NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

28 mars 2012

Dr Georges BRILLET
Relais Saint-Jacques - Déols
Estimation pour 2007:
4% de la population était traitée pour un diabète
= 2.5 millions de personnes

+ 1% diabète méconnu
+ 1% diabète traité par régime seul
= 4 millions
Epidémiologie de l’association maladie rénale chronique + diabète

- Étude ENTRED 2007 (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques)
  - Tirage au sort de personnes diabétiques remboursées d’au moins 3 antidiabétiques au cours des 12 derniers mois
  - Fréquence de la maladie rénale chronique chez les personnes avec un diabète de type 2
  - Qualité de la prise en charge

- Registre REIN
  - Registre des traitements de suppléance de l’insuffisance rénale chronique terminale (stade 5 traité)
  - Fréquence du diabète chez les personnes au stade 5 de la maladie rénale chronique
  - Caractéristiques de ces malades
Qualité de la prise en charge

- Prise en charge thérapeutique inappropriée : 32%
  - Pas de prescription de médicaments « néphroprotecteurs »
  - En cas de PA ≥ 130/80 mm Hg : 27%
  - En cas d’albuminurie ≥ 30 mg/j ou 20 mg/l : 25%
- Surveillance biologique inappropriée : 66%
  - < 3 dosages d’HbA1c : 42%
  - aucun dosage d’albuminurie : 54%
  - aucun dosage de créatinémie : 8%

AGF Assogba. ALFEDIAM 2010
Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie

Registre des traitements de suppléance de l’IRC terminale

Recueil des données sur la greffe
- depuis 1959,
- toutes les régions

Recueil des données sur la dialyse
- depuis 2002,
- montée en charge progressive

Année de signature de la convention financière
- 2000 / 2003
- 2004 / 2005
- 2006 / 2007
- 2006 / 2010

Source: Agence de la Biométrie
Évolution du nombre absolu de nouveaux malades dans 9 régions entre 2004 et 2008

Rapport REIN 2008
Décès

Prendre en compte l’âge et l’état clinique !

Rapport REIN 2008
Conclusion

- 40% diabète chez les patients qui arrivent au stade 5 de leur MRC versus 4-6% population générale
- Au moins 30% de MRC chez les patients avec diabète versus 10-15% en population générale
- Cette étude confirme l’impact péjoratif du diabète associé à une maladie rénale chronique
- Elle souligne l’importance d’organiser une prise en charge adaptée en amont afin
  - de ralentir la progression de la maladie rénale,
  - de prévenir l’apparition des comorbidités cardiovasculaires
  - de préparer au mieux le patient aux traitements de suppléance
- La place de la transplantation chez ces patients pourrait être mieux optimisée
Rein et diabète

- Augmentation de la taille du rein
- Anomalie du filtre
  - Augmentation épaisseur des membranes basales des glomérules
  - Anomalies des podocytes
  - Anomalies des cellules de la paroi de vaisseaux
  - Anomalies des cellules de soutènement (mésangiales)
- Fibrose du glomérule et des tubules.
Figure 6.
Génétique
Environnement intra-utérin

Poids de naissance
Nombre réduit de néphrons à la naissance

Hypertension intraglomérulaire
Progression des lésions glomérulaires

Réduction du nombre de néphrons

Lésion néphron

Toxique
Diabète
Hypertension

D’après B Brenner 1998
COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES
Épidémiologie et histoire naturelle
Incidence de l’insuffisance rénale terminale (IRT)

En 2006 :

- Ensemble de la population
  - 139 nouveaux patients par million d’habitants

- Diabétiques
  - 129 nouveaux patients par 100 000 diabétiques
  - Représentent 22.4% des patients en IRT

Réseau Épidémiologie de l’Insuffisance Chronique (REIN), rapport 2006.
www.soc-nephrologie.org/REIN.
Facteurs favorisant le risque de néphropathie dans le diabète de type 2

