

# 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)

E. Gauthier Hopital privé de l'est parisien 11 avenue de la république 93 600 AULNAY SOUS BOIS,

H. Gin (Service de diabétologie, Université Bordeaux II, rue Léo Saignat, 3300 Bordeaux),

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),

T. Hannedouche (Service de Néphrologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, BP 426 Strasbourg cedex 67091 et Faculté de Médecine, Université de Strasbourg 1 rue Kirschleger Strasbourg 67000),

V. Rigalleau (Service de diabétologie, Université Bordeaux II, rue Léo Saignat, 3300 Bordeaux),

D. Romand (APHP)

R. Roussel Service d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition, Groupe Hospitalier Bichat - Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75722 Paris Cedex 18. Unité INSERM U695 : "Déterminants génétiques du diabète de type 2 et de ses complications vasculaires", Université Paris 7, Faculté de Médecine Xavier Bichat, 16 rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18),

P. Zaoui Clinique de Néphrologie CHU Grenoble Bvd de la Chantourne 38043 Grenoble Cedex

## 1 -PREAMBULE

### 1.1 : définition de l'objectif de la recommandation

Suite aux discussions du comité d'organisation et à l'approbation par le groupe de travail, cette recommandation a pour objectifs majeurs de répondre aux points suivants :

- aider à diminuer le nombre de patients diabétiques atteignant le stade d'Insuffisance Rénale Terminale

- aider à diminuer la morbi-mortalité chez le patient diabétique présentant une atteinte rénale

- être concordant avec les recommandations antérieures

- intégrer la spécificité du patient diabétique avec atteinte rénale par rapport à chacune des recommandations déjà existantes dans des champs divers (IRC, HTA, Lipide, RCV, ...);

- aider au parcours de soin du patient et décrire le rôle de chacun des intervenants et le rythme du parcours

A noter que les recommandations HAS déjà existantes pour la prise en charge du DT2, excluent la prise en charge des complications et de ce fait la situation très précise de l'Insuffisance Rénale Chronique du patient diabétique. Le dernier avis d'expert sur le sujet (diabétique urémique) date de 1999.

Certes il y a beaucoup plus de patients DT2 que de patients DT1 concernés par cette problématique, toutefois les objectifs thérapeutiques et de prise en charge sont communs.

Un certain nombre de points ont fait l'objet de recommandation ou d'avis d'expert récents ; ces données ne seront pas traitées à nouveau mais reprises en faisant appel à ces recommandations.

La spécificité du sujet âgé ne sera pas abordée.

Le groupe de travail (auteurs de cet article) s'est appuyé sur le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations publié par l'ANAES (janvier 2000) pour évaluer le niveau de preuve scientifique apporté par la littérature en fonction de différents critères

Les recommandations ici proposées ont été classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de faible niveau de preuve ;
- en l'absence de précision, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel (dégagé au cours d'échanges entre les membres du groupe de travail).

L'ensemble de ces recommandations a été développé sur les fonds propres des deux sociétés sans financement extérieur.

Tous les membres du groupe de travail ont déclaré leurs éventuels conflits d'intérêt.

## **2 – INTRODUCTION , GENERALITES**

Le thème « Prise en charge du patient diabétique présentant une atteinte de la fonction rénale » a largement évolué depuis la publication il y a 10 ans du rapport des experts de l'ALFEDIAM et de la Société de Néphrologie en 1999 (1) : de nombreuses données scientifiques sont venues modifier le paysage :

- les moyens d'estimer au mieux l'atteinte de la fonction rénale qui font toujours débat
- les moyens pour ralentir la dégradation de la fonction rénale
- les preuves qu'une intervention diabétologique (avec cible thérapeutique) est efficace
- de nouveaux organigrammes de soin et des nouvelles molécules pour le traitement du diabète sont apparus
- la meilleure approche du risque cardiovasculaire et sa particularité en cas d'atteinte rénale

Plusieurs instances internationales ont apporté leur contribution (NICE 2002 (2), KDOQI (3), Royal College of Physicians (2006) (4), ADA (2006) (5), recommandations écossaises (2008) (6) ...

Le présent rapport se propose de faire le point des données les plus récentes

Le diabète est devenu la principale cause de mise en dialyse : l'incidence de l'IRT due à une néphropathie diabétique a doublé entre 1991 et 2001 aux USA (7) ; en France, les patients diabétiques représentent 22.8% des nouveaux patients en IRT pris en charge dialyse en 2006, soit autant que ceux arrivant en dialyse pour cause « d'HTA ou de néphropathie vasculaire » (8).

### **2-1 )-Epidémiologie, définition de la microalbuminurie et de la néphropathie diabétique**

#### **2.1.1- la microalbuminurie**

La microalbuminurie est définie par une EUA située dans l'intervalle 30-300 mg/24H, au-delà on parle de macroalbuminurie

L'existence d'une microalbuminurie est un facteur important pour dépister les patients diabétiques à haut risque de présenter une néphropathie diabétique évolutive (*grade B*) (9, 10). Elle multiplie le risque de développer une néphropathie diabétique par 21 dans le diabète de type 1, et par 4.4 dans le diabète de type 2, *grade A* (11). Les patients ayant une augmentation du DFG (« hyperfiltration ») sont à haut risque de présenter une néphropathie diabétique évolutive (*grade B*) (12).

La présence de microalbuminurie est également un marqueur des patients à haut risque de complication cardiovasculaire *grade A* (13).

### 2.1.2 - la néphropathie diabétique avérée

Le diagnostic de néphropathie diabétique avérée peut être suspecté cliniquement sur la base d'un diabète connu de longue date (> 10 – 15 ans) associé à une macroalbuminurie > 300 mg/24h ou à un DFGe < 60 ml/mn/1.73m<sup>2</sup> et l'absence de signes rénaux ou extra rénaux orientant vers un autre type d'atteinte (DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé par une formule appropriée, cf infra).

Une néphropathie non diabétique doit être suspectée chez tous les diabétiques présentant une détérioration rapide (> 10 ml/min/an) de la fonction rénale, un syndrome néphrotique à début brutal, tout particulièrement si le diabète évolue depuis moins de 5 ans, en l'absence de rétinopathie diabétique. Seule la biopsie apportera la preuve de cette glomérulopathie (14). Une néphropathie autre que la glomérulosclérose diabétique peut survenir ; selon les séries, leur fréquence varie de 8 % à 71 % (*grade B*). Il n'y a pas d'indication à réaliser une biopsie rénale s'il n'y a pas d'élément pour suspecter une autre cause de néphropathie et les indications et non indications de la biopsie rénale dans le diabète ont fait l'objet d'une conférence de consensus parue en 1991 et toujours d'actualité (14).

La néphropathie diabétique est rarement développée avant 10 ans d'évolution d'hyperglycémie chez un patient diabétique de type 1 mais lors du diagnostic de diabète de type 2, 3 % des patients présentent déjà une maladie rénale (*grade B*). L'incidence de la néphropathie diabétique est d'environ 3 % par an entre 10 et 20 ans d'évolution de diabète (*grade B*). Par contre, développer une néphropathie diabétique après 30 ans de diabète est exceptionnel, ce qui laisse suspecter que beaucoup de sujets en sont protégés. La prévalence de la néphropathie diabétique est plus variable dans le diabète de type 2.

L'incidence du début de la dialyse chez les diabétiques de type 1, 10 ans après la découverte de la protéinurie est de 18 à 25 % *grade B* (15) ; l'incidence de la néphropathie diabétique des patients débutant l'hémodialyse est de 19.7 %, la prévalence du diabète en hémodialyse est

de 17.9 % (16); de plus il existe un gradient est-ouest de l'incidence de la néphropathie diabétique (9 % en Bretagne versus 30% en Alsace, selon le registre REIN 2008).

La vitesse de dégradation de la fonction rénale dans la néphropathie diabétique peut varier de 2 à 20 ml/mn/an (*grade B*) (17, 18, 19, 20) et dépend étroitement de la pression artérielle et de la protéinurie. Il existe une corrélation étroite entre le mauvais contrôle tensionnel et la dégradation de la fonction rénale bien documentée dans le diabète de type 1 et 2 (*grade C*) (17, 21, 22). En bloquant le système rénine angiotensine, en contrôlant la tension artérielle et les autres facteurs de risque on peut ralentir de façon significative la dégradation du DFG à environ 2 à 3 ml/mn/an (*grade A*) (23, 24, 25) (cf chapitres 6).

## **2-2) - Facteurs de risque pour développer une néphropathie chez les patients ayant un diabète de type 1 ou 2**

Un certain nombre de facteurs ont été identifiés comme devant conduire à une surveillance accrue du risque de développer une néphropathie chez un patient diabétique :

- 1) **Une microalbuminurie** (cf chapitre 3)
- 2) **Le sexe** : les hommes développent plus de néphropathie que les femmes *grade B* (in 26)
- 3) **Prédisposition familiale à développer une néphropathie diabétique**. Une néphropathie diabétique est plus fréquente dans des familles de diabétiques de type 2 chez les indiens PIMA et chez certaines familles de diabétiques de type 1 dans la population caucasienne sans que l'on ait identifié les causes
- 4) **L'hypertension artérielle** : le mauvais contrôle tensionnel est un facteur de dégradation de la fonction rénale chez tous les patients diabétiques (18, 20, 27, 28, 29).
- 5) **L'origine ethnique et les conditions sociales** : l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale dans le diabète est 2,6 fois plus importante dans la population noire que blanche, après avoir ajusté sur la prévalence plus grande du diabète dans la population noire (30).
- 6) **Age d'apparition du diabète** : Un diabète de type 1 apparu avant l'âge de 20 ans est un facteur de risque de voir apparaître une néphropathie diabétique *grade B* (31).
- 7) **Contrôle glycémique** : le bon contrôle glycémique est un élément déterminant en prévention primaire pour éviter l'apparition d'une néphropathie diabétique *grade B* (chapitre 5.1) dans le diabète de type 1 et 2 ; en prévention secondaire le bénéfice est moins évident.

**8) Le tabac** : L'intoxication tabagique est un facteur aggravant l'évolution de la néphropathie diabétique *grade B* (32, 33)).

**9) L'hypercholestérolémie** : L'hypercholestérolémie est un facteur indépendant de progression de l'insuffisance rénale mais le traitement par statine dans le diabète de type 1 et 2 avec microalbuminurie et macroalbuminurie a une efficacité variable. Toutefois il manque une étude sur le long terme en double aveugle randomisé (Chapitre 7.4.2)

Facteurs de risque et marqueurs de développement de néphropathie dans le diabète de type 1 et 2 :
---

## **2-3)-: Les néphropathies associées à la néphropathie diabétique**

Il importe d'avoir conscience de la possibilité de néphropathies autres que la néphropathie diabétique chez les patients diabétiques néphropathes ; les plus fréquentes sont :

- 1) **Néphropathies avec lésions vasculaires associées**
- 2) **Les glomérulopathies (34)**
- 3) **Nécrose papillaire(34).**
- 4) **Pyélonéphrite (35, 36)**
- 5) **Néphropathie obstructive (37)**

## **2.4- atteinte rénale et risque cardiovasculaire (cf chapitre 7)**

L'insuffisance rénale chronique et l'élévation de l'excrétion urinaire d'albumine augmentent le risque cardio-vasculaire, et sont observées plus fréquemment chez les sujets âgés, à haut risque cardiovasculaire absolu. De plus, le diabète constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. **Globalement, les sujets présentant à la fois un diabète et une insuffisance rénale chronique sont dans la quasi-totalité des cas à risque cardiovasculaire absolu élevé,** et doivent bénéficier des règles hygiéno-diététiques et médicamenteuses de prévention cardiovasculaire adaptées à cette catégorie de patients selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé.

Dans la majorité des cas, le risque d'un patient diabétique de type 2 présentant une atteinte rénale chronique **de mourir de cause cardiovasculaire est bien plus élevé que d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale** (38) (Niveau 4). Ces conditions pathologiques, souvent silencieuses, sont donc à identifier **précocement** afin d'adapter les mesures préventives appropriées. Celles-ci rejoignent dans une large mesure les mesures de prévention de la progression de la maladie rénale elle-même.

# **3 EVALUATION de l' ATTEINTE RENALE chez le patient diabétique**

## **3.1 Objectif :**

Reprendre et analyser les nouvelles formules recommandées pour l'estimation du DFG (DFGe)

## **3.3 Synthèse des recommandations Françaises précédentes:**

-**L'excrétion urinaire d'albumine (EUA)** doit être mesurée de façon annuelle chez les diabétiques de type 1 après 5 ans d'évolution et chez le patient diabétique de type 2 dès la découverte. La microalbuminurie est définie par une EUA située dans l'intervalle 30-300 mg/24H. Elle est un marqueur indépendant du risque rénal, cardiovasculaire et de mortalité totale (Grade B, justifié par

l'existence de plusieurs cohortes donnant des résultats concordants). (39, 40, 41,42)

-**Le débit de filtration glomérulaire (DFG)** doit être estimé de façon annuelle chez les diabétiques de type 1 et 2 et selon les anciennes recommandations, l'insuffisance rénale chronique est définie par un débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min, estimé par la formule de Cockcroft et Gault (10) :

$$CG \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{age [années]}) \times \text{poids [kg]} \times K}{\text{créatininémie [\mu mol/L]}}$$

avec K = 1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes.

### **3.4 Pourquoi émettre de nouvelles recommandations concernant les patients diabétiques ?**

La recommandation concernant la **microalbuminurie** est récente (2007) (43).

La recommandation concernant l'**insuffisance rénale** est plus ancienne, et toutes les recommandations internationales émises depuis 2002 ont mentionné le recours à des méthodes d'estimation de la fonction rénale autres que la formule de Cockcroft et Gault (CG) ; les méthodes le plus souvent citées sont la formule simplifiée de MDRD (4 paramètres : sexe, âge, créatininémie, ethnie) (44).

**La formule de CG présente des sources d'erreur** en cas d'obésité, et chez les sujets âgés de plus 75 ans; en effet le poids et l'âge sont des paramètres à part entière de la formule de CG et pour que le calcul soit valide, encore faut-il que ces données restent dans un ordre de grandeur dit « de normalité ».

-Le poids: la majorité des patients suivis sont de type 2 et ces patients sont en surpoids ou obèses : l'estimation du DFG par la formule de CG est alors biaisée (le poids est au numérateur de la formule de CG et ceci conduit toujours à surestimer le DFG chez le patient en surcharge pondérale): (45); or la simple surcharge pondérale et l'obésité sont associées à des modifications du DFG (46), et à un risque accru d'insuffisance rénale (47, 48)). Il importe donc chez ces patients de travailler avec les estimations les plus justes possibles, avec les formules susceptibles d'être le moins biaisées possible.

-L'hyperglycémie élève le débit de filtration glomérulaire (DFG). Ce phénomène physiologique (démonstré chez le sujet sain ) (49), est présent chez les diabétiques de type 1 (50) et de type 2 (51) ; à titre d'exemple, chez un même patient diabétique de type 1 néphropathe, le DFG peut être estimé à 35 mL/min/1,73m<sup>2</sup> en hyperglycémie à 3,3g/L versus 21 mL/min/1,73m<sup>2</sup> en euglycémie à 0,93 g/L (52). L'hyperglycémie chronique est associée à une perte significative de précision pour la formule de CG lorsque HbA1C > 8% (53).



