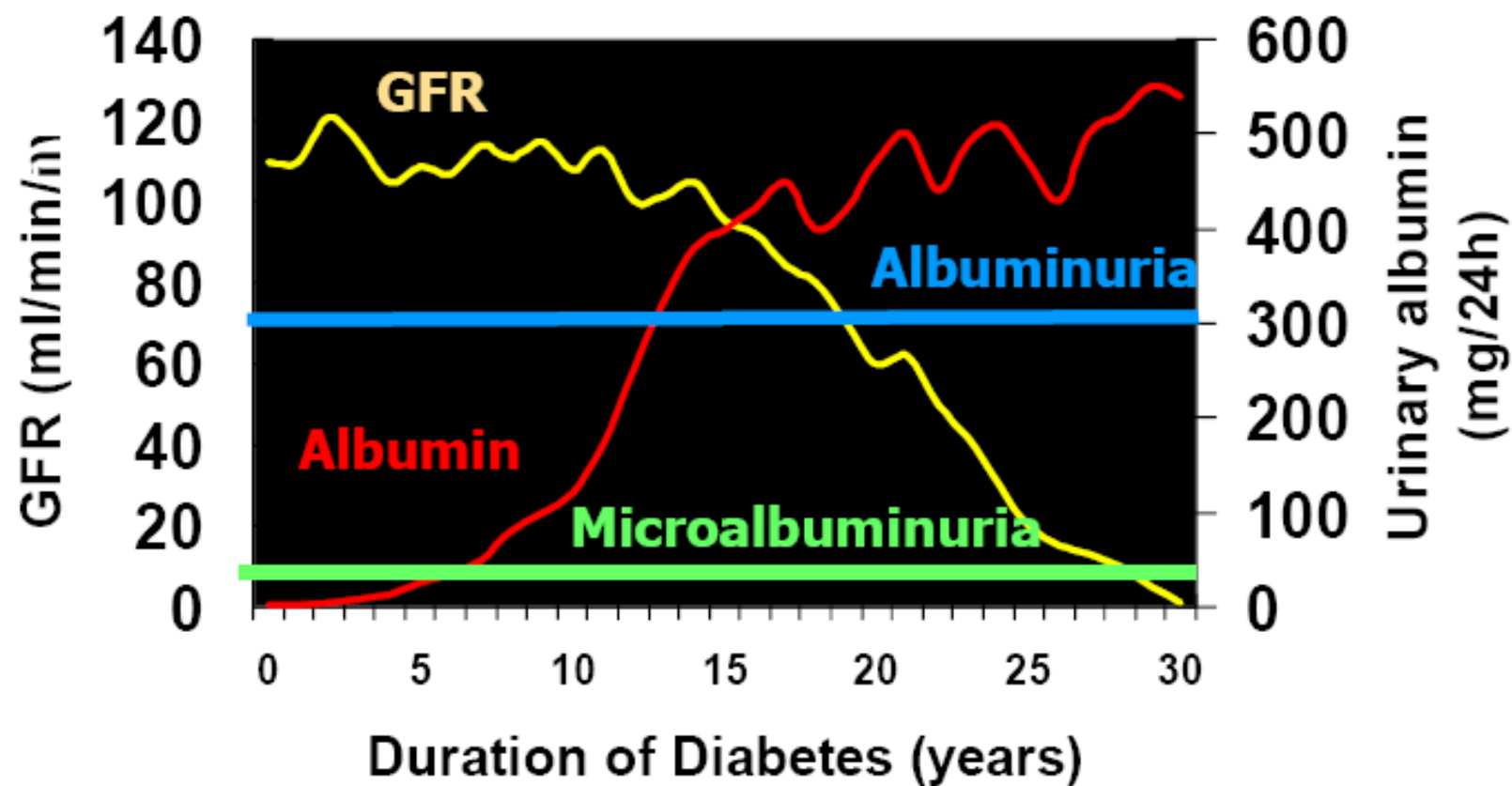
■ Microalbuminurie :

- Excrétion supra-physiologique d'albumine
- **2 mesures positives/3 sont nécessaires.**

■ Classification des niveaux d'Albuminurie chez les Diabétiques :

Type d'albumine	EUA		A/C urinaire mg/ mmol	
	µg/mm	mg/24 H	Homme	Femme
Normale.	< 20	< 30	< 3,5	< 2,5
Microalbuminurie	20 - 200	30 - 300	3,5 - 35	2,5 - 25
Proteinurie	> 200	>300	> 35	> 25

Natural History of Diabetic Nephropathy



Facteurs de détérioration de la Fonction Rénale

1 - Facteurs de risque cardio-vasculaires :

- Mauvais contrôle glycémique,
- HTA non stabilisée,
- Dyslipidémie,
- Tabac : rôle néfaste,
- Obésité – Sédentarité,
- Régime hyperprotidique,
- Grossesse : aggravation de la D.N.

