



V. Rigalleau ^{1,2,*}, **C. Gonzalez** ^{1,2},
C. Combe ^{1,3}, **H. Gin** ^{1,2}
¹ Université de Bordeaux 2 – Victor Segalen,
 Bordeaux, France
² Nutrition-Diabétologie,
 Hôpital Haut-Lévêque, Pessac, France
³ Néphrologie, Hôpital Pellegrin,
 Bordeaux, France

Mots-clés

- Maladie rénale
- Néphropathie diabétique
- Diabète de type 2
- Microalbuminurie

Les maladies rénales du DT2 : comment assurer le diagnostic ?

Kidney diseases in patients with type 2 diabetes

Résumé

Les patients diabétiques ont une atteinte rénale si leur excrétion urinaire d'albumine est supérieure à 30 mg/24 h (ou > 30 mg/g créatinine) et/ou leur débit de filtration glomérulaire est estimé inférieur à 60 ml/min/1,73m². La micro-albuminurie pathologique est un marqueur d'agression rénale, elle doit être dépistée, confirmée, surveillée et contrôlée sous traitement. Ce dépistage n'est pas assez systématiquement réalisé, rapporter le résultat d'albuminurie à la créatininurie rend l'examen moins fastidieux en dispensant du recueil des urines des 24 heures. La micro-albuminurie entretient des relations avec la résistance à l'insuline, on peut produire une néphropathie diabétique expérimentale si on prive les podocytes rénaux de récepteurs à l'insuline, même sans hyperglycémie. Le débit de filtration glomérulaire est un marqueur de fonction rénale, qu'on estime à partir de la créatininémie, en utilisant la meilleure équation possible (MDRD simplifiée, ou à défaut CKD-EPI, ou à défaut Cockcroft). La néphropathie diabétique typique est glomérulaire, micro-angiopathique, chronique. Mais un patient diabétique de type 2 peut présenter plusieurs types d'atteintes rénales : sans micro-albuminurie, sans rétinopathie, plus ou moins évolutives. La démarche étiologique dépend du contexte clinique, et de l'évolutivité de l'atteinte rénale. En général quelques examens complémentaires simples et non invasifs sont suffisants : fond d'œil, échographie des voies urinaires, doppler artériel rénal, ECBU et éventuellement une évaluation de l'auto-immunité. Parfois les atypies et l'évolutivité obligent à envisager une biopsie rénale.

Correspondance :

Vincent Rigalleau
 Nutrition-Diabétologie, Hôpital Haut-Lévêque,
 Avenue de Magellan, 33600 Pessac, France.
 vincent.rigalleau@wanadoo.fr

Key-words

- Chronic kidney disease
- Diabetic nephropathy
- Type 2 diabetes
- Microalbuminuria

Un grand nombre de sujets diabétiques de type 2 présentent une atteinte rénale : 1/3 si on base le diagnostic sur la présence d'une micro-albuminurie pathologique, et davantage si on tient compte de la fonction rénale estimée. Même si la néphropathie diabétique « typique » est l'hypothèse principale, la présence d'une atteinte rénale recouvre en fait chez ces patients des situations diverses quant à leurs causes et leurs évolutions, qui requièrent une approche systématique : affirmer l'atteinte rénale, et en rechercher la cause [1].

Affirmer l'atteinte rénale

Une excrétion urinaire d'albumine dépassant 30 mg/24 h ou 30 mg/g créatinine et/ou un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60 ml/min/1,73m² affirment l'existence d'une atteinte rénale [2]. Cette définition est simple et permet un dépistage annuel, avec quand même deux difficultés.

Dosage de micro-albuminurie

Le dosage de micro-albuminurie n'est effectué chaque année que chez 25 % des patients en France, cette proportion augmente un peu au fil des années. Il est vrai que le recueil des urines des 24 heures est une procédure fastidieuse.

