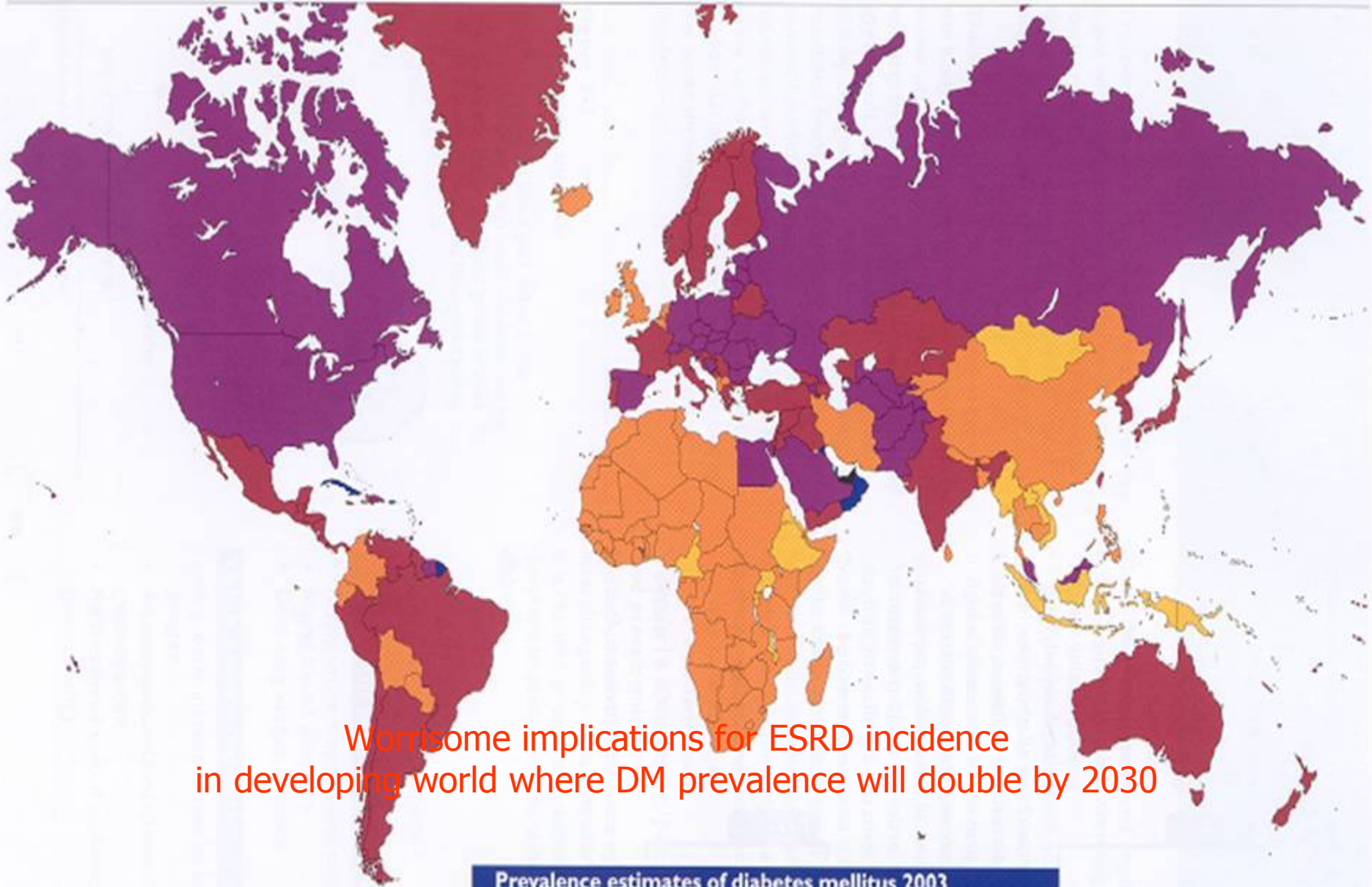


Néphropathie Diabétique

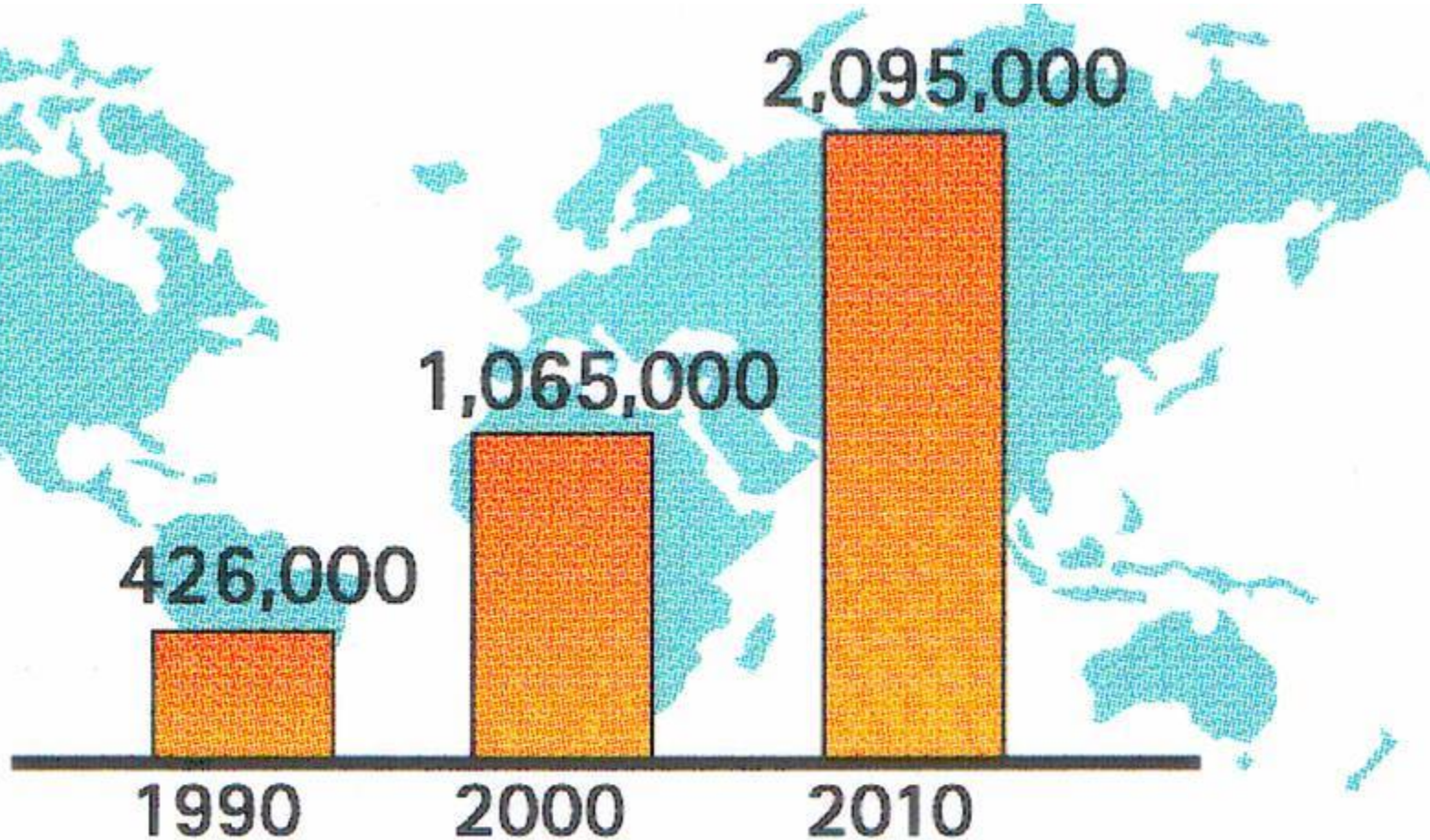
Prévention & Prise en charge

Pr T.RAYANE
CHU Hussein Dey
rayanet28@yahoo.fr



Worrisome implications for ESRD incidence in developing world where DM prevalence will double by 2030

Global dialysis population from 1990 to 2010



Lysaght, *J Am Soc Nephrol*, 2002

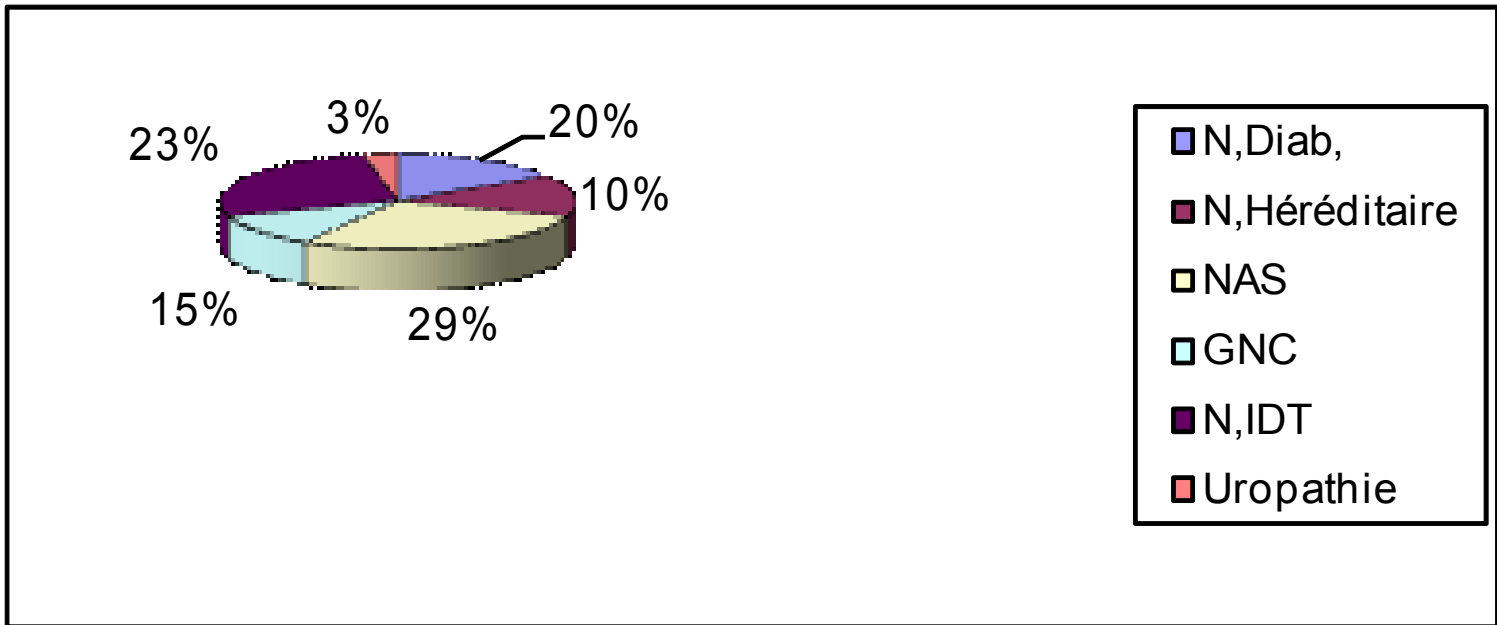
ESRD incidence variation among communities mirrors that in **'diab-obesity'** and HTN prevalence.

Renal Remplacement therapy 1992-2010

Year	H . D Clinic	H . D Home	D.P.C.A	T . R	TOTAL	PATIENTS TRAITED MILLION H
ALGERIE 1992	1.720	0	174	227 (33 DVA)	2.120	82
ALGERIE 1997	3.020	0	178	266 (77 DVA)	3.464	124
ALGERIE 1998	3.200	0	290	309 (110 DVA)	3.799	128
Algérie 2001	3900	3	331	420 (125 DVA)	4650	155
Algérie 2003	5200	4	371 (05 DPA)	595 (178 DVA)	6170	193
Algérie 2004	5400	2	410 10(DPA)	620 196(DVA)	6432	214

Algéria (2010)	13500	02	400 (20 APD)	1070 (685)	14972	422
---------------------------	--------------	-----------	-------------------------	-----------------------	--------------	------------

NEPHROPATHIES CAUSALES



IRC - Epidémiologie

Comparaison Algérie/autres pays

- Prévalence IRTT 2009 (436 pmh) très inférieure à celles :
 - des USA (1 446 pmh)
 - du Japon (1 726 pmh)
 - De la France (866pmh)
- Tendance évolutive (+ 7%/an) inférieure à celle des USA :
 - + 10%/an
 - Supérieure à celle de la France et de la Tunisie (4%)
 - doublement de l'incidence et de la prévalence de l'IRT
 - observé au cours des 10 dernières années
 - attendu au cours des 10 prochaines

IRC - Epidémiologie

Causes d'IRCT - 1

- Evolution au cours des dernières décennies :

