



# Néphropathie diabétique

Le diabète, avec une prévalence qui est en constante augmentation, mène à de nombreuses complications dont la néphropathie diabétique. Un dépistage systématique et une prise en charge adaptée sont requis afin de limiter au mieux les complications tant sur le plan rénal que cardiovasculaire en lien avec la néphropathie diabétique. Un contrôle glycémique et tensionnel adéquat, ainsi que le contrôle de la protéinurie et du taux de filtration glomérulaire sont les priorités de la prise en charge de la néphropathie diabétique. D'autres aspects tels que le bilan phosphocalcique, le bilan lipidique, le mode de vie sont également importants. Une prise en charge multidisciplinaire est essentielle.

La meilleure compréhension physiopathologique actuelle ouvrira peut-être la porte à de nouveaux traitements encore plus efficaces dans le futur.

Nous résumons, dans cet article, la prise en charge d'un patient avec néphropathie diabétique et les perspectives futures de traitement.

## INTRODUCTION

Le diabète est la cause principale d'insuffisance rénale chronique (IRC) à travers le monde et la première cause de nécessité de suppléance rénale. La néphropathie diabétique (ND) voit sa prévalence grandir de manière constante, notamment en raison de l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité. Elle est associée à une importante mortalité. Elle se définit par la présence persistante d'une macroalbuminurie (excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/24 heures) associée à une altération de la clairance à la créatinine en présence d'un diabète. Les patients présentant une hyperfiltration ou une microalbuminurie ne sont pas inclus dans cette définition classique mais ces éléments sont précurseurs de la néphropathie diabétique et doivent être identifiés.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Aux Etats-Unis, le diabète est la cause de 54% des nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) nécessitant une suppléance rénale. L'incidence de nouveaux cas d'IRCT parmi les diabétiques est estimée à 600 patients/million/an aux Etats-Unis. En Allemagne, cette proportion s'élève à 49%. Ces chiffres sont très inquiétants mais néanmoins, il semble que le nombre de nouveaux patients en dialyse avec un diabète arrive à un plateau en Europe, malgré l'augmentation de l'incidence de la ND. Ceci témoigne probablement d'une meilleure prise en charge de la ND.<sup>1</sup>

En Suisse, nous n'avons pas de données épidémiologiques concernant l'ensemble du pays. L'étude lausannoise CoLaus, comprenant 6184 individus, permet d'évaluer la prévalence de ND tout stade d'IRC compris à environ 1,9% dans la population générale. Toujours dans cette cohorte, 28,7% des patients atteints de diabète présentaient une maladie rénale tout stade confondu (microalbuminurie incluse).<sup>2</sup> Pour rappel, la prévalence actuelle du diabète à travers le monde est

Rev Med Suisse 2012; 8: 473-9

**K. Gariani**  
**S. de Seigneux**  
**A. Pechère-Bertschi**  
**J. Philippe**  
**P.-Y. Martin**

### Diabetic nephropathy an update

Diabetes has a constantly growing prevalence and leads to a number of complications such as diabetic nephropathy. A systematic screening and an adapted management are needed to limit the renal and also the cardiovascular complications linked to diabetic nephropathy. An adequate glycemic and tensional control and control of proteinuria are the priority in the care of diabetic nephropathy. Other aspects such as phospho-calcium balance, lipid panel or lifestyle changes are also important and therefore a multidisciplinary approach is essential. A better understanding of the physiopathology may lead to even more effective treatments in the future.

We resume in this article the actual management of a patient suffering from diabetic nephropathy and the future treatment perspectives.



estimée à 180 millions d'individus dont environ 90% avec un diabète de type 2 et 10% avec un diabète de type 1. De plus, les prédictions pour 2025 évaluent que la prévalence du diabète sera d'au moins 350 millions de personnes.<sup>3</sup>