Summary

The patients with diabetes do have a Chronic Kidney Disease if their Albumin Excretion Rate is higher than 30 mg/24 h (or > 30 mg/g creatinine) and/or their Glomerular Filtration Rate is estimated lower than 60 ml/min/1,73 m². An abnormal Albumin Excretion is the mark of a kidney damage, it must be screened, confirmed, follow-up and controlled by the treatment. The screening is not enough systematically performed, relating the AER to the creatinine excretion rate makes it less cumbersome for the patients as it does not require a 24 h urine collection. Micro-albuminuria relates to insulin resistance, an experimental diabetic nephropathy was recently found in animals invalidated for the insulin receptor in the podocytes, even without hyperglycaemia. The Glomerular Filtration Rate marks renal function, it is estimated from serum creatinine, with the best formula as possible : the abbreviated MDRD, or the CKD-EPI, or the Cockcroft & Gault. The typical diabetic nephropathy is a glomerular, micro-angiopathic, chronic disease. But various kidney diseases can occur in the patients with T2D : without micro-albuminuria, without retinopathy, more or less progressive. The search for the etiology in each patient depends on the clinical context and how the disease progresses. A few simple exams are usually sufficient : ophthalmoscopy, ultrasounds, urine culture, sometimes autoantibodies. In a few cases, atypies and progression lead to perform a renal biopsy.

Rapporter le résultat à la créatininurie est plus simple (recueil des urines du matin) : la micro-albuminurie est pathologique à partir de 30 mg/g de créatininurie (ou 3 mg/mmol). Lorsqu'une micro-albuminurie pathologique a été dépistée, il faut la confirmer : outre les facteurs confondants classiques (exercice physique, états infectieux, règles, hyperglycémie marquée), des micro-albuminuries spontanément évanescents, classiques au cours du diabète de type 1, ont aussi parfois été rapportées chez les diabétiques de type 2.

Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire

Les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire à partir de la créatininémie sont diverses, discordantes, et peu précises au-dessus de 60 ml/min/1,73 m². Ces défauts sont flagrants pour la formule de Cockcroft et Gault, qui estime la fonction rénale proportionnelle au poids, mais elle est simple. Plus précise, l'équation issue de l'étude MDRD a le défaut de sous-estimer franchement les fonctions rénales normales ou hautes : dans notre expérience 1/3 des MDRD situées entre 45 et 60 correspondent à des filtrations glomérulaires mesurées au-dessus de 60 avec une méthode isotopique de référence [3]. La formule MDRD simplifiée est recommandée par la Société de Néphrologie [4], dans l'idéal avec un dosage de créatininémie en

référence à la spectrométrie de masse par dilution isotopique (IDMS) :

Formule MDRD simplifiée :

$$DFG = 175 \times (\text{créatininémie en mg/dl})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme})$$

Cette sous-estimation est en partie corrigée avec la nouvelle formule «CKD-EPI» [5] dont l'utilisation n'est pas encore validée en routine. Un dosage de cystatine C supérieur à 1,10 mg/l est aussi un moyen plus discriminant pour porter le diagnostic d'insuffisance rénale modérée [6] dans notre expérience.

Rechercher la cause de l'atteinte rénale (fig. 1)

Le diabète ne protège d'aucune forme de néphropathie. L'analyse étiologique nécessite de connaître la présentation typique de la néphropathie diabétique, ses atypies courantes chez le DT2, et d'envisager les autres causes.

Le tableau de néphropathie diabétique typique

La plus fréquente et la plus évolutive des maladies rénales chroniques qui peuvent atteindre un patient DT2 est la néphropathie diabétique, caractéristique par :

- l'atteinte glomérulaire : micro puis macro-albuminurie, HTA, l'hématurie est rare ;