### **3.5 - Estimation de la Fonction rénale chez le patient diabétique :**

Depuis 2002 les recommandations internationales ont intégré ces données :

- NICE (2002) (2) concerne le diabète de type 2.
- KDOQI (Levey, 2003) (3)
- Royal College of Physicians (2005) (4) concerne les maladies rénales chroniques. Les auteurs préconisent l'utilisation préférentielle de l'équation MDRD, surtout à cause de l'absence du poids dans sa formule. En fonction de la sous-estimation des valeurs hautes, ils proposent de ne pas donner de valeur chiffrée si le DFG est estimé  $> 90$ , et de ne pas considérer comme présentant une maladie rénale chronique les sujets dont le DFG est entre 60 et 89 s'il n'y a pas d'autre argument (microalbuminurie...).
- ADA (2006) (5) concerne les patients diabétiques, et reprend les recommandations KDOQI, avec les 2 formules utilisables. Le diagnostic de maladie rénale chronique est porté en cas d'excrétion urinaire d'albumine pathologique **ou** de DFG estimé  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Cependant la formule simplifiée du MDRD présente elle aussi des sources de biais: elle est imprécise **chez les sujets dont la fonction rénale est normale**. L'équation MDRD a été établie à partir d'une population de sujets insuffisants rénaux et sous-estime nettement les valeurs normales ou hautes de DFG ; dans la tranche 60 et 90 mL/min cette sous estimation est de 20 mL/min environ pour les DT1 (DCCT) (54), et de 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup> pour les DT2 (55, 56) : les résultats de DFG fournis par la MDRD ne doivent pas être pris en compte pour des valeurs supérieures à 60 ml/min (mais à ce niveau on n'est plus dans les niveaux de définition de l'IRC). Les recommandations écossaises (2008) (6) proposent de *demander aux laboratoires d'analyse de ne pas mentionner le résultat s'il est supérieur à 60ml/min*

### **3.6 Quelques aspects pragmatiques**

La situation actuelle en France est la suivante : les laboratoires d'analyses biologiques se doivent de fournir le résultat de créatininémie avec une estimation du DFG par la formule de Cockcroft, comme recommandé en 2002, dès lors que le poids du patient leur est connu (généralement poids déclaratif) (et théoriquement taille, si on souhaite rendre un résultat normalisé à la surface corporelle). Le calcul de l'équation MDRD est plus complexe, mais des réglettes, des systèmes de calcul, des tables et des sites internet, facilitent l'obtention d'un résultat.

Les médecins en médecine libérale sont à présent très familiers avec la formule de Cockcroft et Gault, mais peu connaissent la formule simplifiée du MDRD. Cependant les laboratoires biologiques commencent à donner assez

souvent le rendu des résultats avec les deux formules ; il importe donc de bien connaître les biais exposés préalablement :

- CG surestime le DFG chez le sujet en surcharge pondérale (risque de méconnaître l'importance de la dégradation de la fonction rénale)
- CG sous-estime le DFG chez le sujet très âgé
- MDRD est plus juste que CG pour les  $DFG < 60$  ml/mn mais reste insuffisamment performant pour les valeurs normales de DFG notamment au dessus de 90 ml/mn (il est recommandé de ne pas mentionner les résultats si la valeur estimée par la formule MDRD est supérieure à 60 ml/mn)

Il est probablement délicat et peut-être contre-productif de proposer des changements complets de formules à utiliser; cependant l'équation MDRD est préférée dans la plupart des recommandations internationales car moins biaisée par le problème pondéral qui est une des caractéristiques des patients DT2. Il importe donc de comprendre la lecture des résultats : **MDRD donne une estimation toujours plus juste du DFG lorsque celui-ci est pathologique** cependant MDRD est moins valide pour quantifier correctement les valeurs normales.

Par ailleurs il existe une grande hétérogénéité de l'atteinte rénale au cours du diabète. L'histoire naturelle d'une microalbuminurie croissante, puis d'un débit de filtration glomérulaire déclinant, telle que décrite dans les années 80 (57, 58), ne rend pas compte de toutes les situations observées en clinique :

- 20% environ des patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux ont une excrétion rénale d'albumine normale (59, 60, 61), ce qui représente un grand nombre de patients (62). Les diabétiques de type 1 peuvent aussi être concernés par cette présentation particulière (63).

**Cette notion d'insuffisance rénale avec excrétion urinaire d'albumine normale est à l'origine de la nouvelle définition de la maladie rénale chronique associée au diabète :** excrétion urinaire d'albumine pathologique (microalbuminurie) **OU** DFG estimé  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> (64).

- A l'inverse, l'excrétion urinaire d'albumine atteint des niveaux très élevés, « néphrotiques » ( $>2500$  mg/24H), chez un nombre notable de patients (65, 66). Des protéinuries aussi importantes s'accompagnent alors d'une augmentation de la sécrétion tubulaire de créatinine qui réduit la valeur de la créatininémie comme marqueur du débit de filtration glomérulaire (67, 68).

**Le suivi de la microalbuminurie et l'estimation du DFG doivent être systématiquement réalisés quelque soit le stade d'atteinte rénale du patient**

## **Recommandations**

**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.

**R 02** - Le dosage de la créatininémie doit être réalisé au moins une fois par an chez les patients diabétiques, pour estimer leur débit de filtration glomérulaire (DFGe) en ml/min/1,73m<sup>2</sup> à l'aide d'une équation de prédiction (grade C). Les équations utilisables sont en 2009

a)- l'équation de la MDRD :

$$\text{MDRD (ml/min/1,73m}^2) = 186 \times (\text{créatininémie [mg/dL]})^{-1.154} \times (\text{âge [années]})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si femme})$$

Le résultat doit être multiplié par 1,2 chez les sujets noirs.

b)- la formule de Cockcroft et Gault (Cockcroft, 1976) :

$$\text{CG (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} \times \text{K}}{\text{Créatininémie } [\mu\text{mol/L}]}$$

avec K = 1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes.

- **rq 1**: l'équation de la MDRD est plus fiable en cas d'insuffisance rénale (DFG estimé < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 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 âgé

**R 03** - Le diagnostic de Maladie Rénale Chronique est porté chez un sujet diabétique en cas de microalbuminurie **ou** de DFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le caractère pathologique et le risque de progression d'un DFG entre 45 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sont incertains, particulièrement chez les personnes âgées ou en l'absence de microalbuminurie.

### **3.3 Perspectives pour les décennies à venir**

Des progrès sont attendus à court-moyen terme concernant l'évaluation de l'atteinte rénale

a)- **Standardisation des dosages de créatininémie** : Des différences de valeur de l'ordre de 10-15 μmol/L pour une créatininémie mesurée à 90 μmol/L peuvent être observées du fait de différences dans la calibration des techniques des dosages de créatinine (69), avec des conséquences importantes sur l'estimation des DFG. L'utilisation de dosages standardisés de créatinine («IDMS-traceable») est recommandée (70, 71). Cependant, la créatininémie

n'est pas standardisée dans l'immense majorité des laboratoires d'analyse médicale de ville mais on peut espérer que ceci ait lieu dans un avenir proche, ce qui améliorera la valeur prédictive des formules utilisées.

B)- **Développement de nouvelles formules** : Deux méritent d'être mentionnées. L'équation quadratique de la Mayo Clinic ("MCQ") (72), et surtout une nouvelle formule "CKD-EPI" (Levey 2009) (73) vient d'être établie et validée - plus juste et moins biaisée que l'équation de la MDRD- sur un effectif très important (8254 sujets, dont 30% diabétiques) qui laisse supposer qu'elle sera la prochaine référence.

## 4 – QUELLE PRESENTATION RENALE doit orienter vers un NEPHROLOGUE

### **4.1 Objectifs :**

Définir le moment, l'indication de la demande de consultation néphrologique et décrire le bilan préalable à réaliser pour obtenir un avis spécialisé.

### **4.2 : Qu'elles sont les indications à une prise en charge néphrologique**

Le patient diabétique présentant des signes de néphropathie doit être orienté vers un néphrologue dès que l'une des conditions suivantes est réalisée :

4.2.1 : **Une protéinurie supérieure à 300 mg/24 h ou une clairance inférieure à 60 ml/mn. 1.73 m<sup>2</sup>** : vérification l'absence d'élément susceptible de faire suspecter une néphropathie d'autre cause et optimisation la néphroprotection.

4.3.2 : **Toute insuffisance rénale avec clairance < 60 ml/mn**  
Des désordres métaboliques justifiant une correction par supplémentation commencent à apparaître pour des clairances inférieures à 45 ml/mn (carences en 1-25 OH 2 D, en EPO).

4.2.3 : **Absence de baisse du débit de microalbuminurie ou de protéinurie malgré un traitement par sartan ou IEC à dose maximale**

Il est clairement démontré que dans le diabète de type 1 et 2, le blocage du système rénine angiotensine ralentit de façon significative l'évolutivité de la néphropathie en faisant chuter le débit de protéinurie *grade A* (24, 25). Il existe une corrélation entre le débit de protéinurie et la vitesse de dégradation de la fonction rénale suite à l'hyperfiltration glomérulaire et la néphrotoxicité tubulaire des protéines *grade B* (ADVANCE, Ninomiya 2009) (74)

#### **4.2.4 : HTA persistante malgré un traitement anti-hypertenseur bien conduit ou apparition d'un déséquilibre tensionnel.**

Le contrôle tensionnel est un élément majeur de la prévention de la néphropathie diabétique (Chapitre 6)

Une résistance au traitement anti hypertenseur doit faire réaliser une enquête étiologique concernant cette HTA.

Un déséquilibre tensionnel chez un patient initialement bien contrôlé doit faire rechercher de façon systématique l'apparition d'une néphropathie surajoutée justifiant un avis néphrologique rapide afin de rechercher (avis d'experts) :

- sténose de l'artère rénale
- glomérulonéphrite post infectieuse surtout si existence d'ulcère chronique et apparition d'une hématurie
- trouble de la vidange vésicale.

#### **4.2.5 : Baisse du DFG > 10 ml/mn par an.**

La baisse du DFG de plus de 10ml/mn/an signe une maladie rénale évolutive et doit faire obligatoirement consulter un néphrologue pour optimiser la stratégie thérapeutique ou pour dépister une néphropathie surajoutée

4.2.6 : Injection de produit de contraste chez un patient diabétique ayant une insuffisance rénale stade IV.

### **4.3 : Bilan morphologique et biologique nécessaire au néphrologue lors d'une première consultation. (75)**

Lorsque le patient diabétique remplit l'une des conditions précédentes il doit être adressé au néphrologue accompagné du bilan suivant :

- **une échographie rein + vessie avec recherche de résidu post mictionnel**
- **un bilan biologique avec :**
  - créatinine plasmatique et DFG estimé, urée plasmatique, Natrémie, Kaliémie, Calcémie, Phosphorémie, uricémie, Bicarbonate, CRP, HbA1c,
  - NFS
  - Protéinurie et microalbuminurie, créatinurie,
  - urée, Na, K urinaire de 24 h
  - ECBU
  - Electrophorèse des protéines sanguines
  - Exploration d'une anomalie lipidique de moins d'un an

Si le patient présente un DFGe < 45 ml/mn, le bilan pré-cité doit être complété par les données suivantes :

- iPTH, vitamine 25 OH-D
- Ferritinémie, coefficient de saturation (si anémie)
- Ac Hbs, Ag Hbs, Ac Hbc

**La question du doppler des artères rénales est régulièrement évoquée** : en effet la prévalence de sténose de l'artère rénale est estimée entre 0,5 et 3 % dans une population d'hypertendus non sélectionnés. Elle peut atteindre 15 % à 30 % dans une population sélectionnée (76)) mais on n'a peu de données précises dans la population diabétique. L'étude STAR (77) et les guidelines (ACC/AHA 2005 (9)) montrent qu'il n'existe aucun bénéfice de dilater une sténose serrée de l'artère rénale pour le contrôle tensionnel et l'amélioration de la fonction rénale. Il n'y a donc pas lieu de réaliser systématiquement cet examen d'autant plus que c'est un examen faiblement reproductible.

#### **4.4: RYTHME DES SUIVIS ET BILANS (75)**

Au stade 3, le rythme de surveillance par le médecin traitant est tous les 3 à 6 mois. La division du DFGe par 10 indique l'intervalle en mois entre 2 consultations (exemple DFGe à 40 ml/mn, fréquence de consultation tous les 4 mois).

Le rythme de surveillance par le néphrologue est déterminé suivant l'évolutivité de la maladie, les complications intercurrentes et les difficultés à atteindre les cibles thérapeutiques ;

Si le DFGe est < 45 ml/mn et si la fonction rénale reste stable : une consultation annuelle est recommandée

Si le DFGe est < 20 ml/mn et la fonction rénale stable : une consultation tous les 6 mois.

Si le DFGe est < 15 ml/mn : une consultation tous les 3 mois.

**R 04** : Le patient diabétique présentant des signes de néphropathie doit être orienté vers un néphrologue devant:

- une protéinurie supérieure à 300 mg/24 h **ou** une clairance inférieure à 60 ml/mn. 1.73 m<sup>2</sup>

- l'absence de baisse du débit de microalbuminurie ou de protéinurie malgré un traitement par sartan ou IEC à dose maximale

- une HTA persistante malgré un traitement anti-hypertenseur bien conduit ou apparition d'un déséquilibre tensionnel.

- une baisse du DFG > 10 ml/mn par an.

**R 05** : Toute demande de consultation devrait être accompagné du bilan morphologique et biologique sus décrit, nécessaire au néphrologue lors d'une première consultation

**R 06** : il existe un rythme optimum des suivis et des bilans en fonction du degré de l'atteinte rénale

## **5 – PRISE EN CHARGE du DIABETE avec atteinte rénale**

### **5.1. Prévention primaire ou secondaire de la néphropathie diabétique : Effet du traitement du diabète**

**5.1.1.- Effets du contrôle glycémique sur l'incidence de la micro ou de la macro albuminurie :**

#### **a)-Diabète de type 1**

**Etude DCCT (grade A):** prévention de la survenue des complications microvasculaires: après 6.5 années de suivi, il existait dans groupe traitement intensif, une réduction significative de 39% de l'incidence de microalbuminurie et de 54% de l'incidence de macroalbuminurie (79).

#### **b)-Diabète de type 2**

**Etude Kumamoto :** après 6 ans de suivi, le risque d'apparition de la microalbuminurie était significativement diminué dans le groupe intensif (incidence de microalbuminurie à 6 ans de 7.7% vs 28.0%,  $p=0.03$ ) (80).

**Etude UKPDS (grade A)** Il existe à 9 ans une diminution significative du risque d'apparition d'une microalbuminurie (-22%,  $p=0.0006$ ), d'une protéinurie (-33%,  $p=0.003$ ), ainsi que du risque de doublement de la créatininémie (-60%,  $p=0.03$ ) (5, 6). (81)

**Etude ADVANCE (grade A):** le critère principal de cette était significativement diminué dans le groupe traitement intensif (HR : 0,90,  $p = 0,01$ ), en raison d'une réduction du risque de complications rénales : incidence de microalbuminurie (0.79 ; IC 95% : 0.66-0.93,  $p=0.006$ ) (la réduction du RR de microalbuminurie est donc de 21% (82).

**Etude VADT (83):** il a été observé une augmentation du taux d'excrétion urinaire d'albumine dans le groupe standard par rapport au groupe contrôle intensif, à la limite de la significativité statistique ( $p=0.05$ ). Il existait une tendance non significative à une réduction du risque de progression de la nomoalbuminurie vers les stades de microalbuminurie ou de macroalbuminurie dans le groupe intensif par rapport au groupe standard (3.9% vs 6.3%,  $p=0.11$ ).