## DIAGNOSTIC ET DÉPISTAGE

Il est recommandé de débiter le dépistage de la néphropathie diabétique dès le moment du diagnostic en cas de diabète de type 2, car environ 7% des patients présentent déjà une microalbuminurie en raison d'une période souvent cliniquement silencieuse de plusieurs années. Pour le diabète de type 1, le dépistage doit débiter cinq ans après le diagnostic. En cas d'absence de microalbuminurie, le dépistage doit être fait au moins annuellement. La première étape est le dosage de l'albuminurie dans un échantillon avec idéalement les premières urines du matin. Le résultat peut être exprimé soit avec la concentration d'albumine urinaire (mg/l), soit avec le rapport albumine/créatinine (mg/g). Une valeur seuil de 17 mg/l d'albuminurie dans des urines récoltées à n'importe quel moment de la journée possède une sensibilité de 100% et une spécificité de 80% pour le diagnostic de microalbuminurie avec comme gold-standard une récolte de 24 heures. Le dépistage doit se dérouler en dehors de conditions qui peuvent augmenter l'excrétion urinaire d'albumine telles qu'une infection, un état fébrile, un exercice physique intense, une hématurie, une hypertension mal contrôlée et une décompensation diabétique ou cardiaque. Tout résultat anormal doit être confirmé par au moins deux dosages supplémentaires sur trois échantillons prélevés, sur une période de trois à six mois (tableau 1). Par ailleurs, la récolte d'urine de 24 heures n'est pas utile dans le dépistage de la ND en raison des potentielles sources d'erreur en lien avec la collection des échantillons.

Bien que le dosage de l'albuminurie soit un élément essentiel du diagnostic de ND, certains patients vont présenter une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) sans microalbuminurie associée. Dans une série allemande, 28% des patients diabétiques développaient une clairance inférieure à 60 ml/min alors que 51% de ces patients ne présentaient pas d'albuminurie. Ainsi, il convient d'évaluer de façon régulière le DFG tout comme la présence d'une microalbuminurie. La formule MDRD (*Modified diet in renal disease*) est recommandée actuellement pour l'estimation du DFG. Des biomarqueurs plus précoces chez les patients sans microalbuminurie sont actuellement recherchés.<sup>4</sup>

**Tableau 1. Néphropathie diabétique: définition et recommandations de dépistage**

Macroalbuminurie persistante (excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/24 heures), altération du débit de filtration glomérulaire (DFG) en présence d'un diabète	
<b>Outil diagnostique</b>	Spot urinaire avec mesure albuminurie et calcul rapport albuminurie/créatinurie
<b>Timing du dépistage</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cinq ans après le diagnostic en cas de diabète de type 1</li><li>• Au moment du diagnostic en cas de diabète de type 2</li></ul>
<b>Suivi</b>	1 x/an si négatif

Une biopsie rénale n'est pas nécessaire pour le diagnostic de ND et n'apporte en général pas d'élément supplémentaire pour la prise en charge.

Il convient de garder à l'esprit qu'une atteinte rénale non liée au diabète peut également survenir chez le patient diabétique, surtout dans le diabète de type 2, dont l'histoire de la maladie est moins bien identifiable. Les signaux d'alerte qui doivent orienter vers un diagnostic alternatif sont la présence d'une protéinurie en l'absence de rétinopathie, un déclin rapide de la fonction rénale, une élévation rapide de l'albuminurie, une hypertension réfractaire, un sédiment urinaire actif et des symptômes pour une maladie de système. Il convient alors de procéder à un bilan non invasif, puis en fonction des résultats, de procéder à une biopsie rénale.

Des syndromes rares, tels que la mutation de TCF2 (HNF1β), doivent être évoqués devant une dysmorphie rénale avec un diabète de type MODY (*Maturity onset diabetes of the young*), surtout en cas d'anamnèse familiale positive. Une imagerie rénale (ultrason) est donc nécessaire en cas de néphropathie chez un diabétique.

Si une biopsie est réalisée, les principaux éléments histologiques retrouvés dans la ND sont une augmentation de la matrice mésangiale, un épaississement de la membrane basale glomérulaire, une glomérulosclérose, une artériosclérose ou encore des nodules de Kimmelstiel-Wilson. L'immunofluorescence doit exclure la présence de complexes immuns.

## FACTEURS DE RISQUE

Les deux principaux facteurs de risque identifiés pour développer une ND sont l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle. Il existe certainement une susceptibilité individuelle dans le développement de la ND au vu du fait qu'elle ne se développe que chez environ 40% des sujets diabétiques, même en présence d'un mauvais contrôle glycémique ou tensionnel. Par ailleurs, il existe également un caractère familial au développement de la néphropathie diabétique. Malgré des données épidémiologiques en faveur de la présence d'une susceptibilité génétique, les importants efforts mis en place dans l'exploration du génome humain et la découverte de plusieurs gènes candidats, il n'y a pour l'instant aucun gène formellement identifié dans la survenue de ND.

