

Insuffisance rénale et diabète: les précautions à prendre

Anne Zanchi, Anne Cherpillod, Nelly Pitteloud, Michel Burnier, Menno Pruijm

CHUV, Lausanne

Quintessence

- Environ 30% des sujets diabétiques ont une atteinte de la fonction rénale. Le diabète est actuellement la première cause d'insuffisance rénale terminale.
- Tout patient diabétique devrait avoir une évaluation rénale au minimum une fois par année avec une estimation de la filtration glomérulaire et un rapport albumine/créatinine sur un spot urinaire.
- L'estimation de la filtration glomérulaire (eGFR) se calcule avec les formules MDRD ou CKD-EPI basées sur le dosage de la créatinine. Le eGFR et le rapport albumine/créatinine urinaire permettent une classification de l'atteinte rénale selon KDIGO.
- Dès une GFR <60 ml/min, le traitement antidiabétique doit être adapté selon les recommandations Suisses basées sur les contre-indications actualisées des anti-diabétiques oraux dans l'insuffisance rénale.
- L'insuffisance rénale augmente le risque d'hypoglycémie.
- 20% des diabétiques ont une insuffisance rénale d'une autre origine que le diabète.
- Tout déclin accéléré de la fonction rénale, de protéinurie progressive ou d'érythrocyturie nécessite un avis néphrologique spécialisé. Dès une GFR <45 ml/min, un bilan plus extensif est proposé pour évaluer les répercussions de l'atteinte rénale sur le plan phospho-calcique, électrolytique, acido-basique et hématologique.

Avec l'augmentation de l'incidence du diabète et le vieillissement de la population, le médecin se trouve plus souvent confronté au sujet diabétique avec une atteinte rénale. Les avancées thérapeutiques des années '90 ont amélioré le contrôle glycémique, tensionnel et lipidique avec une réduction des événements cardiovasculaires et de la protéinurie. Seule une très petite proportion de sujets diabétiques atteindra le stade de l'insuffisance rénale terminale (1-2/1000 personnes diabétiques). Néanmoins, environ 30% ont les signes d'une atteinte rénale qui va aggraver le pronostic cardiovasculaire et rénal. Il est important de bien distinguer les degrés de sévérité de l'atteinte rénale qui nécessitent une adaptation du traitement antidiabétique et antihypertenseur et une surveillance plus rapprochée. L'objectif avant tout sera de ralentir le déclin de la fonction rénale et de diminuer le risque cardiovasculaire.



Anne Zanchi

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Epidémiologie

Dès 2002, les sociétés de néphrologie ont proposé une classification de l'atteinte rénale qui sera adaptée en

2012 pour y inclure d'une part la filtration glomérulaire estimée ou mesurée et d'autre part le rapport albumine/créatinine urinaire. Chaque marqueur de l'atteinte rénale est associé indépendamment à un risque de mortalité globale, de mortalité cardiovasculaire, d'insuffisance rénale progressive, aigue et terminale (tab. 1). Ce risque reste significatif même au-delà de 65 ans. L'atteinte rénale stade 1-5 touche 26,8% de personnes diabétiques identifiées dans l'étude de population Co-laus à Lausanne [1]. Ce pourcentage augmente à 50% dans une consultation ambulatoire de diabétologie en policlinique universitaire. Si les traitements actuels diminuent le risque de microalbuminurie et sa progression, dès une macroalbuminurie (>300 mg/24 h) le pronostic reste réservé chez le sujet diabétique de type 1 (DM1) avec le plus souvent une progression vers un déclin de la fonction rénale. Cette progression est cependant nettement ralentie avec les progrès thérapeutiques, l'insuffisance rénale terminale ne survenant qu'après >14 ans contre <7 ans dans les années '70 chez les sujets DM1 et macroalbuminuriques. Dans 30% des cas, on constate un déclin de la fonction rénale sans protéinurie.