Dans cette étude, il n'a pas été noté de différence entre les deux groupes en termes de déclin de la fonction rénale (filtration glomérulaire estimée).

### **5.1.2 - Effets du contrôle glycémique sur l'incidence de macro albuminurie et d'insuffisance rénale :**

#### **a)-Diabète de type 1**

Dans l'étude du DCCT, il existait une réduction significative de 54% de l'incidence de macroalbuminurie dans le groupe intensif. (84).

#### **b)-Diabète de type 2**

*Etude de Kumamoto (grade A)* : chez les patients avec microalbuminurie à l'inclusion, l'incidence de macroalbuminurie était significativement réduite (11.5% vs 32.0%,  $p=0.04$ ) dans le bras intensif (80).

*Etude UKPDS* : dans le groupe bénéficiant d'un traitement intensif il existait à 9 ans une diminution significative du risque d'apparition d'une protéinurie (-33%,  $p=0.003$ ), ainsi que du risque de doublement de la créatininémie (-60%,  $p=0.03$ ) (81).

*Etude ADVANCE* : le traitement intensif de la glycémie était associé à une réduction significative du développement d'une macroalbuminurie (2.9% vs 4.1% ;  $p<0.001$ ). Il existait une tendance à une diminution du risque d'insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale (0.4% vs 0.6% ;  $p=0.09$ ). Il n'était pas noté de différences en terme de doublement de la créatininémie (82).

*Etude VADT* : il a été observé une augmentation du taux d'excrétion urinaire d'albumine dans le groupe standard par rapport au groupe contrôle intensif, à la limite de la significativité statistique ( $p=0.05$ ). Il existait une tendance non significative à une réduction du risque de progression de la nomoalbuminurie vers les stades de microalbuminurie ou de macroalbuminurie dans le groupe intensif par rapport au groupe standard (3.9% vs 6.3%,  $p=0.11$ ). Dans cette étude, il n'a pas été noté de différence entre les deux groupes en terme de déclin de la fonction rénale (DFG estimée) (83).

### **5.1.3 - Durabilité des bénéfices du contrôle glycémique intensif**

**a)-Diabète de type 1** : A la fin de l'étude du DCCT, tous les patients ont ensuite bénéficié de la même stratégie de prise en charge glycémique et ont été suivis 8 ans de plus (EDIC) ; la différence d'HbA<sub>1c</sub> entre les deux groupes initiaux s'amenuisait et n'était plus statistiquement différente: le bénéfice du contrôle glycémique initial persiste 8 ans après la fin de l'essai. Pour les patients normoalbuminuriques à la fin du DCCT, 6.8% dans le groupe initialement intensif, versus 15.8% dans le groupe conventionnel, ont développé une microalbuminurie lors du suivi EDIC : réduction du risque d'apparition d'une microalbuminurie de 59% par rapport au groupe conventionnel initial (86) (grade A). L'incidence de la protéinurie était également significativement



diminuée (1.4% vs 9.4%). Après ajustement pour les variables à l'inclusion, le traitement intensif initial du DCCT a réduit significativement le risque de protéinurie de 84% à la fin d'EDIC, en comparaison à une réduction du risque de 57% seulement à la fin du DCCT. Le maintien du bénéfice rénal du contrôle glycémique intensif initial était également observé chez les patients normoalbuminuriques à la fin du DCCT avec une réduction du risque de protéinurie à la fin de EDIC de 87%. Chez les patients avec microalbuminurie à la fin du DCCT, il existait également une réduction du risque de protéinurie à la fin de EDIC de 77%.

A la fin du suivi de EDIC, la prévalence d'une altération de la fonction rénale (définie par une clairance de la créatinine  $< 70$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) était réduite dans le groupe intensif versus le groupe conventionnel (<1% vs 4% ;  $p<0.001$ ) alors que le DFG (estimé par méthode isotopique) était similaire entre les deux groupes à la fin du DCCT. La prévalence d'une élévation de la créatinine plasmatique ( $\geq 2$  mg/dL) à la fin du suivi de EDIC était également significativement diminué chez les patients traités initialement dans le groupe intensif, par comparaison au groupe conventionnel (5 vs 19,  $p=0.004$ ). 10 sujets dans le groupe intensif initial versus 17 dans le groupe conventionnel ( $p=0.17$ ) ont doublé leur créatininémie depuis l'inclusion dans l'étude DCCT jusqu'à la fin du suivi de EDIC. Le nombre de diabétiques nécessitant une dialyse et/ou une transplantation rénale était moins élevé dans le groupe initial intensif sans atteindre cependant le seuil de significativité statistique (4 vs 7,  $p=0.36$ ).

En résumé, le bénéfice rénal du contrôle glycémique intensif qui était observé après l'intervention DCCT persiste 8 ans après celle-ci avec une diminution nette du risque d'apparition et de progression de la néphropathie diabétique.

**b)-Diabète de type 2 :** le suivi des patients de l'essai UPKDS dix ans après la fin de l'intervention (suivi moyen final de 17 ans dont 10 ans d'intervention en moyenne) démontre que le contrôle intensif précoce de la glycémie réduit très significativement à long terme le risque de complications microvasculaires (-24%,  $p=0.001$ ) sans que des données plus précises ne soient disponibles sur le risque spécifique de néphropathie. Ce bénéfice à long terme est observé alors qu'à la fin de l'intervention en 2007, tous les patients de l'essai sont passés à une prise en charge dite conventionnelle et qu'au cours des années suivantes, il n'existait plus de différences en termes d'HbA1c ou de niveau tensionnel entre les deux groupes (87). La notion d'un "effet mémoire" du contrôle intensif précoce de la glycémie, sur le plan microvasculaire, a ainsi été suggéré, comme cela a été montré dans l'étude du DCCT pour le diabète de type 1.

### **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)

**R 08** -Un contrôle intensif précoce de la glycémie a un bénéfice rénal durable avec une diminution persistante du risque de micro et macroalbuminurie chez le patient diabétique de type 1. (Grade A)

**R 09** -Le contrôle intensif précoce des glycémies est associé au long cours à un moindre déclin de la fonction rénale dans le diabète de type 2. (Grade B)

## **5.2 TRAITEMENT DU DIABETE EN CAS DE NEPHROPATHIE ASSOCIE : adaptation du traitement du diabète selon la fonction rénale**

L'HAS recommande chez des sujets diabétiques de type 2 des objectifs d'HbA1c. Cependant les objectifs idéaux d' HbA1c à atteindre en cas d'IRC, ne sont pas précisés faute de grands essais incluant des patients présentant une insuffisance rénale connue ; tout porte à croire qu'ils ne doivent pas être modifiés, ils sont même probablement plus stricts à partir du moment où il est démontré que la qualité du contrôle glycémique module l'évolution de l'atteinte rénale ; de plus celle ci est un facteur aggravant de l'évolution des complications dégénératives qui rend les objectifs du contrôle glycémique encore plus nécessaires à atteindre (88, 89) . Les objectifs d'Hba1c doivent donc être atteints avec rigueur en s'appuyant sur les organigrammes recommandés par les différents organismes (HAS 2007) (90) (ADA 2007) (91). Cependant l'existence d'une altération de la fonction rénale est susceptible de modifier le métabolisme des différents produits recommandés et donc de moduler les recommandations. Il existe depuis quelques mois de nouveaux invités dans l'arsenal thérapeutique: les inhibiteurs des DPP4 et les analogues du GLP1.

Par ailleurs l'insuffisance rénale chronique elle-même est source d'insulino résistance et de modification de la clairance de l'insuline.

La question posée est de savoir si l'existence d'une atteinte rénale est susceptible de modifier l'organigramme ou de nuancer l'utilisation des différentes classes médicamenteuse

Il n'y pas de large étude clinique contrôlée conduite dans des populations de patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale. Les séries sont courtes et le raisonnement plutôt physiopathologique.

### **5.2.1-LES BIGUANIDES**

La metformine est en première ligne de toutes les recommandations de bonne pratique. Cependant, l'insuffisance cardiaque congestive et l'insuffisance rénale sont les principales contre indications citées dans l'AMM. La crainte est exclusivement celle de l'acidose lactique dont la gravité est majeure (mortalité

générale 30%), mais dont la fréquence est rarissime (incidence de l'ordre de 3 pour 100 000 patients année).

Les concentrations plasmatiques des biguanides s'élèvent en cas d'insuffisance rénale à doses quotidiennes inchangées, mais la plupart des études ne retrouvent pas d'augmentation de lactacidémie (92). L'incidence de l'acidose lactique dans le diabète sans prise de metformine est de l'ordre de 10 pour 100 000 patients année (93, 94) ; elle est donc la même qu'avec prise de metformine. Un travail récent (2008) (95) reprend toutes les données épidémiologiques de la «UK General Practice Research Database» ; l'incidence de l'acidose lactique due à la metformine est de 3,3 pour 100 000 années patients alors que l'incidence de l'acidose lactique chez les patients sous sulfamides est de 4,8 pour 100 000 année-patients. Compte tenu du faible nombre de cas, aucune analyse formelle n'est proposée, mais ce travail montre bien qu'il importe de rester prudent vis-à-vis de la relation biguanide / acidose lactique ; le nombre d'acidoses lactiques n'a pas augmenté depuis l'introduction de ce médicament aux Etats-Unis, malgré son utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale (92, 96).

On peut considérer que le risque encouru par un patient insuffisant rénal chronique sous metformine est mineur, surtout si la posologie est réduite en fonction de son débit de filtration glomérulaire. Une revue récente de la littérature (97) préconise l'utilisation de la metformine aux doses habituelles chez les patients ayant un DFG<sub>e</sub> > à 60 ml/mn, et une réduction de posologie de moitié pour les DFG<sub>e</sub> compris entre 60 et 30 ml/mn. En dessous de 30 ml/mn il semble que l'abstention soit recommandée par la plupart des Sociétés. Cependant l'AMM n'a toujours pas été adaptée aux données les plus récentes.

**R 10** : la metformine reste le médicament de première intention dans la prise en charge du diabète de type 2 même en cas d'atteinte rénale ; sa posologie doit être réduite (divisée par 2) entre 60 et 30 ml/mn de clairance, elle doit être suspendue audessous de 30 ml/mn (Grade B)

## 5.2.2-LES GLITAZONES

Le débat sur l'utilisation des glitazones chez le patient diabétique présentant une atteinte rénale concerne deux aspects pour lequel aucune grande série n'a actuellement apporté de réponse: -Eventuel effet néphroprotecteur des glitazones -iatrogénèse potentielle de la rétention hydrosodée.

**a.- De nombreuses études** ont cherché à démontrer un effet néphroprotecteur des glitazones ; chez des patients avec insuffisance rénale modérée (40-45 ml/mn), le contrôle tensionnel est plus facile chez le patients sous glitazone et la survie rénale est meilleure. Cependant lorsque l'on corrige pour le contrôle tensionnel, cette différence de survie rénale n'atteint plus le seuil de significativité (98)

Une autre série (99) a étudié l'effet d'un an de traitement par la rosiglitazone sur l'évolution de l'excrétion urinaire d'albumine : il existe une diminution significative de l'excrétion d'albumine urinaire ; cette donnée est confirmée (100, 101). Mais une sous-étude de l'essai thérapeutique PROACTIVE suggère un sur-risque d'altération du DFG chez les sujets sous pioglitazone par rapport au placebo, alors que HbA1c, pression artérielle et lipies étaient plus favorables, sous traitement actif (Schneider 2008) (102)

**b- Cependant**, une nuance doit être apportée, en effet les glitazones favorisent la rétention hydrosodée (103).

Il apparaît donc logique de recommander la vigilance dans le recours aux glitazones dans le traitement du patient insuffisant rénal chronique diabétique qui présente fréquemment une rétention hydrosodée. Aucune grande série n'est rapportée. Une deuxième nuance doit être apportée : celle du risque fracturaire actuellement démontré (104); or l'insuffisance rénale chronique est en soit un facteur de fragilité osseuse.

Ces deux nuances plaident plutôt contre le recours aux glitazones en cas d'insuffisance rénale associée au DT2.

**R 11** : l'IRC n'est pas en soi une contre indication formelle à l'utilisation des glitazones lorsque le DFGe est  $>30$  ml/mn ; cependant le risque de rétention hydrosodée liée aux glitazones et l'augmentation du risque fracturaire doivent être largement pris en compte (Grade B)

### **5.2.3-les Inhibiteurs des alpha glucosidases**

L'acarbose est entièrement métabolisé par le tractus intestinal et moins de 2% de métabolite actif est retrouvé dans les urines, mais ces métabolites ont pu être incriminés dans des manifestations d'hépatotoxicité. Le miglitol qui est absorbé au niveau intestinal est éliminé par dans les urines ; tout laisse donc préférer l'acarbose en cas d'IRC mais aucune grande série ne permet d'asseoir cette position et les recommandations KDOQI 2007 (105) proposent de ne pas utiliser de ces produits pour des niveaux de créatinine supérieurs à 2 mg/dl (environ 180  $\mu$ mol/l). Ces médicaments sont peu utilisés chez le patients IRC et en conséquence il n'existe pas de grande cohorte ainsi traitée ; de plus ces produits sont connus pour les troubles digestifs qu'ils sont susceptibles d'induire or ceux-ci ont déjà une forte prévalence chez le patient insuffisant rénal chronique.

### **5.2.4- SULFAMIDES**

Tous les Sulfamides sont, à degré variable, métabolisés par le foie en diverses substances, actives ou inactives, qui sont en général excrétées par le rein. Dans ces conditions, les sulfamides ou leurs dérivés métaboliques sont susceptibles, en cas d'insuffisance rénale, de participer à une iatrogénèse hypoglycémique du fait de leur accumulation.

Le tolbutamide, le glipizide, le glicazide donnent probablement moins d'hypoglycémies dans la mesure où leurs métabolites sont inactifs ou très faiblement actifs.

Les données de pharmacocinétique conduisent à penser que le risque hypoglycémique chez le patient DT2 avec une IRC est considérablement diminué avec le glipizide par comparaison au glibenclamide ou au glimépiride (106), cependant le risque hypoglycémique doit rester présent à l'esprit chez un patients DT2 présentant une diminution de la clairance et ceci de façon proportionnelle au degré de perte de DFGe

**R 12** : le recours aux sulfamides est possible en cas d'IRC, mais l'élimination par voie rénale prédominante de certains sulfamides doit faire privilégier les produits à demi-vie courte afin de limiter le risque hypoglycémique en cas d'IRC avec une adaptation de posologie (Grade B)

### **5.2.5-LES GLINIDES**

Les glinides sont des insulinosécréteurs de demi vie courte ; le risque iatrogène en cas d'atteinte de la fonction rénale est celui de l'hypoglycémie mais considérablement moindre que pour les sulfamides du fait de la demi vie brève. Seul le répaglinide est utilisé en France. Un seul essai multicentrique ouvert a comparé 151 patients à fonction rénale normale et 130 avec altération de la fonction rénale (107) sans augmentation des hypoglycémies. Seuls 8% de la dose administrée sont éliminés à travers les urines. Ceci permet de comprendre pourquoi il n'y a pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale et que la prescription reste sûre en cas d'atteinte rénale.

