

Ralentir le déclin de la fonction rénale et diminuer le risque cardiovasculaire

Diabète de type 2 et néphropathie

En Suisse, une étude récente démontre que 22.4% de patients diabétiques consultant leur médecin de premier recours ont une atteinte rénale significative (1). Avec l'amélioration de la prise en charge du contrôle glycémique, de l'hypertension artérielle, de la dyslipidémie et du tabagisme, on constate une nette diminution de la mortalité cardiovasculaire et une amélioration de l'espérance de vie de la population diabétique (2). Un grand nombre atteignent donc un âge plus avancé avec une atteinte rénale significative (3). Bien que, l'incidence d'insuffisance rénale terminale chez le patient diabétique ait légèrement diminué, la première cause de dialyse à présent dans les pays industrialisés est le diabète.

Le but de cet article est de refaire le point sur le dépistage et la prise en charge actuelle de la néphropathie en cas de diabète de type 2.

Dépistage

Le dépistage de l'atteinte rénale doit être fait au moins une fois par année avec un dosage de la créatinine pour l'estimation de la filtration glomérulaire, et l'évaluation du rapport albumine/créatinine urinaire (ACR) sur un spot urinaire. Ces deux paramètres permettront de classer le patient selon la classification KDIGO 2013 (tab. 1). Lors d'une étude suisse, seule 1/3 des patients avaient une valeur d'ACR (1). Il est très important que les deux paramètres



PD Dr Anne Zanchi Delacretaz
Lausanne

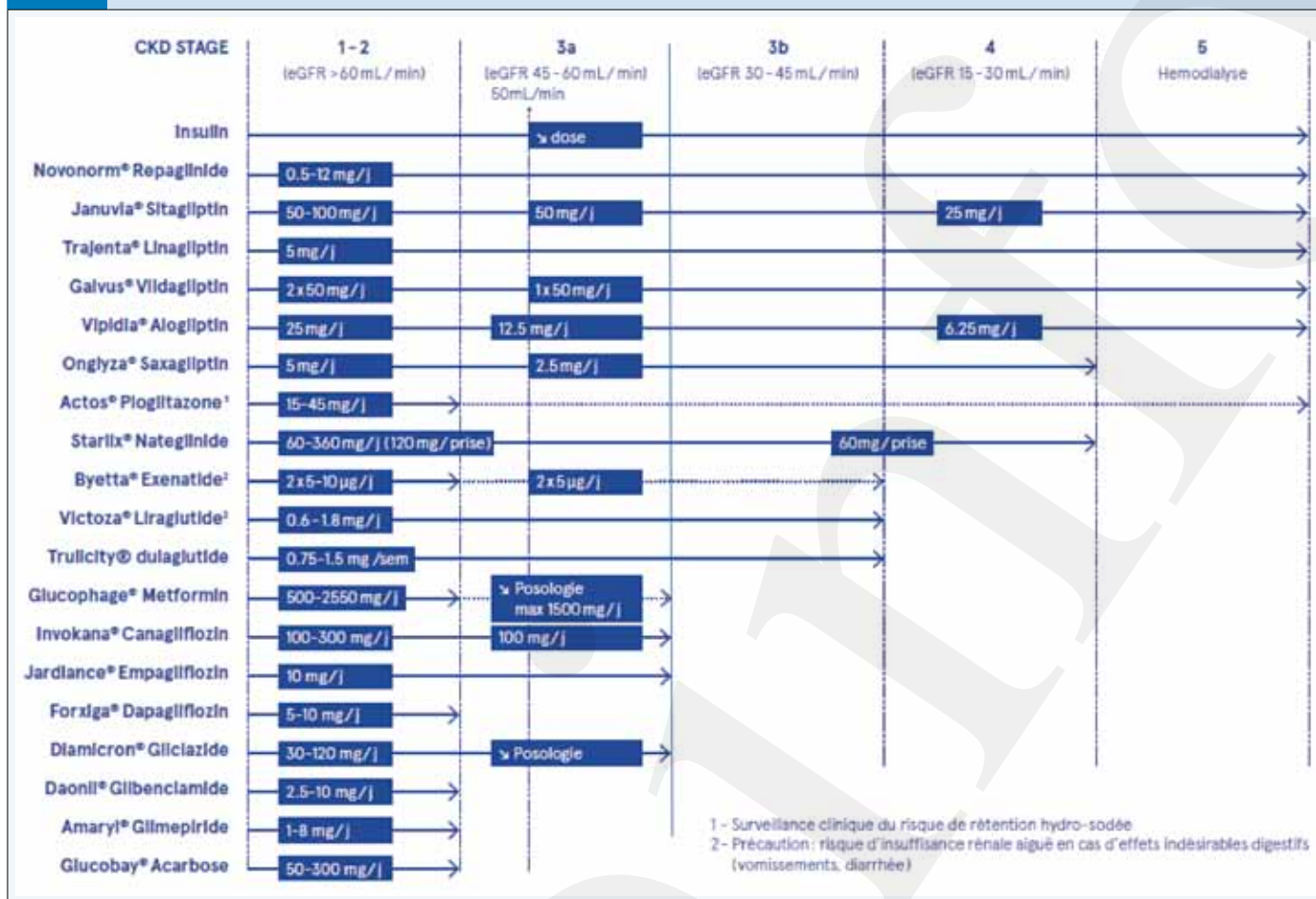
soient suivis avec une analyse de la cinétique des modifications. La présence d'une macroalbuminurie (stade A3 selon KDIGO) quelque-soit leGFR est un facteur de risque de déclin inexorable de la fonction rénale qui nécessite une prise en charge optimale. La fréquence de l'évaluation de ces paramètres dépendra du stade de l'atteinte rénale (tab. 1). En cas d'atteinte rénale, un contrôle du sédiment urinaire est important pour exclure une hématurie ou une leucocyturie qui pourraient orienter vers une autre pathologie rénale que la néphropathie diabétique.