Dépistage

Tout patient diabétique devrait avoir une caractérisation rénale au minimum une fois par année avec une estimation de la filtration glomérulaire (eGFR) et un rapport albumine/créatinine (ACR) sur un spot urinaire. L'eGFR se calcule usuellement avec les formules MDRD ou CKD-EPI basées sur le dosage de la créatinine. Cette estimation est surtout valable pour les clearances entre 30 et 60 ml/min. Le CKD-EPI a montré une certaine validité pour des clearances plus élevées chez les sujets DM2. L'ACR se mesure sur un spot urinaire quel que soit le moment de la journée pour autant qu'il n'y ait pas des facteurs pouvant influencer les valeurs comme une leucocyturie ou une hématurie identifiées sur la bandelette urinaire, de l'exercice physique, une décompensation diabétique, une insuffisance cardiaque ou une hypertension artérielle marquée. Il faut au moins 2 valeurs pathologiques pour la classification KDIGO (Kidney Disease Improving Renal Global Outcome, tab. 1). Dans certaines situations, une mesure de la clearance à la créatinine sur 24 h est proposée lorsque le calcul de l'eGFR est moins fiable (obésité, enfants, personnes âgées) ou lorsqu'on veut quantifier une protéinurie sur 24 h dès une macroalbuminurie (ACR >30 mg/mmol).

Tableau 1

Classification de l'atteinte rénale selon KDIGO 2012 et adapté de [5].

Stades et risques selon la filtration glomérulaire et le rapport albumine/créatinine (KDIGO 2012)			Stades de l'albuminurie				
			A1	A2	A3		
			Optimal et normal haut	Haut	Très haut ou d'ordre néphrotique		
			<30 mg/g	30–300 mg/g	300–2000 mg/g	>2000 mg/g	
			(<3 mg/mmol)	(3–30 mg/mmol)	(30–200 mg/mmol)	(>200 mg/mmol)	
Stades de la filtration glomérulaire (ml/min par 1,73 m ²)	G1	Haut ou optimal	>105				
			90–104				
	G2	Léger	75–89				
			60–74				
	G3a	Léger à modéré	45–59				
	G3b	Modéré à sévère	30–44				
	G4	Sévère	15–29				
	G5	Insuffisance rénale terminale	<15				

Calculateurs de l'eGFR disponibles au <http://www.nkdep.nih.gov>. Les stades de l'albuminurie se basent sur le rapport albumine/créatinine urinaire pris sur un spot urinaire avec au moins 2 valeurs pathologiques sur un intervalle de 3–6 mois et en dehors d'une activité physique, d'une infection urinaire, d'une insuffisance cardiaque ou d'une hypertension artérielle mal équilibrée.

Jaune: risque faible; orange: risque moyen; rouge: risque élevé; bordeaux: risque très élevé.

Axes thérapeutiques

Contrôle glycémique

L'hyperglycémie chronique est une cause fondamentale des lésions rénales de la néphropathie diabétique. Un bon contrôle glycémique diminue le risque de microalbuminurie et de macroalbuminurie dans le DM1 et le DM2. Un traitement intensif de la glycémie pendant les 6,5 premières années diminue le risque d'insuffisance rénale stade 3 après 22 ans de suivi et les événements cardiovasculaires chez les DM1 (données DCCT-EDIC). Donc tout diabétique, nouvellement diagnostiqué et sans co-morbidité, devrait bénéficier d'un traitement intensif avec l'objectif d'une HbA_{1c} ≤7%. Cependant, cet objectif doit être ajusté à la hausse chez les personnes à risque d'hypoglycémie, avec des co-morbidités ou une espérance de vie limitée. L'insuffisance rénale stade 3–5 est associée à un risque plus élevé d'hypoglycémie et une mortalité excessive dès une HbA_{1c} <6,5%. Dès lors, l'objectif d'une HbA_{1c} de 7–8% sera plus approprié chez les personnes avec une GFR <60 ml/min.