Les autres facteurs de risque identifiés, bien que les données soit parfois divergentes, sont le tabagisme, l'hypercholestérolémie, la protéinurie, l'hyperfiltration glomérulaire ainsi que l'alimentation, notamment en cas d'excès d'apport en protéine ou en graisse. La protéinurie est un des facteurs qui confère le risque le plus important de progression de la maladie rénale, diabétique ou non, et sa correction améliore également le pronostic rénal.<sup>1,4,5</sup>

## HISTOIRE NATURELLE

La première manifestation de la ND est une augmentation de la filtration glomérulaire (hyperfiltration) suivie d'un déclin progressif du DFG et d'une augmentation de l'albuminurie.

La vitesse de déclin du DFG a été estimée à environ 0,5



ml/min/mois, soit 6 ml/min/an mais peut énormément varier (de 2 à 20 ml/min). Les patients avec un déclin plus rapide présentent généralement une atteinte glomérulaire plus avancée et un moins bon contrôle glycémique et surtout tensionnel. Après 20 ans de ND en cas de diabète de type 2, environ 20% des patients auront atteint un stade d'IRCT.<sup>4</sup> Chez un patient présentant une micro ou macroalbuminurie, un traitement agressif est de rigueur pour la réduire, étant donné que ceci améliore la survie rénale. L'implication précoce d'un néphrologue avant le déclin de la fonction rénale pourrait s'associer à une évolution moins rapide de la ND, mais ceci doit encore être établi. Il n'existe pas de directives claires sur le moment où un patient avec ND doit être adressé à un néphrologue, mais nous sommes en faveur d'un avis néphrologique précoce dès que le DFG est inférieur à 60 ml/min ou qu'il existe une protéinurie.

En présence d'une ND, il convient également de rechercher d'autant plus activement et régulièrement les autres complications microvasculaires que sont les atteintes ophtalmologiques avec un contrôle annuel, tout comme une neuropathie périphérique et autonome car leurs prévalences se révèlent plus élevées. La présence de complications macrovasculaires doit aussi être régulièrement évaluée.

## PHYSIOPATHOLOGIE

La pathogénèse et le développement de la ND ne sont pas entièrement compris mais semblent être le résultat d'interactions entre des facteurs métaboliques et hémodynamiques.

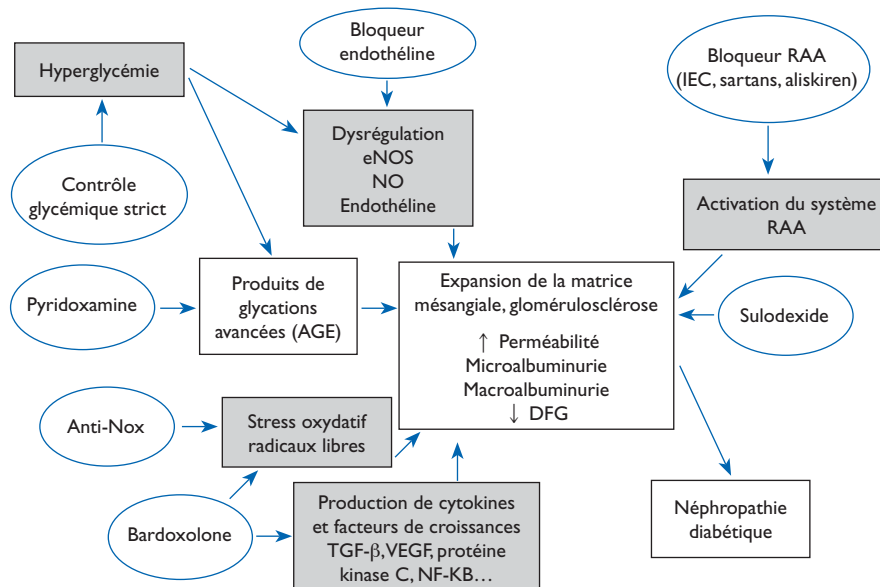
L'hyperglycémie mène à la formation des produits de glycosylations avancées (AGEs) qui vont se fixer sur le colla-

gène de la membrane basale glomérulaire, sur les cellules mésangiales, endothéliales et les podocytes. Les conséquences de la génération des AGEs sont une production de diverses cytokines, facteurs inflammatoires et de croissances cellulaires, telles que le VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), le TGF- $\beta$  (*Transforming growth factor beta*) avec comme résultantes une expansion de la matrice mésangiale, une glomérulosclérose et une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine.