Nous avons à présent à disposition des formules validées basées sur la créatinine sanguine pour l'estimation de la filtration glomérulaire (eGFR). Ce sont les formules MDRD et CKD-EPI qui sont les plus utilisées. La formule CKD-EPI donne une meilleure estimation pour des eGFR plus élevées jusqu'à 90ml/min et chez la personne âgée ou lors de BMI plus élevé. Certaines situations de masse musculaire altérée (dénutrition, amputation) diminuent la validité

TAB. 1 Stades de l'atteinte rénale selon KDIGO

RISQUE DE PROGRESSION DE L'ATTEINTE RÉNALE CHRONIQUE SELON LA GFR (GLOMERULAR FILTRATION RATE) ET LE NIVEAU D'ALBUMINURIE				STADES DE L'ALBUMINURIE		
				A1	A2	A3
				Optimal/ normal élevé	Élevé	Très élevé
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
CATÉGORIES DE GFR (mL/min/1.73m ²)	G1	Normale ou élevée	≥ 90	Risque faible (1x/an)	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)
	G2	baisse légère	60-89	Risque faible (1x/an)	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)
	G3a	Baisse légère à modérée	45-59	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)	Risque très élevé (3x/an)
	G3b	Baisse modérée à sévère	30-44	Risque élevé (2x/an)	Risque très élevé (3x/an)	Risque très élevé (5x/an)
	G4	Baisse sévère	15-29	Risque très élevé (5x/an)	Risque très élevé (3x/an)	Risque très élevé (+4x/an)
	G5	Insuffisance rénale terminale	< 15	Risque très élevé (+4x/an)	Risque très élevé (+4x/an)	Risque très élevé (+4x/an)

TAB. 2 Utilisation des antidiabétiques oraux dans l'atteinte rénale (Source : Brochure Rein-Diabète, Lamine et Zanchi, CHUV, Lausanne)



de ces formules, pour cette raison, il est conseillé d'évaluer la fonction rénale avec une clairance à la créatinine sur une urine de 24h. La cinétique de l'atteinte rénale est un paramètre important à considérer comme une perte de la filtration glomérulaire de >5ml/min par année est un signe de déclin accéléré de la fonction rénale. Par ailleurs des épisodes d'insuffisance rénale aiguë sont des facteurs de risque de déclin ultérieur de la fonction rénale (4). Il est important dès lors de prévenir ces épisodes en informant le patient sur l'importance de l'hydratation et d'éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi que les produits de contraste.

Prise en charge

Lors de la prise en charge d'un patient diabétique avec une atteinte rénale, l'objectif est avant tout a) d'identifier la cause de l'atteinte rénale (20% ont une autre cause que le diabète), b) de traiter agressivement les facteurs de risque cardiovasculaire. La diminution de la filtration glomérulaire et la présence d'une protéinurie amplifient le risque cardiovasculaire de façon indépendante (5), c) de ralentir le déclin de la fonction rénale.