Le risque d'hypoglycémie dans l'insuffisance rénale est lié à plusieurs facteurs comme l'accumulation de métabolites actifs hypoglycémisants, la diminution de la clearance de l'insuline et la diminution de la néoglucogénèse rénale. Dès une GFR <60 ml/min, le traitement antidiabétique doit être adapté selon les recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SSED). Ces recommandations ont été basées sur des données scientifiques mais aussi sur les exigences de Swissmedic et de l'industrie pharmaceutique au niveau national (fig. 1 [6]) [2]. L'effet rénal de la nouvelle classe d'anti-diabétiques oraux qui inhibe la réabsorption tubulaire de glucose (SGLT-2 inhibiteurs disponibles actuellement en Europe et aux Etats-Unis) se résume à une glycosurie et une natriurèse, une diminution de l'efficacité lors de GFR diminuée, un risque accru d'in-

fection urinaire et génital et un risque de déshydratation. L'effet sur la progression de l'atteinte rénale n'est pour l'instant pas connu.

Contrôle tensionnel

Le contrôle de la pression artérielle est primordial pour ralentir la progression d'une atteinte rénale et diminuer la protéinurie. De nombreuses études ont démontré que les inhibiteurs du système rénine angiotensine (ISRA) diminuent la microalbuminurie et sa progression vers une macroalbuminurie. Chez les sujets macroalbuminuriques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II ralentissent le déclin de la fonction rénale respectivement chez les DM1 et les DM2. Un patient normotendu mais microalbuminurique pourrait bénéficier d'un ISRA surtout s'il présente d'autres facteurs de risque de progression de l'atteinte rénale; par contre, la prévention primaire de la néphropathie chez un sujet diabétique normotendu et normoalbuminurique avec un ISRA n'a pas montré de bénéfice.

La majorité des sujets diabétiques avec une hypertension artérielle nécessiteront une bi- voire une tri-thérapie antihypertensive, le deuxième choix étant un diurétique thiazidique ou un anticalcique. En cas de quadrithérapie, un traitement bêta-bloqueur peut être introduit en particulier après un infarctus ou en cas d'insuffisance cardiaque. Le double blocage du système RAS n'est actuellement pas recommandé chez le sujet diabétique comme les études récentes ont montré un risque d'hyperkaliémie et de déclin de la fonction rénale malgré une diminution de la protéinurie. Récemment, l'objectif tensionnel a été revu à la hausse comme la cible ancienne de <130/80 mm Hg ne diminue que le risque d'accident vasculaire cérébral sans effet sur la mortalité globale ou l'infarctus. Actuellement, les cibles pour une pression artérielle <140/80–85 mm Hg sont le plus souvent pro-