**R 13** : les glinides sont à faible risque hypoglycémique et peuvent être utilisés en cas d'IRC (Grade C)

### **5.2.6-LES ANALOGUES DU GLP1**

Aucune longue série d'utilisation du GLP1 chez le patient diabétique insuffisant rénal n'est actuellement rapportée, ce qui ne permet pas de donner des règles. Cependant le laboratoire produisant l'exénatide rapporte une augmentation des effets secondaires en fréquence et en sévérité chez des patients ayant un DFGe inférieur à 30 ml/minute ; l'exénatide est en effet éliminé par voie rénale.

Le recul vis-à-vis de ces nouvelles molécules est insuffisant et l'abstention de prescription en cas d'atteinte rénale sévère (DGF<sub>e</sub> < 30ml/mn) s'impose. (Grade C)

### **5.2.7-LES INHIBITEURS DES DPP4**

Les inhibiteurs des DPP4 sont beaucoup trop récents pour que l'on dispose de grandes séries chez les patients insuffisants rénaux. Les données sont essentiellement pharmacocinétiques montrant qu'il n'y a pas de modification

réelle de la pharmacocinétique pour des DGF<sub>e</sub> > à 50 ml/mn. Pour des DGF<sub>e</sub> compris entre 50 et 30 ml/mn, une réduction à demi-dose (50 mg de sitagliptine) est proposée (108) du fait d'une élimination par voie rénale ; cependant, des études de cohortes seraient utiles pour confirmer ces données. En attendant la prudence amène à ne pas envisager leur utilisation pour des DGF<sub>e</sub> < à 50 ml/mn.

### **5.2.8-INSULINE**

Le recours à l'insuline fait partie de l'organigramme recommandé chez le patient diabétique de type 2. L'insulinothérapie n'a aucune contre indication en cas d'atteinte de la fonction rénale. Il existe une modification de la clairance de l'insuline puisque 30 à 80% de l'insuline circulante est éliminée par le rein ; cependant, les conséquences de cette modification de la clairance de l'insuline sont contre balancées par l'apparition d'une insulino-résistance. Les analogues rapides ont une meilleure conservation de leur pharmacocinétique que les insulines ordinaires en cas d'insuffisance rénale chronique (109); il existe une augmentation de la durée d'action avec un risque d'hypoglycémies à distance des repas. Enfin les recommandations ADA-AHA 2003 insistent sur le risque de rétention hydrosodée lors du recours à l'association insuline-glitazone chez ces patients.

**R 14** : Au total le recours à l'insuline chez le patient DT2 avec atteinte rénale ne pose aucune difficulté ; les règles d'utilisation ne sont pas modifiées par rapport aux recommandations classiques (Grade A) ; les doses sont parfois réduites et il faut prendre en compte la cinétique qui est allongée du fait de l'IRC

### **5.2.9-AU TOTAL**

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.

Les nuances thérapeutiques apportées par l'atteinte rénale sont fonction du degré d'altération du DFG et des produits en question. D'une manière générale il faut souligner :

- une vigilance vis-à-vis des biguanides en fonction du niveau de DFG sans excès de zèle
- une attention au risque de rétention sodée pour les glitazones
- une modulation du risque hypoglycémique selon le sulfamide utilisé
- une grande vigilance vis-à-vis des nouveaux produits tel le GLP1 ou les inhibiteurs des DPP4 pour lesquels nous ne disposons que des recommandations du fabricant
- aucune réticence vis-à-vis de l'insuline si ce n'est une plus grande vigilance et une éducation thérapeutique rigoureuse à l'utilisation et l'adaptation des doses du fait d'une augmentation de la demie vie liée l'IRC

## 6- 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) (111).

### **6.2- Quel objectif tensionnel ?**

L'ensemble des sociétés savantes internationales recommandent actuellement des cibles tensionnelles < 140/90 mmHg chez les individus hypertendus à faible risque et une cible tensionnelle plus basse < 130/80 mmHg chez les patients diabétiques, les patients avec une néphropathie (JNC7 2003 (112), WHO 2003 (113), KDOQI 2004 (114), BHS 2004 (115), HAS 2004 (116) et 2005 (117), ESH 2007 (118), ADA 2008 (119)) voire chez tous les patients à risque élevé (antécédent coronarien ou équivalent), ou ayant un risque calculé selon Framingham > 10% à 10 ans (120).

Ces recommandations reposent essentiellement sur des analyses post hoc et les conclusions de la méta-analyse BPLTTC 2003 (121). Cependant les résultats positifs de cette méta-analyse sont largement influencés par ceux de l'UKPDS 38 qui comparait une cible tensionnelle « traditionnelle » de 180/85 mmHg à une cible « basse » de 150/85 mmHg (122).

La Cochrane Database of Systematic Review (123) a repris cette méta-analyse en excluant UKPDS 38 et en incluant les essais prospectifs de cibles tensionnelles suivants : MDRD (124), HOT (125), ABCD (126), AASK (127), et REIN-2 (128). Dans ces essais une baisse tensionnelle moyenne supplémentaire de 4/3 mmHg ne modifie l'incidence d'aucun des critères suivants : mortalité totale, infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque,

événements CV majeurs, insuffisance rénale terminale. Cette étude ne montre pas non plus d'aggravation du risque pour des cibles tensionnelles plus basses.

Concernant spécifiquement **les populations diabétiques et les patients en insuffisance rénale, l'analyse ne retrouve pas de bénéfice pour des cibles tensionnelles < 135/85 mmHg mais dans ces 2 cas les arguments pour l'absence de bénéfice sont moins robustes.**

Dans l'étude IDNT chez 1590 patients avec une néphropathie diabétique avérée, la cible tensionnelle préconisée sous traitement antihypertenseur était < ou = à 135/85 mmHg. Les analyses post hoc d'IDNT montrent une relation linéaire entre PAS systolique et vitesse de progression de la néphropathie (129, 130). Cette relation persiste jusqu'à une PA systolique de 120 mmHg. **En dessous de ce seuil le risque de mortalité globale augmente et le bénéfice rénal devient marginal.**

**R 15** : Un contrôle adéquat de la pression artérielle ralentit la progression de la néphropathie diabétique (Grade A).

**R 16** : La PA cible est < 130/80 mmHg lorsque la PA est mesurée en consultation (Grade C). Un traitement à base de 2 ou plus antihypertenseurs est habituellement nécessaire pour obtenir cette cible tensionnelle. Il est souhaitable de ne pas abaisser la PA systolique en dessous de 120 mmHg en particulier chez les patients à haut risque coronaire et vasculaire (Grade C).

La multiplication des mesures de PA permet d'évaluer au mieux la PA réelle des patients d'où l'intérêt de la mesure tensionnelle au domicile; elle favorise l'observance thérapeutique et l'obtention des cibles thérapeutiques prédéfinies. Idéalement il serait souhaitable que ces appareils soient remboursés dans le cadre de la prise en charge des néphropathies chroniques graves (c'est-à-dire compliquées d'IRC ou associées au diabète).

**R 17** : La mesure de la PA à domicile doit être mise en place pour évaluer le niveau tensionnel avant traitement, pour obtenir les cibles thérapeutiques sous traitement et prévenir les hypotensions (Accord professionnel). Les cibles de PA mesurée à domicile sont < 125/80 mmHg (Grade C).

### **6.3 - Quels médicaments ?**

Selon les recommandations nationales (HAS 2004 IRC et HAS 2005 HTA) (119, 117) et internationales, les bloqueurs du système rénine-angiotensine (BSRA) sont indiqués en première intention chez les sujets diabétiques et/ou atteints de néphropathie.

Selon ces recommandations les ARA2 sont plus spécifiquement proposés dans la néphropathie du patient DT2 (ND2) sur la base des essais disponibles (grade A). Cette recommandation peut être tempérée par l'équivalence des IEC et des ARA2 sur la réduction de la protéinurie (131) et la pratique fréquente de recourir aux IEC pour la prévention cardiovasculaire chez des patients diabétiques ayant à la fois une atteinte rénale et une atteinte cardiovasculaire.



Pour les KDOQI 2006, le bénéfice rénal est un effet de classe et il est commun aux IEC et aux ARA2 qui sont interchangeables. Les KDOQI 2006 comme les NICE 2008 reconnaissent cependant des différences possibles entre les molécules et insistent sur l'intérêt d'un BSRA de longue durée d'action pouvant être pris (et efficace) en monoprise quotidienne. La recommandation médico-économique de l'HAS 2008 (132) incitant à utiliser les IEC à la place des ARA2 est basée sur les résultats de l'étude ONTARGET montrant l'équivalence de ces 2 classes sur la prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire et sur le coût généralement plus bas des IEC dont la plupart sont génériques. Ces recommandations concernent l'HTA essentielle non compliquée à l'exclusion des indications préférentielles (diabète, insuffisance rénale) reconnues dans les recommandations HAS 2004 (IRC) et 2005 (HTA)

L'obtention des cibles tensionnelles nécessite chez la plupart des patients une combinaison de 2 ou plus antihypertenseurs (18).

Peu d'études cependant ont comparé les stratégies d'addition des antihypertenseurs dans la néphropathie diabétique.

Classiquement l'addition d'un diurétique thiazidique potentialise l'effet antihypertenseur et antiprotéinurique des BSRA et ces produits devraient être largement utilisés lorsque la fonction rénale est altérée en raison de la rétention sodée précoce qui s'y associe (133).

**R 18** : Les BSRA sont indiqués préférentiellement au cours de la néphropathie diabétique en raison de leur effet antihypertenseur et antiprotéinurique (Grade A).

**R 19**: Un traitement à base de 2 ou plus antihypertenseurs est habituellement nécessaire pour obtenir la cible tensionnelle. Les diurétiques thiazidiques ou les inhibiteurs des canaux calciques de longue durée d'action peuvent être utilisés en 2<sup>ème</sup> intention (Grade C)

#### **6.4 – Quand débiter ?**

Chez les patients normoalbuminuriques hypertendus, le recours aux IEC réduit la survenue d'une microalbuminurie (BENEDICT) (134). (ROADMAP) (135)

Chez les patients D2 hypertendus microalbuminuriques, ces médicaments doivent aussi être utilisés pour la prévention de la survenue d'une ND (IRMA2) (136, 137).

Le bénéfice des ARA2 est démontré chez les patients avec une ND2 et une protéinurie > 0,5 g/j (RENAAL, IDNT) (Grade A). Ces patients doivent donc être traités pour la prévention de la progression et réduire l'incidence de l'IRT.

#### **6.5 – Jusqu'à quel stade de l'IRC faut-il traiter par un BSRA ?**

Le bénéfice du traitement par BSRA persiste jusqu'aux stades les plus avancés de fonction rénale même si ce bénéfice est en valeur absolue plus faible compte tenu de la durée d'évolution plus courte vers l'IRT (138, 139).

Les BSRA sont également recommandés comme traitement préférentiel de l'HTA chez les patients démarrant la dialyse en raison de leur capacité à maintenir une diurèse résiduelle plus prolongée (KDOQI HTA) (Grade C).

**R 20** : Les BSRA sont indiqués préférentiellement chez les diabétiques hypertendus (Grade B), chez les diabétiques micro- et macroalbuminuriques y compris normotendus (Grade B), sous réserve que la PA systolique sous traitement ne baisse pas en dessous de 120 mmHg (accord professionnel), et enfin chez les diabétiques avec une néphropathie diabétique à tous les stades fonctionnels de la maladie rénale chronique (Grade A).

### **6.6 – Stratégies d'optimisation**

Les ARA2 (et les IEC) en monothérapie réduisent en moyenne de 35-40 % la protéinurie et au prorata le risque de progression de la ND2. De nombreux patients restent protéinuriques et continuent à progresser malgré un traitement BSRA à la dose maximale recommandée (et utilisée dans les essais).

L'apport alimentaire en chlorure de sodium est le principal facteur modulant l'effet antiprotéinurique des BSRA. Celui ci doit donc être réduit à 6-8 g/j : HAS 2004 (116), HAS 2005 (117), KDOQI 2006 (140, 141), NICE 2008 (142, 143).

Chez les patients incapables de limiter le Na alimentaire, l'effet des BSRA peut être « rattrapé » par l'utilisation d'un diurétique thiazidique (133).

**R 21** : Un régime alimentaire modérément désodé (6-8 g/j) est recommandé chez les patients diabétiques pour favoriser l'effet antihypertenseur et antiprotéinurique des BSRA (Grade A). La limitation de l'apport alimentaire en sodium doit être régulièrement évaluée (à partir de la natriurèse des 24 h). Les modalités de cette limitation de l'apport sodé doivent être expliquées clairement au malade, idéalement avec l'aide d'une consultation diététique (accord professionnel).

**R 22** : Les BSRA doivent être titrés jusqu'à la dose maximale autorisée ou jusqu'à l'obtention des cibles tensionnelles et protéinuriques (Grade A). Chez les patients non répondeurs une augmentation des doses au delà des posologies des RCP peut être envisagée sous réserve d'une tolérance fonctionnelle satisfaisante (pression artérielle, fonction rénale, kaliémie) et d'une surveillance rapprochée (Grade C).

**R 23** : La combinaison ARA2 + IEC est possible chez des patients ayant une protéinurie résiduelle importante (> 1 /g) ou une progression rapide la ND sous réserve d'une tolérance acceptable (Pression artérielle, fonction rénale, potassium) et d'une surveillance rapprochée (Grade C). Cette combinaison cependant doit être instaurée et son suivi assuré qu'en milieu spécialisé et est à ne pas faire en dehors de ce cas (accord professionnel).

### **6.7 – Précautions d'emploi**

L'effet antiprotéinurique des IEC et des ARA2 survient relativement précocement après l'introduction du traitement. Cet effet devient maximal à 1 à

3 mois après le début du traitement. Cet effet est dose-dépendant avec une relation dose-réponse différente de la relation pour la baisse tensionnelle.

Une augmentation de la créatinine plasmatique jusqu'à 25 à 30 %, maximale à 1 à 2 mois après l'introduction du traitement peut survenir chez les patients, notamment ceux dont la filtration glomérulaire est inférieure à 60 ml/mn. L'augmentation initiale de la créatinine plasmatique est associée à une réduction plus importante de la protéinurie et à long terme à une meilleure préservation de la fonction rénale (144). Le traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine ne doit donc pas être réduit ou interrompu sauf si l'élévation de créatinine plasmatique dépasse 30% de la valeur de base (144). Ces produits doivent aussi être diminués ou interrompus transitoirement en cas d'événements intercurrents favorisant la déshydratation (fièvre, diarrhée, canicule)

L'augmentation de la kaliémie (>5.5 mmol/L) est une complication fréquente des bloqueurs du système rénine-angiotensine en particulier chez les patients diabétiques, les patients dont la filtration glomérulaire est inférieure à 60 ml/mn et ceux avec un apport alimentaire important en potassium (fruits et légumes). Ceci conduit exceptionnellement à l'interruption définitive des traitements bloqueurs du système rénine-angiotensine mais rend indispensable une surveillance rapprochée et des mesures énergiques de contrôle de la kaliémie et éventuellement réduction de la dose de l'ARA2.

**R 24** : Le traitement par BSRA chez des patients diabétiques avec néphropathie est fréquemment responsable d'une augmentation de la créatinine plasmatique et de la kaliémie. La créatinine plasmatique avec calcul du DFGe et la kaliémie doivent être mesurées 1 à 2 semaines après l'introduction du traitement ou toute augmentation de dose. Une augmentation de 25 % de la créatinine de base et jusqu'à 5,5 mmol/l de la kaliémie sous traitement est acceptable et ne doit pas conduire à son interruption (grade C). Une augmentation supérieure à ces valeurs doit faire demander un avis spécialisé (accord professionnel).