- Mauvais contrôle glycémique
- Hypertension
- Age
- Athérosclérose
- Obésité
- Tabagisme
- Facteurs génétiques
  - Agrégation familiale de néphropathie diabétique
  - Sujets noirs américains, hispaniques ou asiatiques
  - Zones francophones: risque plus élevé aux Antilles, Polynésie, Nouvelle-Calédonie

Réseau Épidémiologie de l'Insuffisance Chronique (REIN), rapport 2006.  
www.soc-nephrologie.org/REIN.  
American Diabetes Association Position statement.  
Diabetes Care 2003;26 (Suppl.1): S94-S98.  
Diabetes Care 2004;27 (Suppl.1): S79-S84.
Histoire naturelle: diabète de type 1 (1)

- Atteinte rénale du diabète de type 1 et de type 2 ont beaucoup d’aspects communs

- **Stade 1**
  - Hyperfiltration du débit de filtration glomérulaire (DFG)
  - Augmentation de la taille des reins
  - Altérations fonctionnelles réversibles
  - Hypertrophie glomérulaire isolée

- **Stade 2**
  - 2-5 ans d’évolution du diabète
  - Fonction rénale est habituellement normale
  - Hypertrophie glomérulaire isolée

Histoire naturelle: diabète de type 1 (2)

- Stade 3: néphropathie débutante (« incipiens »): 5-10 ans d’ évolution
  - Définie par la persistance d’une microalbuminurie
  - Souvent expansion mésangiale

- Stade 4: néphropathie avérée: 10-20 ans d’ évolution
  - Protéinurie pouvant aller jusqu’ au syndrome néphrotique
  - Altération de la fonction rénale: vitesse variable (-2 à -20 ml/min/an)
  - Expansion mésangiale, nodules extracellulaires
    - Dite de « de Kimmelstiel-Wilson »
Stade 5:
insuffisance rénale terminale (IRT)

- L’IRT peut s’installer en moins de 5 ans
- Sclérose glomérulaire et interstitielle
- Destruction progressive des glomérules et des tubules
- Lorsque la néphropathie est installée (protéinurie)
  • 50% des patients développent une IRT dans les 10 ans
  • 75% dans les 20 ans
- Dialyse ou transplantation

American Diabetes Association Position statement
Diabetes Care 2003;26 (Suppl.1): S94-S98.
Histoire naturelle: diabète de type 2

- Diabète évolue depuis 5-10 avant qu’il ne soit découvert.
  - Proportion plus élevée de sujets ayant une microalbuminurie voire une protéinurie lors du diagnostic de diabète.

- Albuminurie: valeur moins spécifique d’une néphropathie diabétique que dans le diabète de type 1.
  - Marqueur rénal et marqueur de risque cardiovasculaire indépendant.

- Lorsque la néphropathie est avérée, la vitesse d’évolution est comparable à celle du diabète de type 1.

- Après 20 ans d’évolution chez un patient protéinurique, 20% progressent au stade d’IRT.

American Diabetes Association Position statement
Diabetes Care 2003;26 (Suppl.1): S94-S98.
Diabetes Care 2004;27 (Suppl.1): S79-S84.
<table>
<thead>
<tr>
<th>From</th>
<th>Proportion of patients alive (95% CI) ten years later</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>No nephropathy</td>
<td>87.1% (86.8-87.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Microalbuminuria</td>
<td>70.8% (67.4-74.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Macroalbuminuria</td>
<td>65.1% (57.5-72.6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Elevated plasma creatinine or renal replacement therapy</td>
<td>8.5% (0-100)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Survie à 10 ans chez le diabétique de type 2 selon le stade de néphropathie

Définitions de la microalbuminurie

- Définitions utilisant urines de 24 heures
  - 30 à 300 mg/24h

- Définitions utilisant un échantillon urinaire
  - 20 à 200 mg/l ou
  - 3.5 à 35 mg/mmol créatinine urinaire chez la femme
  - 2.5 à 25 mg/mmol créatinine urinaire chez l’homme…

À au moins 2 reprises, en l’état stable

Microalbuminurie - macroalbuminurie: quelle signification ?