- ✦ néphropathies primitives :

- Glomérulonéphrites chroniques primitives + Néphropathie Tubulo-Interstitielle Chronique (NTIC)

- ≈ 30% des causes d'IRCT

- ✦✦ néphropathies secondaires

- Néphropathies diabétiques + vasculaires

- ≈ 49% des causes d'IRCT

Néphropathie diabétique

Définition

- Glomérulopathie :
 - Caractérisée par :
 - Albuminurie de débit progressivement croissant
 - détectable au stade de microalbuminurie (30 à 300 mg/24h)
 - élévation de la pression artérielle
 - Diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG)
 - Lésions histologiques spécifiques
 - Associée à une rétinopathie diabétique :
 - ~ 70 % dans le diabète de type 2
 - Associée à un risque cardiovasculaire accru
 - Sa survenue ou son évolution peuvent être prévenues ou retardées par le contrôle intensif glycémique, tensionnel, lipidique

Néphropathie diabétique

Epidémiologie : diabète de type 2

- Une maladie fréquente, en pleine croissance
 - 2005 : 190 millions de diabétiques dans le monde
 - 2025 : 300 millions de diabétiques dans le monde
 - ▽ ↑ 42 % dans les pays développés
 - ▽ ↑ 170 % dans les pays en développement
- Une cause majeure de morbidité et de mortalité prématurée
 - Présence d'un diabète multiplie par 2 les risque cardiovasculaires ajustés pour l'âge, le sexe, le poids, la pression artérielle, le tabac et le taux de cholestérol.
 - Première cause médicale de cécité avant 50 ans
 - 50 % des amputations des membres inférieurs



Néphropathie diabétique

Epidémiologie : ND dans le diabète de type 1

- La prévalence de la néphropathie diabétique est d'environ 21 % après 20-25 ans de diabète de type 1 (*Andersen AR et al, étude Steno, Danemark, 1983*)
- L'incidence de microalbuminurie dans le diabète de type 1 varie entre 1,5 et 1,8 %/an en moyenne selon les études

Étude/effectif/suivi	Critère de suivi	Incidence cumulée
Chaturvedi N <i>et al</i> , EURODIAB n = <u>1 134</u> suivi moyen 7,3 ans	Microalbuminurie	12,6 % après 7 ans de diabète, soit ~ 1,8 % /an en moyenne
Hovind P <i>et al</i> , Steno, n = <u>277</u> suivi moyen 18 ans	Microalbuminurie	29 % après 20 ans de diabète, soit ~ 1,5 % /an en moyenne

Néphropathie diabétique

Epidémiologie : ND dans le diabète de type 2

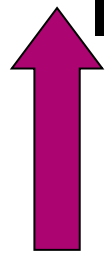
Étude/pays/effectif	Critère de suivi	Prévalence	Incidence
Adler AI <i>et al</i> , UKPDS, Royaume- Uni, multicentrique n = <u>5 097</u>	Microalbuminurie	24,9 % après 10 ans de diabète	2 %/an
	Macroalbuminurie		2,8 %/an
	Créatininémie $\geq 175 \mu\text{mol/l}$ ou traitement de suppléance rénale	5,3 % après 10 ans de diabète	2,3 %/an
		0,8 % après 10 ans de diabète	
Debacker N <i>et al</i> , Belgique, 125 centres n = <u>3 968</u>	Microalbuminurie	20,3 %	
	Macroalbuminurie	3,8 %	
	Créatininémie $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$	13,9 %	

Néphropathie diabétique

Epidémiologie : Diabète comme cause
d'insuffisance rénale terminale (IRT) aux États-Unis

- Proportion accrue des cas d'IRT

liées au diabète de type 2 :



44 %

2002

URSDS 1997-2002

36 %

1992

Ritz E et al, 1999

27 %

1982

- Prévalence accrue d'IRT liée au diabète chez les afro-américains, les hispaniques, les asiatiques et les américains natifs en comparaison des caucasiens

- Boone CA. End-stage renal disease in African-American. Nephrol Nurs J 2000; 27 (6): 597-600.

- Ritz E, Rychkik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes : a medical catastrophe of worldwide dimensions. Am J Kidney Dis 1999 ; 34 (5) : 795-808.

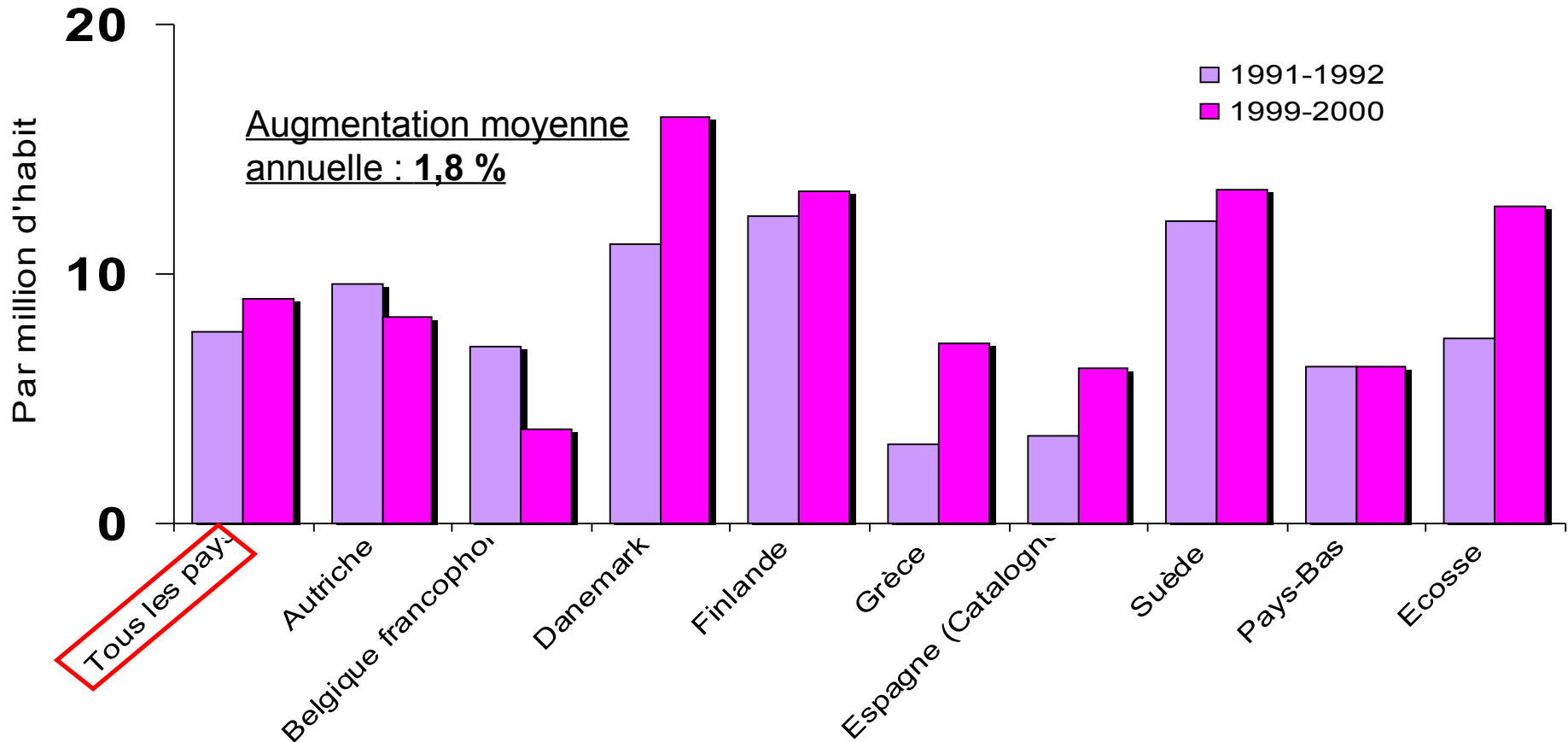
- US Renal Data system (USRDS). Incidence of end-stage renal disease among persons with diabetes – United States, 1990-2002. MMWR. CDC 2005 ; 54 (43) : 1097-100.