Au niveau vasculaire, on observe dans la ND une hyperfiltration avec dysfonction endothéliale, notamment en lien avec la production d'oxyde nitrique (NO) par son enzyme constitutive, l'*endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Une des hypothèses serait que l'accumulation d'AGEs par l'hyperglycémie dysrégule l'enzyme eNOS et altère la production et la disponibilité de NO. Ce phénomène provoque une dysfonction endothéliale au niveau glomérulaire et donc un défaut d'autorégulation participant au développement de la ND. On observe également une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) qui va mener à une augmentation de la pression intraglomérulaire et participer ainsi à la progression de la ND.

La génération de radicaux libres par les voies du stress oxydatif est augmentée par l'hyperglycémie et va provoquer un excès de production de cytokines et de facteurs de croissance entretenant le phénomène inflammatoire de la ND, et mener vers une expansion de la matrice mésangiale et un état profibrotique.

La pathogénèse de la ND apparaît donc comme complexe et faite de divers éléments se stimulant les uns avec les autres et entretenant ainsi le processus physiopathologique (figure 1).<sup>6,7</sup>



**Figure 1. Physiopathologie de la néphropathie diabétique. Traitements actuels et futurs**

DFG: Débit de filtration glomérulaire; IEC: inhibiteurs de l'enzyme de conversion; NF-KB: nuclear factor-kappa B; RAA: rénine-angiotensine-aldostérone; TGF- $\beta$ : transforming growth factor-beta; VEGF: vascular endothelial growth factor.



## PRÉVENTION ET TRAITEMENT

### Traitements classiques

#### Contrôle glycémique

Le traitement et la prévention de la ND comprennent plusieurs aspects qui peuvent être bénéfiques aux différents stades de la maladie (tableau 2). Le contrôle strict de la glycémie est primordial comme démontré dans l'étude UKPDS sur les diabétiques de type 2, où l'on observe une réduction de 25 à 30% de progression d'une normoalbuminurie vers une microalbuminurie avec une hémoglobine glyquée (Hb1Ac) cible à 7% par rapport à 7,9%.<sup>8</sup> Chez le diabétique de type 1, l'étude DCCT a bien démontré qu'un traitement intensif réduisait le risque de micro et macroalbuminurie par rapport à un traitement conventionnel sur un suivi de 6,5 années. Cette étude interventionnelle a été suivie d'une étude observationnelle qui vient d'être publiée avec un suivi de 22 ans. Il est intéressant de noter que lors de ce suivi, les deux groupes ont convergé vers des valeurs d'hémoglobine glyquée identique aux alentours de 8%. Malgré cela, les patients qui étaient dans le bras contrôle glycémique strict, dans l'étude DCCT, ont une diminution de 50% du risque de développer une IRC inférieure à 60 ml/min (stade 3).<sup>9</sup> L'effet bénéfique d'un contrôle précoce optimal du diabète est donc maintenu sur plusieurs années.

Le contrôle glycémique peut s'avérer problématique en cas d'IRC plus avancée en raison du risque d'hypoglycémie en lien avec l'accumulation d'insuline ou des agents antidiabétiques oraux et la réduction de la néoglucogenèse rénale.

Il est donc généralement admis de viser une Hb1Ac entre 6,5 et 7% en cas de ND débutante et en présence d'une atteinte rénale plus avancée, une Hb1Ac d'environ 7,5% est acceptable.<sup>1</sup>

#### Contrôle tensionnel : les cibles et les effets

La tension artérielle visée en cas de ND a longtemps fait l'objet de débats. Actuellement, une valeur inférieure à 130/80 mmHg est recommandée. Le contrôle tensionnel dans la ND a montré son impact positif en termes de ralentissement de la progression de l'albuminurie, du déclin du DFG, mais également sur les autres complications en lien avec le diabète dans un grand nombre d'études. A noter qu'une baisse trop importante de la pression artérielle peut également être délétère et que la tension artérielle (TA) cible

est à adapter à l'âge du patient et à son degré de protéinurie.