- **Macroalbuminurie**
  - > 300 mg/24h (urines de 24 heures)
  - > 200 mg/l ou > 35 mg/mmol chez la femme ou > 25 mg/mmol chez l’homme (échantillon urinaire)

- **Macroalbuminurie vs microalbuminurie**
  - *La plupart du temps*, l’existence d’une macroalbuminurie est associée à la présence d’une protéinurie (mesurée par méthode colorimétrique) à l’inverse de la microalbuminurie.
  - La présence d’une macroalbuminurie indique un risque rénal et cardiovasculaire encore plus élevé que la présence d’une microalbuminurie.
  - Entre l’excrétion urinaire d’albumine et le risque rénal et cardiovasculaire, le risque est continu sans seuil défini.

Relation rétinopathie-néphropathie
Néphropathie et rétinopathie diabétique

• Diabète de type 1
  - Protéinurie + rétinopathie: il existe presque toujours glomérulosclérose diabétique
  - L’incidence de la rétinopathie augmente avec le temps, l’incidence de la néphropathie ne touche qu’une partie des diabétiques

• Diabète de type 2
  - Protéinurie + rétinopathie: glomérulosclérose diabétique beaucoup moins fréquente
  - La relation entre rétinopathie et néphropathie est moins nette
  - On peut avoir sur le plan rénal :
    • glomérulosclérose diabétique typique, néphroangiosclérose prédominante ou néphropathie d’une autre nature

Ritz and Tarn, Nephrol Dial Transplant 2001;16(suppl.5):11-18.
Physiopathologie:

*concept de glucotoxicité rénale*
Concept de glucotoxicité rénale

- Hyperglycémie entraîne la formation de :
  - AGE («advanced glycated end-products») qui ont des propriétés pro-inflammatoires
  - Radicaux libres
  - Facteurs de croissance

Conséquences

• Morphologiques
  - Prolifération mésangiale
  - Expansion de la matrice extra-cellulaire
  - Épaississement de la membrane basale

• Fonctionnelles
  - Vasodilatation chronique de l’artériole afférente
  - Les résistances de l’artériole efférente sont fixes
    • chez certains: élévation de la PA intraglomérulaire

Thérapeutique
Moyens non pharmacologiques

- **Obtenir un contrôle glycémique parfait**
- **Arrêter l’intoxication tabagique**: chez les tabagiques
  - Fréquence plus importante de microalbuminurie
  - Passage plus rapide au stade de protéinurie
  - Accélération de la vitesse de dégradation de la fonction rénale
- **Normaliser l’apport sodé**
  - L’apport sodé excessif réduit l’efficacité des antihypertenseurs sur la PA et la protéinurie
- **Réduire l’excès pondéral chez le sujet en surpoids**
  - Le surpoids réduit l’efficacité des antihypertenseurs sur la PA et la protéinurie
- **Éviter les néphrotoxiques**
Prévention de la microalbuminurie: baisser la PA

Avec quels types de médicaments ?
Trandolapril et incidence de la microalbuminurie

Vérapamil et incidence de la microalbuminurie
Prévenir le passage de microalbuminurie à protéinurie: baisser la PA et bloquer le SRAA

Mais quelle dose utiliser ?
La dose maximale de l’AMM
IRMA 2: normalisation de l’albuminurie

Sujets (%)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Group</th>
<th>n</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>contrôle</td>
<td>201</td>
<td>21</td>
</tr>
<tr>
<td>150 mg</td>
<td>195</td>
<td>24</td>
</tr>
<tr>
<td>300 mg</td>
<td>194</td>
<td>34</td>
</tr>
</tbody>
</table>

P = 0.006

IRMA 2 : Retarde l’apparition de la protéinurie

Suivi (mois)

