



Diabète et insuffisance rénale

Que faire ?

Pr Marie ESSIG

Responsable du service de néphrologie, dialyse, transplantation au
CHU Dupuytren de Limoges

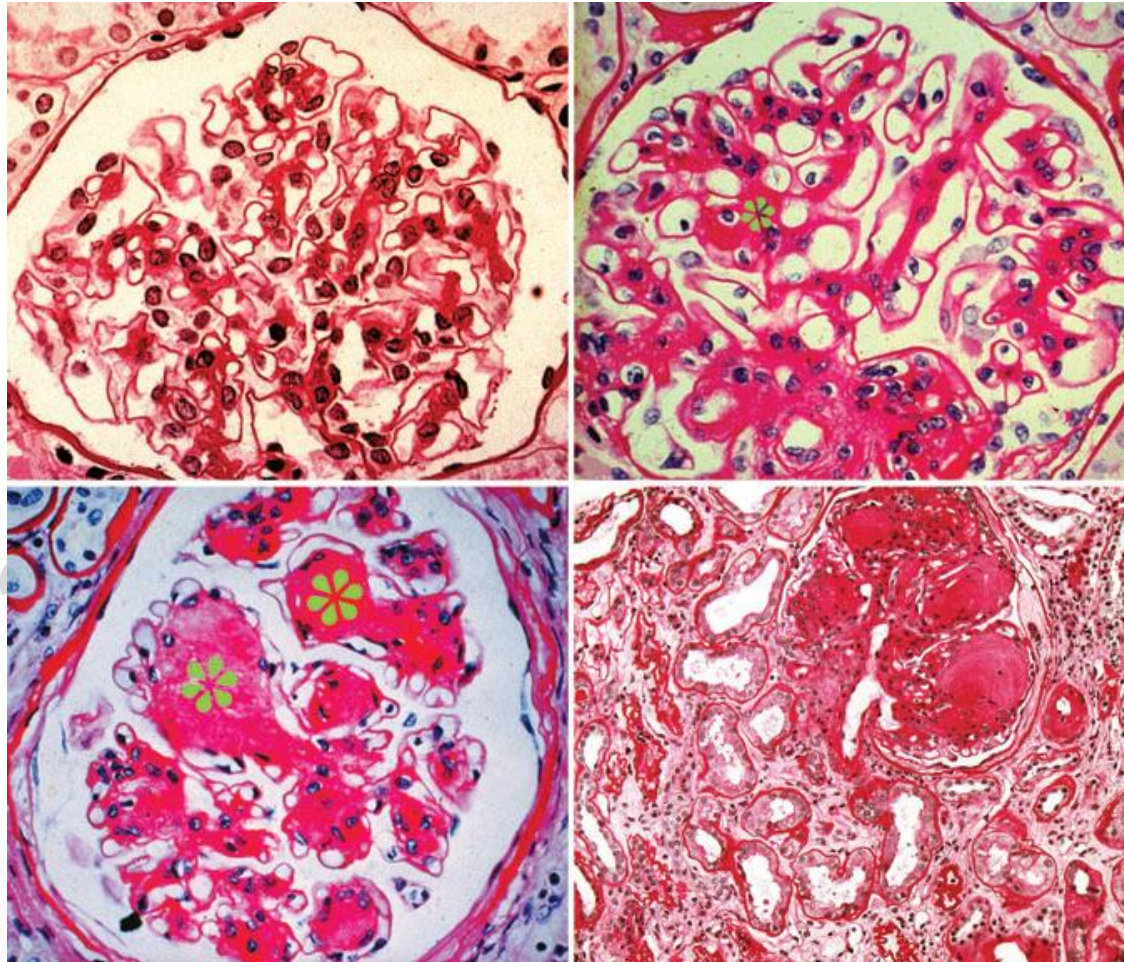
Néphropathie diabétique

Atteinte de toutes les structures rénales

Glomérule: Expansion mesangiale. Epaissement de la MBG, glomérulosclérose

Tubule: épaissement de la membrane basale

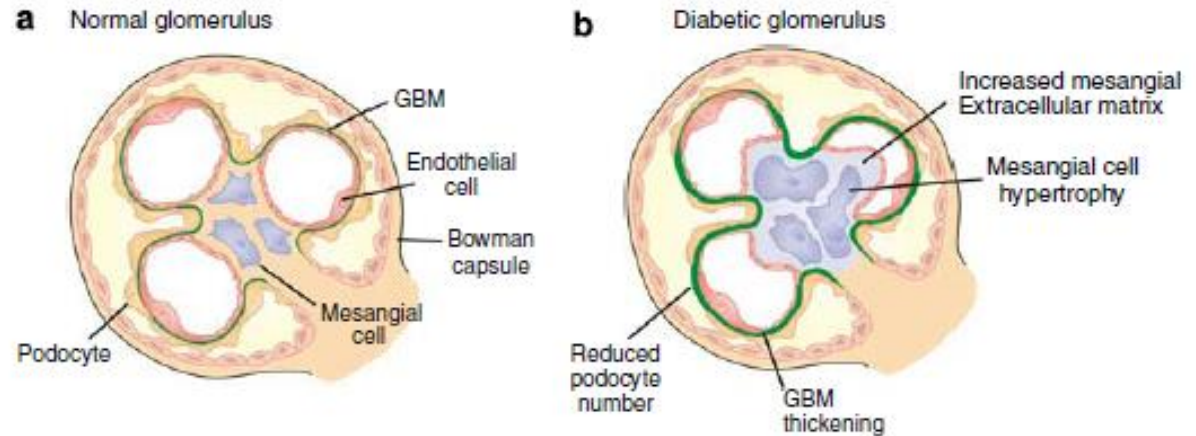
Artérioles: Artériolosclérose, artériolohyalinose



La néphropathie diabétique

Hypertrophie / hyperplasie cellulaire
Expansion de la matrice extracellulaire (ECM)

Hyperglycémie → ?

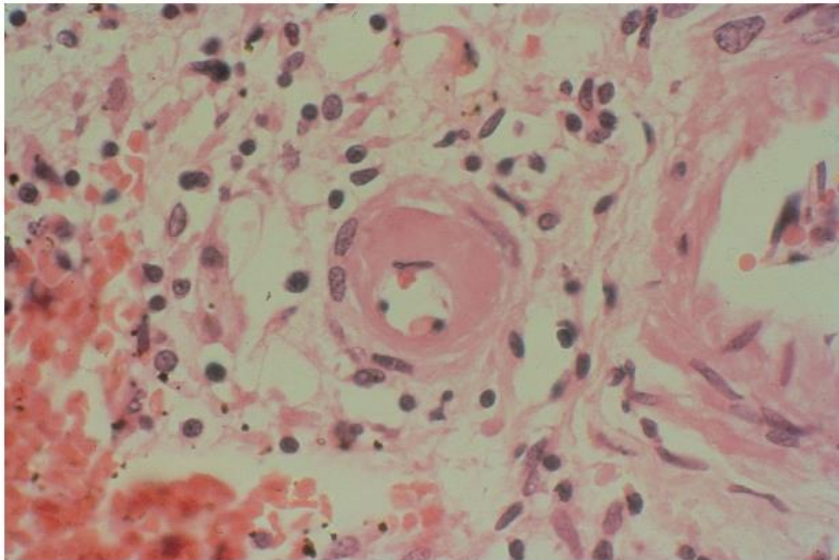
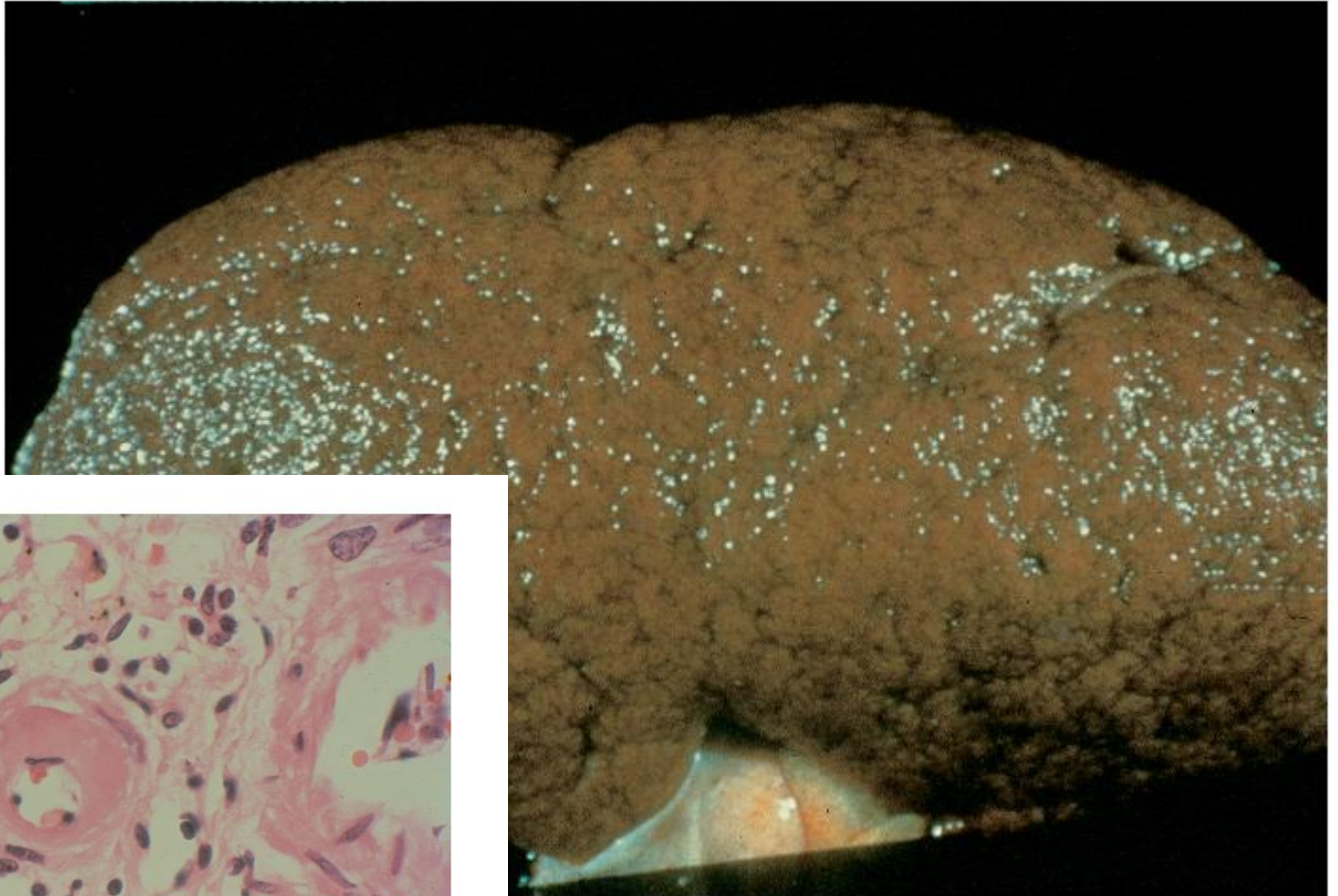


Altération de l'hémodynamique rénale

Inflammation interstitielle

© 2016

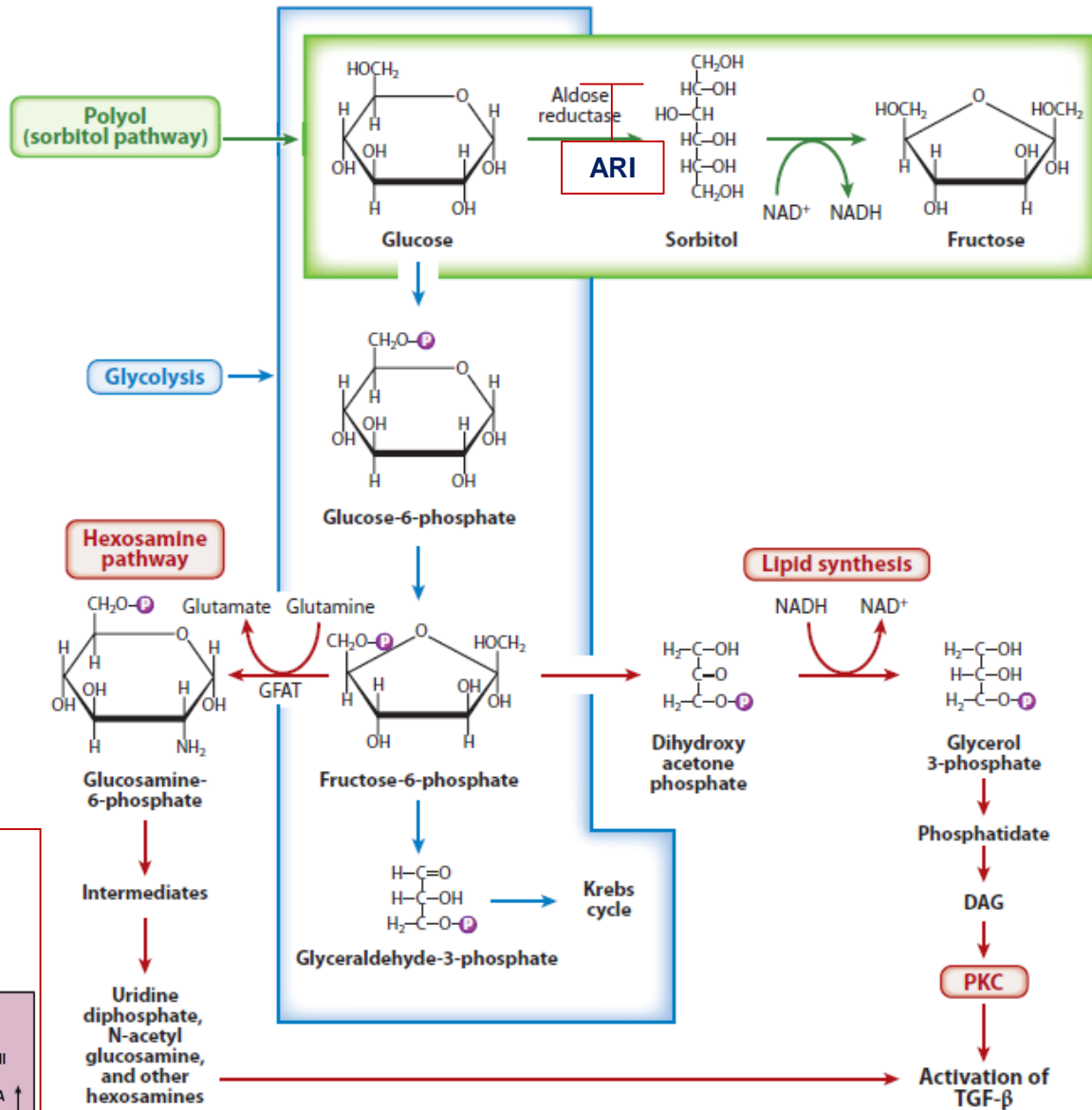
« néphroangiosclérose » diabétique



03, Elsevier Limited. All rights reserved.