2 – Infections urinaires : fréquentes :

- en cas de déséquilibre chronique,
- Femmes > 50 ans,
- Vessie neurologique avec résidu post-mictionnel,
- Formes cliniques :
 - Infection urinaire basse (cystite, prostatite).
 - Infection urinaire haute (pyélonéphrite aiguë).
 - Nécrose papillaire (surtout ischémique).
- Diagnostic = ECBU et recherche de la cause

Indicateurs possibles de néphropathie non diabétique

Chez les Diabétiques, la **PBR** est indiquée en cas de :

- Présentation clinique atypique avec un délai trop court entre le début du diabète et l'apparition de signes rénaux.
- Absence de rétinopathie ou de neuropathie surtout chez le DID.
- Présence d'Hématurie ou de cylindres hématiques.
- Altération de la fonction rénale avec protéinurie faible ou nulle.
- Altération rapide de la fonction rénale (insuffisance rénale aigue ou rapidement progressive).
- Installation subite d'un syndrome néphrotique sans cause évidente.
- Présence de signes extra- rénaux de maladie systémique.
- Antécédents familiaux de néphropathie non diabétique (PKR ,Syndrome d'Alport,etc...)

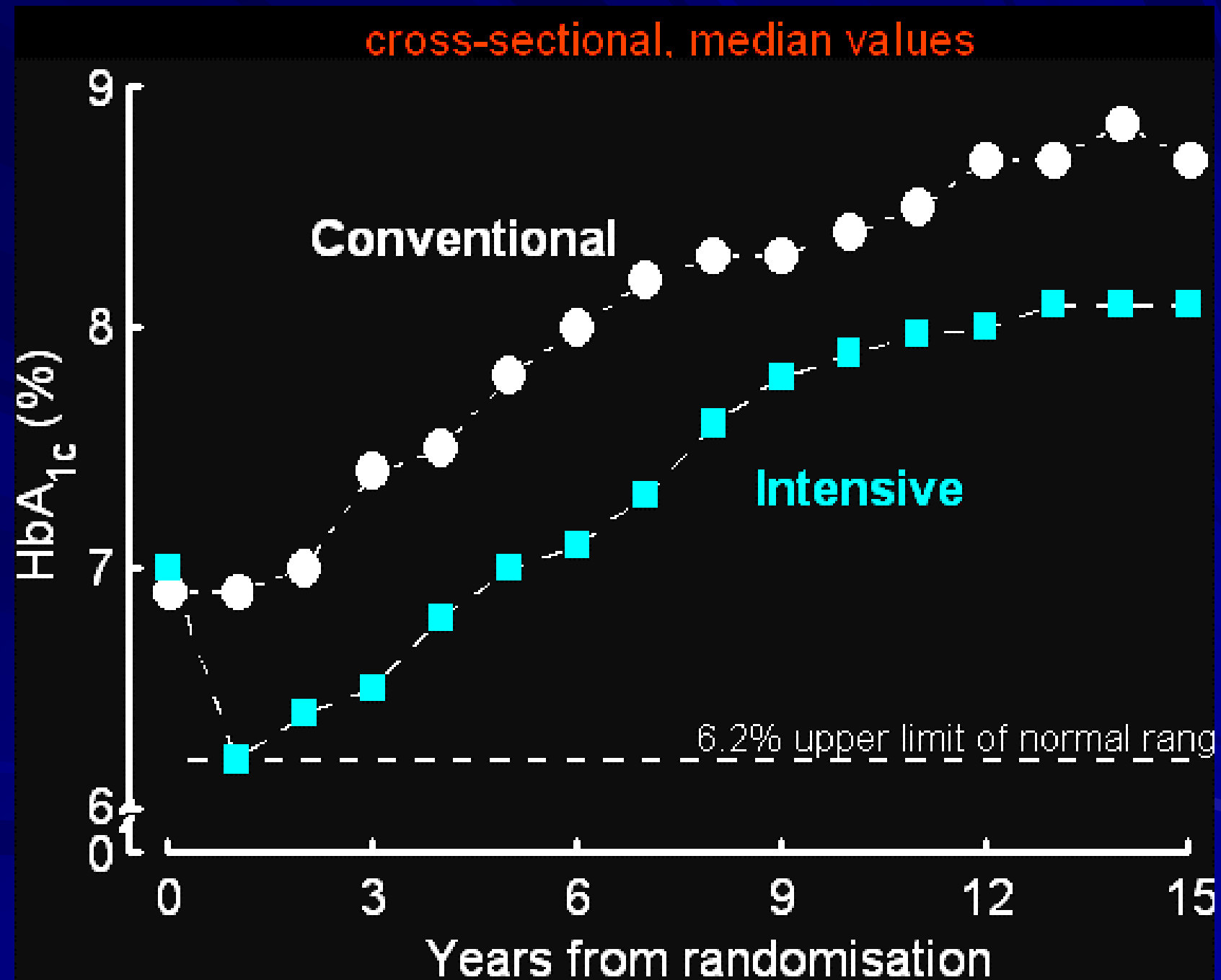
Traitement de la N.D

1 - Stade I et II avec normo protéinurie :

C'est la prévention primaire: Eviter l'installation d'une Néphropathie par :

a- Un contrôle glycémique optimal (TRT intensifs) :

- L'intérêt d'un tel contrôle dans la Réduction des Complications et dans la Progression d'une Néphropathie installée est confortée par :
 - Etude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, N.Engl.J.Med.1993) : DID traités intensivement (HbA1c = 7,2%) / Groupe traité conventionnellement (HbA1c= 9%), (5-10 ans):
 - une diminution du risque de Micro-albuminurie = **34%** et de Protéinurie = **56%**
 - et une diminution de 50 à 70% du risque de Néphropathie clinique.
 - Etude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, Lancet 1998) : DNID traités intensivement (HbA1c=7%) par protocoles avec **Insuline**, (10 ans) :