Les traitements antihypertenseurs de choix sont les bloqueurs du système RAA tels que les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ou sartans. En cas de nécessité d'antihypertenseur supplémentaire, il convient de préférer un diurétique et/ou un anticalcique qui possède des propriétés bénéfiques sur le développement de la protéinurie et qui sont parmi les antihypertenseurs les plus puissants.

Il est important de rappeler que la mesure de la TA en cabinet est un mauvais reflet de la TA, et donc un mauvais facteur pronostique. Une mesure de la TA sur 24 heures est un outil important dans l'adaptation du traitement antihypertenseur. Au minimum, une prise de tension à domicile par le patient est recommandée et plus fiable que celle mesurée en cabinet.<sup>10,11</sup>

#### Blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone et protéinurie

L'effet néoprotecteur du blocage du système RAA par un IEC ou un sartan a été démontré dans de nombreux essais cliniques, tant sur la réduction de la protéinurie que sur le pronostic rénal au long cours.<sup>12</sup> Il est recommandé d'introduire un IEC ou sartan en cas de microalbuminurie et de TA supérieure à 135/75 mmHg. En présence d'une microalbuminurie avec TA normale et inversement en cas d'hypertension artérielle sans microalbuminurie, les niveaux d'évidence pour l'introduction d'un bloqueur du système RAA sont inférieurs mais ces traitements sont tout de même suggérés. Par contre, en l'absence de microalbuminurie avec une TA normale, les données sont trop limitées pour l'introduction d'un traitement.

Le but du blocage du système RAA est bien sûr d'obtenir un contrôle tensionnel adéquat, mais aussi de limiter la protéinurie. En effet, une protéinurie plus importante prédit une mauvaise évolution de la fonction rénale chez le diabétique et son contrôle améliore la survie rénale.

#### Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez des patients à risque cardiovasculaire élevé et sans néphropathie, un double blocage du système RAA à l'aide d'un IEC et d'un sartan n'a pas montré d'avantage supplémentaire dans l'étude ONTARGET et était même associé à

**Tableau 2. Traitements et mesures à disposition pour la néphropathie diabétique**

Hb1Ac: hémoglobine glyquée; IEC: inhibiteurs de l'enzyme de conversion; RAA: rénine-angiotensine-aldostérone; TA: tension artérielle.

Classe de traitement	Effet	Indication introduction et but	Efficacité
Antidiabétiques oraux et insulinothérapie	Contrôle glycémique	Viser Hb1Ac à 7%	Efficacité prouvée
Antihypertenseur type IEC et sartan Association IEC/sartan non recommandée	Contrôle tensionnel et blocage RAA Contrôle de la protéinurie	Introduction si TA > 135/85 mmHg et/ou microalbuminurie Viser une protéinurie la plus basse possible	Efficacité prouvée
Autre antihypertenseur diurétique et anticalcique	Contrôle tensionnel	Introduction si cible tensionnelle non atteinte par bloqueur RAA	Efficacité prouvée
Simvastatine/ézétimibe Statines		Introduction en fonction du risque cardiovasculaire	Pas d'efficacité sur néphropathie mais sur mortalité
Régime pauvre en protéines			Efficacité limitée
Arrêt tabac			Efficacité prouvée



une mortalité cardiovasculaire plus élevée ainsi qu'à des événements rénaux défavorables.<sup>13</sup> L'association IEC et sartan chez des patients non protéinuriques n'est pas recommandée.

L'inhibiteur de la rénine, aliskiren, a montré des effets bénéfiques sur l'abaissement tensionnel chez les patients diabétiques et son association avec un sartan a montré une réduction de 20% de l'albuminurie par rapport au sartan seul. Toutefois, l'étude ALTITUDE, incluant des patients diabétiques à haut risque d'événement cardiovasculaire avec atteinte rénale et comparant l'association aliskiren avec un IEC ou un sartan contre placebo, a dû être interrompue en raison notamment d'un nombre trop élevé d'accident cardiovasculaire (AVC) et d'hypotension dans le groupe traité par double blocage, ainsi que des événements rénaux défavorables. L'association aliskiren et IEC ou sartan n'est donc pas recommandée actuellement, même en présence de protéinurie.