- Young BA, Maynard CA, Boyko EJ. Racial differences in diabetic nephropathy, cardiovascular disease and mortality in a national population of Veterans. Diabetes Care 2003 ; 26 (8) : 2392-9.

Néphropathie diabétique

Epidémiologie : Diabète comme cause d'insuffisance rénale terminale (IRT) en Europe

Incidence de l'IRT liée au diabète de type 1 (ajustée à l'âge et au sexe) dans les années 90 selon le pays

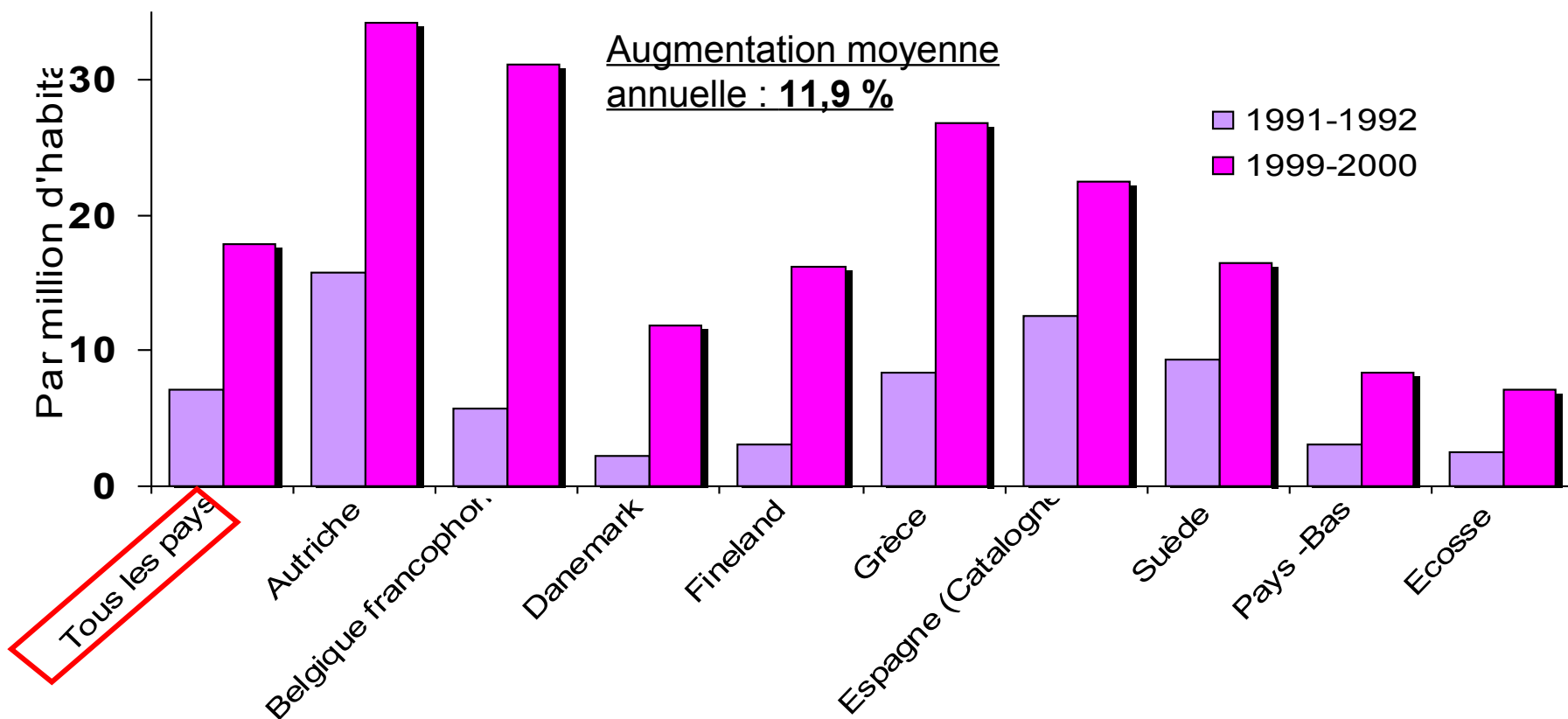


- Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Gronhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in

Néphropathie diabétique

Epidémiologie : Diabète comme cause d'insuffisance rénale terminale (IRT) en Europe

Incidence de l'IRT liée au diabète de type 2 (ajustée à l'âge et au sexe) dans les années 90 selon les pays



Néphropathie diabétique

Définition

- Néphropathie diabétique : complication « commune »