 - diminution du risque de Micro-albuminurie. = **24%** et de Protéinurie = **33%** ,
 - Une baisse des Complications micro-vasculaires(rétinopathie) de 37%.
- HbA1C = critère de surveillance d'un diabétique avec un objectif thérapeutique $\leq 7\%$.



b- Dépistage et traitement d'une HTA :

Objectifs tensionnels $\leq 130/80$ mmHg mmHg (JNC VII).

c- Dépistage d'une Microalbuminurie : 1 fois /an

d- Lutter contre les autres facteurs de risque vasculaires :

- Dys-lipidémie (statines en cas d'hyper-cholestérolémie).
- Arrêt du tabac.
- Eviter les régimes hyper-protidiques (apport protidique ≤ 1 g/kg/j).

e- Eviter les médicaments et produits néphrotoxiques.

2 - Stade III avec micro-albuminurie = néphropathie incipiens :

- C'est le stade de la prévention secondaire : Eviter la progression de la Néphropathie avérée vers l'I.R.C :

a - Contrôle glycémique :

b - Traitement de la Microalbuminurie et de l'HTA :

- La Micro-albuminurie persistante s'associe souvent à une élévation de la P.A. même si celle-ci reste en dessous des valeurs seuils (130/80mnHg).

Au cours du DID, la régression de la Micro albuminurie peut être obtenue par le traitement anti-hypertenseur.

- Etude EUCLID (EUrodib Control trial of Lisinopril Insulin dependent Diab., Lancet 97):
 - Réduction de la Protéinurie de 49,7%, chez les DID Microalbuminuriques traités par IEC (Lisinopril) et donc diminution significative de la progression vers la ND.
 - L'effet néphroprotecteur des IEC au cours du DID est spécifique sur la fonction rénale, indépendamment de l'effet anti-hypertenseur.
 - Le bénéfice est plus net en cas d' un bon contrôle glycémique ($HbA1c \leq 7\%$).
- Etude de LEWIS (N. Engl. J.Med 1999):
 - utilisant un autre IEC (Captopril) chez des Diabétiques 1 et 2 Protéinuriques: une intervention autre qu' une maîtrise de la glycémie pouvait éviter la survenue d' une IRCT.