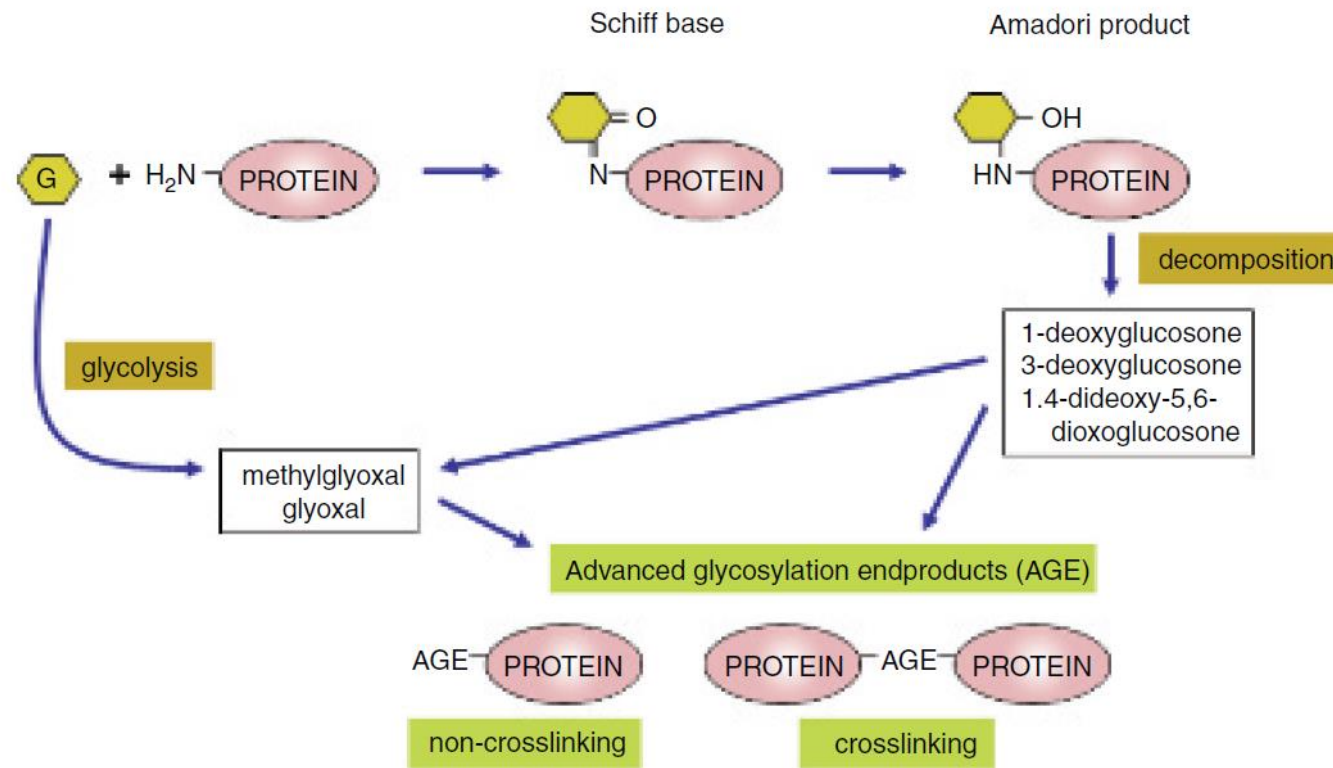
Hyperglycémie, hyperglycocystie



Altération
potentiel
redox

TGF β

Hyperglycémie / hyperglycation



Vallon. C Physiol. 2011

Réaction accélérée en situation d'hyperglycémie, de dyslipidémie, de stress oxydant

Réaction irréversible au stade AGE

Glycation des protéines de la matrice extra-cellulaire → résistance à l'action des protéases (MMP)

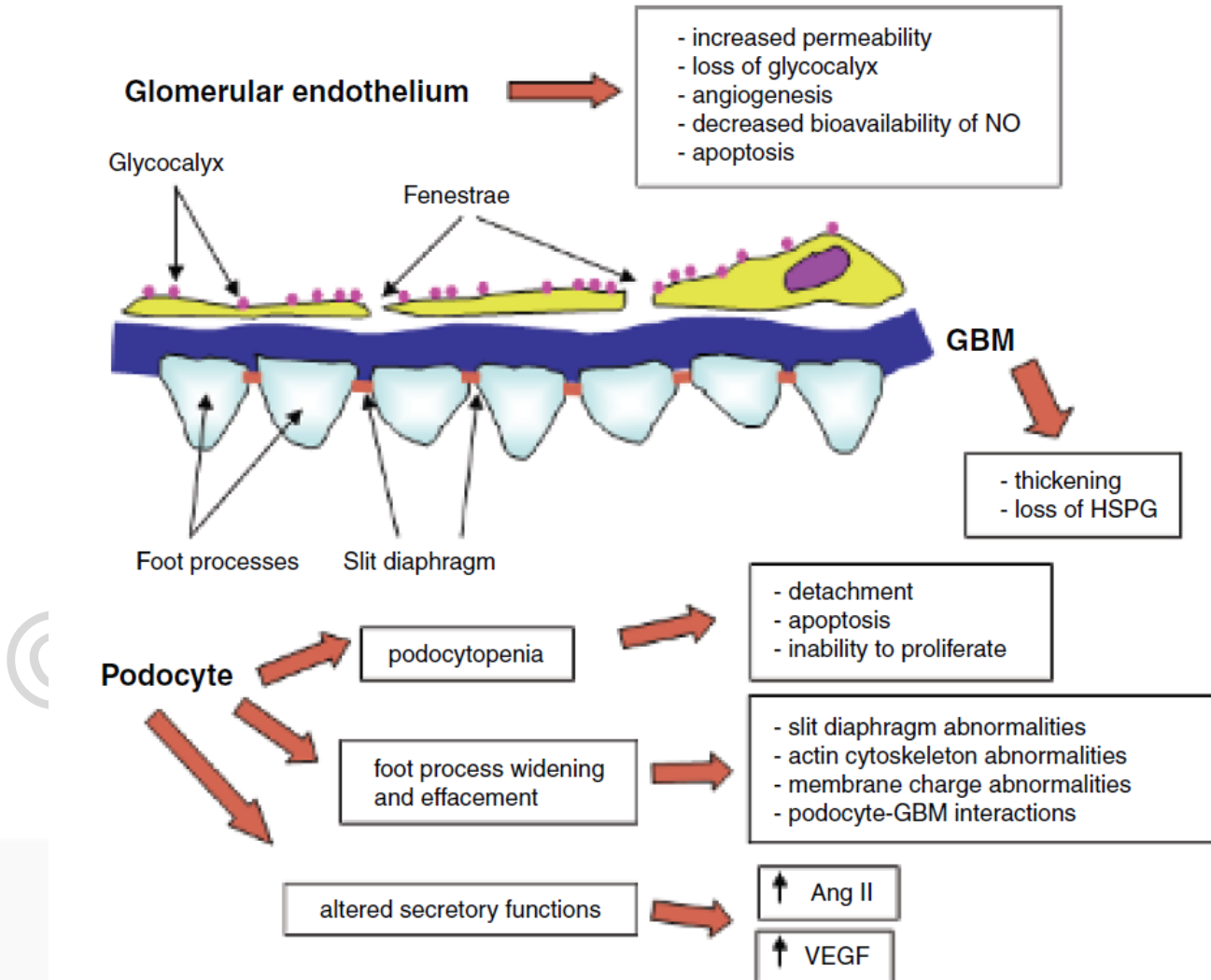
→ expansion de la matrice mesangiale

→ altération de la vasoréactivité vasculaire

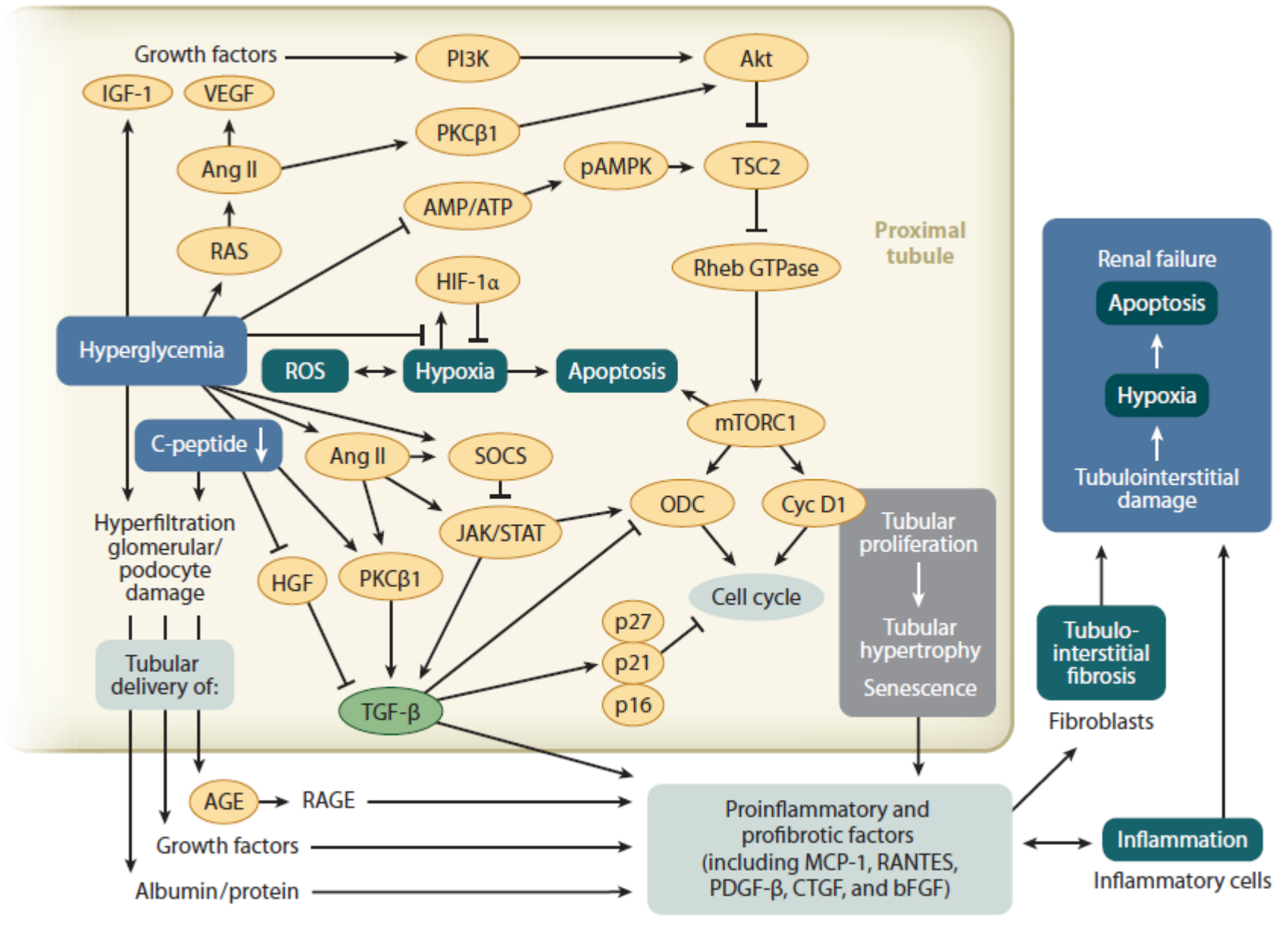
Glycation lipides (LDL): impact sur la clairance endothéliale du LDL et la production de NO