Sujets (%)

contrôle
irbésartan 150 mg
irbésartan 300 mg

MicroHope: apparition d’une néphropathie patente

Rapport moyen albumine / créatinine

- Placebo
- Ramipril 10 mg/j

p=0.001
p=0.02

Attention aux effets rénaux de l’association IEC+ARA2 chez les patients à haut risque vasculaire
<table>
<thead>
<tr>
<th>Characteristic</th>
<th>Ramipril (N = 8576)</th>
<th>Telmisartan (N = 8542)</th>
<th>Combination Therapy (N = 8502)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Age — yr</td>
<td>66.4±7.2</td>
<td>66.4±7.1</td>
<td>66.5±7.3</td>
</tr>
<tr>
<td>Blood pressure — mm Hg†</td>
<td>141.8±17.4/82.1±10.4</td>
<td>141.7±17.2/82.1±10.4</td>
<td>141.9±17.6/82.1±10.4</td>
</tr>
<tr>
<td>Heart rate — beats/min</td>
<td>67.9±12.2</td>
<td>68.0±12.3</td>
<td>67.7±12.2</td>
</tr>
<tr>
<td>Creatinine — μmol/liter</td>
<td>93.5±22.8</td>
<td>93.8±22.8</td>
<td>93.8±22.8</td>
</tr>
<tr>
<td>Clinical history — no. (%)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Coronary artery disease</td>
<td>6382 (74.4)</td>
<td>6367 (74.5)</td>
<td>6353 (74.7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Myocardial infarction</td>
<td>4146 (48.3)</td>
<td>4214 (49.3)</td>
<td>4189 (49.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Angina pectoris</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stable</td>
<td>3039 (35.4)</td>
<td>2958 (34.6)</td>
<td>2960 (34.8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Unstable</td>
<td>1257 (14.7)</td>
<td>1296 (15.2)</td>
<td>1264 (14.9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Stroke or transient ischemic attacks</td>
<td>1805 (21.0)</td>
<td>1758 (20.6)</td>
<td>1779 (20.9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Peripheral artery disease</td>
<td>1136 (13.2)</td>
<td>1161 (13.6)</td>
<td>1171 (13.8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Hypertension</td>
<td>5918 (69.0)</td>
<td>5862 (68.6)</td>
<td>5827 (68.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Diabetes</td>
<td>3146 (36.7)</td>
<td>3246 (38.0)</td>
<td>3220 (37.9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Left ventricular hypertrophy</td>
<td>1085 (12.7)</td>
<td>1120 (13.1)</td>
<td>1082 (12.7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Microalbuminuria¶</td>
<td>929 (13.1)</td>
<td>923 (13.2)</td>
<td>929 (13.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Previous procedures — no. (%)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Coronary-artery bypass grafting</td>
<td>1862 (21.7)</td>
<td>1920 (22.5)</td>
<td>1893 (22.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Percutaneous transluminal coronary angioplasty</td>
<td>2527 (29.5)</td>
<td>2476 (29.0)</td>
<td>2434 (28.6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Smoking status — no. (%)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Current smoker</td>
<td>1062 (12.4)</td>
<td>1062 (12.4)</td>
<td>1101 (12.9)</td>
</tr>
<tr>
<td>Past smoker</td>
<td>4463 (52.0)</td>
<td>4468 (52.3)</td>
<td>4345 (51.1)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Effet sur le critère principal

Figure 1. Kaplan-Meier Curves for the Primary Outcome in the Three Study Groups.

The composite primary outcome was death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure.