Chez le DNID :

a- Contrôle glycémique,

b- Conseiller un régime équilibré (apports protidiques $\leq 0,8\text{g/kg/j}$),

c- Traitement la microalbuminurie et de l'HTA :

IEC:

➤ Etude UKPDS 39 (B M J, 1998) :

- β -bloquants (Atenolol) et IEC (Captopil) : même efficacité de néphroprotection chez les DNID Hypertendus Microalbuminuriques et c'est l'action anti-hypertensive qui prédomine dans la néphroprotection.

➤ Etude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, Lancet 2000) :

- DNID non protéinuriques, non I R, traités par IEC (Ramipril 10mg): Réduction du risque relatif de mortalité CV de 39% et de complications microvasculaires dont la N D de 17%.

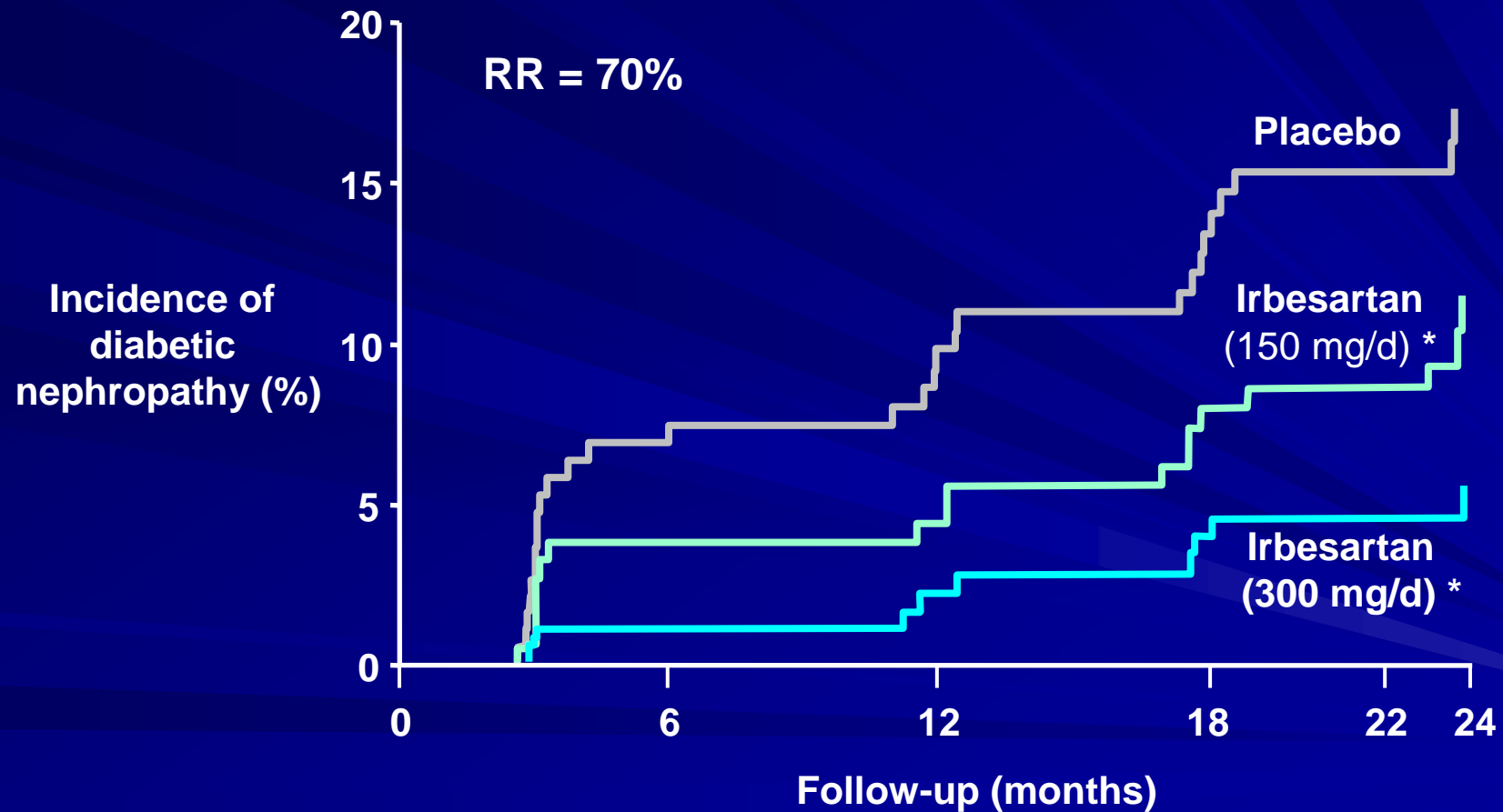
ARAI:

- **Etude IDNT** (Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial, N.Engl.J. Med. 2001):
 - Effet néphroprotecteur spécifique de l'**Irbesartan** sur la fonction rénale en plus de l'effet anti-hypertenseur équivalent aux autres anti-HTA (I.C. : amlodipine): Réduction du risque rénal global de 20% /Amlodipine.
- **Etude RENAAL** (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II receptor Losartan, N.Engl.J.MED. 2001):
 - Effet néphroprotecteur du **Losartan** chez le DNID Hypertendu avec Micro-abuminurie, indépendamment de l'effet anti-hypertenseur.
- **Etude IRMA** (Irbesartan in Micro-Albuminuria in type 2 diabetes, N.Engl. J.Med.,2001):
 - Effet néphroprotecteur de l'**Irbesartan** chez le DNID Hypertendu avec Microalbuminurie.

Résultats des études IDNT, RENAAL, IRMA

	IDNT		RENAAL	IRMA	
	Irbesartan 300mg / placebo	Irbesartan 300mg / amlodipine 10mg	Losartan 50 et 100mg / placebo	Irbesartan 150mg / placebo	Irbesartan 300mg / placebo
Risque de progression de la néphropathie	-23%	-20%	-16%	-	-
Risque de dialyse ou de transplantation	-26%	-34%	-28%	-30%	-34%
Doublement de la creatinine	-26%	-34%	-25%	-	-
Proteinurie ou albuminurie	-23%	-27%	-35%	-24%	-38%

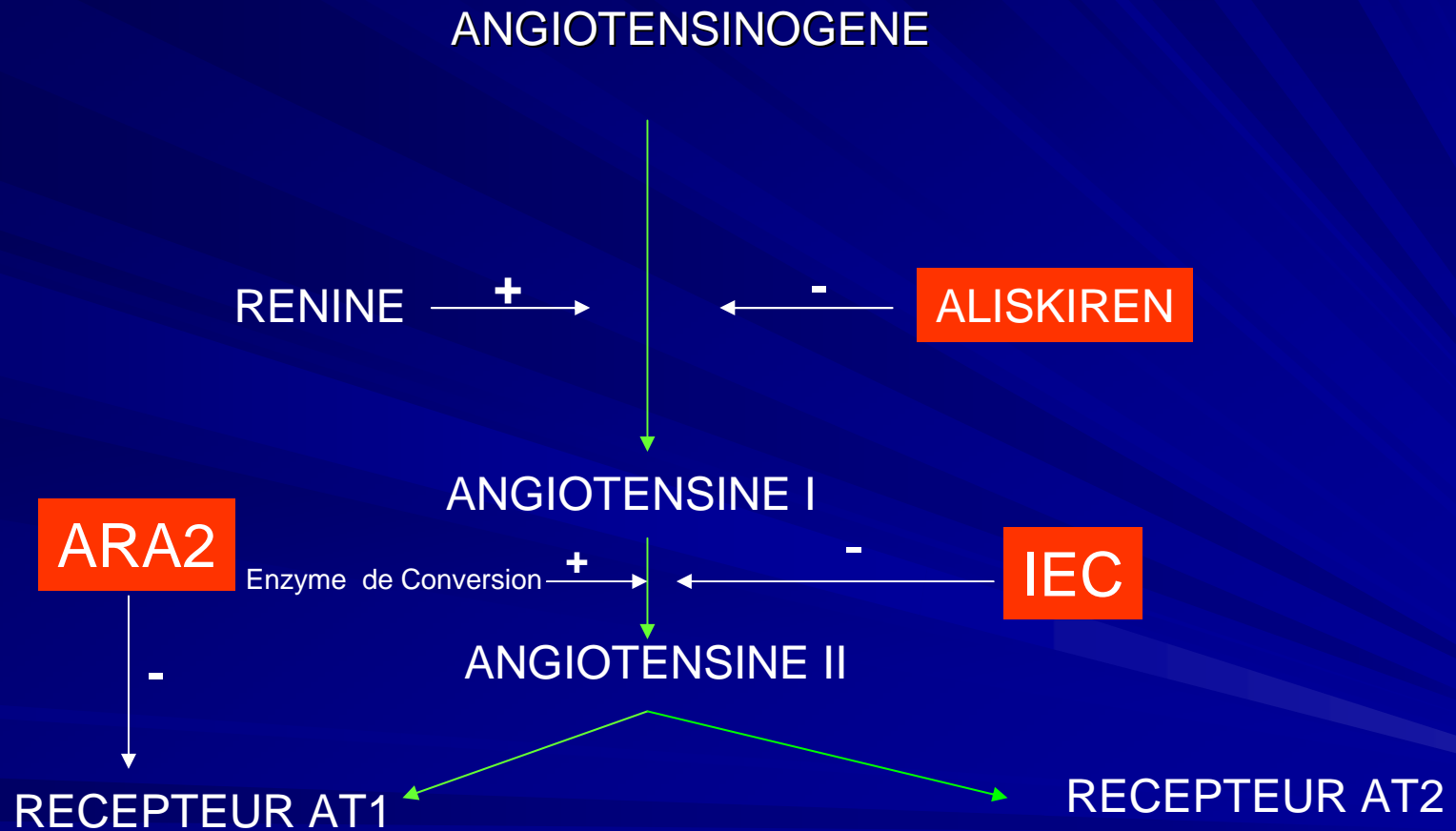
IRMA 2: Incidence of progression to diabetic nephropathy