Diabète et structures glomérulaires

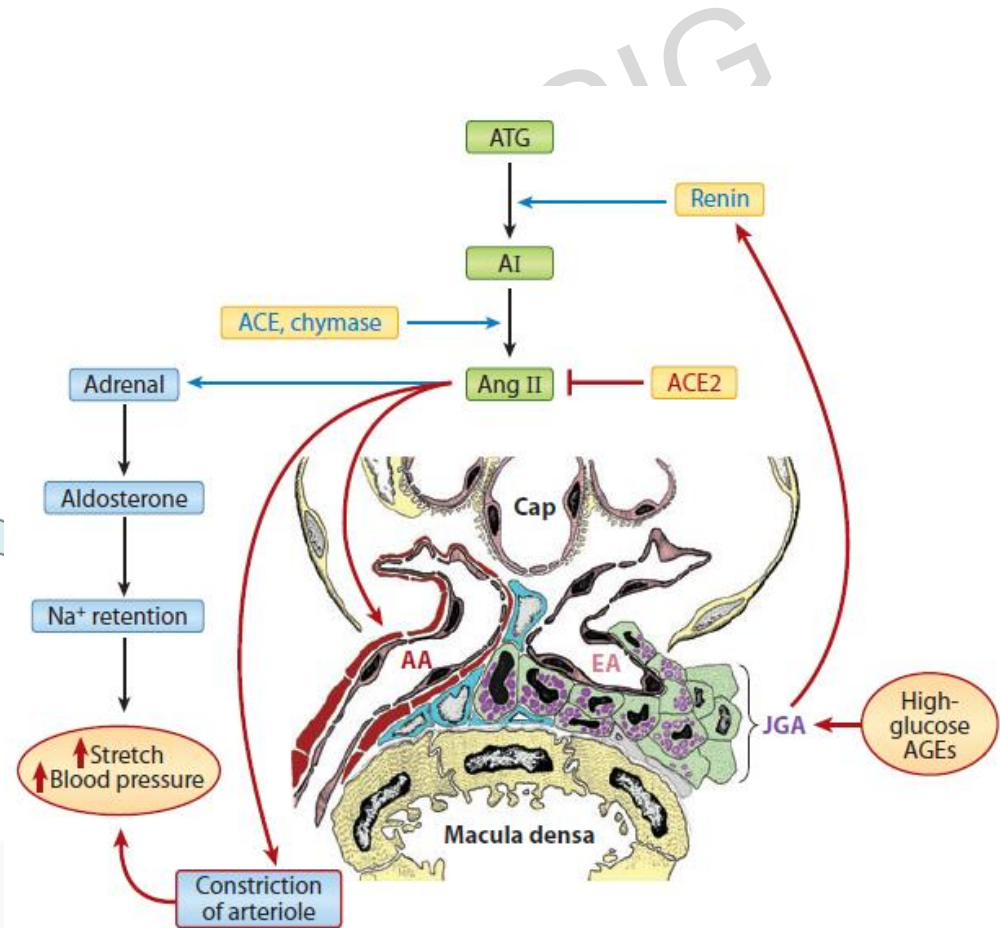
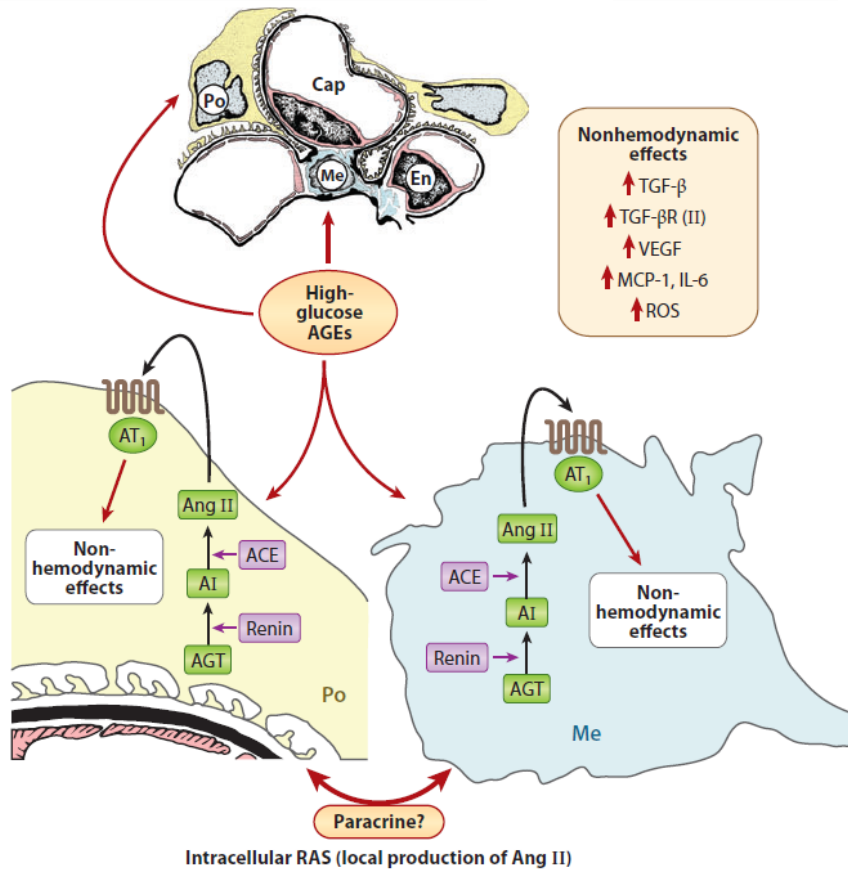
Expansion mésangiale
Accumulation de matrice extracellulaire
Altération de la barrière de filtration

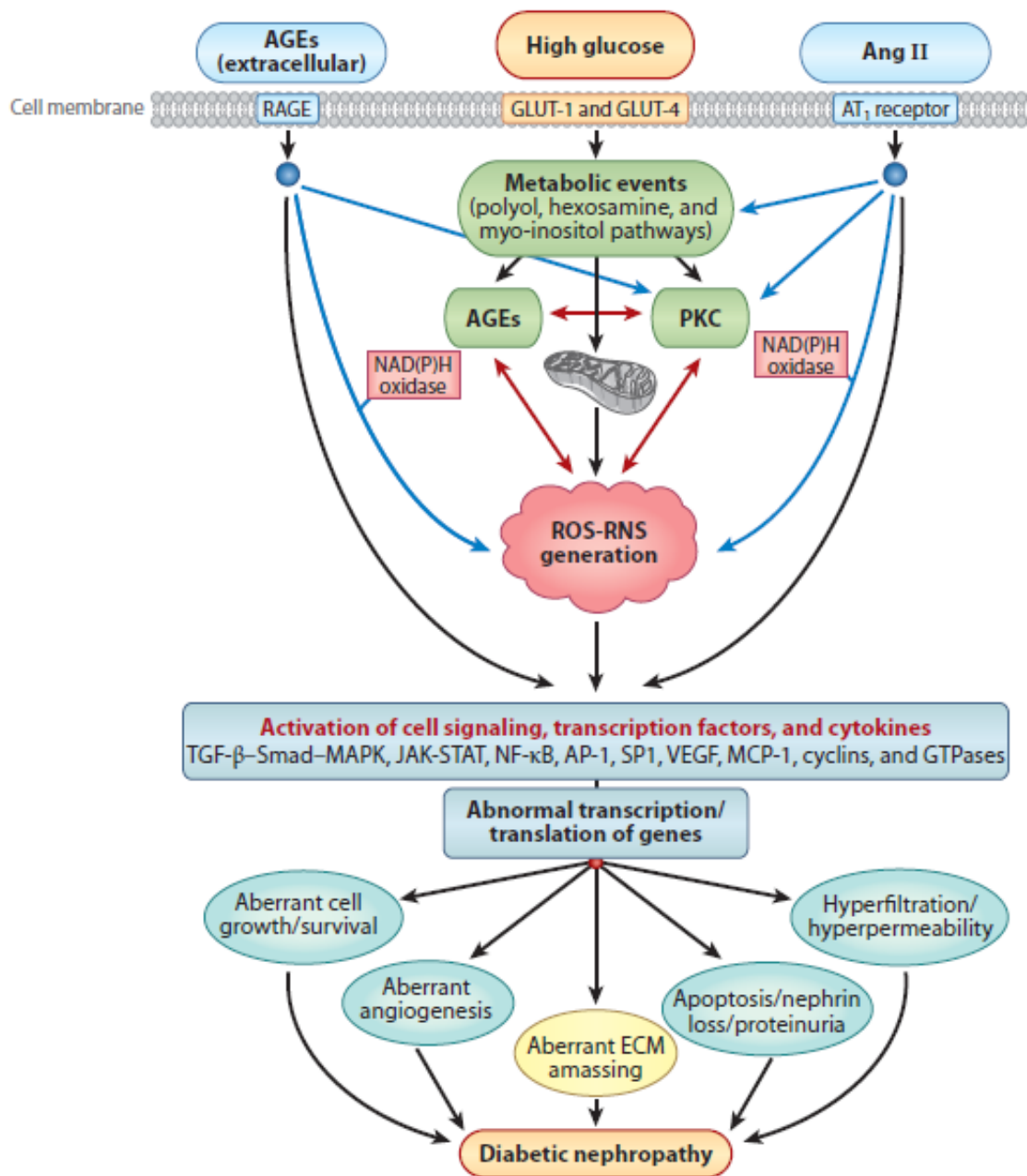


Diabète et cellules tubulaires



Diabète et système renine angiotensine rénal

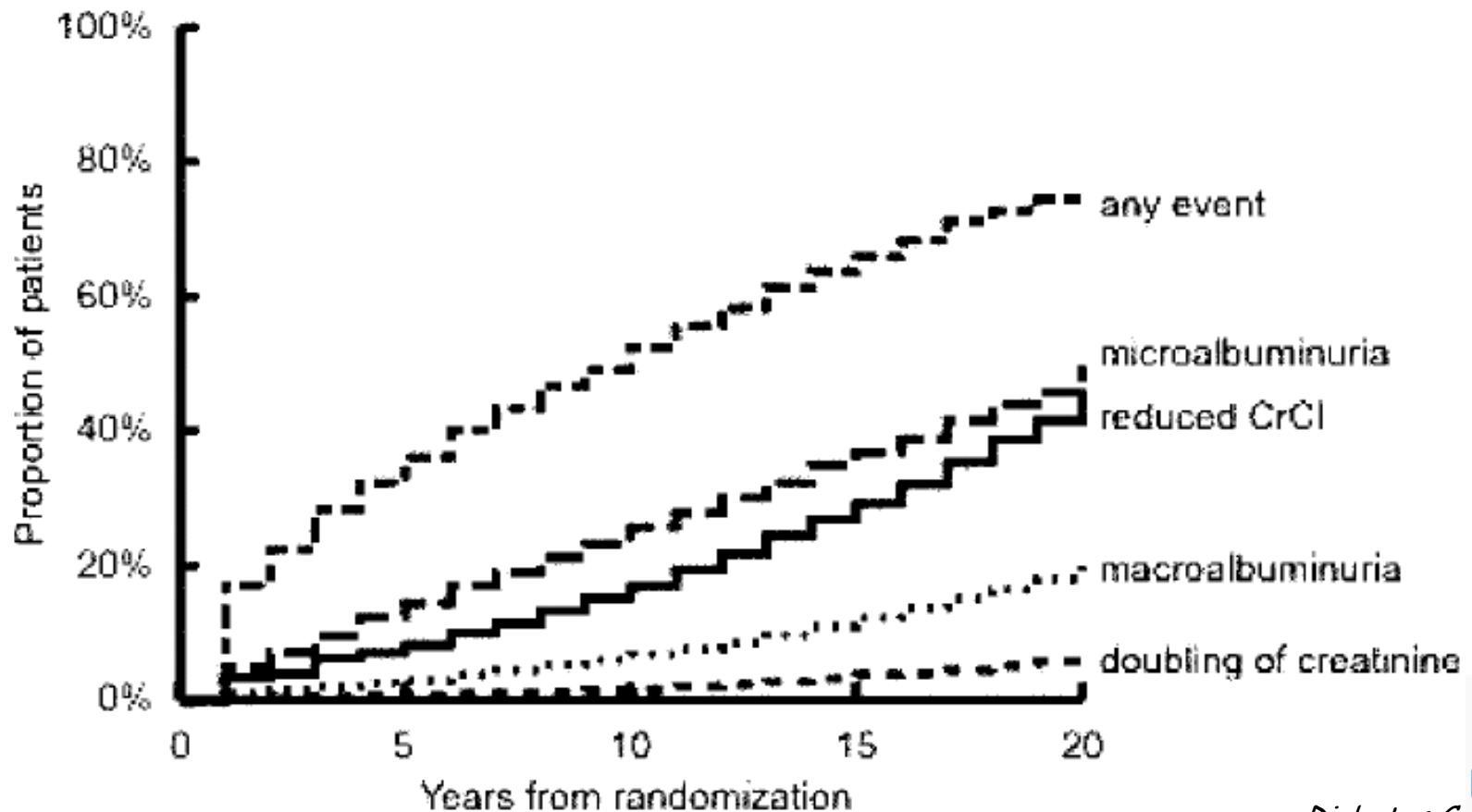




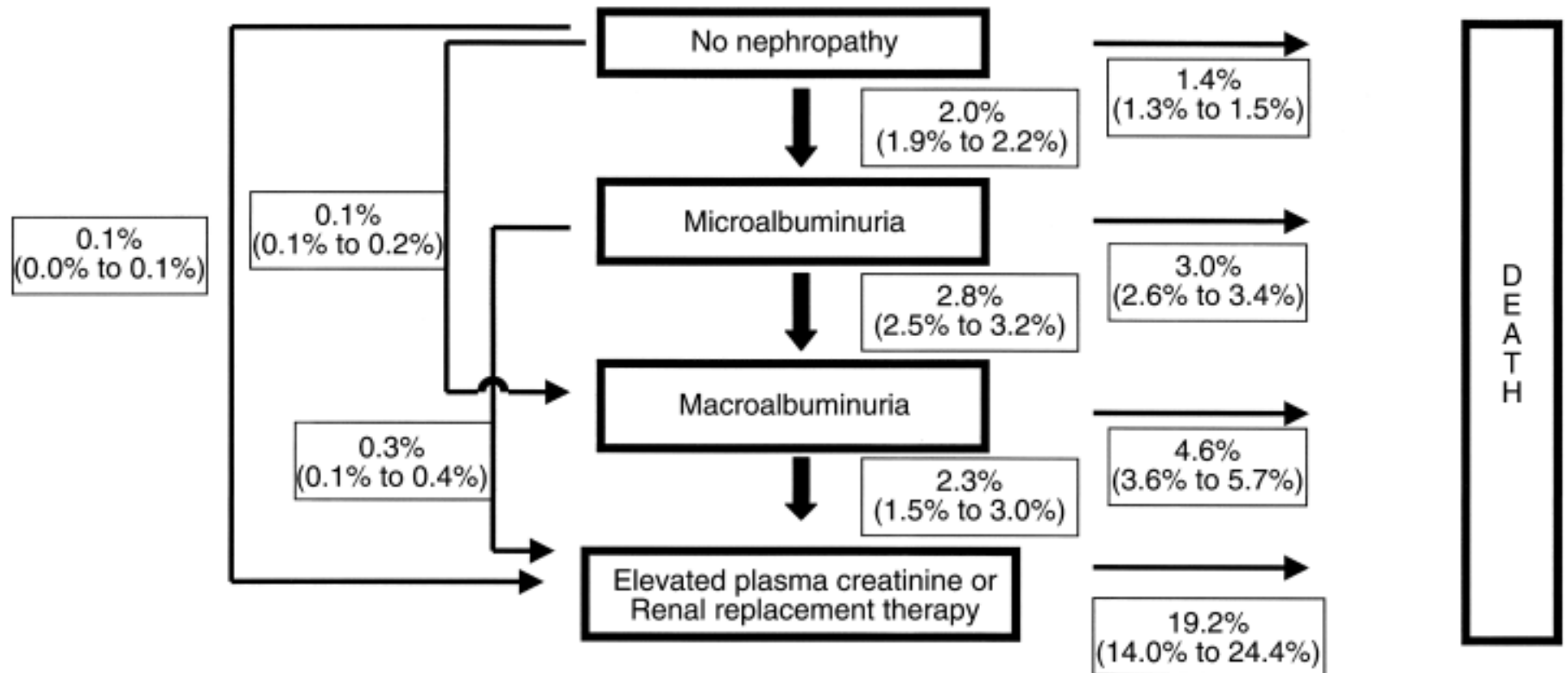
↔ Reciprocal events ← Events before convergence point