## **6.8– Mesures associées**

Plusieurs mesures peuvent être associées au contrôle tensionnel et à l'utilisation des BSRA.

### **6.8.1 Limitation de l'apport protidique alimentaire**

Le bénéfice d'une limitation de l'apport protidique alimentaire dans la progression des néphropathies diabétiques n'est pas formellement démontré (145, 146). Les recommandations de l'HAS 2004 (116) sont un apport de 0,8-1,0 g/kg/j (grade B). Les KDOQI 2006 (140, 141) et les CARI (147 à 151) recommandent un apport de 0.75 g/kg/j. La restriction protidique est théoriquement contre-indiquée chez les patients néphrotiques en raison du risque de dénutrition.

L'apport protidique alimentaire doit être régulièrement évalué chez les patients IRC à partir du dosage de l'urée urinaire selon la formule de Maroni (152) :

Apport protidique (g/j) = urée urinaire (mmol/J) / 5.5

**R 25** : L'apport protidique alimentaire doit être modérément limité (0.8 à 1.0 g/kg/j) chez les patients diabétiques avec une néphropathie diabétique et un DFG<sub>e</sub> < 60 ml/min et en l'absence de syndrome néphrotique (Grade B). L'apport protidique doit être régulièrement évalué à partir de la mesure de l'urée urinaire des 24 heures (accord professionnel).

#### 6.8.2 Perte de poids

Chez les patients obèses la perte de poids peut constituer un adjuvant important au traitement antihypertenseur, pour restaurer la sensibilité à l'insuline et améliorer le profil lipidique. Ces améliorations métaboliques sont susceptibles de ralentir la progression de la MRC.

**R 26** : Les patients obèses avec une néphropathie diabétique doivent baisser leur poids tout en assurant une nutrition adéquate (Grade B). Les bénéfices potentiels cardiovasculaires et métaboliques associés à la réduction pondérale doivent aussi être pris en compte (Grade A) (CARI Guidelines).

#### 6.8.3 Arrêt du tabac

En l'absence d'études prospectives randomisées des recommandations sont difficiles à faire sur ce sujet. Les données concordantes d'études rétrospectives ou d'études sur de petites cohortes permettent de dégager les éléments suivants (CARI Guidelines) :

- Le tabagisme accélère le développement et la progression de la néphropathie diabétique.
- L'arrêt du tabac retarde la progression de la néphropathie diabétique
- Le tabagisme en cours confère un risque plus important que le tabagisme passé.

**R 27** : Tous les patients diabétiques (DT1 ou DT2) doivent être fortement encouragés à ne pas fumer ou à arrêter de fumer de façon à réduire le risque rénal comme le risque cardiovasculaire (Grade C)

### 6.9– Spécificité de la ND1

Chez le DT1 hypertendu l'hypertension doit être traitée de préférence par un IEC.

Au stade de normoalbuminurie en l'absence d'hypertension artérielle, il n'a pas d'indication systématique au traitement par IEC.

Au stade de microalbuminurie, en accord avec les recommandations existantes (KDOQI 2005, NICE 2008), un traitement par IEC doit être institué même dans les cas où la PA est normale (153).

A la suite de l'essai collaboratif Lewis (154), les IEC sont recommandés dans le traitement de la néphropathie diabétique avérée associée au diabète de type 1, ces médicaments ayant un bénéfice démontré sur la réduction du critère combiné : doublement de créatinine plasmatique + incidence d'IRT+ décès.

**R 28** : Un traitement IEC doit être institué chez le DT1 en cas d'hypertension artérielle (Grade B), de microalbuminurie quelque soit la pression artérielle

(Grade B), ou de néphropathie avérée (PU > 300 mg/j et/ou DFGe < 60 ml/min.)(Grade A).

## **7 Prise en charge du R.C.V. du patient diabétique avec atteinte rénale chronique (le haut risque est déjà établi)**

### **7.1- OBJECTIFS :**

Définir et faire prendre conscience du haut risque cardiovasculaire établi par la conjonction du diabète et de l'atteinte rénale

Actualiser les données sur la prise en charge de chaque facteur de risque en tenant compte, par rapport aux recommandations classiques, de ce qu'apporte la présence de l'atteinte rénale

### **7.2-INTRODUCTION**

**Globalement, les sujets présentant à la fois un diabète et une insuffisance rénale chronique sont à risque cardio-vasculaire absolu élevé.**

Dans la majorité des cas, le risque d'un patient diabétique de type 2 présentant une atteinte rénale chronique **de mourir de cause cardiovasculaire est bien plus élevé que celui d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale** (1) (Niveau 4).

### **7.3-ÉVALUATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE**

Cette évaluation ne diffère pas de celle des autres patients ; cf : la Recommandation de Pratique Clinique de l'ANAES : « Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global » (Anaes 2004 : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

**Cependant aucune des équations de risque n'a inclus la fonction rénale ou l'albuminurie dans son algorithme de prédiction ; en conséquence, toutes ces équations sous-estiment fortement le risque cardio-vasculaire chez les insuffisants rénaux chroniques en général et chez les patients diabétiques atteint de MCR en particulier.** Les données récentes de l'étude ADVANCE mettent en évidence la conjonction d'un sur-risque cardio-vasculaire conféré à la fois par la dégradation du DFG et par l'élévation de l'albuminurie (74)

Des données épidémiologiques permettent d'apprécier l'ordre de grandeur du risque relatif lié à une atteinte rénale, indépendamment du risque marqué par les facteurs de risque classiques:

- **microalbuminurie** : risque cardiovasculaire à multiplier par **1,5 à 2**
- **macroalbuminurie-protéinurie** : risque à multiplier par **2 à 3**
- **DFGe < 60 ml/min** : risque à multiplier par **1,5 à 1,8**
- **DFGe < 30 ml/min** : risque à multiplier par **3 à 5**

**R 29**: le patient diabétique avec atteinte rénale est à très haut risque cardiovasculaire ; il doit être pris en charge de façon rigoureuse vis-à-vis des différents facteurs connus (155) (grade A)

## **7.4 PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES**

### **a) Réduction de la pression artérielle**

Les données issues d'essais randomisés contrôlés **testant l'impact spécifiquement cardio-vasculaire des anti-hypertenseurs** chez des patients diabétiques présentant une maladie rénale sont relativement limitées.

Une méta-analyse du sous-groupe des études utilisant une pleine dose d'IEC, comparativement aux études utilisant une posologie inférieure ou égale à la moitié de la posologie maximale montrait une réduction de 22% de la mortalité toute cause (156, 157) (grade B). La méta-analyse de Balamuthusamy (2008) (158) confirme le bénéfice des BSRA sur la mortalité et les événements CV chez les diabétiques avec néphropathie.

L'essai ONTARGET comportait 37% de diabétiques à haut risque cardiovasculaire même si peu avaient une atteinte rénale (159). Le telmisartan était équivalent au ramipril sur le critère principal (une combinaison d'évènements cardiovasculaires majeurs). La combinaison de ces 2 molécules n'apportait pas de bénéfice supplémentaire sur ce critère, mais était associée avec plus d'effets indésirables, en particulier rénaux (grade B). **On peut donc considérer que ONTARGET démontre l'équivalence IEC et ARA2 sur la mortalité et les évènements cardio-vasculaires.**

Dans l'étude ASCOT, le bras comportant amlodipine et perindopril était associé à moins d'évènements cardio-vasculaires chez les patients présentant une maladie rénale chronique en comparaison au bras aténolol et bendrofluméthiazide (160) (grade B).

L'étude ADVANCE a démontré chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, quelque soit le niveau de pression artérielle initial, le bénéfice de la combinaison de perindopril et d'un diurétique à faible dose vs leur placebo, sur un critère de jugement combinant évènements micro- et macrovasculaires (161) ; les décès d'origine cardiovasculaire ou toutes causes étaient moins fréquents dans le bras actif (grade B).

Enfin, deux associations ont été comparées dans l'essai ACCOMPLISH : benazepril +/- amlodipine vs benazepril +/- hydrochlorothiazide, chez 11 506, dont plus de 60% étaient diabétiques (162) (grade B). L'étude a été interrompue

prématurément, après 36 mois, démontrant un bénéfice de la combinaison avec amlodipine sur un critère combiné (mort d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ischémique, arrêt cardiaque ressuscité, hospitalisation pour angor, revascularisation coronarienne).

**R 30** les recommandations concernant la pression artérielle dans la prise en charge du risque cardiovasculaire des diabétiques avec atteinte rénale sont :

- Pression artérielle <130 mm Hg pour la systolique et <80 pour la diastolique (grade B pour le risque cardiovasculaire)
- Recours indifférent aux IEC ou aux sartans de longue durée en première intention, en visant l'administration à pleine dose de la molécule choisie (grade B)
- Association fréquemment nécessaire d'une seconde classe, thiazidique ou dihydropyridine (grade B)

### **b) Traitement hypolipémiant :**

**Le recours aux traitements hypolipémiants en prévention cardiovasculaire chez le sujet diabétique présentant une atteinte rénale ne diffère pas dans ses indications des recommandations générales.** L'intérêt du traitement hypolipémiant dans la population particulière des sujets présentant une insuffisance rénale chronique fait l'objet d'un essai en cours, (SHARP), qui compare l'association simvastatine et ézétimibe (163). De nombreuses données sont disponibles portant sur des analyses de sous-groupes dans les nombreux essais cardio-vasculaires testant les statines (HPS (164), TNT (165)). Les traitements par statine réduisent globalement l'incidence à 5 ans des événements coronariens majeurs, revascularisation coronarienne ou accident vasculaire cérébral ischémique d'environ 20% pour chaque mmol/l de LDL cholestérol en moins.

**Les recommandations sont d'instaurer un traitement par l'une des statines ayant démontré son efficacité (atorvastatine, simvastatine, et dans une moindre mesure pravastatine) chez les sujets diabétiques dont le risque coronarien à dix ans est estimé supérieur ou égal à 20%, ou dont le risque de mort cardiovasculaire à 10 ans est estimé supérieur à 10%.** Or les diabétiques de plus de 50 ans présentant une insuffisance rénale chronique stade 2 ou 3 ont un risque coronarien à dix ans excédant 20%. Seule l'analyse d'un sous-groupe de l'étude TNT (Treating to New Targets) a suggéré chez les patients diabétiques, coronariens, présentant une atteinte rénale modérée (DFGe <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), une réduction des événements cardiovasculaires (-35% sur 5 ans) dans le groupe 80 mg d'atorvastatine, vs 10 mg d'atorvastatine (165) (Niveau 2). Cette étude *post-hoc* unique n'est pas suffisante pour recommander de fortes doses de statines dans cette population (seulement si coronariens avérés).

Les recommandations des KDOQI 2006 vont plus loin et considèrent tout patient atteint de MRC (DFGe < 60), diabétique ou non, comme devant être en prévention secondaire et propose de le traiter par statine avec une cible de LDL cholestérol à 1,00 g/l.

Une méta-analyse de 50 études, sur plus de 30 000 sujets traités par statines ou placebo a évalué le bénéfice cardiovasculaire de cette classe d'hypolipémiants. Cette étude suggère que dans la population des sujets avec atteinte rénale avant le stade de dialyse, les statines réduisent la mortalité de toute origine ou de cause cardiovasculaire, ainsi que l'incidence des événements cardiovasculaires non-fatals (163) (Niveau 2) (métaanalyse incluant des petites études qui diluent la significativité, mais le bénéfice persiste).

Au total

**R 31** : les recommandations concernant le traitement hypolipémiant dans la prise en charge du risque cardiovasculaire des diabétiques avec atteinte rénale sont :

- La mise en œuvre d'un traitement hypolipémiant repose sur la notion de très haut risque cardio vasculaire, du fait de l'association diabète-MRC
- L'introduction d'une statine à dose efficace, quelque soit le LDL-cholestérol initial, avec l'objectif de LDL-cholestérol < 1 g/l. (grade B)
- Le plus haut niveau de preuve chez les diabétiques de type 2 est réuni pour l'atorvastatine 10 mg et la simvastatine 40 mg (grade A)

**Autres classes d'hypolipémiants** (non recommandées) :

**Fibrates** : Une analyse de sous-groupe secondaire de l'essai interventionnel VA-HIT a évalué le bénéfice du gemfibrozil vs placebo chez 1046 hommes avec une clairance estimée inférieure à 75 ml/min et HDL bas (inférieur à 0,40 g/l), en prévention secondaire : l'incidence de l'infarctus du myocarde fatal ou non était réduite (164). En revanche le gemfibrozil y a été associé à une élévation de la créatininémie, soulevant la possibilité d'un risque iatrogène rénal.

En conséquence, les fibrates ne sont pas recommandées dans le cas général de la prévention primaire dans la réduction du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique avec atteinte rénale chronique. Le cadre limité de leurs indications est indiqué dans les recommandations HAS 2006 de la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 et les résultats de FIELD ne modifient pas cette recommandation

**Ezetimibe** : Dans l'attente des résultats de SHARP, qui compare l'association simvastatine et ézetimibe vs placebo (163), il n'y a pas de recommandation pour l'utilisation de l'ézetimibe dans l'insuffisance rénale chronique

### **c) Traitement anti-agrégant plaquettaire :**

**Le recours aux anti-agrégants plaquetitaires en prévention cardiovasculaire chez le sujet diabétique présentant une atteinte rénale ne diffère pas dans**



**ces indications des recommandations générales. Le risque d'hémorragies mineures est modérément augmenté chez les patients en insuffisance rénale chronique.**

Il n'y a pas de données issues d'essais randomisés contrôlés à large échelle, spécifiquement chez les sujets insuffisants rénaux, qu'ils soient diabétiques ou non. Dans les études observationnelles, (grade C), l'aspirine à dose anti-agrégante est associée à une réduction de la mortalité chez les sujets ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et DFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, mais avec un risque hémorragique augmenté qui n'est manifeste que pour les hémorragies mineures. La pertinence clinique de la résistance plaquettaire biologique à l'anti-agrégation chez les diabétiques est mal connue.

Une analyse post hoc de HOT vient d'être récemment présentée (World Congress of Nephrology 2009: Abstract 766. Presented May 25, 2009) confirmant le bénéfice de l'aspirine 75 mg/j sur la prévention de la mortalité et des ECV chez les patients avec une MRC. Le bénéfice est important chez les patients avec un DFG<sub>e</sub> < 45 ml/min., plus modeste pour les DFG<sub>e</sub> entre 45 et 60 ml/min. Le risque hémorragique est augmenté de façon importante mais non significative.

Il faut remarquer que tous ces essais avec l'aspirine prédatent la généralisation des statines et qu'il n'est pas évident que le bénéfice soit aussi significatif chez des patients traités par statine.

**R 32** : les recommandations chez les sujets insuffisants rénaux sont d'introduire un anti-agrégant plaquettaire à petites doses (75 mg/j d'aspirine), dès lors que le risque cardio-vasculaire est défini comme très élevé ; il s'agit alors des objectifs de prévention secondaire. Cette intervention est donc pertinente pour la majorité des patients diabétiques insuffisants rénaux comme évoqués ci-dessus, sauf à risque hémorragique élevé (grade B).

#### **d) Adaptation du style de vie : régime, apports sodés, control pondéral, tabac...**

- **Adaptation diététique.** Les règles nutritionnelles chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 sont présentées dans d'autres recommandations. Les apports protidiques ont été discutés dans le chapitre précédent.