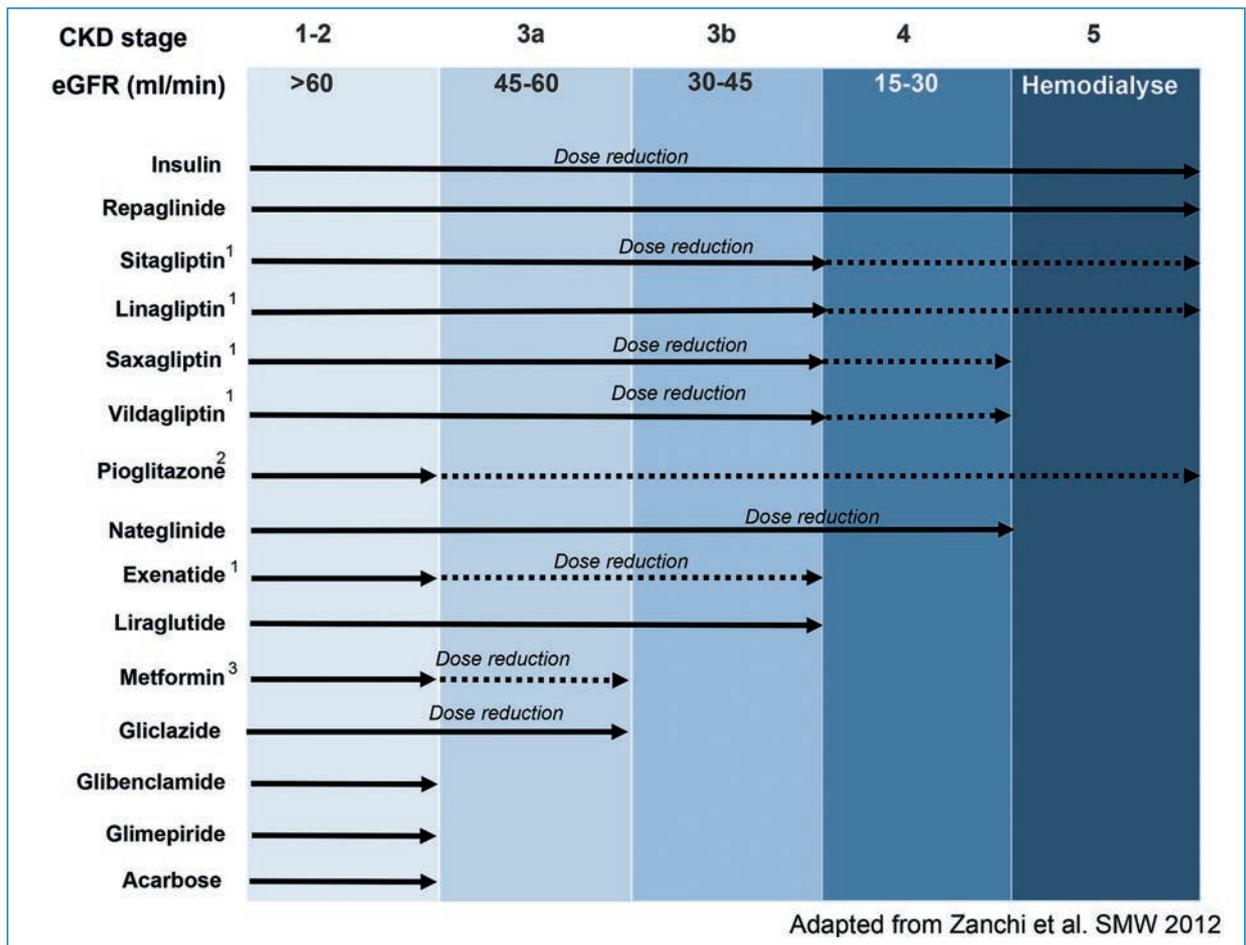


Figure 1

Adaptation du traitement antidiabétique selon les stades de l'atteinte rénale (adapté de [2]).

¹ Expérience limitée.

² Surveillance de la rétention hydro-sodée.

³ A éviter comme traitement nouveau ou en cas de risque accru d'acidose lactique.

posées (<140/85 mm Hg selon l'ESH/ESC juin 2013, <140/80 mm Hg selon l'ADA 2013). Une pression artérielle <130/80 mm Hg sera proposée chez le sujet à haut risque d'AVC, lors de macroalbuminurie (sous contrôle de la filtration glomérulaire) ou chez le sujet sans comorbidité.

Contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire

Les recommandations anciennes concernant le traitement hypolipémiant chez les sujets diabétiques avec une atteinte rénale étaient basées sur une analyse post-hoc. Une étude récente randomisée confirme qu'un traitement hypolipémiant associant la simvastatine et l'ezetimibe diminue le risque d'infarctus, de mortalité coronarienne, d'AVC hémorragique et de revascularisation chez des sujets avec une insuffisance rénale (eGFR moyenne: 27 ml/min/1,73 m²) dont 23% étaient diabétiques. Un effet favorable de la fluvastatine sur le risque cardiovasculaire est également observé chez les sujets transplantés rénaux. Basés sur ces données, les dernières recommandations proposent un traitement hypolipémiant de statines ou statine/ezetimibe pour diminuer le risque cardiovasculaire chez les sujets avec une insuffisance rénale ou les sujets transplantés rénaux. Cependant, aucune donnée ne démontre qu'un traite-

ment hypolipémiant diminue la progression de l'atteinte rénale ni ne diminue la morbidité/mortalité chez le sujet dialysé. Lors de traitement hypolipémiant, l'objectif sera d'atteindre un LDL cholestérol <2,6 mmol/l tout en sachant que les doses élevées de statines (≥10 mg rosuvastatin, ≥20 mg atorvastatin, ≥40 mg simvastatin) seront à éviter comme le risque d'insuffisance rénale aigue est accru [3].