Progression de la néphropathie diabétique

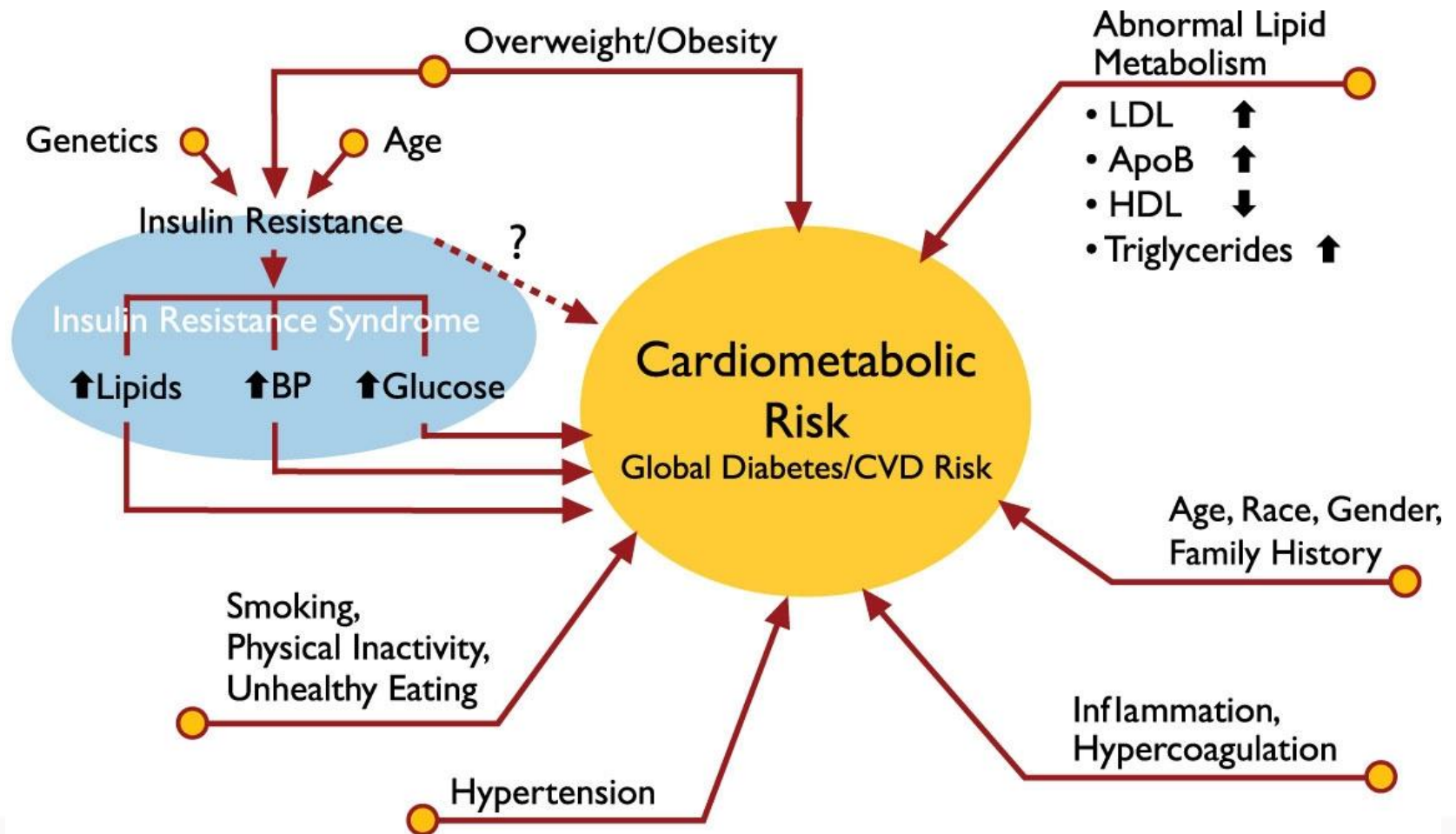
- 4,006 patients
- 1,534 (38%): albuminurie
- 1,132 (28%) : insuffisance rénale dont 575 (51%) n'avaient pas eu d'albuminurie précédemment



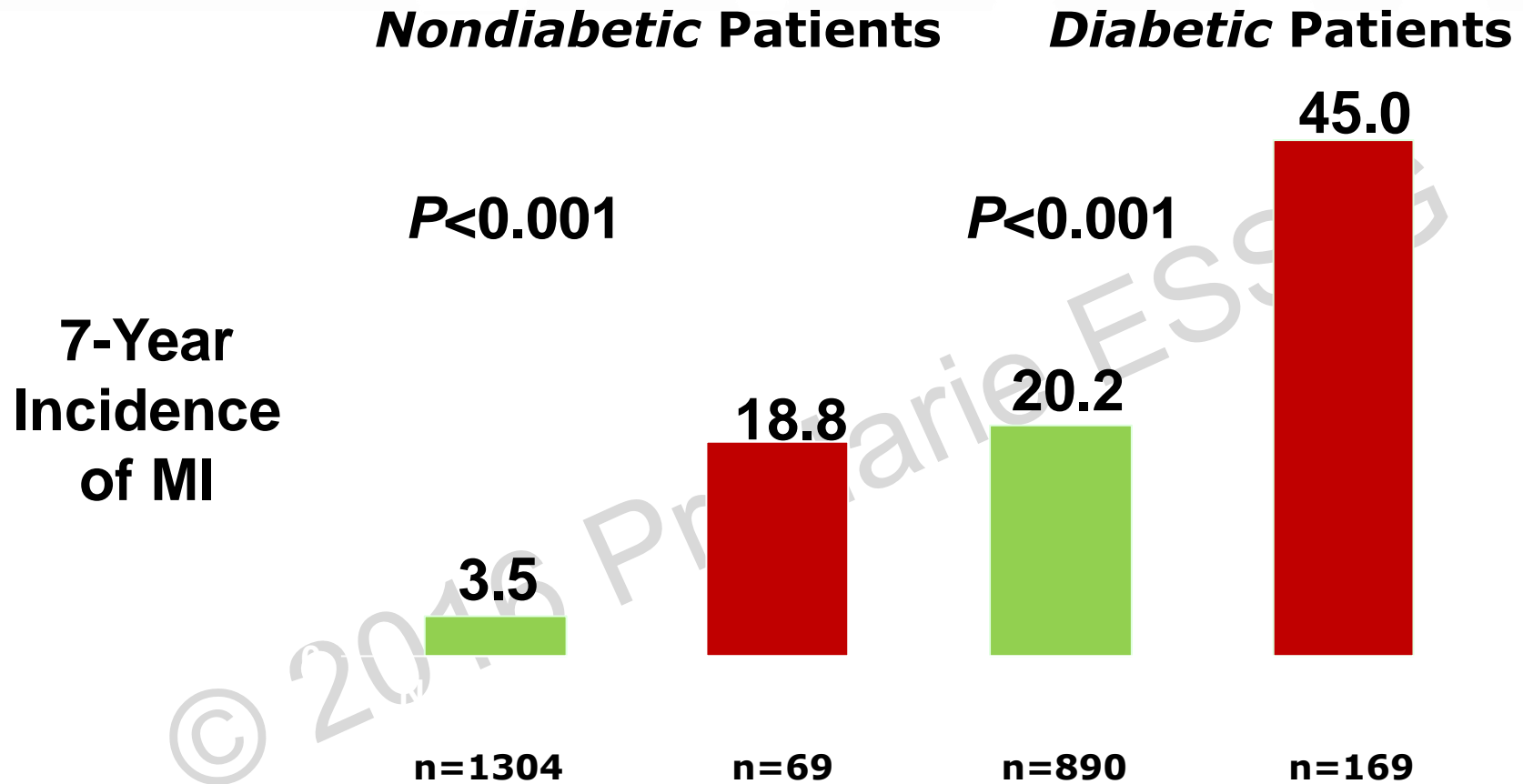
Progression de la néphropathie diabétique



Diabète et risque cardiovasculaire

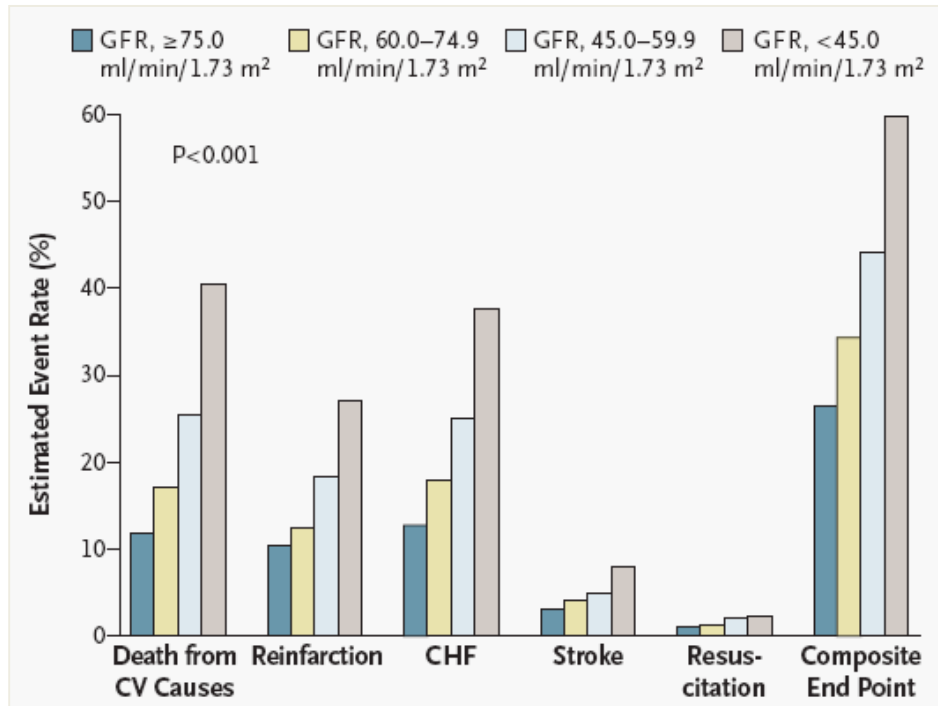


Diabète et risque cardiovasculaire



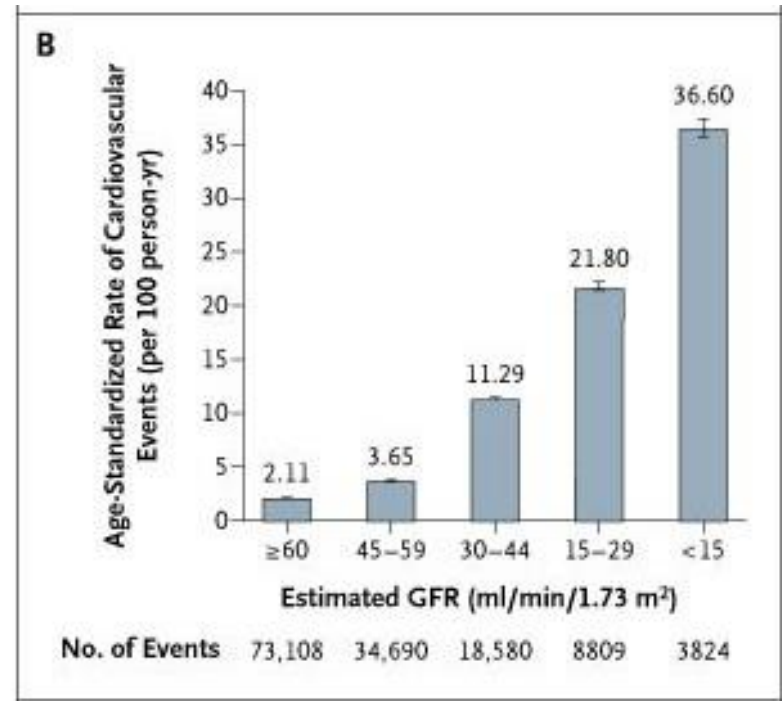
Néphropathies et Risque cardiovasculaire

Patients avec antécédent d'IDM



Anekvar, N Engl J Med 2004

Population générale



Go AS, N Engl J Med 2004

Diminution du DFG de 10 mL/min \Leftrightarrow augmentation de 7% du risque d'atteinte cardiaque ou vasculaire de novo



Que faire ?

1. Dépister

1. Le diabète
2. L'atteinte rénale au cours du diabète
3. L'atteinte vasculaire au cours du diabète

© 2016 Pr Marie ESSIG

1: Dépister le diabète

Dépistage: population à risque
> 45 ans et:

- Un surpoids ou une obésité (IMC > 25 kg/m²)
- Un antécédent de diabète familial au premier degré (père, mère, frère[s], [sœurs])
- Une origine non caucasienne
- Chez les femmes, un antécédent de diabète gestationnel ou de naissance d'un enfant pesant plus de 4 kg
- Une hypertension artérielle traitée ou non traitée
- Une dyslipidémie traitée ou non traitée
- Un traitement pouvant induire un diabète (antipsychotiques atypiques, corticoïdes, etc.) ou un antécédent de diabète induit



1: Dépister le diabète

Repérage communautaire

Repérage médecine du travail

Dépistage systématique

- Urgences : précarité
- Hospitalisation PA > 75 ans

Consultation de suivi de patient à risque*, consultation de patient avec symptômes
1^{re} prescription glycémie veineuse à jeun, information du patient et planification du suivi