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Telmisartan</th>
<th>Ramipril</th>
<th>Telmisartan plus ramipril</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>No.at Risk</td>
<td>8542</td>
<td>8177</td>
<td>7778</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>7420</td>
<td>7051</td>
<td>1687</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>8576</td>
<td>8214</td>
<td>7832</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>7472</td>
<td>7093</td>
<td>1703</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>8502</td>
<td>8133</td>
<td>7738</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>7375</td>
<td>7022</td>
<td>1718</td>
</tr>
<tr>
<td>plus ramipril</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

No.at Risk

Telmisartan  8542  8177  7778  7420  7051  1687
Ramipril     8576  8214  7832  7472  7093  1703
Telmisartan  plus ramipril  8502  8133  7738  7375  7022  1718
Retarder ou éviter l’insuffisance rénale chronique terminale

Quelles données dures ?
RENAAAL

Reduction du risque : 16 %
p=0,02

Placebo

Losartan

RRR 23 %
P = 0.006

RRR 20 %
P = 0.02

P = NS

Sujets (%)

Suivi (Mois)

idnt
Traiter le plus tôt possible améliore la néphroprotection
Bénéfice des ARA2 d’autant plus grand que la fonction rénale initiale est conservée

<table>
<thead>
<tr>
<th>GFR (ml/min per 1.73 m²)</th>
<th>No. of Patients</th>
<th>ESRD on Losartan (%)</th>
<th>ESRD on Placebo (%)</th>
<th>Risk Reduction (%; 95% CI)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>60–89</td>
<td>95</td>
<td>1 (2.7)</td>
<td>6 (10.3)</td>
<td>82 (−64 to 98)</td>
</tr>
<tr>
<td>30–59</td>
<td>1030</td>
<td>64 (12.1)</td>
<td>87 (17.3)</td>
<td>33 (8 to 52)</td>
</tr>
<tr>
<td>15–29</td>
<td>387</td>
<td>81 (43.6)</td>
<td>101 (50.3)</td>
<td>23 (−4 to 43)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Prévenir la dégradation de la fonction rénale

Mais les IEC sont-ils comparables aux ARA2 ?
IEC vs ARA2 chez le diabétique: effet sur le DFG

Change in Glomerular Filtration Rate (ml/min/1.73 m²)

No. at Risk—total no. (no. carried forward)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Year 0</th>
<th>Year 1</th>
<th>Year 2</th>
<th>Year 3</th>
<th>Year 4</th>
<th>Year 5</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Enalapril</strong></td>
<td>103 (0)</td>
<td>110 (22)</td>
<td>113 (23)</td>
<td>113 (40)</td>
<td>113 (39)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Telmisartan</strong></td>
<td>86 (0)</td>
<td>99 (23)</td>
<td>102 (21)</td>
<td>102 (31)</td>
<td>103 (41)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Prévenir la dégradation de la fonction rénale

Jusqu’où faut-il baisser la pression artérielle ?
Contrôle tensionnel « agressif »

Nombre de classes en moyenne pour atteindre l’objectif de PA

UKPDS \((PAD<85 \text{ mmHg})\)

ABCD \((PAD<75 \text{ mmHg})\)

HOT \((PAD<80 \text{ mmHg})\)

MDRD \((PAM<92 \text{ mmHg})\)

AASK \((PAM<92 \text{ mmHg})\)

nombre de traitements antihypertenseurs

L’ intervention agressive précoce réduit l’ évolutivité de la néphropathie et de la rétinopathie diabétique

Néphroprotection: questions qui restent posées

• Blocage du système rénine: faut-il utiliser des ultra-doses ?

OU

• Faut-il préférer l’association IEC / ARA2 ?
**Effet d’une dose croissante d’ARA2 sur la fonction rénale**

Étude en double aveugle en cross-over, 23 sujets diabétiques. 4 périodes 2 mois.  