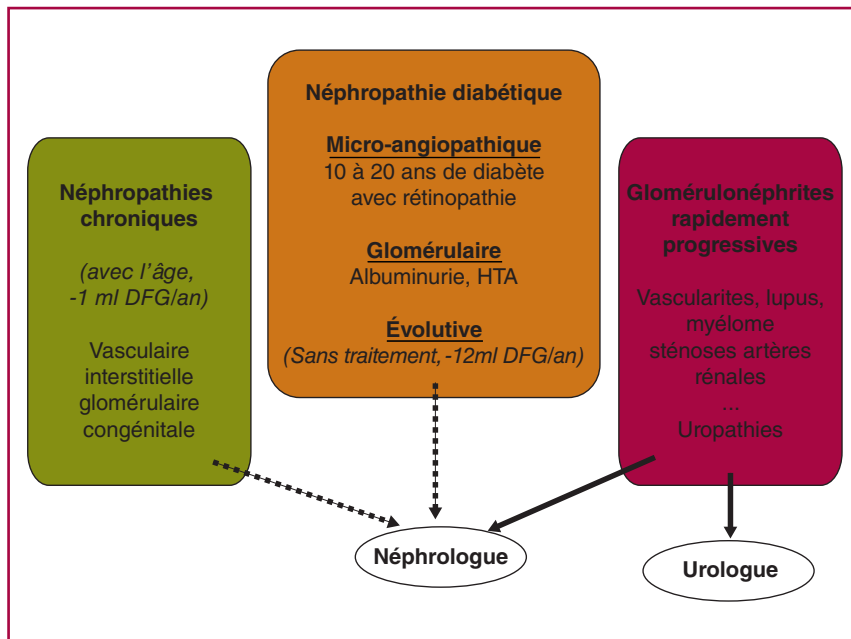


Figure 1: Les atteintes rénales chez les patients DT2 : hypothèses diagnostiques.

- l'origine micro-angiopathique, et donc l'association à une rétinopathie diabétique ;
- l'évolutivité avec : 1) l'apparition après 10 à 20 années de diabète ; 2) l'élévation progressive de l'albuminurie, marqueur d'agression rénale ; les variations individuelles sont importantes, mais à titre d'exemple chaque année les patients diabétiques de type 2 micro-albuminuriques du groupe conventionnel de l'étude Sténo 2 voient leur excrétion urinaire d'albumine s'élever de +10 mg/24 h, et 2,8 % des patients de l'UKPDS passent de micro- à macro-albuminurie ; et 3) la réduction progressive de la filtration glomérulaire, marqueur de la fonction rénale : -12 ml/min/an dans les formes historiques dans les années 1970, et -3 ou 4 ml/min/an actuellement.

Les aspects dégradés ou atypiques chez les diabétiques de type 2

Un nombre important de patients présentent une altération de la fonction rénale (DFG < 60) sans micro-albuminurie pathologique : 20 % dans les études ayant comporté des mesures isotopiques de filtration glomérulaire,

et davantage dans des résultats de dépistage sur de grands effectifs. La nature exacte des lésions rénales de ces patients, probablement non glomérulaires, n'a pas fait l'objet d'études systématiques, mais ces formes paraissent moins évolutives [7].

À l'inverse, une micro-albuminurie pathologique n'implique pas toujours l'existence d'une atteinte glomérulaire chez les patients DT2. Leurs biopsies rénales peuvent alors être normales (1/3), ou montrer des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires prédominantes (1/3), plutôt qu'une atteinte glomérulaire typique (1/3). La signification de la micro-albuminurie du DT2, ses liens avec la résistance à l'insuline, sont l'objet de recherches fertiles, comme mentionné dans l'*encadré* [8]

La rétinopathie est absente dans 30 % des cas, au contraire du DT1 où elle est toujours présente. Le fond d'oeil garde cependant une grande valeur : les patients porteurs de rétinopathies proliférantes ont des atteintes glomérulaires typiques, et la présence d'une rétinopathie est associée à l'évolutivité de la néphropathie [9]. Comme l'ancienneté exacte d'un DT2 est souvent incertaine,

cet argument ophtalmologique a une valeur particulière au début de la prise en charge, avant que l'évolution de l'albuminurie et de la créatininémie ne permettent d'évaluer directement l'évolutivité de l'atteinte rénale.