L'étude s'intéressant spécifiquement aux patients diabétiques avec atteinte rénale et macroalbuminurie et testant l'effet de l'association IEC/sartan est en cours depuis 2007 (VA-NEPHRON D). Cette étude nous donnera des indications spécifiques pour cette catégorie de patients.

En attendant, l'association IEC/sartan ou inhibiteur de la rénine/IEC ou sartan n'est pas recommandée, même en cas de ND très protéinurique, au vu du risque de surmortalité cardiovasculaire et d'événements rénaux défavorables.

Les antagonistes de l'aldostérone, que sont le spironolactone et l'éplérénone, réduisent la protéinurie chez les patients diabétiques, mais ils n'ont été évalués que sur de courtes périodes et nécessitent donc également une évaluation sur une longue durée quant à leur effet sur la fonction rénale. Ils restent actuellement une option intéressante en cas de protéinurie non contrôlée en adjonction à un IEC ou un sartan, sous réserve d'un taux de potassium normal et bien suivi et d'une clairance supérieure à 30 ml/min au moins.

Finalement, l'utilisation de hautes doses d'IEC ou de sartan a été évoquée mais les données au long cours manquent et ces stratégies ne sont pas à recommander chez tous les patients.

D'une manière plus générale, les résultats de ces études soulèvent de nombreuses interrogations quant aux bénéfices d'un blocage trop important du système RAA. A la lumière de ces études, la baisse de la protéinurie demeure une cible thérapeutique, mais son obtention par un double blocage est défavorable. Nous sommes dans l'attente de nouvelles associations ayant un effet bénéfique sur la protéinurie accompagné d'une amélioration du pronostic rénal et vital. Dès lors, actuellement, l'objectif raisonnable chez les patients diabétiques à haut risque vasculaire doit être de viser une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg, sans intensifier ensuite le traitement pour baisser encore plus la protéinurie en utilisant notamment un double blocage.

### Contrôle du bilan lipidique

L'insuffisance rénale chronique est actuellement considérée comme un nouvel équivalent coronarien, bien que cela soit encore débattu. Dans tous les cas, la présence d'une dysfonction rénale et/ou d'une protéinurie est associée à

une élévation importante de la mortalité cardiovasculaire et ce risque augmente avec le diabète. Lors d'un suivi de deux ans aux Etats-Unis, les patients diabétiques avec IRC avaient un taux de complication vasculaire bien plus élevé que les patients diabétiques sans IRC (49,1/100 patients/année versus 25,3), d'insuffisance cardiaque (52,3 versus 18,5) et de décès (19,9 versus 8,1).<sup>14</sup> A noter que le risque de décès chez les patients avec IRC était aussi plus élevé que le risque d'insuffisance rénale terminale qui était de 3,4 patients/année. Cette étude confirme que le risque cardiovasculaire est prédominant chez ces patients sur le risque d'arriver en insuffisance rénale terminale.

Chez les patients avec IRC, l'étude SHARP a montré qu'un traitement par simvastatine et ézétimibe en prévention primaire diminuait la mortalité cardiovasculaire, mais ne modifiait pas l'évolution de la maladie rénale. L'introduction de cette combinaison est donc recommandée chez un patient avec ND.<sup>15</sup>

L'avantage de cette combinaison par rapport aux statines seules n'est pas démontré et il est possible qu'une statine soit tout aussi efficace en prévention primaire. Les indications pour les statines sont celles des guidelines chez les patients diabétiques avec ou sans IRC et recommandent de cibler un LDL à 2,6 mmol/l en l'absence d'antécédent cardiovasculaire (CV) et à 1,8 mmol/l en cas d'antécédent CV, bien que cette dernière cible soit débattue.<sup>10</sup>

### Perte de poids, régime et arrêt du tabac

L'effet bénéfique d'une restriction protéinique sur la progression de la ND n'a pas été démontré, avec la limite que le régime pauvre en protéine est difficile à réaliser chez le patient diabétique.<sup>16</sup> Il comporte également un risque de malnutrition au vu du catabolisme protéinique déjà augmenté par le déficit en insuline. Un apport sans restriction mais raisonnable, entre 0,8 et 1g/kg par jour, est recommandé. De même, l'effet d'une perte de poids n'a pour l'instant été montré efficace que chez des patients obèses et uniquement sur la baisse de la protéinurie. Néanmoins, les autres bénéfices cardiovasculaires de la perte de poids sont à prendre en compte. Finalement, plusieurs travaux ont démontré l'impact positif de l'arrêt du tabac sur la progression de la ND et ceci doit être encouragé.<sup>17</sup>