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>Placebo</th>
<th>8 mg</th>
<th>16 mg</th>
<th>32 mg</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Albuminuria (mg/24-h)*</td>
<td>700 (486-1,007)</td>
<td>470 (270-778)†</td>
<td>288 (272-462)†‡</td>
<td>332 (176-559)†‡</td>
</tr>
<tr>
<td>GFR (ml/min/1.73 m²)</td>
<td>84 ± 6</td>
<td>79 ± 6†</td>
<td>78 ± 6†</td>
<td>77 ± 6†</td>
</tr>
<tr>
<td>Albumin (10⁻°)*</td>
<td>163 (101-262)</td>
<td>96 (56-166)†</td>
<td>85 (48-151)†</td>
<td>104 (59-210)†</td>
</tr>
<tr>
<td>IgG (10⁻°)*</td>
<td>58 (35-95)</td>
<td>36 (22-57)†</td>
<td>36 (21-63)†</td>
<td>39 (22-71)†</td>
</tr>
<tr>
<td>IgG₄ (10⁻°)*</td>
<td>42 (27-64)</td>
<td>36 (18-49)†</td>
<td>22 (12-39)†</td>
<td>34 (19-64)†</td>
</tr>
<tr>
<td>Systolic BP (mmHg)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>24-h</td>
<td>147 ± 4</td>
<td>138 ± 4†</td>
<td>138 ± 4†</td>
<td>134 ± 4†</td>
</tr>
<tr>
<td>Day</td>
<td>153 ± 4</td>
<td>143 ± 4†</td>
<td>144 ± 4†</td>
<td>140 ± 4†</td>
</tr>
<tr>
<td>Night</td>
<td>135 ± 4</td>
<td>126 ± 4†</td>
<td>124 ± 4†</td>
<td>122 ± 4†</td>
</tr>
<tr>
<td>Diastolic BP (mmHg)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>24-h</td>
<td>78 ± 2</td>
<td>73 ± 2†</td>
<td>73 ± 2†</td>
<td>71 ± 2†</td>
</tr>
<tr>
<td>Day</td>
<td>81 ± 2</td>
<td>76 ± 2†</td>
<td>76 ± 2†</td>
<td>74 ± 2†</td>
</tr>
<tr>
<td>Night</td>
<td>70 ± 2</td>
<td>66 ± 2†</td>
<td>67 ± 2†</td>
<td>65 ± 2†</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Data means ± SEM. * Geometric mean (95% C1), † P < 0.05 versus placebo; ‡ P < 0.01 versus 8 mg.
Intérêt potentiel des « ultra-doses »

Néphroprotection: questions qui restent posées

- Blocage du système rénine: faut-il utiliser des ultra-doses ?

  OU

- Faut-il préférer l’association IEC / ARA2 ?
CALM: effet d’ une association IEC-ARA2 sur la PA et l’ albuminurie

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Candesartan</th>
<th>Lisinopril</th>
<th>Combination</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Sitting diastolic</strong></td>
<td>10.4 (7.7 to 13.1); P&lt;0.001</td>
<td>10.7 (8.0 to 13.5); P&lt;0.001</td>
<td>16.3 (13.6 to 18.9); P&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>blood pressure (mm Hg)</strong></td>
<td>14.1 (8.9 to 19.2); P&lt;0.001</td>
<td>16.7 (11.4 to 21.9); P&lt;0.001</td>
<td>25.3 (20.3 to 30.3); P&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Urinary albumin:creatinine ratio (%)</strong></td>
<td>24 (0 to 43); P=0.05</td>
<td>39 (20 to 54); P&lt;0.001</td>
<td>50 (36 to 61); P&lt;0.001</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Adjusted for centre, treatment, baseline value, weight, and change in diastolic blood pressure.*
## Ajout d’ un ARA2 à un IEC à doses déjà maximales