Les autres causes d'atteinte rénale

L'évaluation initiale fera évoquer les pathologies dont le diagnostic ne doit pas tarder :

- infection urinaire, qui doit être éliminée par un ECBU ;
- obstacles sur les voies urinaires, repérables par l'échographie, et qu'un urologue pourra lever. Une hématurie fera aussi évoquer une lésion sur le tractus urinaire. Mais souvent l'échographie sera normale ou montrera les reins de grande taille (> 11 cm) d'une glomérulonéphrite diabétique évolutive [10]. Il faut évaluer à l'échographie la vidange de la vessie, qui peut être insuffisante en cas de neuropathie, avec un retentissement sur le haut appareil urinaire et donc la fonction rénale ;
- pathologie artérielle rénale, notamment si les médicaments du système rénine-angiotensine entraînent une forte élévation de la créatininémie (> 20-30 %) ou une résolution rapide de l'HTA. Mais l'examen doppler artériel rénal sera souvent normal, avec des résistances artérielles intra-rénales élevées (index R/I \geq 0,80) dans les néphropathies diabétiques les plus évolutives [11] ;
- néphropathies rapidement progressives, avec ou sans signes systémiques cliniques (maladie auto-immune, notamment vascularite avec manifestations générales, cutanées, articulaires, neurologiques) ou immunologiques (présence d'auto-anticorps : antinucléaires, anti-cytoplasme des polynucléaires, anti-membrane basale glomérulaire, d'une gammopathie monoclonale), et dont l'évolutivité (protéinurie rapidement massive, élévation de la créatininémie de semaine en semaine) fait prendre rapidement l'avis du néphrologue pour une éventuelle ponction-biopsie rénale. Avant ce geste invasif, on élimine les iatrogénies, réversibles ou évitables, causes de l'aggravation d'une

insuffisance rénale préalable : prise d'AINS, de médicaments du système rénine-angiotensine et de diurétiques, de certains antibiotiques, rhabdomyolyse sous médicaments hypolipémiants, opacifications iodées chez des patients hyperglycémiques ou porteurs de gammapathie monoclonale.

Prise en charge des patients DT2 avec atteinte rénale

La prise en charge des patients DT2 avec atteinte rénale ne s'arrête bien sûr pas au diagnostic. Les conséquences de l'atteinte rénale (hydro-électrolytiques,

métabolisme minéral, hématologiques), et le risque cardio-vasculaire majeur, doivent être évalués. Surtout la stratégie thérapeutique multifactorielle (contrôle de la glycémie, de la pression artérielle et de la micro-albuminurie, du bilan lipidique) doit être mise en œuvre. Son efficacité sur l'évolution des complications

Encadré. Actualité scientifique : micro-albuminurie, podocytes, et insulino-résistance [8]