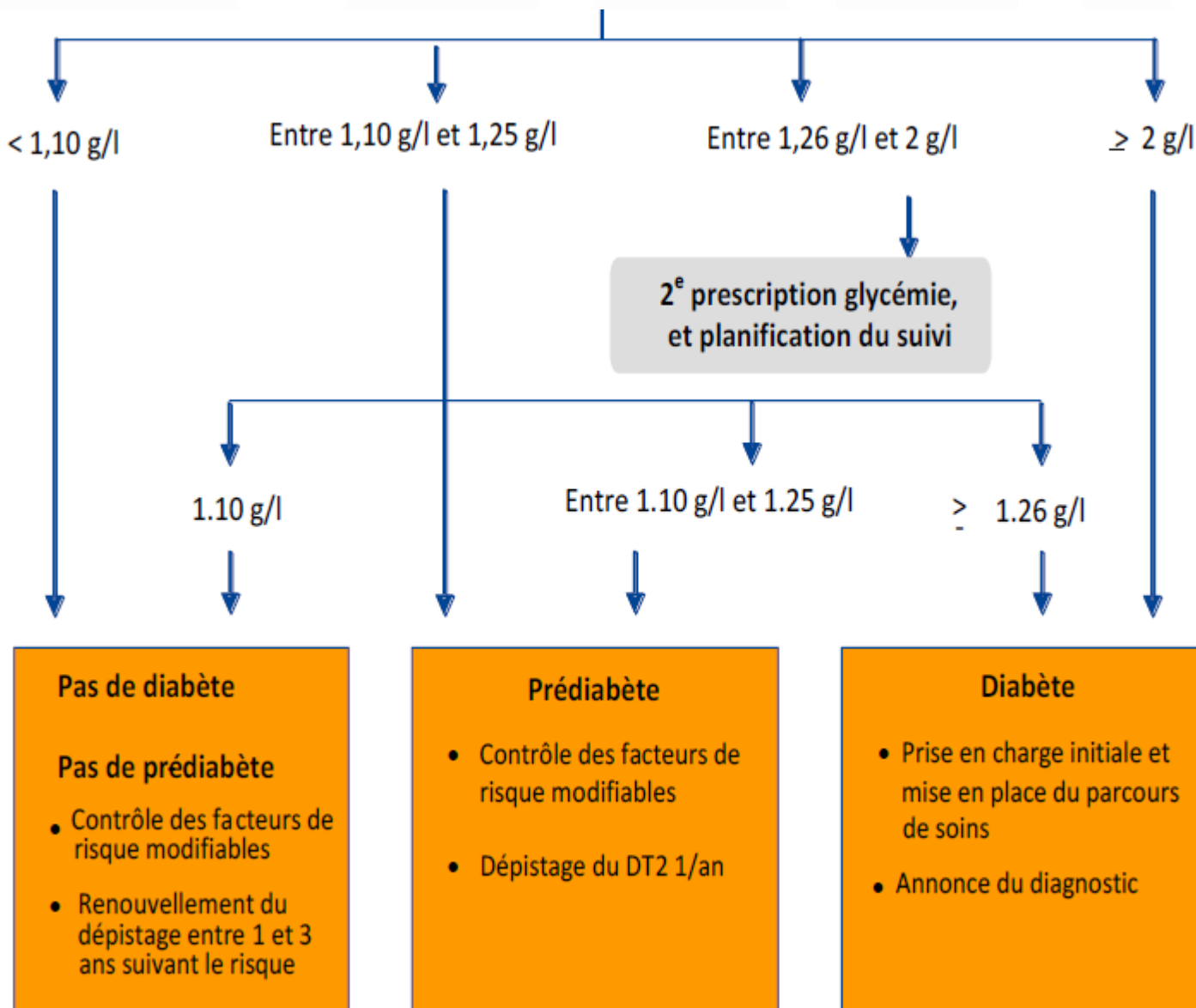
< 1,10 g/l

Entre 1,10 g/l et 1,25 g/l

Entre 1,26 g/l et 2 g/l

≥ 2 g/l

1: Dépister le diabète



1: Dépister les complications

Rein	Albuminurie sur simple échantillon Créatininémie et estimation du DFG	Néphrologue : doute sur l'origine diabétique de la néphropathie
------	--	--

¹⁷⁾
⁸ Le recours au néphrologue est conseillé dès qu'il existe un doute diagnostique sur l'origine diabétique de l'atteinte rénale, dès que le DFG est inférieur à 45 ml/min/1,73 m² (stade 3B d'insuffisance rénale chronique), indispensable en cas d'apparition brutale d'une protéinurie chez un patient qui en était indemne jusque-là (*avis du groupe de travail*).

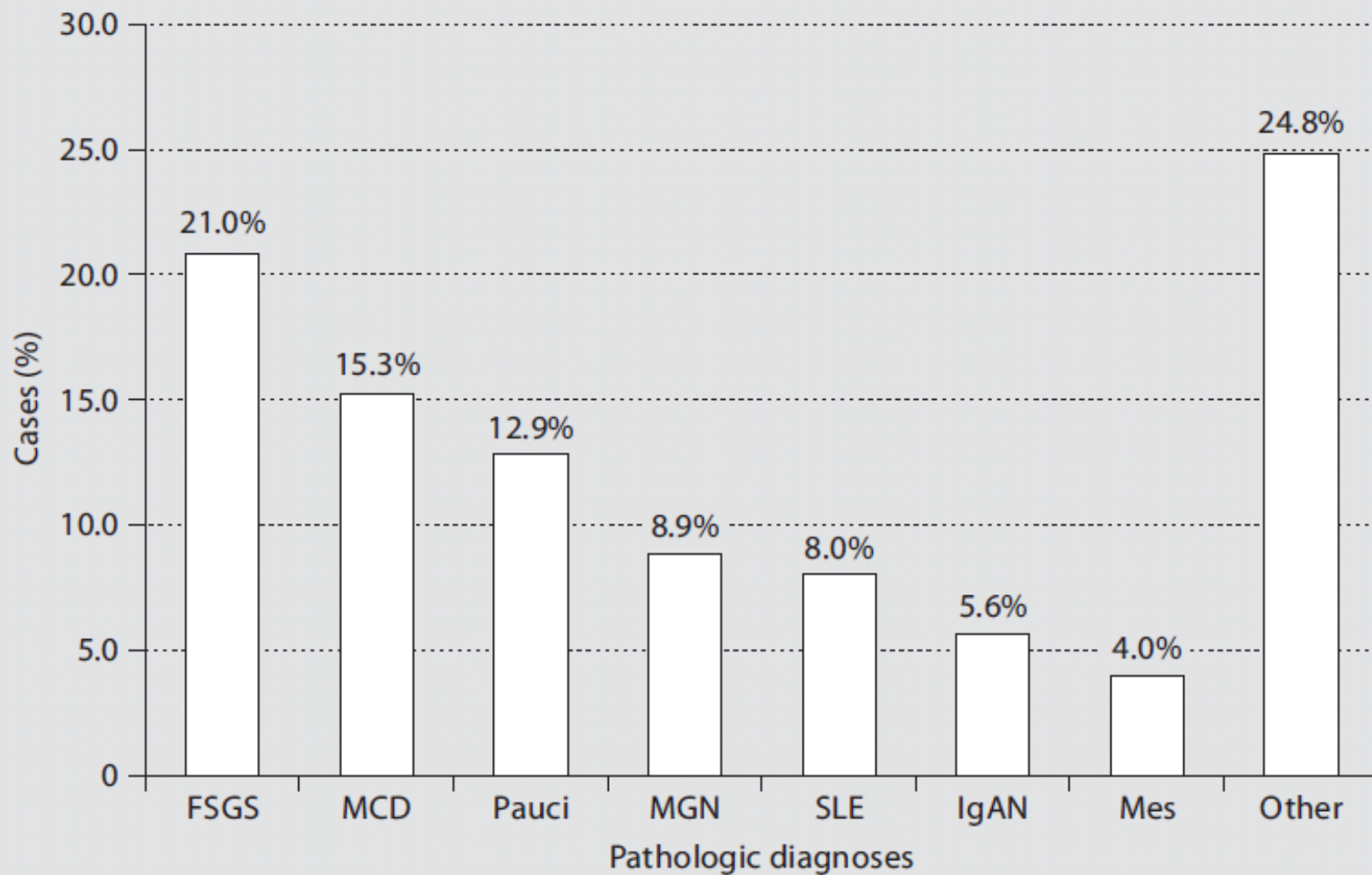
Marie

Cœur et vaisseaux	ECG de repos (fait par le MG ou le cardiologue)	Cardiologue : bilan cardiologique pour le diagnostic de complications bilan à l'effort pour évaluer l'aptitude à l'activité physique ou sportive (17).
	Symptômes évocateurs, souffle vasculaire, pouls, IPS (index de pression systolique) Échographies des membres inférieurs, aorte abdominale, carotides : suivant présentation clinique	

Faut-il faire une Biopsie rénale ?

	DGS	CD	NDRD	p value ^a
Patients	64	45	124	
Mean age, years	60.1 ± 9.9	60.0 ± 11.4	56.0 ± 15.8	0.2282
Female	28 (43.8)	22 (48.9)	59 (47.6)	0.8402
Race				
White	22 (34.4)	10 (22.2)	47 (37.9)	0.6161
Black	15 (23.4)	11 (24.4)	27 (21.8)	
Asian	6 (9.4)	9 (20.0)	14 (11.3)	
Hispanic	14 (21.9)	8 (17.8)	23 (18.6)	
Creatinine, mg/dl	3.3 ± 2.2	3.6 ± 3.5	3.4 ± 2.7	0.6901
GFR, ml/min/1.73 m ²	29.9 ± 19.7	35.5 ± 30.9	40.2 ± 43.1	0.3434
Mean urinary protein, g/day or g/g	6.3 (4.2)	6.5 (5.6)	5.4 (5.7)	0.0422 ^b
Retinopathy	21 (32.8)	12 (26.7)	8 (6.5)	0.0001
Neuropathy	6 (9.4)	4 (8.9)	9 (7.2)	0.8638
Hematuria	48 (75.0)	36 (80.0)	98 (79.0)	0.7719

Autres néphropathies au cours du diabète



Que faire ?

2. Surveiller

1. Le diabète
2. L'atteinte rénale au cours du diabète
3. L'atteinte vasculaire au cours du diabète

© 2016 Pr Marie ESSIG

2: Surveiller

	M3	M6	M9	M12
Interrogatoire				
Tabagisme	X	X	X	X
Consommation alcool	X	X	X	X
Activité physique ou sportive				X
Alimentation				X
Symptômes	X	X	X	X
Suivi observance, tolérance des traitements	X	X	X	X
Suivi ASG (si indiquée)	X	X	X	X
Évaluation des besoins en ETP				X
Suivi vulnérabilité sociale				X
Évaluation clinique				
<u>Mesure PA contrôle AMT</u> (/consultation)	X	X	X	X
Poids et calcul IMC^1 (/consultation)	X	X	X	X
Auscultation vaisseaux				X
Pouls jambiers, mesure IPS^2				X
Examen neurologique				X
Examen des pieds				X

2: Surveiller

Examens complémentaires

HbA1c : 2 à 4/an ³	(X)	X	(X)	X
EAL				X
Créatininémie avec estimation du DFG ⁴				X
Albuminurie (A/C) ⁵				X
ECG de repos (par MG ou cardiologue)				X

Suivi spécialisé systématique

Ophthalmologue ⁶				X
Dentiste				X

Recours endocrinodiabétologue (cf. page 41)

	M3	M6	M9	M12
--	-----------	-----------	-----------	------------

Recours spécialistes, selon besoins

Cardiologue	<p>Tests fonctionnels :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladie coronarienne, dernier bilan datant de plus de 2 ans (32) - si symptômes, signes cliniques et/ou anomalies à l'ECG (32) - en l'absence de symptômes si risque cardio-vasculaire élevé⁷ - exercice physique d'intensité élevée (32) <p>HTA non contrôlée à 6 mois sous trithérapie, après avoir vérifié la bonne observance et l'HTA en ambulatoire (15)</p>
Néphrologue ⁸ , neurologue, autre	Aide au diagnostic (bilan complémentaire), au traitement et au suivi

Que faire ?

3. Protéger

1. Le rein et les vaisseaux de l'hyperglycémie
2. Le rein et les vaisseaux de l'hypertension
3. Le rein et les vaisseaux de l'athérome
4. Le rein des médicaments néphrotoxiques

© 2016 Pr Marie ESSIG

3: Protéger: Le contrôle du diabète

Glycémie (8)

Cible HbA1c \leq 7 %, individualisation selon profil¹

MHD: activité physique, diététique

Éducation thérapeutique

Approche psychologique, TCC selon besoin

En sus des MHD, privilégier (8) :

- la metformine en monothérapie en 1^{ère} intention
- en bithérapie l'association metformine + sulfamide
- l'insuline lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique

Autre traitement

Chirurgie bariatrique : IMC > 35 kg/m² et lorsque les MHD et traitements pharmacologiques sont insuffisants (prise en charge pluridisciplinaire)

Patient : autosurveillance glycémique

Si traitement par insuline en cours ou envisagé, ou traitement insulinosécréteur avec risque d'hypoglycémies

Suivi HbA1c

Tous les 3 mois : objectif glycémique non atteint ou ajustement du traitement

Tous les 6 mois : objectif glycémique atteint

Suivi clinique

Tolérance (hyper et hypoglycémies, prise de poids), observance des traitements : chaque consultation

ETP : 1/an

Contrôle du diabète: Cibles HbA1c

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ou avec des complications macrovasculaires évoluées ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l

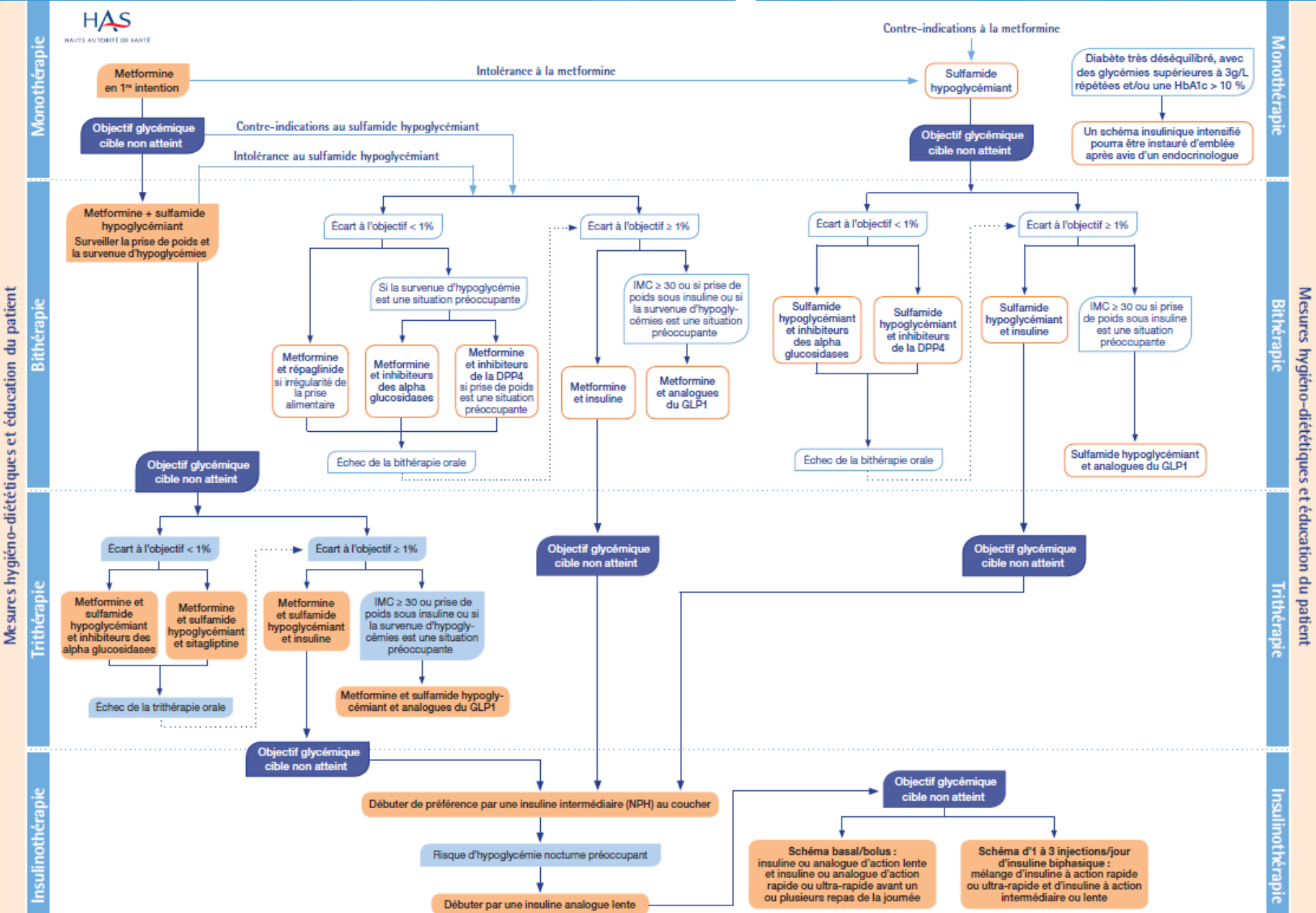


Contrôle du diabète: Cibles HbA1c

Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none">• infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque• atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal)• atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques)• artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique• accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois)	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %



Contrôle du diabète: stratégie médicamenteuse



Monothérapie

Bithérapie

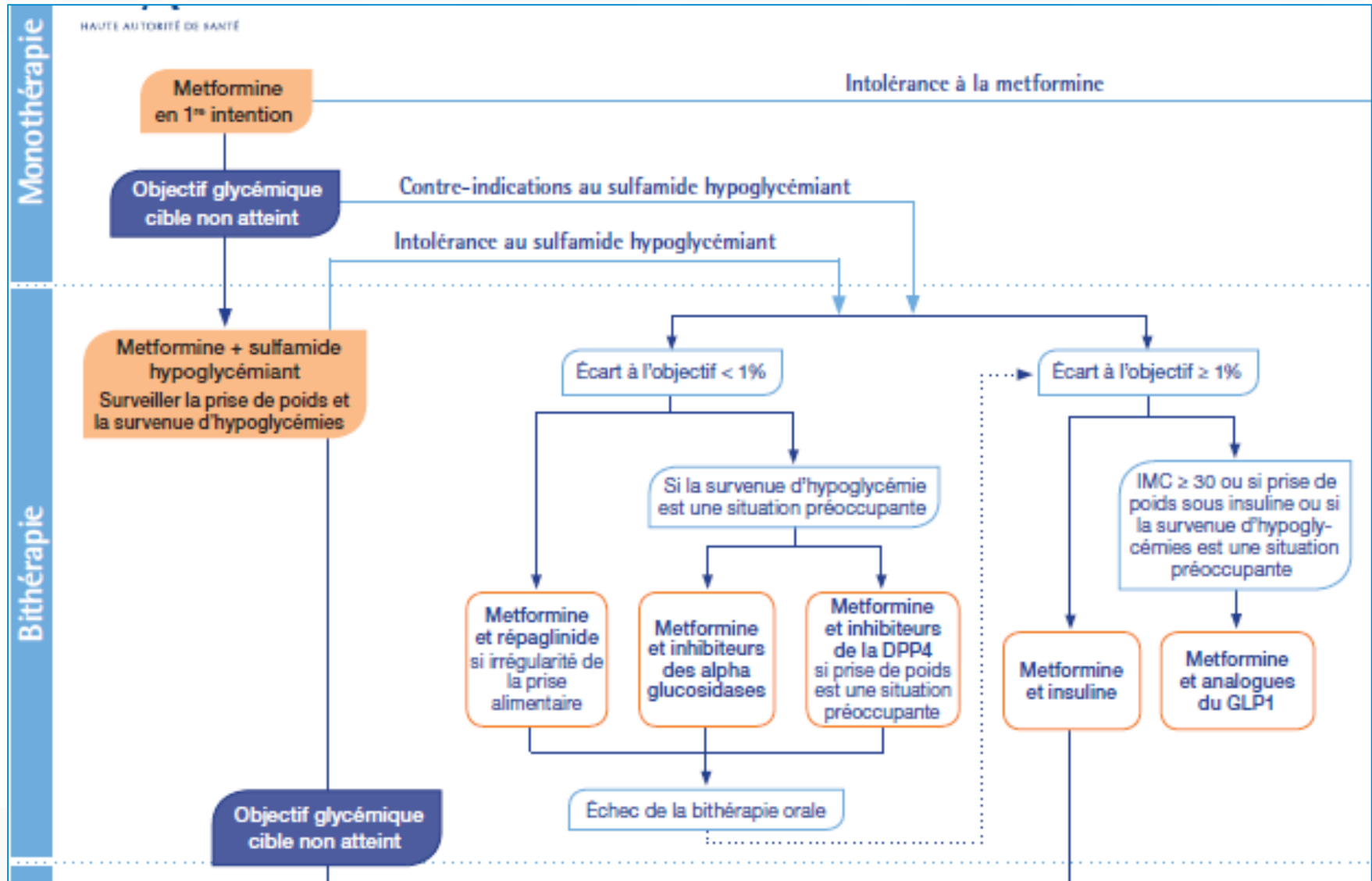
Trithérapie

Insulinothérapie

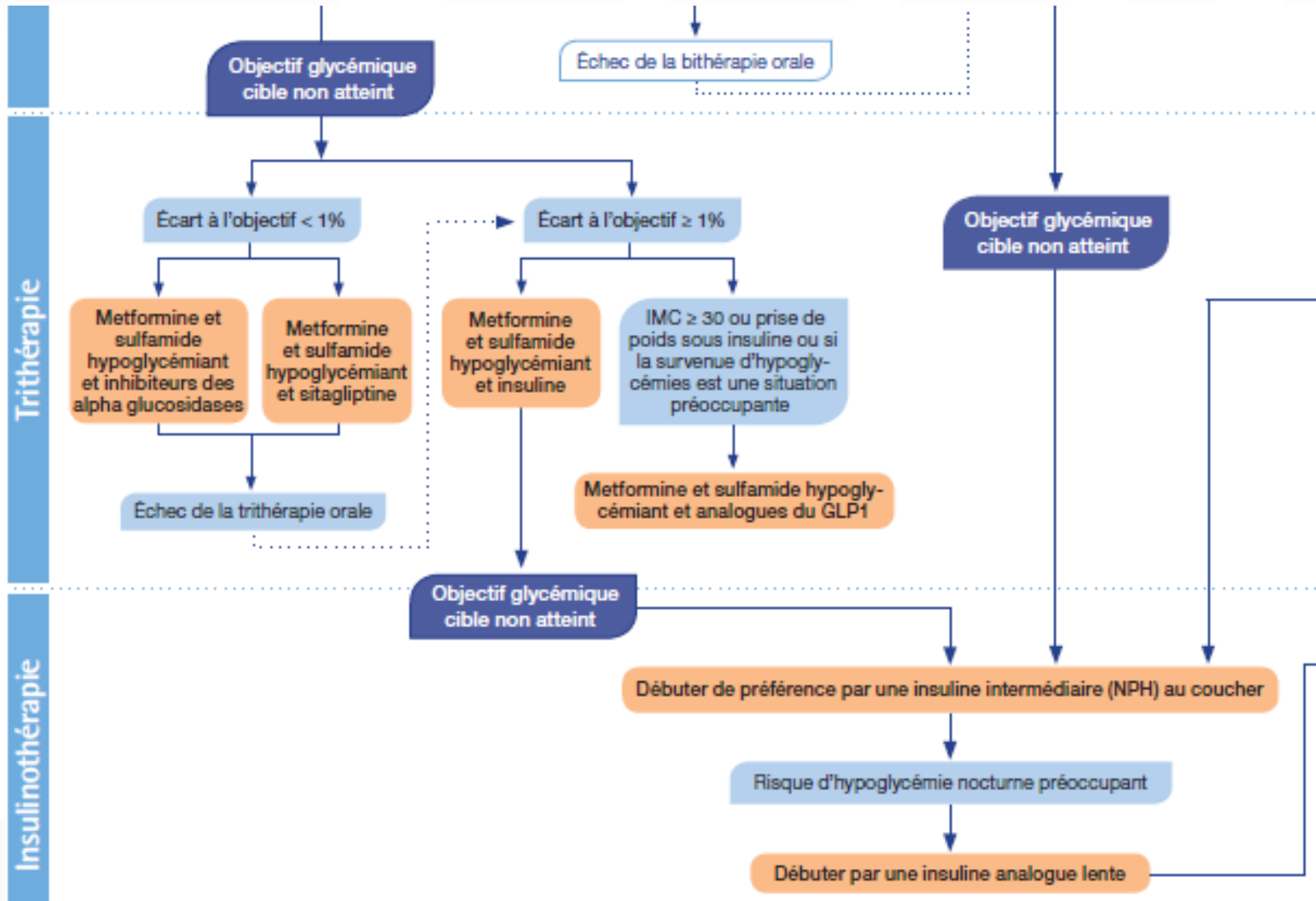
Mesures hygiéno-diététiques et éducation du patient

Mesures hygiéno-diététiques et éducation du patient

Contrôle du diabète: stratégie médicamenteuse



Contrôle du diabète: stratégie médicamenteuse



Stratégie médicamenteuse

Patients ayant une insuffisance rénale chronique

- Au stade de **l'insuffisance rénale chronique modérée** (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/ min/1,73m² ; stades 3A et 3B), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution car il existe un risque accru d'effets secondaires dont les hypoglycémies pour certaines classes thérapeutiques. Les traitements doivent être adaptés aux précautions d'emploi spécifiques à l'insuffisance rénale : la posologie sera adaptée, en particulier pour la metformine (cf. annexe 2 des recommandations), et une attention particulière sera portée aux interactions médicamenteuses
- Au stade de **l'insuffisance rénale chronique sévère** (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m² ; stades 4 et 5), les seules classes thérapeutiques autorisées (AMM) sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des alphaglucosidases jusqu'à 25 ml/min et les inhibiteurs de la DPP-4 à posologie adaptée¹
- Une coordination entre médecin généraliste, néphrologue et endocrinologue est recommandée, en particulier chez les patients avec une clairance de la créatinine < 45 ml/min/1,73 m²

Contrôle du diabète: la problématique de la metformine

Concernant l'utilisation de la metformine chez ces patients, la pratique de nombreux experts montre, malgré l'absence d'étude rigoureuse, que l'utilisation de la metformine à dose réduite ($\leq 1\ 500$ mg/j) est, le plus souvent, suffisante en termes de contrôle glycémique. Il est donc recommandé de ne pas dépasser 1 500 mg de metformine par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min/1,73 m².

Néanmoins, la principale situation associée au développement d'une acidose lactique est l'insuffisance rénale aiguë dont la survenue peut être favorisée dans les situations d'hypoxie tissulaire, ainsi que par les événements induisant une altération de la fonction rénale, notamment en cas de déshydratation ou d'introduction d'un AINS.

Compte tenu du risque élevé de mortalité associé à la survenue d'une acidose lactique, l'utilisation de la metformine chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² impose un renforcement de la surveillance de la fonction rénale, au moins tous les 3 mois mais aussi en cas de survenue d'événements susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Ces mesures de prudence sont encore plus nécessaires chez les patients susceptibles de présenter des variations rapides de leur débit de filtration glomérulaire, notamment chez les sujets âgés et en cas de traitement diurétique ou par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par un antagoniste de l'angiotensine II.

La possibilité d'une acidose lactique doit être systématiquement envisagée face à des signes non spécifiques tels que des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements...), une dyspnée, des crampes musculaires, une asthénie sévère ou une anorexie.

Si de tels signes apparaissent au cours d'un traitement par metformine jusque-là bien toléré, l'arrêt du traitement est recommandé, au moins de façon temporaire, afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une acidose lactique. L'éventuelle reprise du traitement doit être extrêmement prudente et ne doit être entreprise qu'après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale et de l'absence de persistance d'un facteur favorisant la survenue d'une acidose lactique.



3: Protéger: le contrôle de l'HTA

HTA

Cible PA < 140/85 mmHg en consultation (9, 12)

Individualisation chez la personne âgée¹, suivant l'âge et l'existence de fragilité

MHD : activité physique, diététique (sel < 6 g/j)

Éducation thérapeutique

Approche psychologique, TCC selon besoin

En sus des MHD, traitement médicamenteux si PA > 140/90

Privilégier les IEC/ARAII en 1^{ère} intention (12)

Patient : l'automesure de la pression artérielle est encouragée, et il doit être formé à cette pratique

Suivi clinique

Mesure de la PA à chaque consultation avec contrôle des valeurs de l'automesure

Tolérance (signes d'hypotension orthostatique), observance des traitements : chaque consultation

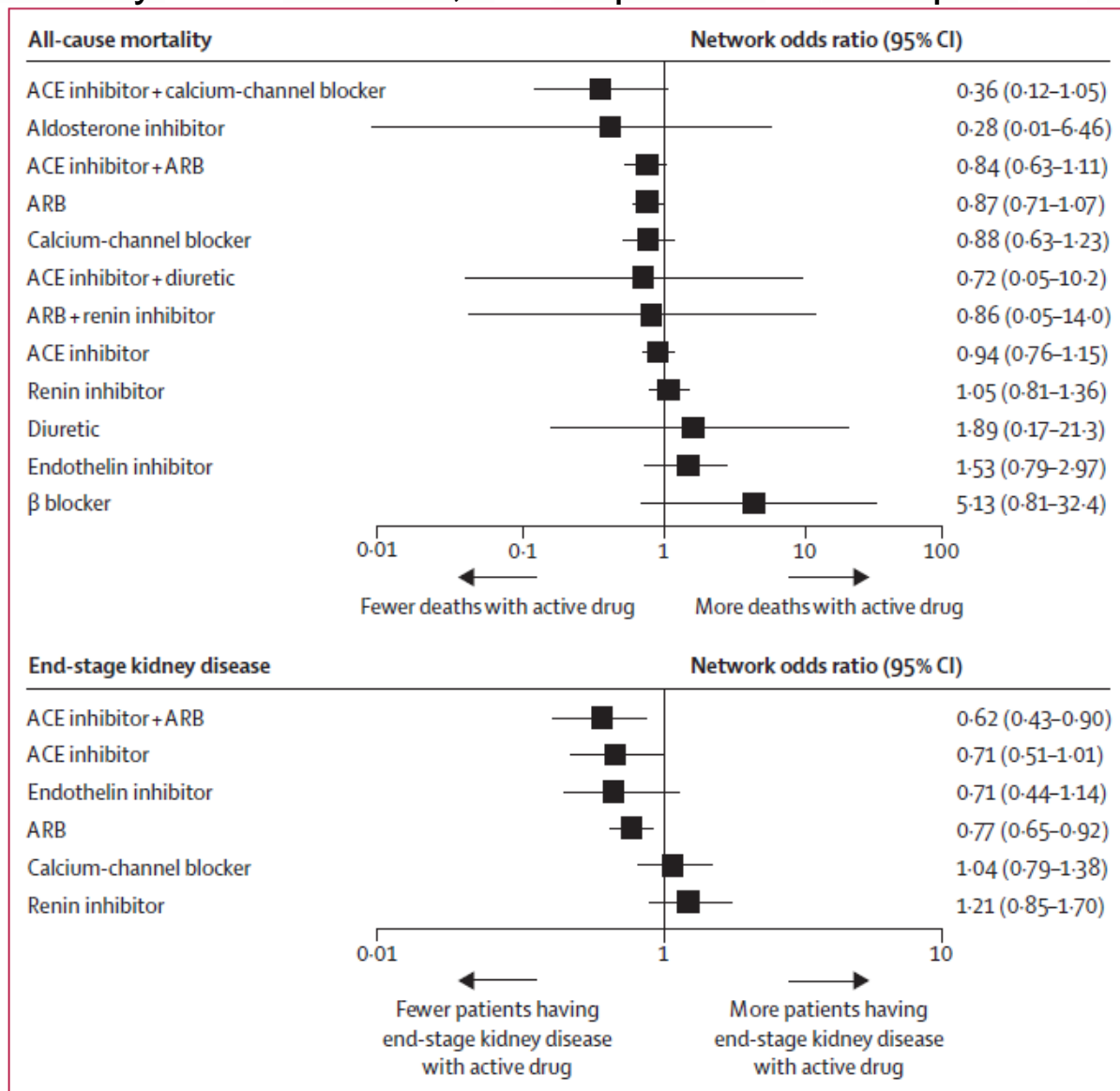
¹ Chez les personnes âgées

Objectifs et prise en charge de l'HTA (source [ESH ESC 2013 \(9\)](#))