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>ACEI + placebo</th>
<th>ACEI + candesartan 16 mg</th>
<th>Mean difference (95%CI)*</th>
<th>(P^*) value</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Albuminuria (mg/24-h)†</td>
<td>706 (349-1,219)</td>
<td>508 (228-909)</td>
<td>28% (17-38)</td>
<td>&lt;0.001</td>
</tr>
<tr>
<td>Blood pressure (mm Hg)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>24-h</td>
<td>138 (3)/72 (2)</td>
<td>135 (3)/70 (2)</td>
<td>3 (-2 to 8)/2 (-2 to 5)</td>
<td>0.21.0.38</td>
</tr>
<tr>
<td>Day (7:00 a.m. to 11.00 p.m.)</td>
<td>142 (3)/74 (2)</td>
<td>139 (3)/72 (2)</td>
<td>3 (-2 to 7)/3 (-2 to 7)</td>
<td>0.32.0.31</td>
</tr>
<tr>
<td>Night (11:00 p.m to 7:00 a.m.)</td>
<td>131 (4)/67 (2)</td>
<td>126 (4)/65 (3)</td>
<td>5 (-2 to 11)/2 (-3 to 7)</td>
<td>0.16.0.51</td>
</tr>
<tr>
<td>GFR (ml/min(^{-2})/1.73m(^{-2}))</td>
<td>77 (6)</td>
<td>74 (5)</td>
<td>4 (-1.9)</td>
<td>0.10</td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma creatine (µmol/l)</td>
<td>121 (10)</td>
<td>123 (10)</td>
<td>2 (-7 to 10)</td>
<td>0.66</td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma renin (mU/l)</td>
<td>42 (1)</td>
<td>53 (1)</td>
<td>-24% (-60 to 12)</td>
<td>0.19</td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma potassium (mmol/l)</td>
<td>4.0 (0.1)</td>
<td>4.2 (0.1)</td>
<td>-0.13 (-0.3 to 0.1)</td>
<td>0.13</td>
</tr>
<tr>
<td>HbA(_1c) (%)</td>
<td>7.9 (0.2)</td>
<td>8.1 (0.2)</td>
<td>-0.1 (-0.1 to 0.4)</td>
<td>0.31</td>
</tr>
<tr>
<td>Cholesterol</td>
<td>4.5 (0.2)</td>
<td>4.6 (0.2)</td>
<td>-0.1 (-0.2 to 0.4)</td>
<td>0.60</td>
</tr>
<tr>
<td>Urinary sodium (mmol/24h)</td>
<td>195 (13)</td>
<td>188 (12)</td>
<td>6 (-19 to 32)</td>
<td>0.63</td>
</tr>
<tr>
<td>Protein intake (g/Log(^{-1})/24 h(^{-1}))</td>
<td>0.92 (0.06)</td>
<td>0.93 (0.04)</td>
<td>-0.01 (-0.07 to 0.07)</td>
<td>0.94</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Data are means (SE).*Mean difference of (ACEI + placebo) – (ACEI + candesartan 16 mg); † geometric mean (IQR)
Les recommandations pour la pratique
RPC Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l’IRC chez l’adulte.


<< : inférieur à 130/80mmHg, et plus basse si possible

* ARA2 si diabétique de type 2 IEC dans les autres cas
° diurétiques thiazidique ou de l’anse en fonction de la sévérité de de l’IRC

Figure 1 : Stratégie thérapeutique
Recommandations conjointe de la Société Francophone du Diabète et de la Société de Néphrologie

Prise en charge du patient diabétique présentant une atteinte de la fonction rénale
PRISE EN CHARGE DU PATIENT DIABETIQUE PRESENTANT UNE ATTEINTE DE LA FONCTION RENALE

Comité organisation : Sociétés de Néphrologie (S.N.) et de Diabétologie (S.F.D.)