* $p < 0.01$ vs placebo. –8

Parving H-H et al. *N Engl J Med.* 2001; 345: 870

Inhibiteurs du SRA



INHIBITEURS DE LA RENINE : Aliskiren

- Puissant inhibiteur spécifique de la Rénine humaine (Act. Néphrol. 2007).
- Induit :
 - Une augmentation de la concentration de Rénine plasmatique,
 - Une inhibition de l' A R P,
 - Une diminution des concentrations d' Angiotensine I et II,
- Entraîne une réduction significative / Valsartan:
 - de P. A.,
 - de Protéinurie,
 - de l' Insuffisance Rénale,
 - de l' H. V. G.

3 - Stade IV : Insuffisance rénale chronique :

- C'est la prévention tertiaire, difficile à réaliser chez des Diabétiques ayant des conditions de vie contraignantes.
- Les cibles thérapeutiques pour ralentir la progression de l'IRC vers l'IRCT sont :
 - HTA $\leq 125/75$ mmHg.
 - Protéinurie $<0,5\text{g/j}$.
 - Contrôle glycémique : il n'a pas été démontré qu'un contrôle glycémique optimal permet de ralentir à ce stade la progression vers l'IRCT.
 - Utilisation de néphroprotecteurs (IEC ou ARAII).
 - Apports alimentaires équilibrés avec protides $\leq 0,8\text{g/kg/jour}$.
 - Traitements des troubles phosphocalciques par Calcium et Vit D.
 - Correction de l'anémie par l'Erythropoïétine.
 - Préparer le patient à l'Épuration Extra-Rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale) et à une éventuelle transplantation (rein-pancréas).

Facteurs influençant le choix de la technique de Dialyse :

- Age, sexe,
- Niveau social et éducatif,
- Lieu d'habitation,
- Degré d'aide familiale et sociale (malade assuré ou non),
- Degré de réinsertion sociale et professionnelle,
- Compliance envisageable du patient,
- Comorbidité : état cardio-vasculaire, cécité, etc...
- Stabilisation des complications extra-rénales liées au Diabète.