- **Apports sodés.** Les études visant à évaluer l'efficacité de la réduction des apports sodés dans le but de réduire le risque cardio-vasculaire chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique ont conduit aux recommandations de pratiques cliniques KDOQI (167). Dans l'étude DASH-SODIUM (Dietary Approaches to Stop Hypertension), le régime est associé avec une réduction de la pression artérielle à tous niveaux initiaux d'apports sodés comparés à un régime typiquement occidental (168) (grade A)..

**R 33:** Pour tout patient diabétique insuffisant rénal et hypertendu, et par extension pour tout diabétique avec maladie rénale chronique, une réduction des apports sodés afin d'atteindre au maximum 2.4 g/jour, ou 100 mmol/l, ou 6 g de

sel alimentaire par jour, est recommandée afin de réduire la pression artérielle (grade A) et le risque cardio-vasculaire.

- **Contrôle pondéral.** Il n'y a pas d'essai spécifique à la population des diabétiques avec maladie rénale chronique. L'extrapolation des données acquises dans la population générale et dans la population diabétique, et les données épidémiologiques ont fait recommander une réduction pondérale de l'ordre de 5% du poids corporel à un an chez les sujets en surpoids (IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>) (Grade C).

- **Arrêt de l'intoxication tabagique.** Il n'y a pas d'essai spécifique aux patients avec MRC concernant le bénéfice de l'arrêt de l'intoxication tabagique sur le pronostic cardio-vasculaire. Cependant, les essais dans la population générale et les données épidémiologiques **démontrent sans ambiguïté l'intérêt de l'arrêt du tabac** (Grade B).

- **Activité physique.** Le bénéfice d'une activité physique régulière sur le pronostic cardio-vasculaire des patients insuffisants rénaux, *a fortiori* diabétiques, n'a pas été étudié au cours d'un essai de qualité. Cependant, le bénéfice cardio-vasculaire conféré par l'activité physique régulière dans la population générale et chez les sujets diabétiques est en faveur de sa recommandation chez les insuffisants rénaux diabétiques. Il est possible que l'activité physique augmente transitoirement le débit urinaire d'albumine. Cependant, il n'y a aucun élément faisant craindre une aggravation de l'évolution de la néphropathie et aucune contre-indication à l'activité physique n'est le fait de la néphropathie *per se*.

#### **e) Contrôle glycémique :**

Il apparaît que les bénéfices cardiovasculaires de l'intensification des traitements hypoglycémiantes sont réels, mais probablement différés de nombreuses années dans le diabète de type 2 comme dans le diabète de type 1.

#### **f) Prise en charge de l'anémie**

La surveillance de l'hémoglobinémie est recommandée chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Plusieurs études et méta-analyses récentes ont fait réviser les indications des agents stimulants l'érythropoïèse (EPO) par l'EMA (European Medicine Agency) en 2007. Dans une revue systématique de 15 études évaluant le traitement de l'anémie chez les insuffisants rénaux avant le stade de dialyse, aucun effet n'était démontré sur la mortalité dans le petit groupe de trois études permettant cette évaluation (169, 170) (grade B). Dans une revue systématique de 9 études examinant l'association entre le niveau cible d'hémoglobine et la mortalité chez des patients anémiques et insuffisants rénaux chroniques, il était mis en évidence une augmentation du risque de mortalité de toutes causes dans le groupe dont l'objectif était le plus haut (de 12.0 à 16.0 g/dl), comparativement à l'objectif bas (9 à 12 g/dl); cependant, cet effet était dominé par une seule étude de grande

taille chez des patients dialysés présentant une cardiopathie. Une analyse limitée au sous-groupe des patients en pré-dialyse ne montrait pas de différence de mortalité entre les deux objectifs d'hémoglobine. Il est à noter que le contrôle tensionnel était plus difficile à obtenir dans le groupe dont la cible d'hémoglobine était la plus élevée (grade B). Confirmant des doutes insinués par les études CREATE et CHOIR, l'étude TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) (Pfeffer 2009) (171) n'a pas montré de bénéfice (critère combinant mortalité, et événements rénaux ou cardiovasculaires majeurs) de la darbepoïétine alpha contre placebo (objectif d'hémoglobine à 13 g/dl) chez des diabétiques de type 2 anémiques avec filtration estimée entre 20 et 60 ml/minute/1.73 m<sup>2</sup> et a soulevé des inquiétudes concernant la sécurité de cette intervention thérapeutique : le risque d'accidents vasculaires cérébraux était presque doublé dans le bras actif, et l'incidence des accidents thrombo-emboliques veineux était augmentée.

**R 34:** La recommandation de l'EMA est d'utiliser l'EPO pour le traitement de l'anémie seulement lorsqu'elle est associée à des symptômes avec un objectif d'hémoglobine de 10.0 à 12.0 g/l en insistant sur la nécessité de ne pas dépasser 12.0 g/dl.

## **7.5 SURVEILLANCE ET EVOLUTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE**

### **7.5.1 Surveillance des facteurs de risque**

Les recommandations sur la surveillance du risque cardiovasculaire ne diffèrent pas chez le patient diabétique présentant une atteinte rénale chronique des autres diabétiques.

### **7.5.2 Evaluation de la fonction rénale et de l'excrétion urinaire d'albumine**

Des données préliminaires suggèrent que :

- la normalisation de l'excrétion urinaire d'albumine se traduit par une réduction du risque cardiovasculaire, au delà de l'amélioration attendue des autres facteurs de risque (comme la réduction concomitante de la pression artérielle).
- La réduction de la protéinurie est un marqueur intermédiaire de réduction du risque cardiovasculaire

### **7.5.3 Evaluation des atteintes vasculaires latentes :**

Les recommandations générales dans le cadre du suivi du diabétique en prévention primaire prévoient :

- un électrocardiogramme de repos annuel, systématique,
- un bilan cardiologique pour dépister l'ischémie myocardique asymptomatique chez le sujet à risque cardio-vasculaire élevé,
- une échographie doppler des membres inférieurs avec mesure de l'index de pression systolique (IPS) pour dépister l'artériopathie des membres inférieurs

Chez les patients âgés de plus de 40 ans ou ayant un diabète évoluant depuis 20 ans, à répéter tous les 5 ans, ou moins dans le cas de facteurs de risque associés

## 8-Préparation à la suppléance rénale au cours du diabète

### **8-1 Des facteurs de risques importants pour le pronostic vital en dialyse et identifiables avant l'arrivée en dialyse :**

L'évolution de la démographie et la présence de facteurs de risque et de comorbidités multiples chez les diabétiques qui initient un programme de dialyse aboutissent à une réduction de leur espérance de vie par rapport à la population générale d'âge égal (172).

La plupart de ces facteurs de risque sont identifiables dès la période de pré-dialyse allouant une fenêtre potentielle d'interventions par des mesures de réduction de risque, médicamenteuses ou non (cf. chapitres précédents).

Une étude observationnelle prospective (173) et l'études des principaux registres de patients en dialyse (174, 175, 176), permettent de décrire le poids des comorbidités et des facteurs qui affectent classiquement la survie en dialyse à 1 et 5 ans (173, 177) :

1. les complications **vasculaires** (39%) et les **infections** (33%) représentent la moitié de la mortalité observée au cours de la première année (56%). Les amputations de membres et les infections d'abords vasculaires chez les sujets dialysés sont majoritairement observées chez les patients diabétiques.
2. Une baisse du taux d'**hémoglobine** de 1g à la prise en charge en suppléance (8,4 vs 9,4 g / dl,  $p = 0,01$ ) est un facteur classique de surmortalité mais de signification complexe (173, 176, 178,179). Cependant, les études de correction précoce du taux d'hémoglobine (CHOIR, TREAT) (171) n'ont pas démontré la protection cardiovasculaire attendue, avec éventuellement un sur-risque thrombo-embolique, surtout de récurrence d'AVC, chez les patients répondant mal à l'EPO et/ou nécessitant de fortes doses d'ASE (cf chapitre précédant).
3. Une plus grande fréquence d'expression clinique **de pathologies vasculaires périphériques** (PVD) (39% de mortalité chez les patients avec PVD contre 18,5% chez ceux sans PVD,  $P = 0,04$ ) souvent décompensés par les épisodes d'hypotension per et post-dialytique (172, 180, 181).

Dans la plupart des études (178), le diabète de type 2, un produit phosphocalcique élevé (182), l'âge et la présence de comorbidités vasculaires, dont les

maladies cardiaques ischémiques (172) et les maladies vasculaires périphériques, ont été associés à la mortalité globale à 5 ans (176, 178, 182). Ceci est confirmé chez les diabétiques de type 2 (173, 183). Un taux d'hémoglobine plus bas, ou hémodilué, et un eDFG plus bas à la première dialyse prédisent une plus forte mortalité précoce (171, 178, 184) ; il s'agit de signes indirects d'insuffisance cardiaque associée qui reste sous-estimée (185, 186, 187). Le calcul du « poids sec » des diabétiques (188), l'utilisation plus généralisée du suivi des marqueurs d'ischémie (troponine T) (187, 189), de remodelage ventriculaire (HVG) (190), et de distension cardiaque (BNP) (189), doivent être l'objet d'études d'impact et de ratio coût/bénéfice (183, 186).

Dans l'étude de cohorte incluant des sujets de plus de 65 ans (185), diabétiques et non diabétiques, le devenir des patients est le suivant :

- 1) Les sujets diabétiques débutent l'HD avec une clairance de la créatinine significativement plus élevée (MDRD pour des taux sériques de créatinine non statistiquement différents. **Ceci confirme l'importance chez tous les patients, et encore à un stade avancé, de l'estimation de la clairance de la créatinine par la formule MDRD.**
- 2) Il n'y a pas de différence statistiquement significative de la pression artérielle systolique ou diastolique, mais un nombre plus élevé des médicaments anti-hypertenseurs a été nécessaire dans le groupe des patients diabétiques pour le contrôle de la pression artérielle ( $p < 0,01$ ).
- 3) On retrouve une forte prévalence des maladies vasculaires à l'initiation de l'HD, mais nettement plus élevée chez les patients diabétiques. En outre, beaucoup plus de complications vasculaires ont été observées durant la première et la deuxième année dans le groupe des patients diabétiques ( $p < 0,01$ ).
- 4) La survie a été faible, mais sans différence significative entre les deux groupes (20,0 % à 3 ans chez les non-diabétiques et 17,0 % chez les patients diabétiques).

En conclusion, les patients de plus de 65 ans souffrant d'IRT ont un faible taux de survie qui n'est pas aggravé par le diabète de type 2. La prévalence des comorbidités vasculaires est élevée dans les deux groupes, mais l'incidence des complications cardiovasculaires est significativement plus élevée chez les diabétiques immédiatement après la prise en charge en dialyse traduisant probablement une rigidité artérielle plus élevée et une moins bonne adaptation aux à-coups hémodynamiques des séances de dialyse

**L'ensemble de ces notions renforce le poids des recommandations des chapitres précédents pour ce qui est de la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires parfois un peu négligés ou pris en charge avec « modération » du fait de l'IRC ou d'un « risque potentiel » des produits à utiliser.**

## **8-2 : le problème des accès vasculaires :**

Un large consensus assure que la fistule artério-veineuse native est l'accès de choix pour l'hémodialyse (174,186, 191, 192). Cependant il existe un faible taux d'utilisation des fistules lors de la première séance de dialyse.

Le type d'accès utilisé pour la première séance est un marqueur pragmatique de fragilité des patients pris en charge, de maintien des patients en dialyse en centre lourd, et de mortalité. Le manque de transfert en temps opportun à des soins spécialisés semble aussi limiter l'optimisation précoce des accès vasculaires ce qui pourrait impacter directement ou indirectement sur la survie à moyen terme (177, 191, 192, 193, 194).

## **8-3 : Métabolisme phosphocalcique et calcifications artérielles. (173, 187, 195, 196)**

Les anomalies phosphocalciques et la médiacalcose sont présentes précocement au cours de la dégradation de la fonction rénale du diabétique (195, 196). Une surveillance et une supplémentation apparaissent nécessaires dès le stade 3 de la MRC chez 30-40% des diabétiques. Le contrôle de l'élévation de la parathormone et son maintien dans les valeurs normales en phase de pré-dialyse et entre 100-200 ng/ml en dialyse, sont recommandés avec d'abord une utilisation de la vitamine D native (195). La vitamine D active est rarement nécessaire avant le stade de la dialyse et peut être responsable d'épisodes d'hypercalcémie et d'insuffisance rénale aiguë chez le sujet non dialysé. L'hyperparathyroïdisme comme l'os adynamique, en dehors de leurs conséquences musculo-squelettiques, favorisent le transfert du pool calcique de l'os vers les tissus mous et les vaisseaux avec un risque d'aggravation de la médiacalcose diabétique (195, 196). L'artériopathie des membres supérieurs des diabétiques est un facteur limitant la fonctionnalité primaire des fistules radio-radiales et la nécessité d'accès huméro-céphalique est à plus grand risque de retentissement cardiaque (172, 194). Les modifications du produit phosphocalcique sanguin à type d'hypocalcémie et d'hyperphosphorémie sont plus tardives et signent souvent le passage au stade de la dialyse (173, 182). Un monitoring précoce et des interventions adaptées, diététiques et de recharge calcique et vitaminique, devraient permettre à un plus grand nombre de patients d'atteindre les cibles recommandées (195) et d'améliorer leur statut cardiovasculaire et osseux.

## **8-4 : les traitements anti-diabétiques :**

Le diabète est difficile à gérer au stade terminal de la maladie rénale chronique (MRC stade 5) ; l'urémie, l'inflammation et la dialyse pouvant compliquer, de manière synergique et/ou opposée, le contrôle glycémique en influençant la sécrétion de l'insuline, son métabolisme, et la sensibilité des tissus périphériques (197) (cf chapitre précédent).

Lorsque le patient sera en dialyse, les niveaux de glycémie peuvent fluctuer largement au cours de la journée du fait des effets opposés de l'insuffisance rénale et des séances de dialyse. L'insulinothérapie reste la pierre angulaire du traitement, la plupart des traitements oraux n'étant pas évalués ou devant être contre-indiqués du fait de leur risque d'accumulation (la metformine en premier lieu). Les ajustements ultérieurs de posologie doivent être individualisés en fonction des profils d'autosurveillance de la glycémie et en tenant compte du risque cardio- et neurovasculaire.

La pharmacothérapie de l'IRT diabétique doit être individualisée : les objectifs du traitement sont un taux d'hémoglobine A<sub>1c</sub> proche de 7%, une glycémie à jeun inférieure à 1.4 g / L, et un niveau de glycémie postprandiale inférieur à 2g /l (194). L'hémoglobine A<sub>1c</sub> peut être surestimée au stade de la dialyse, mais reste un moyen raisonnable d'évaluation du contrôle glycémique dans cette population (194).

Les patients diabétiques en IRT ont un besoin **continu** d'éducation thérapeutique, en mettant l'accent sur la façon de reconnaître et de traiter l'hypoglycémie (avis d'expert).

La formation d'endocrinologues ayant une expertise dans la gestion de l'IRT et de néphrologues ayant une expertise diabétologique pour un suivi partagé est hautement recommandée (avis d'expert) (194).