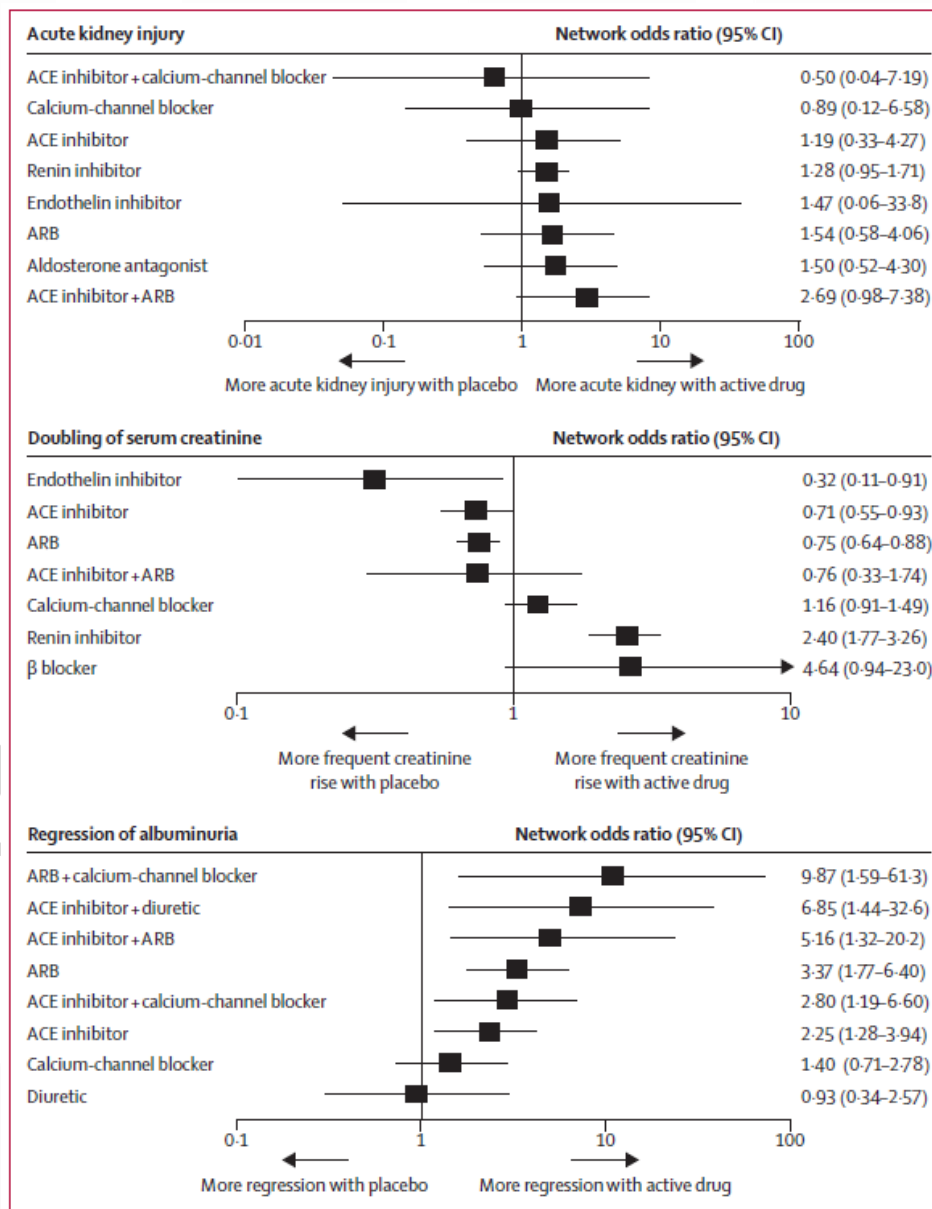
	Moins de 80 ans	80 ans et plus
Sans fragilité (sans troubles cognitifs, sans facteurs limitant l'espérance de vie)	Traitement médicamenteux PA \geq 140/90 mmHg Cible < 140/90 mmHg	Traitement médicamenteux PA \geq 160/90 mmHg Cible < 150 mmHg, sans hypotension orthostatique
Avec fragilité	Traitement médicamenteux PA \geq 160/90 mmHg Cible < 150/90 mmHg, sans hypotension orthostatique	Pas de recommandation générale

Contrôle de l'HTA: Stratégie médicamenteuse

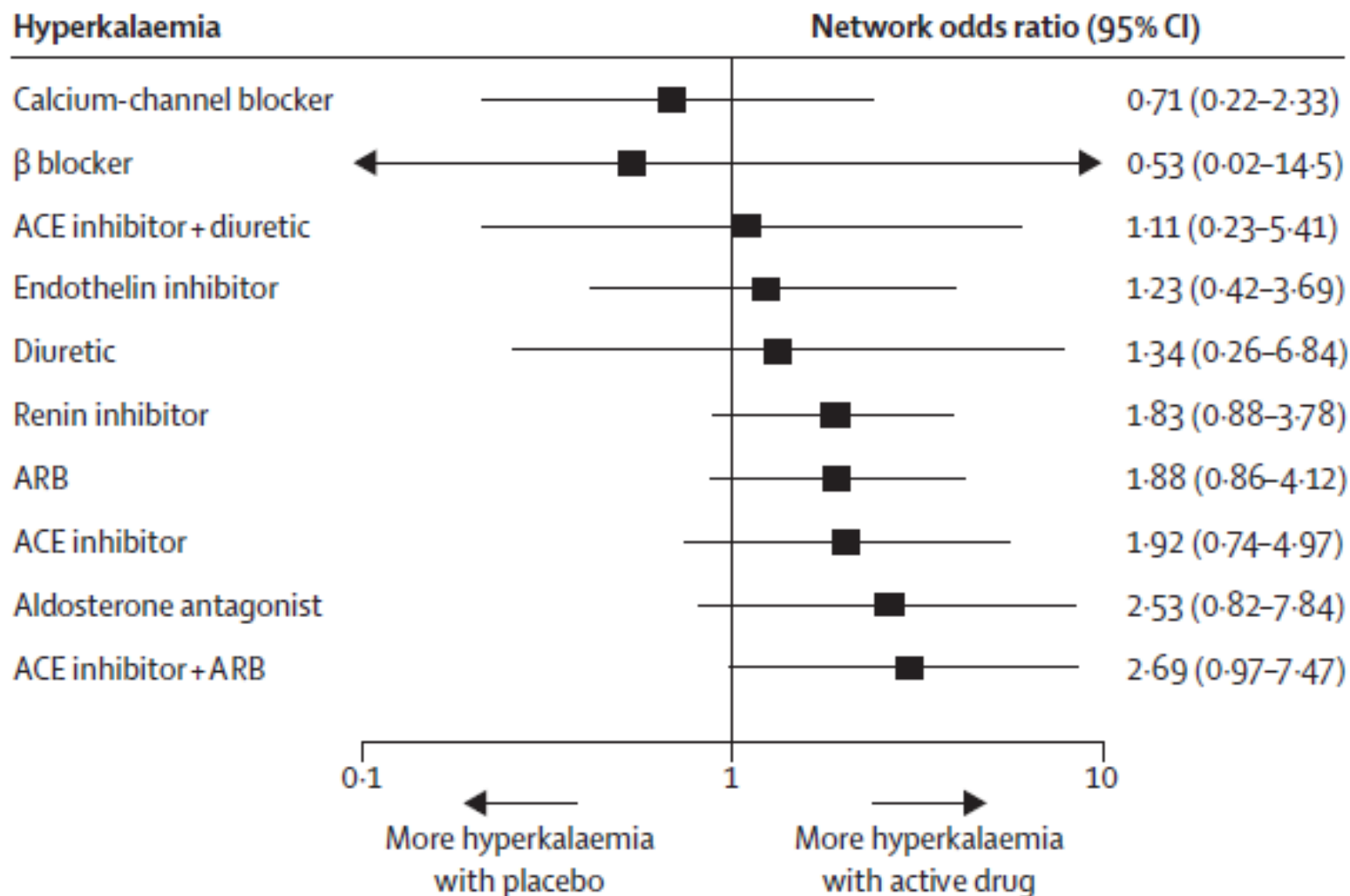
Méta-analyse: 157 études, 43256 patients diabétiques avec IRC



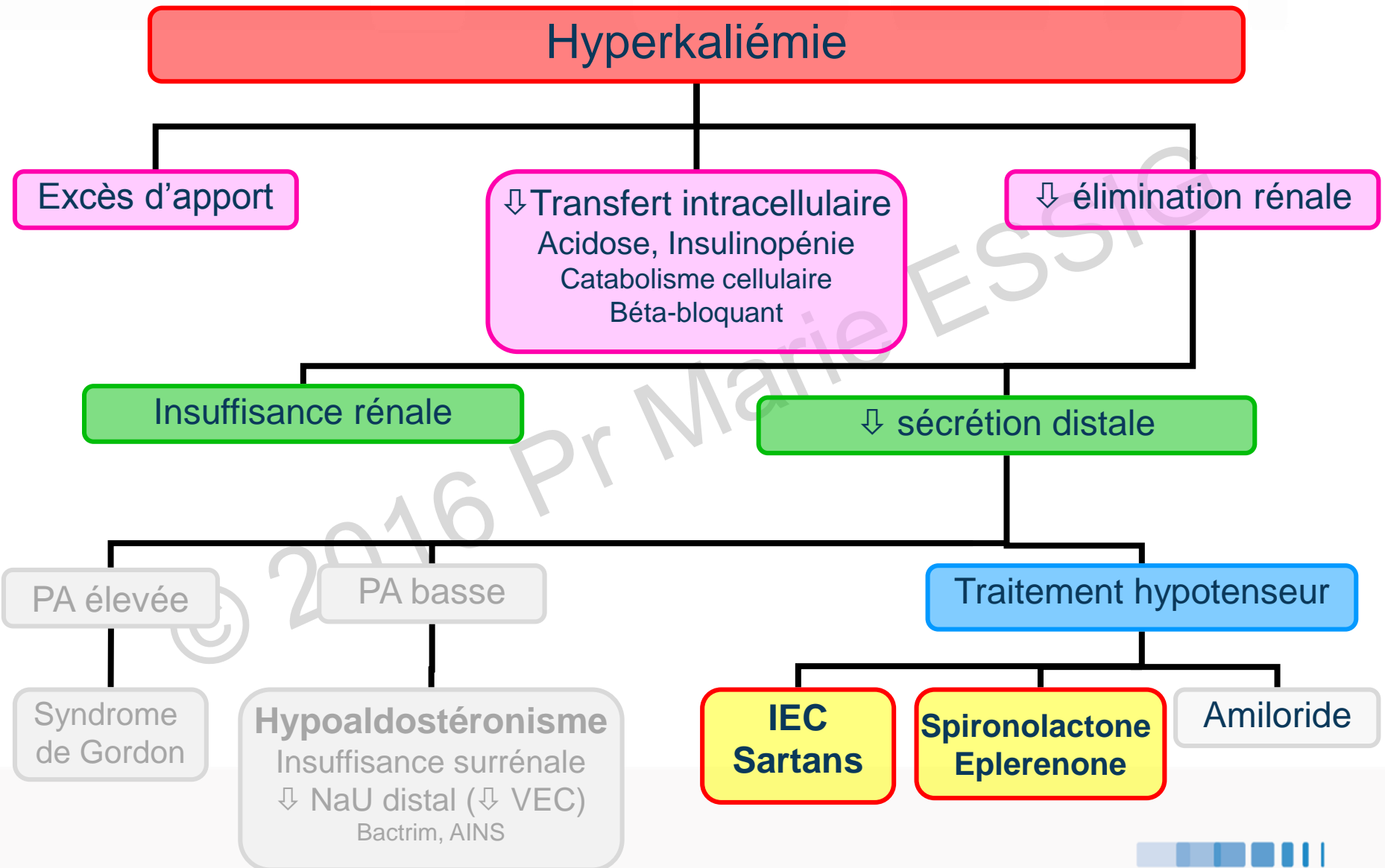
Contrôle de l'HTA: Stratégie médicamenteuse



Contrôle de l'HTA: Stratégie médicamenteuse



La problématique de l'hyperkaliémie



3: Protéger: le contrôle de l'athérome

Anomalies lipidiques

MHD : activité physique, diététique

Éducation thérapeutique

Approche psychologique, TCC selon besoin

Statine, HAS 2012 (11) :

- prévention secondaire ou risque CV élevé, LDL-C < 1 g/l
- risque CV faible ou modéré, cible selon le nombre de FDR-CV

Suivi biologique EAL 1/an

Risque thrombotique

Aspirine en prévention secondaire (75-325 mg/j) (6, 12, 39)