La prise en charge multifactorielle des facteurs de risque cardiovasculaires reste essentielle chez le sujet diabétique avec une atteinte rénale. En plus de l'optimisation médicamenteuse, l'encouragement à une activité physique régulière et l'arrêt du tabac sont vivement encouragés. Le traitement d'aspirine n'a pas été étudié spécifiquement dans cette population mais il est possible qu'il réduise le risque cardiovasculaire tout en augmentant le risque hémorragique.

Quand référer le patient diabétique au néphrologue?

Dans l'idéal, chaque patient diabétique avec une atteinte rénale significative est présenté au moins une fois au néphrologue. Quelques études suggèrent que référer le

patient tôt au néphrologue («early referral») est bénéfique, permet d'améliorer le contrôle tensionnel et ralentit le déclin de la fonction rénale [4]. Nous recommandons de pratiquer un bilan plus extensif dès une GFR <45 ml/min et de référer au néphrologue en cas d'insuffisance rénale aigue, de GFR <30 ml/min/1,73 m², de déclin accéléré de la fonction rénale (>5 ml/min/1,73 m²/année), d'albuminurie >300 mg/24 h (ACR >30 mg/mmol), de pression artérielle non contrôlée malgré au moins trois antihypertenseurs, de troubles électrolytiques (hyperkaliémie, hyperphosphatémie, acidose métabolique) et/ou d'anémie normocytaire [5]. Les facteurs évoquant une autre cause (ou additionnel) de l'insuffisance rénale sont résumés dans le tableau 2 ↩.

La néphropathie d'IgA (maladie de Berger) et la glomérulonéphrite extra-membraneuse sont parmi les atteintes rénales non diabétiques les plus fréquentes. Certains auteurs estiment qu'environ 20% des sujets diabétiques ont une insuffisance rénale d'une autre origine que le diabète. Pour cette raison, effectuer une bandelette urinaire, et en cas d'anomalie un sédiment urinaire, est recommandé.

Axes thérapeutiques du néphrologue en cas de néphropathie diabétique avancée

Une fois l'eGFR <30 ml/min/1,73 m² (ou <45 ml/min en cas de déclin accéléré de la fonction rénale ou chez un patient jeune), un avis néphrologique est essentiel. Le paragraphe suivant résume les axes d'activités du néphrologue.

Bilan phosphocalcique

Le terme «ostéodystrophie rénale» a été remplacé par «CKD-MBD» (Chronic Kidney Disease-Metabolism and Bone Disorder) en 2005 pour souligner que les troubles minéraux [hypocalcémie, hyperphosphatémie, hyperparathyroïdie et déficience en 1,25(OH)₂ vitamine D] ont un effet délétère sur l'os et induisent un processus de calcification cardiovasculaire accéléré. Dès une GFR <45 ml/min/1,73 m², la diminution de la phosphaturie induit une augmentation de la parathormone (PTH) ainsi que du FGF-23 [qui bloque l'activation de la 1,25(OH)₂ vitamine D avec comme conséquence une diminution de la calcémie, stimulant encore plus la production de PTH]. Les insuffisants rénaux présentent souvent un déficit en cholécalférol [25(OH) vitamine D]. Il est donc

conseillé d'effectuer, dès une GFR <45ml/min/1,73 m², au moins annuellement un bilan phosphocalcique [calcium, phosphate, PTH, 25(OH) vit D], et en cas d'anomalie de demander un avis néphrologique. L'objectif est de maintenir ces valeurs dans la norme du laboratoire. En cas d'hyperphosphatémie (>1,49 mmol/l), une restriction de phosphate alimentaire s'impose (limitation de «mets conditionnés», sodas, certains légumes), en étroite collaboration avec une diététicienne afin d'éviter la malnutrition. Souvent, l'ajout de chélateurs de phosphate (acétate ou carbonate de calcium, sévélamer ou carbonate de lanthane) est requis.