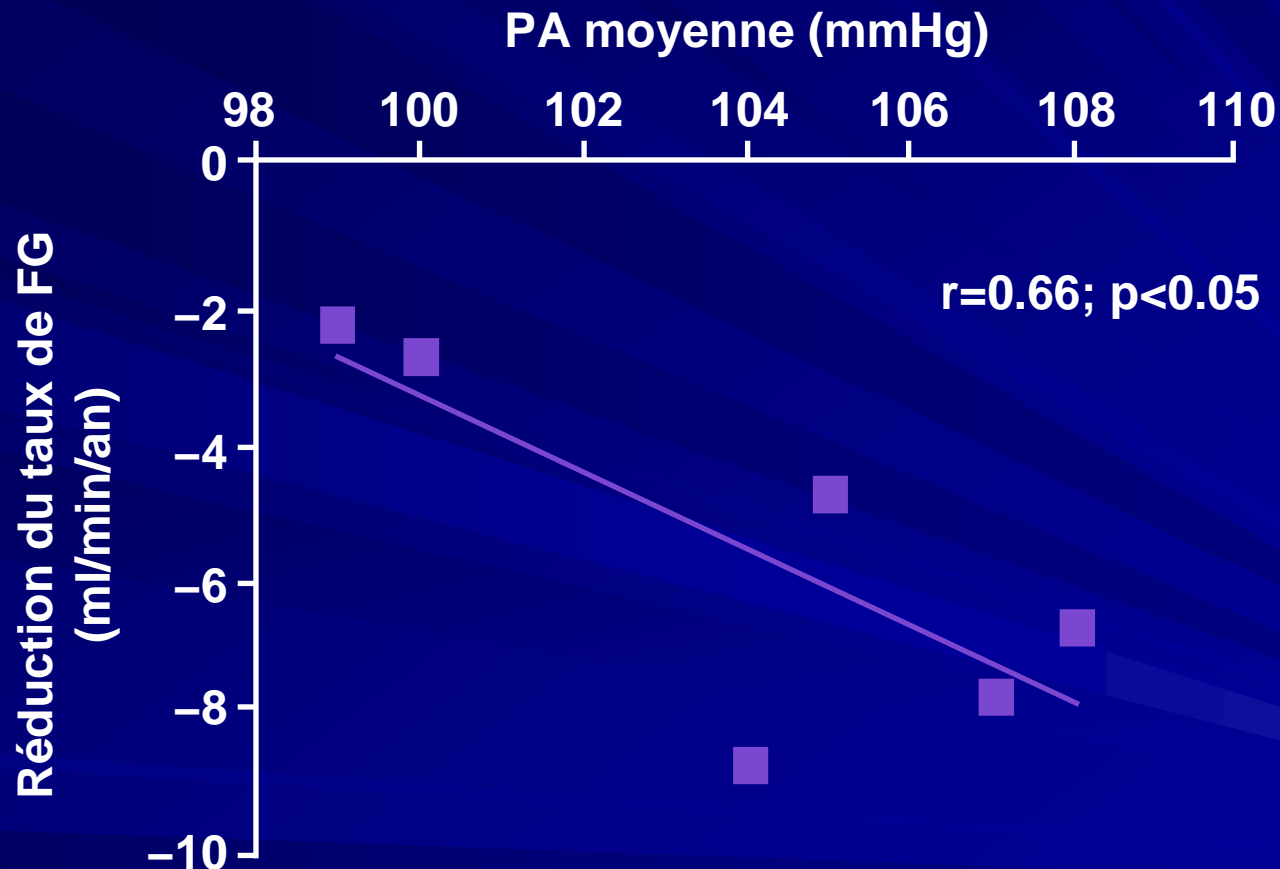
Traitement de la N.D.

(Recommandations Canadiennes 2005)

Groupe traité	Médicament de prédilection
DID:	IEC
DNID:	
Cl de la créatinine > 60ml/mn →	IEC ou ARA II
Cl de la créatinine ≤ 60 ml/mn →	ARA II

Si la créatininémie s'élève de plus de 20 à 30%, il est recommandé d'arrêter l'IEC ou l'ARA II

Préservation de la Fonction Rénale avec des objectifs tensionnels plus bas:



Résultats d'études ≥ 3 ans chez des patients diabétiques de type II
présentant une néphropathie

Bakris. Diabetes Res Clin Pract 1998;39:S35–42

Target Blood Pressure to be Achieved by Antihypertensive Treatment:

All hypertensive patients

BP < 140/90 mmHg

Diabetic patients (high risk)