### Contrôle du bilan phosphocalcique et de l'acidose métabolique

Il n'existe pas de recommandation spécifique pour le contrôle du bilan phosphocalcique ou de l'acidose métabolique en cas de ND. Les recommandations faisant foi pour les maladies rénales en général sont donc applicables. Actuellement, il n'existe pas de donnée montrant qu'une correction plus agressive des paramètres phosphocalciques diminue la progression de la ND, mais un taux de phosphate plus élevé est associé à une mortalité cardiovasculaire plus importante et à une progression plus rapide de l'insuffisance rénale, également chez les diabétiques. Une attention spéciale à ces paramètres est donc recommandée.<sup>10</sup> Finalement, un effet bénéfique de la vitamine D soit activée, soit native est possible sur la protéinurie dans la ND, mais ceci est discuté en détail dans un autre article de ce numéro.<sup>18,19</sup>



## Perspectives de traitements

Plusieurs nouvelles voies thérapeutiques pour la ND sont actuellement en cours d'exploration du fait d'une meilleure compréhension du processus physiopathologique (tableau 3).

**Tableau 3. Traitements et mesures en exploration pour la néphropathie diabétique**

PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor.

Classe de traitement	Mécanisme et cible d'action
Bardoxolone	Anti-inflammatoire et stress oxydatif
Pyridoxamine	Produits de glycations avancées
Sulodexide	Perméabilité
Avosentan	Bloqueur endothéline
Thiazolidinédione	Agonistes PPAR-gamma

### Anti-inflammatoires et antioxydants

De nouveaux traitements prometteurs sont récemment apparus tels que la bardoxolone qui est un modulateur inflammatoire antioxydant (activateur de NRF2, une voie anti-inflammatoire et antioxydante) initialement développé pour son effet antinéoplasique. Lors d'essais en oncologie, un effet bénéfique sur la fonction rénale a été observé engendrant des études spécifiques chez des patients avec une IRC. Dans l'étude BEAM, incluant 227 patients diabétiques avec une IRC (DFG entre 20 et 45 ml/min), on observe une amélioration du DFG sous ce traitement de 8,2 à 11,4 ml/min. Ces résultats sont très encourageants et font de ce traitement le seul à l'heure actuelle capable d'améliorer la fonction rénale. Il convient néanmoins de pondérer cet effet avec une élévation de la protéinurie observée et le manque de recul sur l'évolution de la fonction rénale au long cours. Par ailleurs, la fonction rénale n'a été estimée que par les taux de créatinine sérique et non par un examen précis de la clairance rénale,<sup>20</sup> et des facteurs confondants comme la perte de poids constatée dans l'étude peuvent intervenir. D'autres études sont très attendues avec ce composé prometteur.

Les approches thérapeutiques sur les voies du stress oxydatif sont également étudiées. Au vu de la part probablement importante de production de radicaux libres, notamment par le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase (Nox); des inhibiteurs Nox pourraient donc faire partie un jour des traitements à disposition pour la ND. Des études animales sont encourageantes mais il n'existe pour le moment pas d'étude sur l'homme.

### Anti-AGEs

La production d'AGEs semble une étape initiale et cruciale dans la ND. Son inhibition est donc une cible thérapeutique. La pimagédine, qui inhibe la formation des AGEs, avait montré des résultats intéressants sur la progression de la ND dans des modèles animaux. Toutefois, deux essais multicentriques ont dû être interrompus précocement en raison d'effets secondaires importants tels que plusieurs épisodes de glomérulonéphrite.<sup>21</sup> Le pyridoxamine, également inhibiteur de la formation des AGEs, semble être

mieux toléré mais ses effets bénéfiques sur la fonction rénale et l'albuminurie ne sont pas encore clairement démontrés. Par ailleurs, il reste à définir à quel stade de la ND ces traitements auraient le meilleur potentiel.<sup>22</sup>