Hyperkaliémie

Les patients diabétiques ont un risque plus élevé d'hyperkaliémie, lié à l'hypoaldostéronisme hyporéninémique parfois présent et le manque (rélatif) d'insuline capable de favoriser le shift transcellulaire de potassium. D'autres facteurs de risque peuvent s'y ajouter comme l'hypovolémie, l'insuffisance cardiaque, et surtout l'administration de médicaments comme les AINS, les inhibiteurs de calcineurine, le ketoconazole, les bêta-bloqueurs, la spironolactone et les ISRA.

L'introduction des ISRA peut être tenté chez le sujet à risque d'hyperkaliémie, mais sous réserve de certaines précautions [6]. Un contrôle de la kaliémie est conseillé 1-2 semaines après l'introduction de l'ISRA dès une GFR <30 ml/min/1,73 m², ou en présence d'autres facteurs de risque pour l'hyperkaliémie. En règle générale, une kaliémie jusqu'à 5,5 mmol/l est tolérée. L'hyperkaliémie induite par l'ISRA peut nécessiter une restriction alimentaire de potassium (certains fruits, légumes, des noix), une diminution de la dose de l'ISRA, une correction de l'acidose métabolique ou l'introduction d'un diurétique thiazidique ou inhibiteur de l'anse. L'ajout d'un polystyrène est théoriquement possible, mais souvent mal toléré et associé à un risque d'ulcère gastro-intestinal. Si malgré ces mesures la kaliémie reste >5,5 mmol/l, tout médicament augmentant la kaliémie doit être arrêté.

Anémie et bilan ferrique

Suite à des larges études randomisées, l'hémoglobine cible a été revue à la baisse. Actuellement, l'introduction d'érythropoïétine recombinante doit seulement être considérée chez des patients IRC non dialysés si l'hémoglobine est <100 g/l et si l'on veut éviter une transfusion sanguine. Un bilan martial (formule sanguine complète, réticulocytes, bilan ferrique, acide folique, vitamine B₁₂) est indiqué dès une hémoglobine <130 g/l chez les hommes et <120 g/l chez les femmes, indépendamment du stade de l'IRC. En règle générale, l'introduction de fer (PO ou si manque d'efficacité IV) est à considérer si le patient présente des symptômes liés à l'anémie, pour éviter des transfusions, ou avant l'introduction de l'érythropoïétine recombinante si la ferritine est ≤500 µg/l et/ou le taux de saturation de la transferrine est ≤30%, bien que ces seuils soient actuellement débattus dans la communauté néphrologique (KDIGO 2012).

Autres mesures

Parmi les autres mesures, on compte la diminution de l'apport sodique (<5 g de sel/jour), l'arrêt du tabac, la

Tableau 2

Indicateurs pour une maladie rénale surajoutée ou autre que la néphropathie diabétique.

Sédiment urinaire actif (hématurie glomérulaire, cylindres érythrocytaires/leucocytaires)
Anomalies structurelles à l'ultrason rénal (multiples kystes, asymétrie entre les reins, reins fer à cheval...)
Déclin rapide de la fonction rénale (>30% en trois mois)
Syndrome néphrotique (hypoalbuminémie, protéinurie >3 g/24 h, œdèmes)
Néphrolithiase récidivante
Absence de rétinopathie diabétique
Anamnèse familiale de néphropathie autre que diabétique

correction d'une acidose métabolique (cible: bicarbonate veineux ≥ 22 mmol/l). Parmi les médicaments à éviter, on trouve les anti-inflammatoires et certains antibiotiques (aminoglycosides, amphotéricine B). D'autres médicaments comme les ISRA, les diurétiques et la metformine nécessitent un arrêt temporaire lors d'état de déshydratation, de vomissements ou de diarrhées. Concernant l'imagerie, les produits à éviter sont essentiellement les produits de contraste iodés, le gadolinium (dès une eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), et certaines solutions riches en phosphate utilisées comme préparation d'une colonoscopie.