Néphropathie Diabète de type 1	Néphropathie Diabète de type 2
<p>Lésions anatomiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> - microangiopathique - la mieux étudiée 	<p>- Lésions diabétiques et aspects non spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lésions glomérulaires non diabétiques - néphropathie vasculaire non spécifique du diabète
<p>Est un des principaux dangers évolutifs → IRT</p> <p>survenant souvent à un âge plus jeune</p>	<p>↑ Prévalence → IRT en pleine expansion mondiale → Contexte de forte morbi-mortalité cardiovasculaire où s'intriquent de nombreux facteurs : insulino-résistance, HTA, dyslipidémie, âge, iatrogénicité, etc...</p>
<p>Microalbuminurie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - marqueur prédictif de progression vers la néphropathie diabétique 	<p>Microalbuminurie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - marqueur prédictif de progression vers la néphropathie diabétique et surtout marqueur du risque cardiovasculaire

Néphropathie diabétique

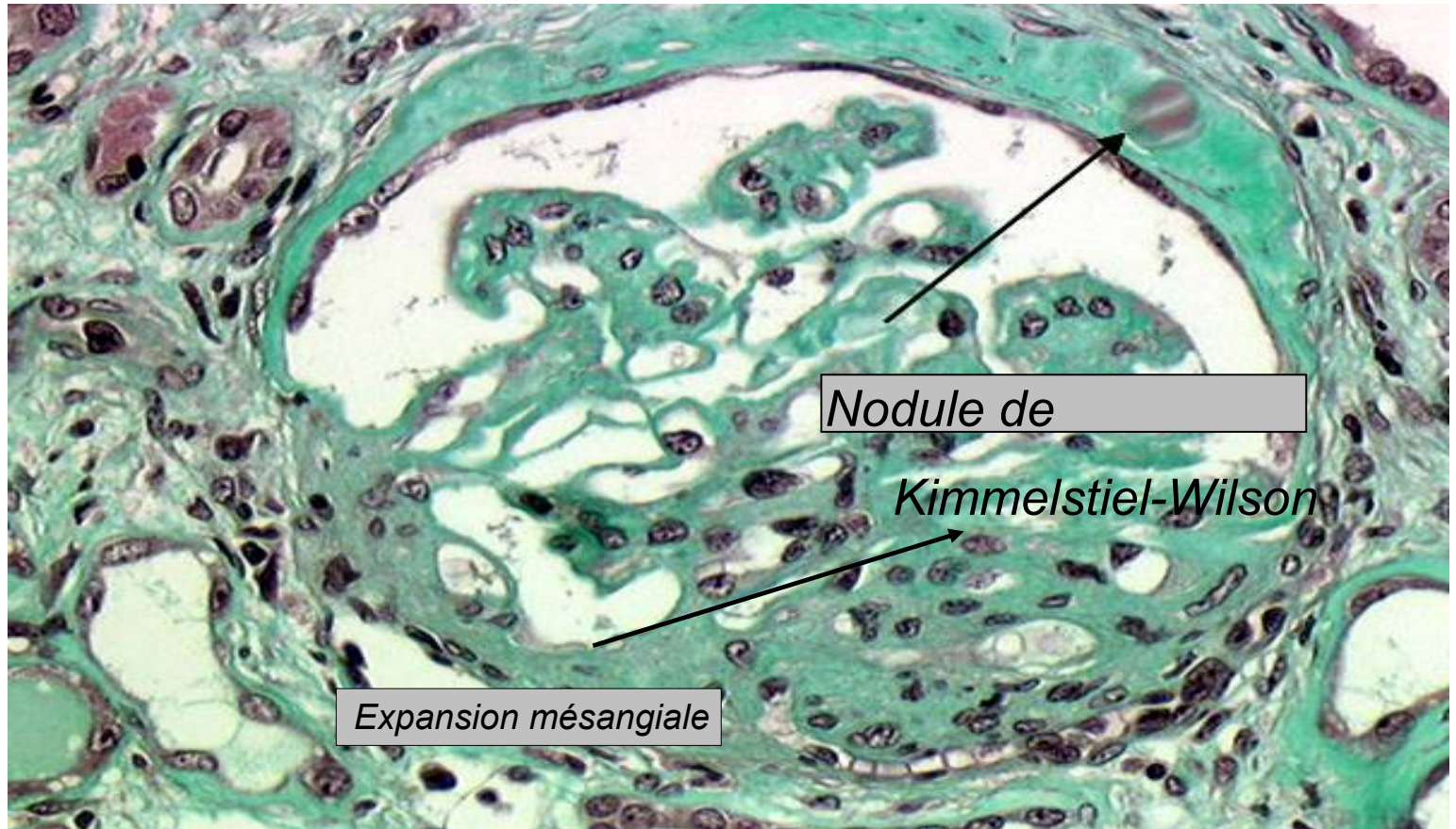
Évolution (1)

Description « théorique » par stades de gravité croissante dans le diabète de type 1 = le contrôle glycémique, tensionnel et lipidique peut freiner cette évolution

Stade I : néphropathie fonctionnelle	Diagnostic du diabète	- ↑ taille des reins - ↑ DFG
Stade II : silencieux	2-5 ans	- Lésions histologiques débutantes (épaississement des membranes basales glomérulaires, hypertrophie glomérulaire) sans traduction clinique
Stade III : néphropathie incipiens (débutante)	5-15 ans	- Microalbuminurie (30 à 300 mg/24 h) - ↑ PA
Stade IV : néphropathie avérée (patente, clinique)	10-20 ans	- Protéinurie (albuminurie > 300 mg/j) - Syndrome néphrotique fréquent - ↓ DFG (~1 ml/min/mois) - HTA
Stade V : IRT	≥ 20 ans	- Nécessité de traitement de suppléance

Néphropathie diabétique

Évolution : Histologie (1)