### Divers

Le sulodexide, un glycosaminoglycane contenant environ 80% d'héparine, avait montré des effets prometteurs sur la ND, principalement sur la protéinurie (en modifiant la perméabilité de la barrière endothéliale) dans des études préliminaires, mais deux études récemment publiées ne montrent pas d'avantage par rapport au placebo.<sup>23,24</sup>

Le blocage de l'endothéline semble réduire la protéinurie dans les stades précoces de la ND. Chez des patients avec atteinte rénale plus avancée, un essai clinique a évalué son efficacité et a permis d'observer un impact positif sur la protéinurie, mais en raison d'effets secondaires de type rétention hydrosodée importante, cet essai a dû être interrompu précocement. Des inhibiteurs plus spécifiques d'une sous-classe de récepteur de l'endothéline sont à l'étude avec potentiellement un effet antiprotéinurique persistant et moins de rétention hydrosodée. La place et la dose de ces médicaments sont donc encore à définir.<sup>25</sup>

Les agonistes sur récepteur PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor*) que sont les thiazolidinédiones déjà bien connues pour leur effet hypoglycémiant ont montré, dans plusieurs études avec un court suivi, un effet antiprotéinurique et hypotenseur. Toutefois, leur utilisation est de moins en moins fréquente en raison du taux important d'effets secondaires qui leur sont attribués.<sup>1</sup>

## CONCLUSION

La ND constitue l'une des complications du diabète et nécessite une prise en charge optimale afin de ralentir au mieux la progression de l'atteinte rénale et la nécessité de suppléance rénale. Il existe plusieurs interventions thérapeutiques qui permettent non seulement de ralentir au mieux la progression de la ND et la nécessité de suppléance rénale, mais qui possèdent également un impact positif en termes de mortalité, notamment cardiovasculaire. ■

### Implications pratiques

- Le dépistage de la néphropathie diabétique (ND) débute dès le moment du diagnostic pour le diabète de type 2 et peut se faire à l'aide d'un spot urinaire
- La prise en charge de la ND est multifactorielle avec notamment des contrôles glycémique et tensionnel optimaux. Une prise en charge multidisciplinaire est primordiale
- Grâce à la meilleure compréhension physiopathologique de la ND, de nouveaux traitements devraient voir le jour ces prochaines années



## Adresse

**Dr Karim Gariani**  
Service de médecine interne générale  
**Dr Sophie de Seigneux**  
**Pr Pierre-Yves Martin**  
Service de néphrologie  
**Dr Antoinette Pechère-Bertschi**  
Unité d'hypertension artérielle  
Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition  
et de médecine de premier recours  
**Pr Jacques Philippe**  
Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition  
**HUG, 1211 Genève 14**  
karim.gariani@hcuge.ch  
sophie.deseigneux@hcuge.ch  
antoinette.pechere@hcuge.ch  
jacques.philippe@hcuge.ch  
pierre-yves.martin@hcuge.ch

## Bibliographie

- 1 \* Ritz E. Limitations and future treatment options in type 2 diabetes with renal impairment. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 2):S330-4.
- 2 Ponte B, Pruijm M, Martin PY, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the adult population of Lausanne-Switzerland. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:abstract.
- 3 Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
- 4 Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:164-76.
- 5 Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1): S79-83.
- 6 Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:444-52.
- 7 Brosius FC. New insights into the mechanisms of fibrosis and sclerosis in diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:245-54.
- 8 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- 9 The DCCT/EDIC research group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365:2366-76.
- 10 KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl. 2):S12-154.
- 11 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):S11-6.
- 12 Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
- 13 Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- 14 Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 489-95.
- 15 Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of heart and renal protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
- 16 Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD002181.
- 17 Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, et al. Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. *Am J Medical Sciences* 2004; 327:57-67.
- 18 De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): A randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
- 19 Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- $\beta$ 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int* 2011;80:851-60.
- 20 Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365:327-36.
- 21 Williams ME. Clinical studies of advanced glycation end Product inhibitors and diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2004;4:441-6.
- 22 Chen JL, Francis J. Pyridoxamine, advanced glycation inhibition, and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:6-8.
- 23 Lewis EJ, Lewis JB, Greene T, et al. Collaborative study group. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011;58:729-36.
- 24 Wolfe R, Reutens A, Ivory S, et al. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;23:123-30.
- 25 Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:527-35.

\* à lire

\*\* à lire absolument