Tabac

Sevrage tabagique

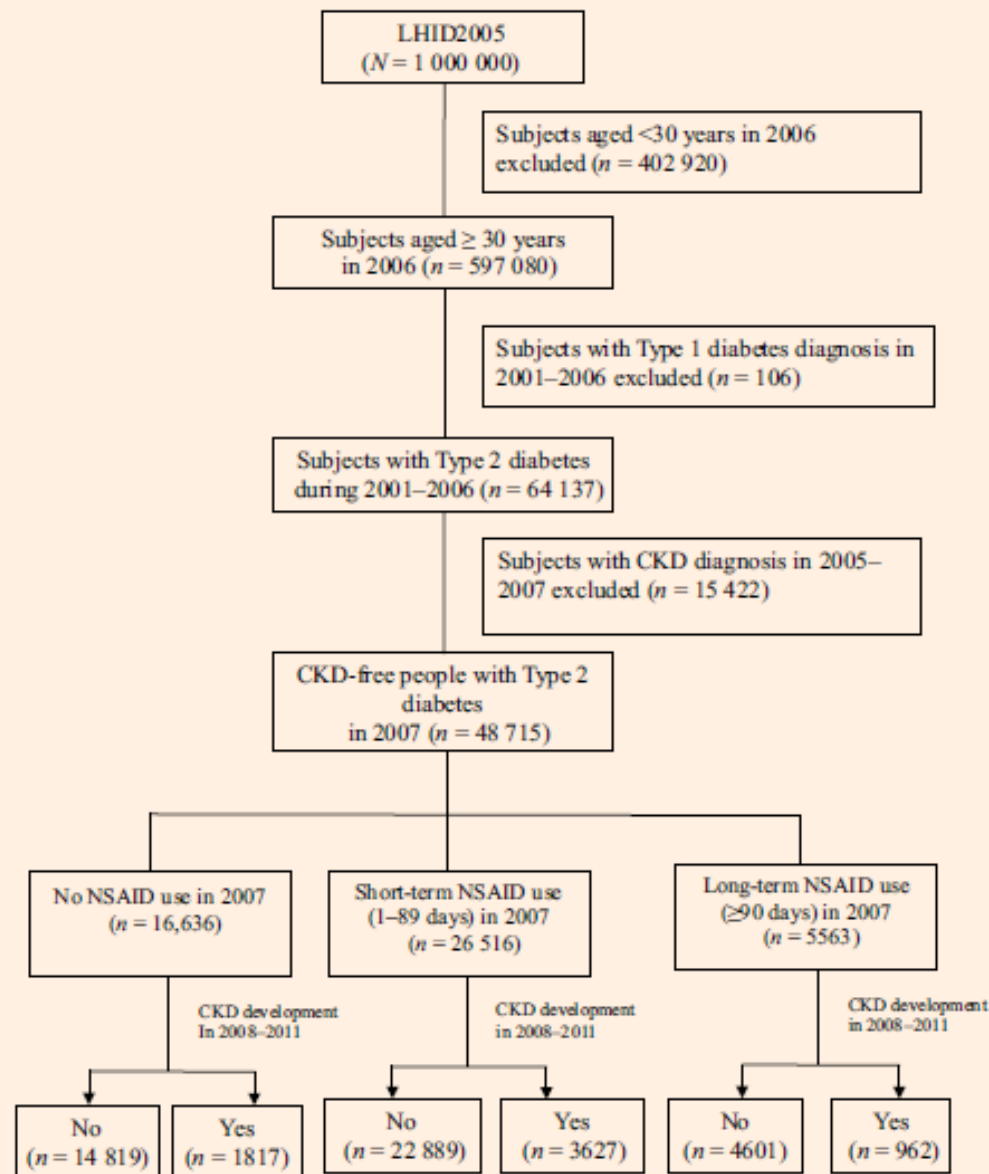
Sujet à évoquer à chaque consultation

3: Protéger: l'éviction des médicaments néphrotoxiques

- AINS
- Iode
- Aminosides

© 2016 Pr Marie ESSIG

AINS, insuffisance rénale et diabète



AINS, insuffisance rénale et diabète

	Crude hazard ratio (95% CI)*	Age- and sex-adjusted hazard ratio (95% CI) [†]	Adjusted hazard ratio (95% CI) [‡]
Number of days taking NSAIDs during 1 year			
People not taking any NSAIDs	Reference	Reference	Reference
People taking NSAIDs for 1–89 days	1.27 (1.20–1.34)	1.38 (1.30–1.46)	1.28 (1.20–1.35)
People taking NSAIDs ≥ 90 days	1.64 (1.52–1.78)	1.60 (1.48–1.73)	1.37 (1.26–1.49)
Average defined daily dose (defined daily dose) of NSAIDs			
Defined daily dose/day = 0	Reference	Reference	Reference
Defined daily dose/day > 0 and ≤ 1	1.37 (1.29–1.45)	1.43 (1.34–1.52)	1.29 (1.21–1.38)
Defined daily dose/day > 1	1.29 (1.21–1.37)	1.41 (1.32–1.50)	1.29 (1.21–1.38)
Cumulative defined daily dose of NSAIDs during 1 year			
Cumulative defined daily doses = 0	Reference	Reference	Reference
Cumulative defined daily doses > 0 and ≤ 15	1.23 (1.15–1.31)	1.33 (1.25–1.42)	1.25 (1.16–1.33)
Cumulative defined daily doses > 15	1.41 (1.33–1.50)	1.48 (1.40–1.57)	1.33 (1.25–1.42)

Subjects not taking any NSAIDs were used as the reference group.

P values < 0.05 are set in bold.

*Crude hazard ratio.

[†]Only adjusted for age and gender.

[‡]Adjusted covariates include: age, sex, geographical area, enrollee category, hypertension, cerebrovascular disease, stroke, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Type 2 diabetes duration, CCI score (excluding moderate or severe renal disease and diabetes), anti-hypertensive drugs, and use of insulin, statin, aspirin or acetaminophen.



AINS et Insuffisance rénale

Données service de Néphrologie CHU Limoges: Mai 2013 – Mai 2014

790 dossiers

- 72 cas de néphrotoxicité médicamenteuse
- **20 cas de néphrotoxicité aux AINS**
- 3 survenus à l'hôpital, 17 en ville

AINS :

- Kétoprofène: 12 cas
- Diclofénac: 6 cas
- Naproxène: 1 cas
- Acide salicylique –KAMOL–: 1 cas

Voie d'administration :

- per os: 13 cas
- Topique: 6 cas
 - diclofénac: 5 cas,
 - acide salicylique: 1 cas)
- IV: 1 cas (kétoprophène)

Associations :

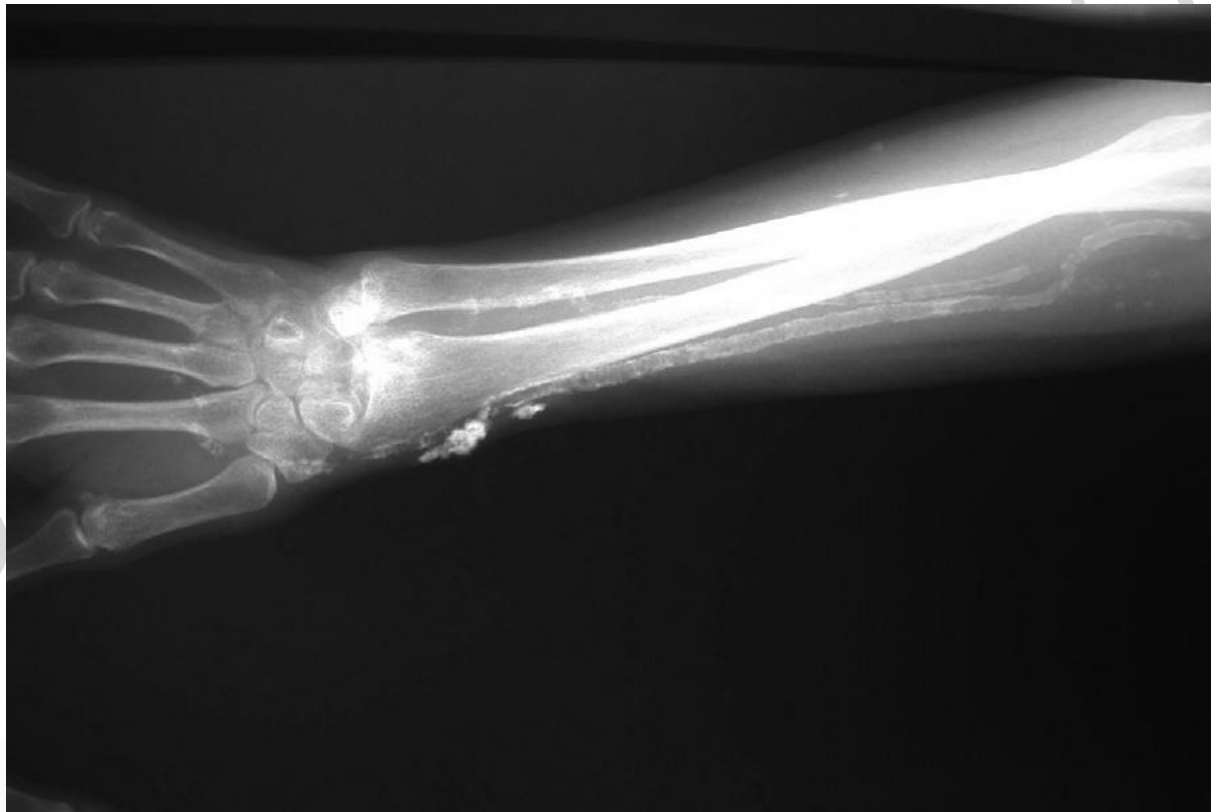
- Aucune: 16 cas ;
- association de 3 AINS: 1 cas
- association à la gentamicine: 1 cas
- association à diurétiques: 2 cas

Facteurs aggravants/prédisposants : 14 cas,

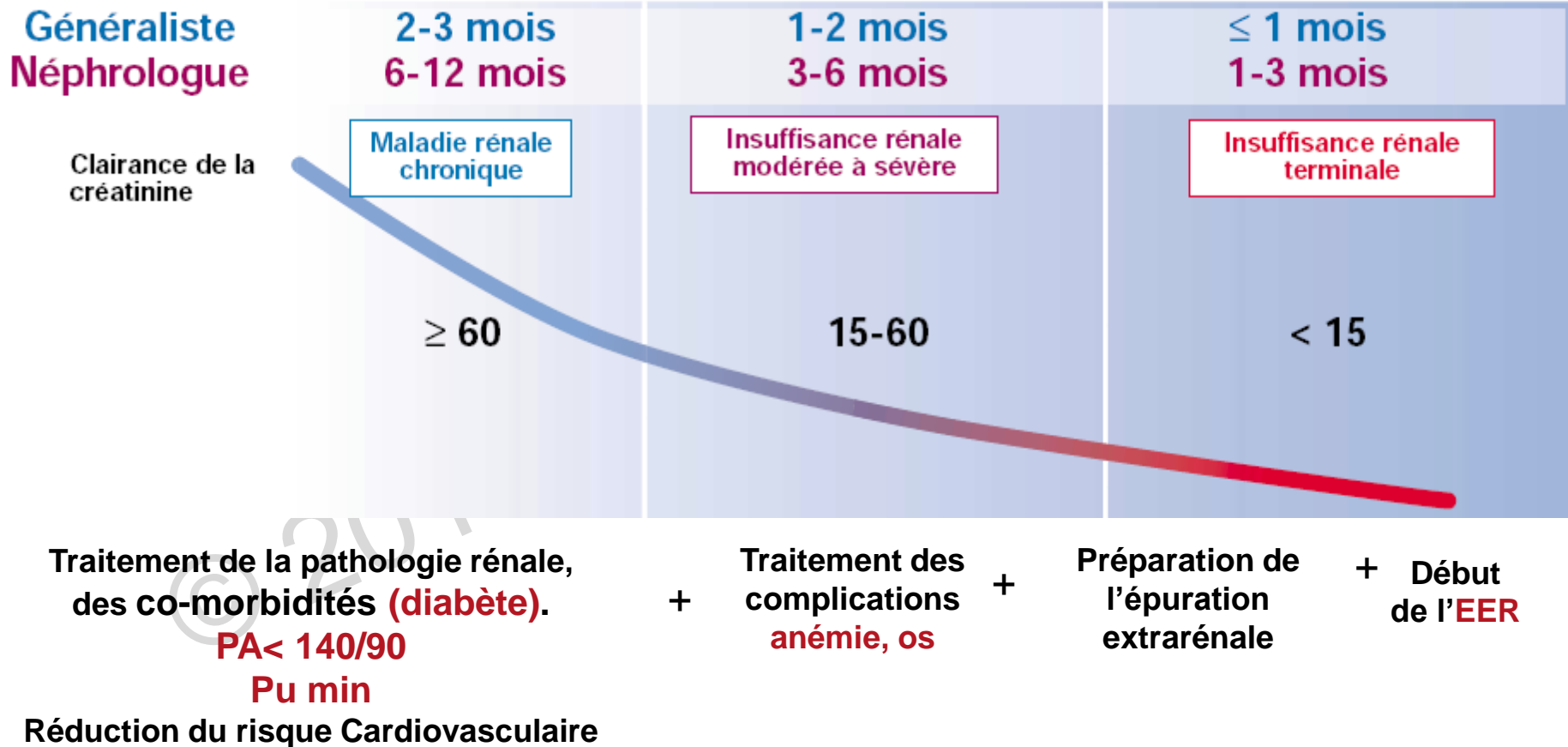
- Déshydratation / hypovolémie : 6 cas
- IRC : 5 cas

4: Préparer l'avenir

- Vaccination Hépatite B
- Préservation du capital veineux



« Plan d'action » contre la maladie rénale chronique



Éviction des traitements néphrotoxiques

« L'ordonnance du diabétique insuffisant rénal »

- **Au stade précoce**

- ADO (Metformine)

- HbA1C: 7%

- IEC / ARAII / IEC + ARAII

- PA < 140/90 mmHg

- Statine

- LDL: 2,6mM (1g/L)

- **Au stade avancé**

- Insuline: HbA1C: 8%

- IEC / ARAII / IEC + ARAII
+ Diurétique
+ IC/ BB / Alpha-

- PA < 140/90 mmHg

- Statine: LDL: 2,6mM (1g/L)

- (Aspirine / Clopidogel)

- Fer / EPO

- Vitamine D

- Calcium (en dehors des repas) /
Chelateur Pi pendant les repas

Attention aux médicaments néphrotoxiques (AINS +++)