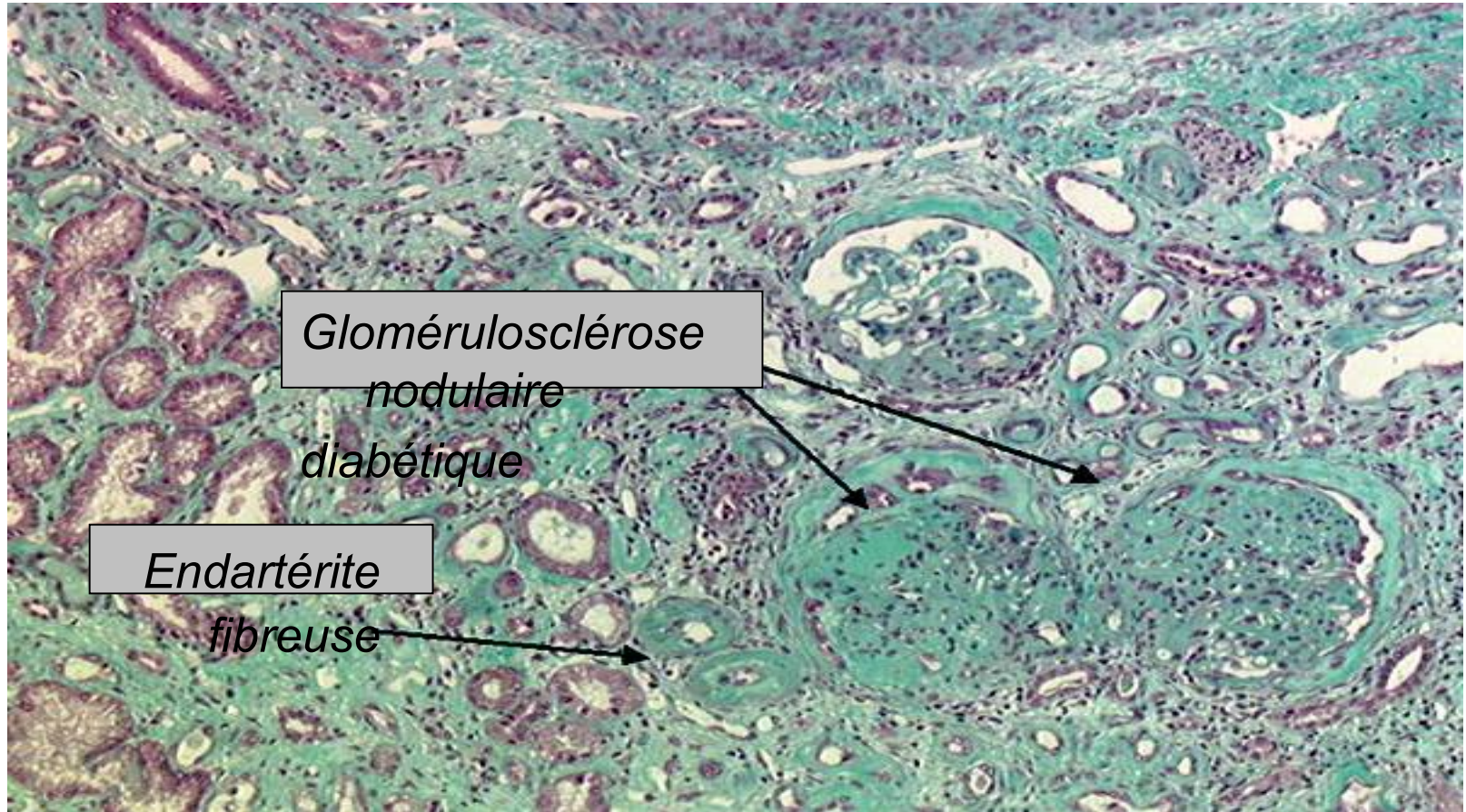


Nodule de Kimmelstiel Wilson : nodule hyalin PAS+ évocateur de néphropathie diabétique. (TV, X40).

Dr Moreno-Swirc

Néphropathie diabétique

Évolution : Histologie (2)



Néphropathie diabétique

Relations anatomo-fonctionnelles (1)

- **Diabète de type 1**
 - Étude longitudinale multinationale, multicentrique ; 243 diabétiques de type 1, normotendus dont 235 ayant une microalbuminurie < 100 µg/min à l'inclusion, vs 87 témoins donneurs de rein ; suivi 5 ans; biopsies rénales (2 à 5 ans d'intervalle).
 - **Des anomalies morphométriques**
 - **Hyperfiltration ; 65 % des cas indépendamment de la durée du diabète**
 - **Épaississement de la membrane basale glomérulaire (MBG)**
 - ∨ **↑ Fraction de volume mésangial et de la matrice mésangiale**
 - ↑ **Significative avec la durée du diabète de la fréquence**
 - **De l'épaississement de la MBG**
 - **De l'augmentation de la fraction de volume mésangial et de la matrice mésangiale**
 - **Mais ces anomalies sont observées dès 2 à 8 ans après l'installation du diabète et sont détectables chez des patients normoalbuminuriques**
 - **Association entre ces anomalies et la pression artérielle diastolique**
 - **Des variations inter-centres entre l'Amérique du Nord et Paris**

Néphropathie diabétique

Relations anatomo-fonctionnelles (2)

- **Diabète de type 2**

Royaume-Uni: 21 diabétiques de type 2, protéinuriques (>500 mg/24h), 14 témoins non diabétiques

↑ Fraction de volume mésangial et de la matrice mésangiale

- **Épaississement de la MBG**

- **Association entre ↑ fraction de volume mésangial et**

- **taux élevés de protéinurie**
- **clairance de la créatinine basse**

- **Association entre épaississement de la MBG et protéinurie**

- **Association entre volume interstitiel et clairance de la créatinine**

↑ Fraction de volume mésangial et de la matrice mésangiale et protéinurie plus fortes chez les patients ayant une glomérulosclérose nodulaire que chez ceux dont la glomérulosclérose est diffuse.

Néphropathie diabétique

Relations anatomo-fonctionnelles (3)

- Diabète de type 2
 - Royaume-Uni ; 16 diabétiques de type 2 protéinuriques, 28 témoins non diabétiques
 - Perte de podocytes, en relation avec l'accroissement de la protéinurie
 - Corrélation inverse, significative, entre protéinurie et densité de podocytes par glomérule
 - Corrélation positive, significative, entre protéinurie et surface de filtration
 - Corrélation positive, significative, entre protéinurie et surface mésangiale

Néphropathie diabétique : Prévention

Le plus en amont possible : prévention des maladies cardiovasculaires

Facteurs de risques modifiables

Tabagisme

Dyslipidémie

Diabète

Néphropathie

Obésité

HTA

Facteur de risque non modifiable

Antécédents familiaux d'athérosclérose précoce

Néphropathie diabétique : Prévention

Le plus en amont possible: prévention du diabète

- Diabète de type 1
 - pas de prévention du diabète efficace à ce jour
 - mais prévention possible voire obligatoire de la maladie cardiovasculaire
- Diabète de type 2
 - prévention : urgence sanitaire
 - 2005 : 190 millions de diabétiques dans le monde (*P. Zimmet, 2005*)
 - 2025 : 300 millions de diabétiques dans le monde (*H. King et al, 1998*)
 - les points d'impact majeurs
 - Sédentarité, qualité de l'alimentation, surpoids, tabagisme