Prévention primaire

Seul le contrôle glycémique strict diminue le risque de microalbuminurie et de macroalbuminurie (6). Le blocage du système rénine angiotensine n'est pas efficace en prévention primaire, chez des patients normo-tendus et normo-albuminuriques (7).

Prévention secondaire

Contrôle glycémique

L'effet du contrôle glycémique strict en prévention secondaire est plus nuancé. Dans le diabète de type 2, seul l'étude ADVANCE-ON a suggéré qu'un contrôle glycémique strict diminue le risque d'insuffisance rénale terminale en particulier chez des patients macroalbuminuriques (8). Cependant les patients diabétiques avec une atteinte rénale et la personne âgée sont à haut risque d'hypoglycémie qui peut être associée à une mortalité accrue (9). Il est dès lors recommandé d'adapter la cible thérapeutique (HbA1C entre 6.5 et 8.5%) et le traitement anti-diabétique selon les recommandations (tab. 2) et selon les co-morbidités du patient. Par exemple, un patient âgé, dialysé aura une cible d'HbA1C vers 8-8.5%, alors qu'un jeune patient sans maladie cardiovasculaire aura une cible vers 6.5-7%.

Récemment deux études randomisées contrôlées ont démontré des effets néphroprotecteurs de l'empagliflozine (Jardiance® faisant partie de la classe des SGLT-2 inhibiteurs) (10) et du liraglutide (Victoza® faisant partie de la classe des agonistes GLP-1) (11) en comparaison au placebo. L'empagliflozine donné en plus du traitement habituel de patients diabétiques avec une atteinte cardiovasculaire avérée diminue le risque de progression vers la macroalbuminurie, le risque de déclin de la fonction rénale et le risque d'insuffisance rénale terminale (10). Le liraglutide administré en plus du traitement habituel de patients diabétiques de type 2

à haut risque cardiovasculaire diminue le risque de progression vers la macroalbuminurie (11). Il n'est cependant pas clair si l'effet bénéfique de ces molécules est un effet classe et si il est lié à l'effet sur la glycémie ou à d'autres effets collatéraux qui sont actuellement explorés (12). Il est cependant intéressant de noter que ces molécules diminuent la mortalité cardiovasculaire chez des patients à très haut risque cardiovasculaire tout en diminuant le risque de progression de l'atteinte rénale. Ces résultats ont abouti à un changement des recommandations de la SSED/SGED qui proposent en deuxième choix après la metformine, un SGLT-2 inhibiteur ou un agoniste GLP-1 en cas de maladie cardiovasculaire avérée (<http://sgedssed.ch/>).

Contrôle de la pression artérielle

Le blocage du système rénine-angiotensine reste le premier choix thérapeutique anti-hypertensive dans la néphropathie diabétique sur la base d'études pionnières il y a plus de 15 ans avec le losartan et l'irbesartan (13,14). Très souvent, ces patients nécessitent une association médicamenteuse, et le deuxième choix proposé est l'amlodipine et/ou l'hydrochlorothiazide (15). Un diurétique de l'anse devrait remplacer le diurétique thiazidique en cas de GFR < 30ml/min. La double inhibition (IEC/sartan/inhibiteur rénine) est contre-indiquée en raison du risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dégradation de la fonction rénale. L'utilisation de l'aldactone à petites doses est actuellement à l'étude et facilite parfois le contrôle de la pression artérielle sous réserve que la kaliémie n'augmente pas. Concernant la cible tensionnelle chez le patient diabétique avec une atteinte rénale, il manque des études randomisées contrôlées ciblées sur le diabète, mais l'extrapolation d'études chez les patients avec une atteinte rénale a amené au consensus de proposer une cible de < 130/80 mmHg dès un stade G3 ou A2 (eGFR < 60ml/min et/ou ACR > 3 mg/mmol). Une hypertension artérielle résistante est définie par une pression artérielle > 140/90mmHg malgré une tri-thérapie de 3 classes différentes. Dans ce cas il faut avant tout contrôler la pression artérielle sur 24h ambulatoirement, exclure une mauvaise adhésion thérapeutique et rechercher un syndrome d'apnée du sommeil. Finalement, des conseils diététiques sur l'apport modéré de sel (< 5 g de NaCl/j) sont bénéfiques pour le contrôle tensionnel.

Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire

La mortalité cardiovasculaire lors d'atteinte rénale stade 3-4 est 2-3 fois plus élevée que lors de fonction rénale normale. Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires est donc une priorité.

Contrôle lipidique

Jusqu'à présent, aucune étude ne montre un effet significatif des hypolipémiants sur le déclin de la fonction rénale. De plus, seul l'étude SHARP montre une diminution des événements cardiovasculaires lors d'association ezetimibe/simvastatine chez des patients avec une atteinte rénale stade 3a-5 dont 23% étaient diabétiques (16). L'introduction d'une statine en dialyse n'a montré aucun bénéfice, par contre elle peut être continuée si elle a été introduit avant. Les recommandations suisses et internationales ne s'accordent pas toujours sur les cibles thérapeutiques. Si la GSLA propose une cible de LDL cholestérol < 1.8mmol/l chez tout patient diabétique avec une atteinte des organes cibles (soit une eGFR < 60ml/min), d'autres

recommandations ne proposent pas de cible, mais recommandent une statine puissante avec un dosage adapté à la fonction rénale en utilisant de préférence les statines à élimination hépatique (17). Finalement, dès une atteinte rénale stade 3b, les fibrates ne sont pas conseillés.

Prise en charge multidisciplinaire

Les patients diabétiques avec une atteinte rénale sont des patients polymorbides qui nécessitent souvent une prise en charge multidisciplinaire, médicale, diététique, infirmière et par le pharmacien. Autant le diabète que l'atteinte rénale sont des facteurs de risque de mauvaise adhésion au traitement. Certaines cliniques de la néphropathie diabétique proposent une coordination des soins par l'infirmière. L'efficacité de cette approche sur le long terme reste encore à démontrer mais des données préliminaires montrent une amélioration de certains paramètres cliniques et d'auto-soin et de qualité de vie (18).

PD Dr Anne Zanchi Delacretaz

Services d'Endocrinologie, de Diabétologie, de Métabolisme et de Néphrologie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue Bugnon 17, 1011 Lausanne
Anne.Zanchi@chuv.ch

+ **Conflit d'intérêts:** Conférences pour symposium, Advisory Board, soutien pour participation aux congrès: MSD, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Novo Nordisk. Soutien à la recherche: Boehringer Ingelheim.

Messages à retenir

- ◆ Lors de néphropathie et de diabète, le but est de ralentir le déclin de la fonction rénale et de diminuer le risque cardiovasculaire
- ◆ L'objectif glycémique sera adapté au risque d'hypoglycémie majoré en cas d'atteinte rénale
- ◆ Le traitement anti-diabétique doit être révisé dès une eGFR < 60ml/min.
- ◆ Le contrôle tensionnel avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine diminue la progression de l'atteinte rénale
- ◆ Le contrôle lipidique ne ralentit pas le déclin de la fonction rénale mais diminue les événements cardiovasculaires chez les patients non dialysés
- ◆ L'empagliflozine diminue le déclin de la fonction rénale et la progression vers la macroalbuminurie chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Le mode d'action est au-delà de l'effet sur la glycémie et est en voie d'exploration
- ◆ Le liraglutide diminue la progression vers la macroalbuminurie chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Le mode d'action est en voie d'exploration
- ◆ Les SGLT-2 inhibiteurs et les GLP-1 agonistes sont donc des médicaments à considérer chez des patients à haut risque cardiovasculaire et à risque de progression de l'atteinte rénale. Leur utilisation doit cependant être adaptée à la fonction rénale

Références:

1. Lamine F et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetic patients followed-up by primary care physicians in Switzerland: prevalence and prescription of antidiabetic drugs. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14282
2. Gregg EW et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;370(16):1514-23
3. Kainz A et al. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30 Suppl 4: iv113-8
4. Chawla LS et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371(1):58-66
5. Afkarian M et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):302-8
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53
7. Nelson RG et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):50-86
8. Wong MG et al. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016;39(5):694-700
9. Huang ES et al. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):251-8
10. Wanner C et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323-34
11. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22
12. Heerspink HJ et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016;134(10):752-72
13. Brenner BM et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9
14. Parving HH et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8
15. Bakris GL et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9721):1173-81
16. Baigent 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(9784):2181-92
17. Catapano AL et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344
18. Helou N et al. Multidisciplinary management of diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JBIC Database System Rev Implement Rep* 2016;14(7):169-207