Groupe de travail :
F. Bonnet (Service Endocrinologie-Diabétologie, hôpital Sud, 16 Bd de Bulgarie 35200 Rennes)
S. Hadjadj (CHU Poitiers, Service d’ endocrinologie, diabétologie,
BP 577 POITIERS cedex),
JM. Halimi (Service de Néphrologie-Immunologie Clinique,
Hôpital Bretonneau, CHU Tours, 2, Bd Tonnellé, 37044 Tours cedex),
L’existence d’une atteinte de la fonction rénale ne modifie pas l’organigramme de prise en charge du patient DT2, ni les objectifs thérapeutiques, ni les seuils décisionnels pour intensifier la thérapeutique, c'est-à-dire pour passer d’une mono à une bi puis une trithérapie et l’insulinothérapie.
R 01 - L’ excrétion urinaire d’ albumine doit être mesurée de manière au moins annuelle chez les diabétiques de type 1 et 2 (annuelle en cas de résultat normal et plus en cas de valeur pathologique). La microalbuminurie est définie par une excrétion urinaire d’ albumine située dans l’ intervalle 30-300 mg/24H. Elle est un marqueur indépendant du risque rénal, du risque cardiovasculaire et de la mortalité totale.
– rq1: l’équation de la MDRD est plus fiable en cas d’insuffisance rénale (DFG estimé < 60 ml/min/1,73m2) et lorsque le poids est anormal (BMI inférieur à 18,5 ou supérieur à 25)

-rq2 : la formule de Cockcroft et Gault doit être mise en doute dès que le poids du patient est excessif, et /ou que le patient est agé
NEPHROPATHIE DIABETIQUE ET PARCOURS DE SOIN
La relation entre la néphropathie diabétique et prise en charge du patient avec un parcours de soins est apparue comme une question importante. De plus, les données de la littérature concernant le bénéfice d’un processus d’éducation quant à la prise en charge du pied diabétique (R40) ou l’équilibre glycémique, pour les malades pris en charge par dialyse incite à une collaboration étroite même au stade d’insuffisance rénale terminale.
R 40: L’association diabète et insuffisance rénale est un facteur de risque majeur de «syndrome de pied diabétique» et d’amputation. De ce fait, une attention particulière doit être portée aux pieds des patients présentant cette association diabète et néphropathie, notamment au stade d’insuffisance rénale terminale et en début de dialyse (grade B/C).
Recommandations
R 07 - Un contrôle glycémique strict (HbA1c <7%) diminue l’incidence de
micro et de macroalbuminurie, à la fois chez les diabétiques de type 1 et de type 2. (Grade A)
Prise en charge MULTIFACTORIELLE de la NEPHROPROTECTION

6.1- Objectifs globaux :
- Réduire la vitesse de progression et donc l’incidence de l’IRT
- Réduire la morbi-mortalité associée en particulier CV

Objectifs intermédiaires :
- Réduire la protéinurie (sans seuil minimal, jusqu’à 0 si possible)
- Prévenir la microalbuminurie et l’évolution vers la macroalbuminurie

La protéinurie représente le principal facteur de progression de la néphropathie diabétique (110). La réduction de la protéinurie est associée à une réduction au prorata du risque rénal de progression et du risque CV (mortalité CV, insuffisance cardiaque congestive)
R 42 : La spécificité de la prise en charge des sujets diabétiques avec une néphropathie justifie le recours systématique à un spécialiste de diabétologie en collaboration avec le spécialiste de néphrologie (la prise en charge fine du diabète et ses spécificités peut encore apporter au patient) (accord professionnel)
Guérison de la néphropathie diabétique?

- Guérison des lésions de néphropathie par la greffe de pancréas.
- Disparition de la microalbuminurie par le contrôle de la glycémie, de la pression artérielle, du cholestérol (Perkins, NEJM 2003)
Éducation thérapeutique et liberté du malade

Apprendre que l’on est atteint d’une maladie chronique comme le diabète, c’est tout d’abord être confronté à la faiblesse et à la finitude de l’existence humaine, c’est voir se profiler à l’horizon le risque du handicap, de la souffrance et peut-être même de la mort.
Santé du corps et santé de l'esprit — Les apports de l'éthique de Spinoza à l'éthique médicale

Dans la lettre à Oldenburg du 7 février 1676 Spinoza écrit qu’il n’appartient pas « à la nature de tout homme d’avoir une âme forte et qu’il n’est pas plus en notre pouvoir de posséder la santé du corps de l’âme ». 
de l'Éthique de Spinoza à l'éthique médicale

préface de Jacqueline Lagrée

Éric Delassus

Presses universitaires de Rennes