Néphropathie diabétique : Dépistage

- **Méthodes**
 - Mesure du rapport albumine/créatinine (A/C) sur un échantillon d'urine
 - Dosage de la créatininémie et estimation du DFG
- **Patients concernés**
 - Tous les patients diabétiques
- **A quel moment ?**
 - Initialement
 - 5 ans après le diagnostic du diabète de type 1
 - Au moment du diagnostic du diabète de type 2
 - Puis, 1 fois par an

DFG: Débit de Filtration Glomérulaire

Néphropathie diabétique Dépistage (1)

- **Comment**
 - Par dosage immunologique, à plusieurs reprises, de la microalbuminurie
 - Par recueil des urines de 24 h, de la nuit ou sur simple échantillon mictionnel
- **En l'absence de situations pouvant augmenter l'excrétion urinaire d'albumine :**
 - déséquilibre aigu du diabète
 - infection urinaire
 - hématurie
 - maladie aiguë fébrile
 - exercice physique important
 - insuffisance cardiaque

- Grimaldi A, Heurtier A, Bosquet F, Cornet P, Masseboeuf N, Popelier M, Sachon C. Guide pratique du diabète 2e éd. Collection Médiguides. MMI Éditions 2001 : 368 p.


- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy : Diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 2005 ; 28 (1) : 176-88.

Néphropathie diabétique

Dépistage (2)

- **Chez qui et à quelle fréquence**

- Diabète de type 2 : lors du diagnostic de diabète
- Diabète de type 1 : 1 an après (ou lors du diagnostic de diabète), surtout
 - si contrôles glycémique, lipidique, tensionnel médiocres
 - après le début de la puberté
 - puis tous les ans, plus souvent si $> 20 \mu\text{g}/\text{min}$ ou $30 \text{ mg}/24 \text{ h}$

 En cas d'absence de microalbuminurie, le dépistage doit être effectué 1 fois par an chez les patients diabétiques de type 1 et 2

Néphropathie diabétique

Dépistage (3)

- Néphropathie diabétique selon l'albuminurie**

Dosage	Pas de néphropathie diabétique	Néphropathie diabétique incipiens	Néphropathie diabétique avérée
Simple échantillon mictionnel	< 30 mg/g C _u	30-300 mg/g C _u	≥ 300 mg/g C _u
Recueil nocturne minutée	< 20 µg/min	20-200 µg/min	≥ 200 µg/min
Urines des 24 h	< 30 mg /24 h	30-300 mg /24 h	≥ 300 mg /24 h

Néphropathie diabétique : Dépistage

Anomalies de l'excrétion de l'albumine

	Echantillon d'urines (mg/g créatinine)	Dosage sur urines des 24 h (mg/24h)	Dosage sur recueil minuté (µg/min)
Normoalbuminurie	< 30	< 30	< 20
Microalbuminurie	30-300	30-300	20-200
Macroalbuminurie	> 300	> 300	> 200

Néphropathie diabétique :
Prévention primaire chez le patient normoalbuminurique

- Objectifs :
 - Empêcher ou retarder l'apparition d'une néphropathie incipiens
 - Albuminurie < 30 mg/jour (seuil physiologique)
- Risque :
 - **25 %** des patients diabétiques (type 1) initialement normoalbuminuriques développent une microalbuminurie au bout de 10 ans de suivi
- Moyens :
 - Un équilibre glycémique strict
 - Un contrôle tensionnel strict

Néphropathie diabétique : Prévention secondaire chez le patient microalbuminurique

- **Objectifs :**
 - Empêcher ou retarder l'apparition d'une néphropathie diabétique avérée
 - Microalbuminurie ≤ 300 mg/jour
 - Réduire le risque de maladie cardiovasculaire
- **Risque :**
 - 80 % des diabétiques (type 1) développent une néphropathie diabétique avérée après 6 à 14 ans de suivi d'après les études des années 80
 - **30- 45 %** d'après les études postérieures, après 10 ans de suivi
- **Moyens :**
 - Un équilibre glycémique strict
 - Un contrôle tensionnel strict
 - Chez le patient ayant une pression artérielle normale, le traitement par un IEC ou un ARAll peut être envisagé afin de diminuer l'albuminurie.

Néphropathie diabétique : Prévention secondaire chez le patient ayant une néphropathie avérée (1)

■ Objectifs :

- Diminuer la protéinurie autant que possible
- Ralentir la progression de l'insuffisance rénale vers l'insuffisance rénale terminale
- Réduire le risque de maladie cardiovasculaire
- Prévenir la néphrotoxicité médicamenteuse, notamment liée aux produits de contraste iodés
- Prévenir le risque d'acidose lactique

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II ; **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

Néphropathie diabétique :

Prévention secondaire chez le patient ayant une néphropathie avérée (2)

■ Moyens :

- Un équilibre glycémique strict
- Un contrôle tensionnel strict
- Un traitement « néphroprotecteur » par un IEC ou un ARAII, y compris pour les patients normotendus
- Une surveillance des contre-indications, notamment des antidiabétiques oraux
- Autres mesures classiques de prise en charge de l'IRC
 - Contrôle phospho-calcique
 - Eviction des médicaments potentiellement néphrotoxiques
 - Etc...

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion; ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II ; IRC : Insuffisance Rénale Chronique

Néphropathie diabétique :

Prise en charge

- **La prise en charge doit:**
 - être précoce, globale et adaptée à chaque patient
 - s'appuyer sur la participation active du patient
 - mesure d'hygiène de vie
 - arrêt du tabac
 - exercice physique
 - prise en charge pondérale
 - observance médicamenteuse
 - faire appel à la complémentarité des différents professionnels de santé
 - avoir pour objectifs de :
 - normaliser la glycémie
 - contrôler la pression artérielle
 - corriger les facteurs de risque cardiovasculaires

Néphropathie diabétique :

Contrôle glycémique (1)

- Il joue un rôle fondamental dans :
 - la prévention des complications micro et macrovasculaires
 - la ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique
- L'objectif **d'HbA1c < 7 %** doit être recherché et maintenu durablement indépendamment de la présence ou non de l'atteinte rénale diabétique
- Le principe d'escalade thérapeutique doit être appliqué :
 - avec le rôle central des mesures hygiéno-diététiques
 - et la mono- bi- ou trithérapie en fonction de la réponse biologique (HbA1c) et de la tolérance clinique.