#### **8-5 : La dialyse péritonéale (Lin 2003, Prichard 2003) (193, 198)**

En France, 38% des patients qui débutent un traitement par dialyse ont plus de 75 ans et 36% d'entre eux sont diabétiques. Un sur cinq (18%) débute en dialyse péritonéale (176). Le diabète n'est pas un facteur incitant à la mise en DP : les handicaps visuels et moteurs, le tablier abdominal, les risques infectieux, nutritionnels (hypoalbuminémie liée à la protéinurie ancienne, apports glucidiques des poches de DP, gestion de l'insuline) cependant les résultats de survie (176) montrent que seulement 9.2% des patients initialement pris en charge en DP ont dû être transférés en HD, 35.8 % sont décédés, mais la moitié (52.7%) sont encore maintenus dans la technique à 2 ans.

#### **8-6 : La greffe rénale**

Les diabétiques de type 1 peuvent bénéficier -de greffes d'îlots dans le cadre de protocoles expérimentaux en France, soit isolés soit au décours de la transplantation rénale ; -de double greffe rein-pancréas, plus rarement de greffes de pancréas isolé suivi ou non de greffe rénale, ou de greffe rénale seule.

La greffe rein-pancréas, la greffe rénale préemptive et la greffe de donneur vivant sont les meilleurs moyens de réhabilitation et d'amélioration de l'espérance de vie de ces patients (199). De plus, ces méthodes entraînent une diminution importante des coûts de traitement après la première année (200, 201).

Les diabétiques de type 2 peuvent aussi bénéficier d'une allogreffe rénale. Cependant, l'accès à la greffe est plutôt défavorisé (176, 202) et, à 2ans après la prise en charge en dialyse, les diabétiques type 2 sont moins souvent transplantés que les non diabétiques, en particulier ceux ayant démarré la prise en charge en dialyse en urgence, en cas de cardiopathie ischémique ou d'artériopathie proximale. Toutefois, les résultats de la greffe rénale chez les diabétiques de type 2 sont comparables à ceux de la population générale, même s'il existe une morbidité, une fréquence et une durée d'hospitalisation accrues dans la première année.

**8-7 : Conclusions** : la préparation à la suppléance rénale chez le patient diabétique conduit à un certain nombre de recommandations (avis d'expert)

**R 35** : Préparer l'abord vasculaire et proposer la dialyse plus tôt qu'actuellement

**R 36** : Repérer et stabiliser les facteurs vasculaires de morbi-mortalité en dialyse

**R 37** : Gérer l'anémie et les anomalies du métabolisme phosphocalcique

**R 38** : Evaluer et corriger la rétention hydrosodée

**R 39** : Prévenir les risques infectieux et mettre à jour les vaccinations

## **9- NEPHROPATHIE DIABETIQUE ET RISQUE PODOLOGIQUE**

Objectif : répondre à la question d'un risque podologique aggravé chez le patient avec une néphropathie diabétique évoluée.

De nombreuses données rappellent que le diabète d'une part, et l'insuffisance rénale d'autre part, sont des facteurs de risques d'amputation (203 à 205). Cette relation entre insuffisance rénale et diabète « va dans les 2 sens » : en cas de diabète, l'insuffisance rénale terminale est un facteur de risque d'amputation(206), et en cas de dialyse, le diabète est un facteur de risque d'amputation (207, 208).

**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).

Les données épidémiologiques indiquent que l'amputation chez le patient en insuffisance rénale est un facteur de risque important de mort toutes causes (209, 210, 211). D'autre part, l'insuffisance rénale terminale est un élément de mauvais pronostic post-revascularisation.

La question de la technique de revascularisation des « pieds diabétiques » chez le patient présentant une insuffisance rénale terminale est importante. Certaines



références de la littérature se positionnent en faveur d'une revascularisation (212) alors que d'autres études indiquent que le pronostic moins bon chez l'insuffisant rénal terminal et le risque de décès associé aux procédures de revascularisation, font de l'insuffisance rénale terminale une contre-indication à la revascularisation (213). Les données de la littérature ne font état que de séries correspondant à des audits de résultats. Aucune étude ne compare clairement des stratégies d'amputation ou des stratégies de revascularisation (214) par une approche randomisée contrôlée. Dans l'état actuel de la littérature, le groupe note l'absence de données permettant de trancher entre une revascularisation ou une amputation pour les sujets en insuffisance diabétique et en insuffisance rénale terminale.

**R 41:** Le groupe rappelle la difficulté de prise en charge des troubles trophiques des membres inférieurs chez le patient diabétique avec néphropathie (surtout en cas d'insuffisance rénale terminale), notamment en cas d'antécédent préalable d'amputation ou de syndrome de pied diabétique. L'absence de données de stratégies thérapeutiques notamment quant à la revascularisation justifie des recherches spécifiques dans ce domaine, par exemple en questionnant spécifiquement le registre REIN.

## 10- NEPHROPATHIE DIABÉTIQUE 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. Il existe plusieurs articles sur le recours tardif au néphrologue (déjà abordé dans une recommandation HAS sur le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique (215)), mais le recours précoce au diabétologue doit être envisagé, au vu de données suggérant que les consultations plus fréquentes auprès d'un centre de diabétologie est un élément d'amélioration du contrôle métabolique et de réduction des complications rénales du diabète de type 1 (216, 217).

Le parcours de soins d'un malade avec une néphropathie diabétique n'est pas clairement identifié. Les recommandations du groupe de travail de l'HAS sur la mise à jour du traitement médicamenteux du diabète de type rappellent *la nécessité d'un suivi régulier rénal et la recommandation qu'une prise en charge des patients atteints de néphropathie fasse l'objet d'une collaboration étroite entre médecins généralistes, néphrologues et diabétologues (accord professionnel) (le rythme des consultations a été décrit dans le chapitre spécifique à la prise en charge).*

La spécificité des médicaments destinés tant au traitement de la glycémie qu'à celui de la pression artérielle (chapitres précédents) nous semble justifier le recours systématique à un spécialiste de diabétologie et de néphrologie, à ce stade des complications. De plus, les données de la littérature concernant le

bénéfice d'un processus d'éducation quant à la prise en charge du pied diabétique (188) ou l'équilibre glycémique (219), pour les malades pris en charge par dialyse incite à une collaboration étroite même au stade d'insuffisance rénale terminale.

**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)

## REFERENCES

- 1 La prise en charge des diabétiques urémiques. Règles de bonnes pratiques cliniques. Rapport des experts de l'ALFEDIAM et de la Société de Néphrologie. *Diabetes & Metabolism* 1999; 25: 7-72.
- 2 The National Institute for health and clinical excellence. Clinical guidelines on Type 2 diabetes, 2002, 1-258 F: Renal disease.
- 3 Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz T, Levin A, Steffes MW et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
- 4 Joint specialty committee on renal Medicine of the and the Renal Association, the Royal College of general practitioners : *Chronic Kidney disease in adults : UK guidelines for Identification, Management and referral* . London, Royal College of Physicians, 2006.
- 5 American Diabetes Association: Standards of Medical Care Diabetes Care 2006; 29: S4-S42. 2007;30 S4-41
- 6 Scottish intercollegiate guidelines network. Diagnosis and management of Chronic Kidney Disease. A national clinical guideline 2008. Available on [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
- 7 USRDS: Incidence and Prevalence of ESRD. In US Renal Data System 2003. Annual Data Report, Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney diseases 2003; 47-60.
- 8 Rapport Rein BEH 2008;43
- 9 Parving H-H. Oxenboll B Svendsen PA et al: Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 550-555
- 10 Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, et al: Incipient nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 26: 406-410, 1984
- 11 Parving H-H. Chaturvedi N. Viberti G, Mogensen CE: Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 25: 406-407, 2002
- 12 Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. *Diabetologia*. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. 2009; 52:691-7

- 13 Dinneen SF, Gerstein HC: The association on microalbuminuria and mortality in non insulin-dependent diabetes mellitus-Arch.Intern Med 157: 1414 - 1418, 1997
- 14 Glasscock RJ, Hirschman GH, Striker GE. Workshop on the use of renal biopsy in research on diabetic nephropathy: a summary report. Am J Kidney Dis. 1991; 18:589-92
- 15 Perkins BA, Krolewski AS Early nephropathy in type 1 diabetes: the importance of early renal function decline. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009; 18: 233-40
- 16 SIMS REIN 2007
- 17 Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes ; a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis. 2000; 36: 646-61
- 18 Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis. 2000; 36:646-61
- 19 Vora JP, Ibrahim HA, Bakris GL. J Hum Responding to the challenge of diabetic nephropathy: the historic evolution of detection, prevention and management. Hypertens.2000; 14: 667-85
- 20 Guidelines de l'ADA Diabetes Care janvier 2004
- 21 Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al: Progression of diabetic nephropathy. Kidney Int 2001; 59: 702 - 709
- 22 Carter BL. Implementing the new guidelines for hypertension: JNC 7, ADA, WHO-ISH. J Manag Care Pharm. 2004; 10: S18-25
- 23 Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR: Hypercholesterolemia - A determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. Kidney Int 1994;45: S125-S131
- 24 Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. BMJ 2004, 328: 1105-8.
- 25 Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, Silva KH, Weinberg J, Warram JH, Krolewski AS. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol.2007; 18: 1353-61
- 26 Parving HH, Havind P, Rossing K, Andersen S. Evolving strategies for renoprotection : diabetic nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens.2001;10: 515-22
- 27 Pavlov ME, Knowler WC, Hanson RL, Bennett PH, Nelson RG. Predictive power of sequential measures of albuminuria for progression to ESRD or death in Pima Indians with type 2 diabetes. Am J Kidney Dis. 2208; 51:759-66
- 28 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Eng J Med 2008; 359:1565-76

- 29 Knudsen ST, laugesen E, Hansen KW, Beck T, Mogensen CE, Poulsen PL, Ambulatory pulse pressure, decreased nocturnal blood pressure reduction and progression of nephropathy in type 2 diabetic patients, *Dgia* 2009, 52:698-704
- 30 Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, et al: Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med* 1989 321: 1074-1079
- 31 Mourad JJ, Le Jeune S. Blood pressure control, risk factors and cardiovascular prognosis in patients with diabetes: 30 years of progress. *J Hypertens*. 2008; 26: S7-13
- 32 Rossing P, Hougaard P, Parving H-H : Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 25: 859 - 864, 2002
- 33 De Cosmo S, Lamachia O, Rauseo A, Viti R, Gesualdo L, Pilotti A, et al Cigarette smoking is associated with low glomerular filtration rate in male patients with type 2 diabetes *Diabetes Care* 2006,29: 2467-70,
- 34 Olsen S. Identification of non-diabetic glomerular disease in renal biopsies from diabetics--a dilemma. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1846-9.
- 35 Griffin MD, Bergstralhn EJ, Larson LS. Renal papillary necrosis-a sixteen-year clinical experience. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6: 248-56
- 36 Czaja CA, Rutledge BN, Cleary PA, Chan K, Stapleton AE, Stamm WE; D.C.T /EDIC Research Group. Urinary tract infections in women with type 1 diabetes mellitus: survey of female participants in the epidemiology of diabetes interventions and complications study cohort. *J.Urol*. 2009; 181: 1129-34
- 37 Ponholzer A, Temml C, Obermayr RP, Rauchenwald M, Madersbacher S.The association between lower urinary tract symptoms and renal function in men : a cross-sectional and 5-year longitudinal analysis. *J. Urol*.2006; 175: 1398-402
- 38 Adler AI, Stevens RJ, Mantey SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, UKPDS Group. "Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)." *Kidney Int* 2003; **63**: 225-232.
39. Halimi JM, Bonnet F, Lange C, Balkau B, Tichet J, Marre M; DESIR Study Group. Urinary albumin excretion is a risk factor for diabetes mellitus in men, independently of initial metabolic profile and development of insulin resistance. The DESIR Study. *J Hypertens* 2008; 26:2198-206.
40. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT; PREVEND Study Group. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Branstma Diabetes Care* 2005; 28:2525-30.
41. Forman JP, Fisher ND, Schopick EL, Curhan GC. Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1983-8.

42. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, Rifai N, Fox CS, D'Agostino RB, Levy D, Vasani RS. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111:1370-6.
43. Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, et al. Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine : recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie et thérapeutique* 2007 ; 3 :384-91
44. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
45. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al. Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism* 2006; 55: 108-12.
46. Bosma RJ, Van der Heide Jj, Oosterop EJ, et al. Body Mass Index is associated with altered hemodynamics in non-obese healthy subjects. *Kidney Int* 2004, 65: 259-65.
47. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65:1870-6.
48. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144:21-8.
49. Christiansen JS, Frandsen M, Parving HH: Effect of intravenous glucose infusion on renal function in normal man and in insulin-dependent diabetics. *Diabetologia*; 1981, 21: 368-73.
50. Skott P, Vaag A, Hother-Nielsen O, et al: Effects of hyperglycaemia on kidney function, atrial natriuretic factor and plasma renin in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1991, 51: 715-27.
51. Christensen PK, Lund S, Parving HH: The impact of glycaemic control on autoregulation of glomerular filtration rate in patients with non-insulin dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2001, 61: 43-50.
52. Remuzzi A, Viberti G, Ruggenti P, et al: Glomerular response to hyperglycemia in human diabetic nephropathy. *Am J Physiol*; 1990, 259: F545-52.
53. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, et al. Glucose control influences Glomerular Filtration Rate and its prediction in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2006;29:1491-5.
54. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, et al. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1051-60.
55. Rossing P, Rossing K, Gaede P, et al. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006; 29:1024-30.

56. Chudleigh RA, Dunseath G, Evans W, Harvey JN, Evans P, Ollerton R, et al. How reliable is estimation of glomerular filtration rate at diagnosis of type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2007; 30: 300-5.
57. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
58. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
59. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Sinha A, Panagiotopoulos S, Cooper ME, et al. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 1994; 43:649-55.
60. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 195-200.
61. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, et al. Normoalbuminuric renal insufficient diabetic patients: A lower risk group. *Diabetes Care* 2007; 30: 2034-9.
62. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273-7.
63. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients : an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003; 52: 1036-40.
64. Kramer H, Molitch ME. Screening for Kidney disease in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1813-6.
65. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Toft H, Parving J, Parving HH. Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 1972-7.
66. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Parving HH. Remission of nephrotic-range albuminuria reduces risk of end-stage renal disease and improves survival in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005; 48: 2241-7.
67. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 707-11.
68. Kemperman FA, Silberbusch J, Slaats EH, Prins AM, Weber JA, Krediet RT, et al. Estimation of the glomerular filtration rate in NIDDM patients from plasma creatinine concentration after cimetidine administration. *Diabetes Care* 1998; 21: 216-20.
69. Thomas L, Huber AR. Renal function – estimation of glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2006, 44: 1295-302.

70. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-254.
71. Chudleigh RA, Ollerton RL, Dunseath G, et al. Performance of the revised « 175 » Modification of diet in Renal Disease equation in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:1714-8.
72. Rule AD, Larson TS, Bergstrahl MS, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern med* 2004; 141: 929-37.
73. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate Glomerular filtration rate. *Ann intern med* 2009; 150: 604-12.
- 74 Ninimiya T, Perkovic V, Galan B, et al (ADVANCE collaborative group): Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J.Am. S. Nephrol.* 2009;20:1813-21
- 75 Recommendation HAS nephropathie chronique grave. Juin 2007
76. HAS methode diagnostic de stenose de l'artere renale mai 2004
77. BaxL, Beutler J. Stent Placement in Patients with atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function.
78. Circulation ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patient with peripheral arterial disease
79. DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-986.
- 80 Shichiri M, Kishikawa H, ohkubo Y, Wake N long term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: B21-B29
81. UKPDS 33: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes *Lancet.* 1998; 352: 837-853.
82. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-2572.
83. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
84. DCCT: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications. *Kidney Int.* Jun 1995; 47: 1703-1720.
85. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* May 1995; 28:103-117.