Préparation de l'épuration extrarénale

En cas de progression de la néphropathie et dès une GFR < 10 ml/min/1,73 m², une épuration extra-rénale (par hémodialyse, dialyse péritonéale, ou transplantation rénale) s'impose. Comme toute autre maladie rénale, la transplantation rénale offre le meilleur pronostic vital et qualité de vie. Chez les sujets diabétiques de type 1, une double transplantation rein-pancréas ou rein-îlots de pancréas offrent une possibilité unique d'amélioration du contrôle glycémique. Le néphrologue consacre une grande partie du temps des consultations à établir avec le patient le meilleur projet d'avenir. Il est important que ce sujet difficile soit abordé assez tôt (dès une GFR entre 20 et 30 ml/min en cas de déclin accéléré de la GFR), afin de d'impliquer le patient au maximum dans cette décision qui changera profondément sa vie.

Glossaire

ACR: rapport albumine/créatinine urinaire
 AINS: anti-inflammatoire non stéroïdien
 CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
 DM1: diabète de type 1
 DM2: diabète de type 2
 eGFR: filtration glomérulaire estimée
 ESH/ESC: European Society of Hypertension/
 European Society of Cardiology
 FGF: fibroblast growth factor
 HbA_{1c}: hémoglobine glyquée
 ISRA: inhibiteurs du système rénine angiotensine
 IRC: insuffisance rénale chronique
 MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
 PTH: parathormone
 SGLT-2: sodium glucose cotransporter 2

Perspectives

Si les avancées thérapeutiques ont diminué la prévalence de l'insuffisance rénale terminale et le risque cardiovasculaire des sujets avec une atteinte rénale, certaines données suggèrent que dès une macroalbuminurie, le déclin inexorable et accéléré de la fonction rénale reste présente. D'autres voies que celles agissant sur la glycémie ou sur la pression artérielle sont actuellement en cours d'investigation comme les voies de l'inflammation, du stress oxydatif, de l'acide urique et de la vitamine D. Mais on peut regretter que les données positives de ces études portent le plus souvent sur des marqueurs de l'atteinte rénale et non sur le déclin de la fonction ou la régression des lésions rénales. Malheureusement, les études nécessaires pour démontrer un effet positif à long terme sur la fonction rénale sont longues et coûteuses et attirent peu les investigateurs. On constate aussi que des populations parfois à haut risque, polymorbides sont étudiées pour augmenter les chances d'observer précocement des événements. Les conclusions de ces études ne peuvent pas toujours s'appliquer à des populations plus jeunes avec moins de co-morbidités.

Correspondance:

PD Dresse Anne Zanchi
 CHUV
 CH-1011 Lausanne
[Anne.Zanchi\[at\]chuv.ch](mailto:Anne.Zanchi[at]chuv.ch)

Références

- 1 Ponte B, Pruijm M, Marques-Vidal P, Martin PY, Burnier M, Paccaud F, et al. Determinants and burden of chronic kidney disease in the population-based CoLaus study: a cross-sectional analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(9):2329-39.
- 2 Zanchi A, Lehmann R, Philippe J: Antidiabetic drugs and kidney disease – recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13629.
- 3 Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346:f880.
- 4 Black C, Sharma P, Scotland G, McCullough K, McGurn D, Robertson L, et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-184.
- 5 Levin A, Stevens PE: Summary of KDIGO guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2013. May 29. doi: 10.1038/ki.2013.192. Epub 2013 May 29.
- 6 Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351:585-92.