Néphropathie diabétique : Contrôle glycémique (2)

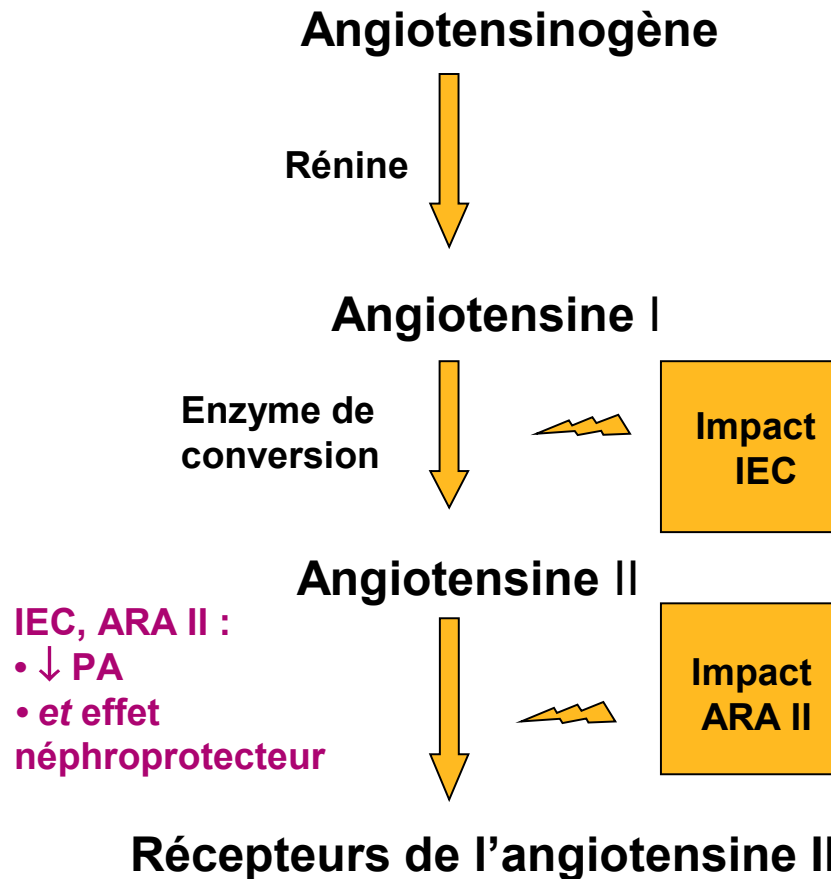
Il existe des facteurs prédictifs de néphropathie diabétique indépendants du contrôle glycémique:

- âge
- taux d'excrétion d'albumine urinaire normal haut
- ancienneté du diabète
- IMC bas
- sexe

IMC : Indice de Masse Corporelle

Néphropathie diabétique : Contrôle de la pression artérielle (1)

Systeme rénine angiotensine



ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Néphropathie diabétique :

Contrôle de la pression artérielle (2)

Chez les diabétiques présentant une maladie rénale chronique stades 1 à 4 :

■ **Cibles**

- < 130/80 mmHg
- < 125/75 mmHg chez les diabétiques ayant une protéinurie > 1g/24 h

■ **Choix thérapeutique**

- Un IEC ou un ARAII :
 - effet bénéfique sur le rein
 - par ↓ PA
 - et par effet néphroprotecteur propre
- généralement associé à un diurétique

Néphropathie diabétique : Contrôle de la dyslipidémie, de la nutrition et de l'IMC

Chez les diabétiques présentant une maladie rénale chronique stades 1 à 4 :

- Dyslipidémie
 - LDL cholestérol ≤ 1 g/l, voir $< 0,7$ g/l (option thérapeutique)
 - Si LDL cholestérol ≥ 1 g/l, le traitement par **statine** est indiqué

- Nutrition
 - Apport journalier de protéines: **0,8 g/kg**

- Indice de Masse Corporelle
 - **18,5 à 24,9 kg/m²**

LDL : Low Density Lipoprotein; **IMC** : Indice de Masse Corporelle

Néphropathie diabétique :

Contrôle de l'ensemble des facteurs de risque

- Il est important de prendre en compte le contrôle de l'ensemble des facteurs de risque
- Etude portant sur 386 patients diabétiques de type 1, microalbuminuriques, âgés de 15 à 44 ans, vus entre janvier 1991 et avril 1992 et suivis pendant 6 ans:
 - Régression de la microalbuminurie chez **58%** (proportion cumulée) des cas est associée de façon indépendante à :
 - la durée brève de la microalbuminurie
 - l'HbA_{1c} < 8 %
 - une pression artérielle systolique < 115 mmHg
 - un cholestérol total < 198 mg/dl
 - des triglycérides < 145 mg/dl

Néphropathie diabétique : Insuffisance rénale terminale

- **Van Dijk PC *et al*, 2005 (registre ERA-EDTA)**

Au cours de dernière décennie :

↑ de 11,9 % de l'incidence annuelle du traitement de suppléance chez les diabétiques de type 2

↓ mortalité au cours des 2 premières années de dialyse chez les diabétiques de type 2

↓ mortalité chez les transplantés diabétiques de type 1 et chez les non-diabétiques (1995-98 vs 1991-94)

- **Frimat L *et al*, 2004 (Nancy, n = 148)**

- **Chez les diabétiques de type 2 : association entre le fait d'adresser le patient tôt au néphrologue et la meilleure qualité des résultats**

- **Survie à 3 mois après la 1^{ère} séance améliorée**

- **de 16,4 % si consultations néphrologiques régulières vs 0 consultation**

- **de 9 % si consultation néphrologique tardive vs 0 consultation**

- **Si 1^{ère} dialyse en urgence**

- **↓ fonction rénale résiduelle, ↓ albuminémie, ↓ calcémie, ↓ hématoците**

- **↑ symptômes digestifs, ↑ phosphorémie**

ERA-EDTA : European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association

Néphropathie diabétique : Transplantation

- Transplantation pancréas-rein chez les diabétiques de type 1
 - USA, n = 13 467, survie à 10 ans
 - 67 % chez les transplantés rein-pancréas
 - vs 65 % rein seul de donneur vivant
 - vs 46 % rein seul de cadavre
 - Doublement du risque de décès précoce de cause infectieuse
 - Pas de bénéfice de survie chez les transplantés rein-pancréas âgés de 50 ans et plus