86. EDIC: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*. 2003; 290: 2159-2167.
87. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-1589.
88. So WY, Kong A, Ozaki R, et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end point, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29:2046-52
89. Bruno G, Merletti G, Novelli G, et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetologia* 2007; 50:941-8
90. HAS Traitement médicamenteux du diabète de type 2 : recommandation de bonne pratique. *Diabetes Metabolism* 2007; 33 : s1-s105
91. ADA Statements: Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004 S79-83  
Standards of medical care in diabetes *Diabetes Care* 2007 S4-41
92. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE, Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Revu* 2006 1: CD002967
93. Brown J, Pedula K, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1659-63
94. Stacpoole P, Wright E, Baumgartner TG, et al; DCA-Lactic Acidosis Study Group. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. *Am. J. Med*. 1994; 97: 47-54
95. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick S, Meier CR. Metformine, sulfonyleures, or other antidiabetes drug and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086-91 (niv. 4)
96. Selby JV, Ettinger B, Swain BE, Brown JB. First 20 months' experience with use of metformin for type 2 diabetes in a large maintenance organisation. *Diabetes Care* 1999; 22: 38-44
97. Herrington WG, Levy J, Metformine: effective and safe in renal disease? *Intern. Urology and Nephro*. 2008; 40: 411-17 (niv. 4)
98. Goyal A, Crook ED, Thiazolidinediones and progression of renal disease in patients with diabetes. *J. Investig. Med*. 2006; 54: 56-61 (niv. 4)
99. Bakris G, Viberti G, Weston WM. Et al. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type 2 diabetes. *J. Human Hypertension* 2003; 17: 7-12 (niv. 4)
100. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM. et al. The effect of rosiglitazone on urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension, *A.J.H.* 2005; 18: 227-34 (niv. 4)



101. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B. et al. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients *Diabetes* 2005; 54: 2206-11. (niv. 4)
102. Schneider C, Ferrannini E, DeFronzo R, Schernthamer G, Yates J, Erdmann E: Effect of Pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease *J. Am Soc Nephrol* 2008;19:182-7
103. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from AHA and ADA *Circulation* 2003;108: 2941-48
104. Home PD, Pocock S, Beck-Nilsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: RECORD *Lancet* 2009; 373:2125-35
105. KDOQI Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for Diabetes in Chronic Kidney Disease 2007
106. Synder RW, Berns JS, use of insulin and oral hypoglycaemic medications in patients with diabetes mellitus and advance kidney disease. *Semin. Dial.* 2004; 17: 365-70 (niv. 4)
107. Hasslacher C, Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function *Diabetes Care* 2003; 26 : 886-91 (multinat open label 280 pati)
108. Bergman A, Cote J, Yi B, Marbury T. et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of Sitagliptine. *Diabetes Care* 2007; 30: 1862-4. (niv. 4)
- 109 Rave K, Heise T, Pfutzner A, et al. Impact of diabetic nephropathy on pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients, *Diabetes Care* 2001; 24: 886-90
110. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003;63:1499-1507
111. de Zeeuw, D, Remuzzi, G, Parving, HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110:921-7.
112. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572
113. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-92
114. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:S1-290

115. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society Guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328:634-40
116. Recommandations HAS 2004. Traitement de la progression de l'insuffisance rénale chronique
117. Recommandations HAS 2005. Prise en charge de l'HTA de l'adulte.
118. Mancia G, De Backer G, Domiiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007; 25:1105-87
119. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2008. *Diabetes Care* 2008; 31:S12-S54
120. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115:2761-88
121. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527-35
122. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13
123. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2009
124. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342-351.
125. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21:787-804
126. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-1097
127. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. *JAMA* 2002; 288(19):2421-31
128. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al for the REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic

renal disease (REIN-2): multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939-46

129. Pohl, MA, Blumenthal, S, Cordonnier, DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3027-37.

130. Berl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: Clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3027-37

131. Kunz R, Friedreich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal diseases. *Ann Intern Med* 2008; 148:30-48

132. Guide prescription de l'HAS 2008

133. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:999-1007

134. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes (BENEDICT). *N Engl J Med* 2004; 351:1941-51.

135. Ritz E, Viberti C, Ruilope M et al: Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study *Diabetologia* 2010;53:49-57

136. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345:870-8.

137. Viberti G, Wheeldn NM, MARVAL study invest. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect *Circulation* 2002;106:672-8

138. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A, Dimitrov BD, et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15:3117-25.

139. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *New Engl J Med* 2006;354:131-140

140. KDOQI Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for Diabetes in Chronic Kidney Disease July 2006. Guideline 3: Management of hypertension in diabetes and CKD.

141. KDOQI Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for Diabetes in Chronic Kidney Disease July 2006. Clinical Practice Recommendation 1: Management of albuminuria in normotensive diabetic patients and albuminuria as a surrogate marker.

142. NICE Guidelines 2008. Chapter 16: Kidney damage

143. NICE Guidelines 2008. Chapter 12: Blood pressure therapy

144. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000; 160:685-93.
145. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:660-6
146. Menon V, Kopple JD, Wang X et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: Long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:208-217
147. The CARI Guidelines April 2006. ACE Inhibitor treatment in diabetic nephropathy
148. The CARI Guidelines April 2006. Antihypertensive therapy in diabetic nephropathy
149. The CARI Guidelines April 2006. Smoking and the progression of diabetic nephropathy
150. The CARI Guidelines April 2006. Protein restriction to prevent progression of diabetic nephropathy.
151. The CARI Guidelines. Weight reduction in obese patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2007; 12:S49-S51
152. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1985; 27:58-65.
153. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349:1787-92.
154. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-6
155. Gaede, P., Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. "Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes." *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
156. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. "Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy." *Lancet* 2000; 355: 253-259.
157. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. "Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review." *BMJ* 2004; 329: 828 -32.
158. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Adigopula S, Jalandara N, Hathiwala S, Smith E. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis *Am. Heart J.* 2008;155: 791-05

159. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. "Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events." N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559.
160. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. "Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial." Lancet 2005; 366: 895-906.
161. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. . "Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes." N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572.
162. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. "Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients." N Engl J Med 2008; 359: 2417-2428.
163. Baigent C, Landry M. . "Study of Heart and Renal Protection (SHARP)." Kidney Int Suppl 2003; 84: S207-210.
164. Tonelli M, C. D., Robins S et al. "Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular to moderate chronic renal insufficiency." Kidney Int 2004; 66: 1123–1130.
165. Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA, Carmena R, Deedwania PC, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman AL, Wenger NK; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. "Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease." Mayo Clin Proc 2008; 8: 870-879.
166. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. "Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials." BMJ 2008; 336: 645-651.
167. Kopple JD. "National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure." Am J Kidney Dis 2001; 37: S66-S70.
168. Harsha DW, Sacks FM, Obarzanek E, Svetkey LP, Lin PH, Bray GA, Aickin M, Conlin PR, Miller ER 3rd, Appel LJ. "Effect of dietary sodium intake on blood lipids: results from the DASH-sodium trial." Hypertension 2004; 43: 393-398.

169. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K, Vale L, Wallace S, Macleod A. "Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients." *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003266.
170. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. "Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis." *Lancet* 2007; 369: 381-388.
- 171 Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2019-32
172. Baigent C., Burbury K., Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-15.
173. Cherukuri A, Bhandari S. Analysis of risk factors for mortality of incident patients commencing dialysis in East Yorkshire, UK. *QJM.* 2009.
174. Liu J, Louis TA, Pan W, Ma JZ, Collins AJ. State-level adjusted ESRD incident rates: use of observed vs model-predicted category-specific rates. *Kidney Int.* 2006;69:1459-63.
175. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier JC, de Cornelissen F, Dabot C, Maheut H, Joyeux V, Kessler M, Labeeuw M, Isnard H, Jacquelinet C. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:411-8.
176. Couchoud C, Moranne O, Frimat L, Labeeuw M, Allot V, Stengel B. Associations between comorbidities, treatment choice and outcome in the elderly with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3246-54.
177. Chantrel F, Enache I, Bouiller M, Kolb I, Kunz K, Petitjean P, Moulin B, Hannedouche T. Abysmal prognosis of patients with type 2 diabetes entering dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14:129-36.
178. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the united state: the dialysis outcome and practice patterns study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:3270-7.
179. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, Ribeiro AB, Shahinfar S, Simpson RL, Snapinn SM, Toto R; RENAAL Study Investigators. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* 2003; 63:1499-507.
180. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:1272-80.

181. Ndip A, Lavery LA, Lafontaine J, Rutter MK, Vardhan A, Vileikyte L, Boulton AJ. High levels of foot ulceration and amputation risk in a multiracial cohort of diabetic patients on dialysis therapy. *Diabetes Care*. 2010.
182. Chonchol M, Dale R, Schrier RW, Estacio R. Serum phosphorus and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. *Am J Med*. 2009;122:380-6.
183. Jungers P., Qualim Z., Nguyen-Khoa T., Massy Z., London G. Cardioprotection: an essential component for predialysis chronic renal failure treatment. *Néphrology* 2003; 24: 79-88
184. Burrowes J.D., Larive B., Cockram D.B., Dwyer J., Kusek J.W., McLeroy S., Poole D., Rocco M.V. *for the hemodialysis (HEMO) Study Group*. Effects of dietary intake, appetite, and eating habits on dialysis and non-dialysis treatment days in hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2003;13
185. Pieringer H, Biesenbach G. Hemodialysis in patients older than 65 years with end-stage renal failure-comparison of outcome in patients with and without diabetes. *Z Gerontol Geriatr*. 2008;41:139-45.
186. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Bakris GL, Abbott KC. Heart Failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:1267-77.
187. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl*. 2003; 85:105-10.
188. Fleischmann E., Teal N., Dudley J., May W., Bower J.D., Salahudeen K. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999; 55: 1560-67
189. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW, Mazairac AH, van der Sande FM, Wodzig WK, Konings CJ, Leunissen KM, van Dieijen-Visser MP, Kooman JP. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:243-8.
190. Sato A., Tarnow L., Parving H.H. Prevalence of left ventricular hypertrophy in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1999. 42: 76-80.
191. Nishimura R., Dorman J.S., Bosnyak Z., Tajima N., Becker D.J., Orchard T.J. Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: A report from the Allegheny county registry. *Am. J. Kidney Dis*. 2003; 42: 117-24
192. Stein G, Fünfstück R, Schiel R. Diabetes mellitus and dialysis. *Minerva Urol Nefrol*. 2004;56:289-303
193. Lin CL, Wu MS, Hsu PY, Huang CC. Improvement of clinical outcome by early nephrology referral in type II diabetics on hemodialysis. *Ren Fail*. 2003; 25: 455-64.

194. Shrishrimal K, Hart P, Michota F. Managing diabetes in hemodialysis patients: observations and recommendations. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:649-55.
195. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;113:S1-130..
196. Tanaka H, Hamano T, Fujii N, Tomida K, Matsui I, Mikami S, Nagasawa Y, Ito T, Moriyama T, Horio M, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients *Bone*. 2009;45:949-55.
197. Biesenbach G, Raml A, Schmekal B, Eichbauer-Sturm G. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2003; 20:642-5.
198. Prichard S. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol*. 2003; 140:82-90.
199. Brunkhorst R., Lufft V., Dannenberg B., Kliem V., Tusch G., Pichlmayr R. Improved survival in patients with type 1 diabetes mellitus after renal transplantation compared with hemodialysis: a case-control study. *Transplantation*. 2003; 76: 115-19
200. Brandle M, Zhou H, Smith BR, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Brown MB, Herman WH. The direct medical cost of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2300-04.
201. Stidley CA, Shah VO, Scavini M, Narva AS, Kessler D, Bobelu A, MacCluer JW, Welty TK, Zager PG. The Zuni kidney project: a collaborative approach to an epidemic of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:S139-43.
202. Hergesell O., Zeier M. Underdiagnosis of diabetes mellitus in chronic dialysis patients on the renal transplant waiting list. *Transplant Proc*. 2003; 45: 1287-89
203. Markowitz JS, Gutterman EM, Magee G, Margolis DJ: Risk of amputation in patients with diabetic foot ulcers: a claims-based study. *Wound Repair Regen* 14:11-17, 2006
204. Wolf G, Muller N, Busch M, Eidner G, Kloos C, Hunger-Battefeld W, Muller UA: Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association. *Nephrol Dial Transplant*, 2009
205. Ghanassia E, Villon L, Thuan Dit Dieudonne JF, Boegner C, Avignon A, Sultan A: Long-term outcome and disability of diabetic patients hospitalized for diabetic foot ulcers: a 6.5-year follow-up study. *Diabetes Care* 31:1288-1292, 2008
206. Virkkunen J, Heikkinen M, Lepantalo M, Metsanoja R, Salenius JP: Diabetes as an independent risk factor for early postoperative complications in critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 40:761-767, 2004



207. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Alicandri A, Parrinello G, Manganoni A: Percutaneous transluminal angioplasty is feasible and effective in patients on chronic dialysis with severe peripheral artery disease. *Nephrol Dial Transplant* 22:1144-1149, 2007
208. Speckman RA, Frankenfield DL, Roman SH, Eggers PW, Bedinger MR, Rocco MV, McClellan WM: Diabetes is the strongest risk factor for lower-extremity amputation in new hemodialysis patients. *Diabetes Care* 27:2198-2203, 2004
209. Pliakogiannis T, Bailey S, Cherukuri S, Taskapan H, Ahmad M, Oliver T, Bargman JM, Oreopoulos DG: Vascular complications of the lower extremities in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 69:361-367, 2008
210. Hill MN, Feldman HI, Hilton SC, Holechek MJ, Ylitalo M, Benedict GW: Risk of foot complications in long-term diabetic patients with and without ESRD: a preliminary study. *Anna J* 23:381-386; discussion 387-388, 1996
211. Boufi M, Ghaffari P, Allaire E, Fessi H, Ronco P, Vayssairat M: Foot gangrene in patients with end-stage renal disease: a case control study. *Angiology* 57:355-361, 2006
212. Ballotta E, Da Giau G, Piccoli A: Infrapopliteal arterial revascularization for limb-threatening ischemia in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 20:80-87, 2007
213. Biancari F, Kantonen I, Alback A, Matzke S, Luther M, Lepantalo M: Limits of infrapopliteal bypass surgery for critical leg ischemia: when not to reconstruct. *World J Surg* 24:727-733, 2000
214. Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Kellicut DC, Langan EM, 3rd, Youkey JR: A comparison of percutaneous transluminal angioplasty versus amputation for critical limb ischemia in patients unsuitable for open surgery. *J Vasc Surg* 45:304-310; discussion 310-301, 2007
215. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. *Publications de l'ANAES*, 2002
216. Jacobson AM, Adler AG, Derby L, Anderson BJ, Wolfsdorf JI: Clinic attendance and glycemic control. Study of contrasting groups of patients with IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14:599-601
217. McNally PG, Burden AC, Swift PG, Walls J, Hearnshaw JR: The prevalence and risk factors associated with the onset of diabetic nephropathy in juvenile-onset (insulin-dependent) diabetics diagnosed under the age of 17 years in Leicestershire 1930-1985. *Q J Med* 1990; 76:831-844
218. Lipscombe J, Jassal SV, Bailey S, Bargman JM, Vas S, Oreopoulos DG: Chiropody may prevent amputations in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2003; 23:255-259

219. McMurray SD, Johnson G, Davis S, McDougall K: Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:566-575