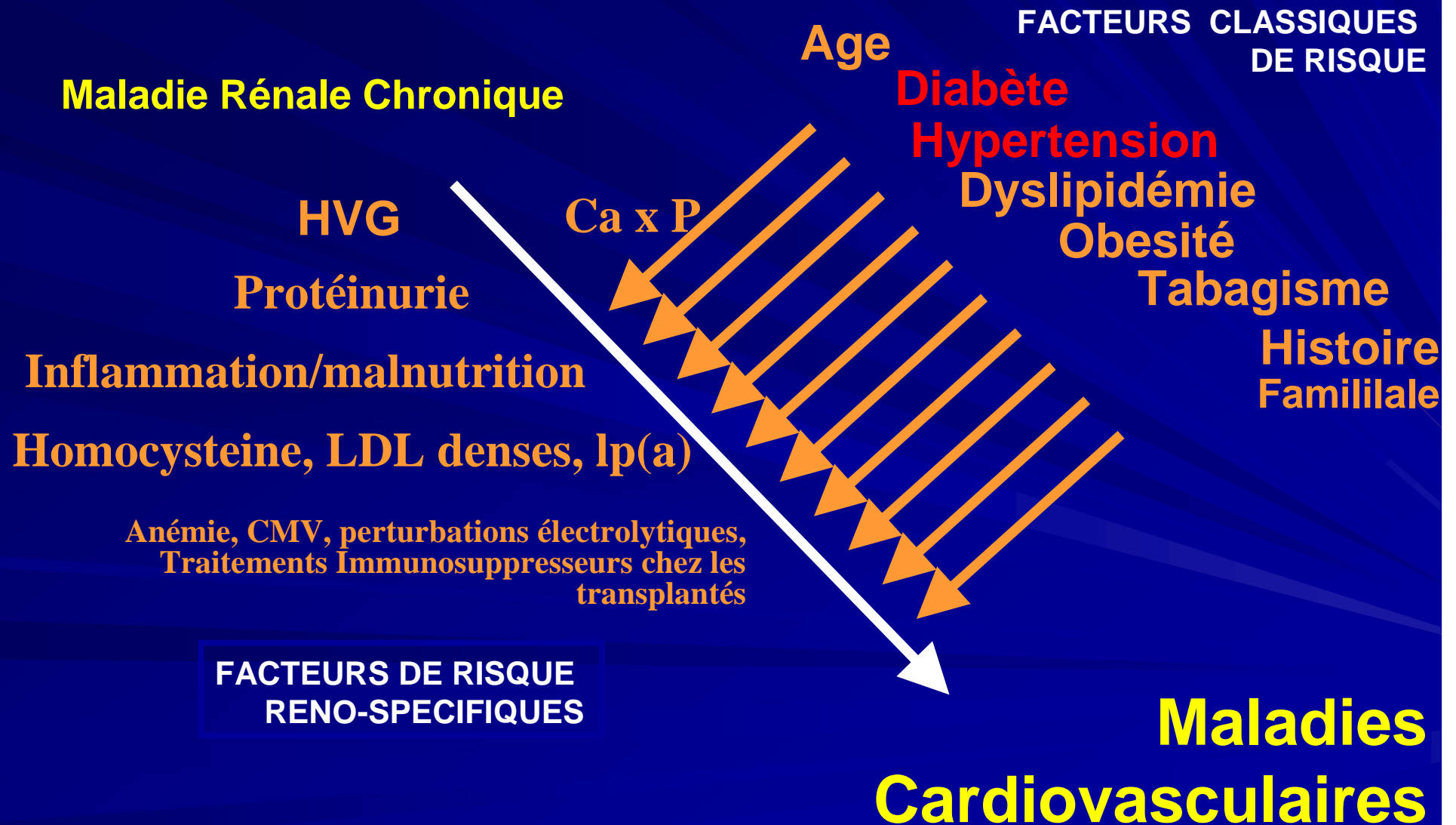
BP < 130/80 mmHg

Patients with RF and proteinuria > 1g/24h

BP < 125/75 mmHg

MRC & Facteurs de risque cardiovasculaire

Facteurs non classiques de risque cardiovasculaire



Conclusion

- N.D : parmi les complications dégénératives les plus graves, engageant les pronostics fonctionnel et vital.
- Impose une stratégie de dépistage précoce reposant sur le dosage annuel de la Microalbuminurie, en plus de l'examen du F.O.
- L'apparition d'une Protéinurie constitue :
 - ✓ Chez le DID, un tournant évolutif dans la progression de la N.D,
 - ✓ Chez le DNID, un FRCV indépendant.
- L'HTA souvent associée à la ND: Facteur accélérateur de dégradation de la Fonction Rénale.

- Même si le lien entre Hyperglycémie Chronique et Hypertension Intraglomérulaire n'est pas clairement élucidé, le contrôle optimal de ce paramètre est une condition nécessaire dans la stabilisation de la N.D. avec comme objectif une $HbA1c \leq 7\%$.
- Les stratégies thérapeutiques à visée néphroprotectrice basées sur des arguments concordants sont aujourd'hui correctement bien établies, utilisant :
 - IEC en première intention chez tous les Diabétiques Microalbuminuriques,
 - ARAI chez les DNID: à partir du stade de Proteinurie et/ ou d'une $CI \leq 60\text{ml/mn}$ avec objectif tensionnel $\leq 130/80\text{ mmHg}$.