- La micro-albuminurie est un tournant crucial dans l'histoire naturelle de la néphropathie diabétique. Ce « stade 3 », souvent réversible, est en effet la 1^{re} étape accessible au clinicien. En dehors de quelques observations privilégiées, ou de recherches cliniques, les étapes antérieures fonctionnelles (hyperfiltration glomérulaire du stade 1) puis histologiques (lésions glomérulaires débutantes du stade 2), sont ignorées dans le suivi des patients en clinique courante.
- La micro-albuminurie marque l'atteinte de la barrière de filtration glomérulaire traversée par l'albumine pour atteindre l'espace urinaire : cellules endothéliales, membrane basale glomérulaire, diaphragme de fente et podocytes. L'implication des cellules endothéliales a toujours suscité un grand intérêt, à cause de la forte association entre micro-albuminurie et risque cardiovasculaire : on considère le patient micro-albuminurique comme porteur de lésions endothéliales étendues bien au-delà du glomérule, ou au moins d'une dysfonction endothéliale. Mais l'implication des podocytes est l'objet des travaux récents les plus prometteurs.
- Le détachement des podocytes de la membrane, et leur apoptose, sous l'influence entre autres de l'activation du système rénine-angiotensine, des produits de glycation avancée et du stress oxydatif, médient la toxicité rénale de l'hyperglycémie chronique. Mais ces mécanismes ne rendent pas compte de toutes les situations cliniques. La micro-albuminurie peut en effet apparaître *avant* l'hyperglycémie, dans des situations d'insulino-résistance reflétées par un syndrome métabolique, dont elle peut être un des critères diagnostiques, comme dans la définition OMS. Le fait que l'hyperglycémie chronique ne soit pas indispensable est aussi attesté par la néphropathie des patients atteints de glycogénose hépatique, très similaire à la néphropathie diabétique, et qui concerne des patients insulino-résistants et *hypoglycémiques* chroniques. Même chez les diabétiques de type 1, l'existence d'un syndrome métabolique, ou seulement d'un antécédent familial de syndrome métabolique, est associé à un risque accru de micro-albuminurie, confirmant le rôle de l'insulino-résistance.

- Les travaux du groupe de Mathieson et Welsh sur la physiologie des podocytes apportent des explications à cette relation entre micro-albuminurie et insulino-résistance, en démontrant que le podocyte est une cellule sensible à l'insuline :

il porte des transporteurs de glucose GLUT1 et GLUT4, transloqués sous dépendance de la néphrine, protéine podocytaire dont la mutation entraîne le syndrome néphrotique congénital,

les acides gras, facteur bien connu d'insulino-résistance musculaire au cours de l'obésité et du diabète de type 2, induisent une insulino-résistance podocytaire, conditionnée par l'accumulation de céramides issus de leur métabolisme. L'accumulation d'un céramide est aussi responsable de la dysfonction podocytaire et de la protéinurie au cours de la maladie de Fabry,

surtout ce groupe a récemment développé un modèle de souris transgénique invalidée pour le récepteur à l'insuline uniquement au niveau des podocytes : ces animaux *normoglycémiques* développent une néphropathie similaire à la néphropathie diabétique.

- Sur un plan physiologique, la mise en jeu de la voie de signalisation insulinique contribue au remodelage du cytosquelette du podocyte, important pour sa survie en présence de l'hyperfiltration glomérulaire postprandiale. La découverte de l'insulino-résistance podocytaire peut aussi avoir des implications thérapeutiques. La néphroprotection induite par les glitazones dans certains essais a déjà été confirmée, par leur effet insulino-sensibilisateur direct au niveau des podocytes.

microvasculaires, et sur l'espérance de vie, a été démontrée notamment par l'étude Sténo 2 [12]. Sa cible est la micro-albuminurie : 1/3 des patients DT2 micro-albuminuriques normalisent leur excrétion urinaire d'albumine, et leur débit de filtration glomérulaire décline deux à trois fois moins vite par rapport au 1/3 des patients qui évoluent vers la macro-albuminurie [13]. Obtenir ce type de résultat nécessite une prise en charge multidisciplinaire, associant le médecin généraliste, le diabétologue et le néphrologue.

Points essentiels

- L'atteinte rénale est définie par une excrétion urinaire d'albumine > 30 mg/24 h (ou > 30 mg/g créatinine) et/ou un débit de filtration glomérulaire estimé \leq 60 ml/min/1,73 m².
- La micro-albuminurie pathologique est un marqueur d'agression rénale, elle doit être dépistée, confirmée, surveillée et contrôlée sous traitement.
- Le débit de filtration glomérulaire est un marqueur de fonction rénale. Il faut l'estimer à partir de la créatininémie, en utilisant la meilleure équation possible (formule MDRD simplifiée, ou à défaut CKD-EPI, ou à défaut Cockcroft), et l'évaluer régulièrement.
- La néphropathie diabétique typique est glomérulaire, micro-angiopathique, chronique. Mais un patient diabétique de type 2 peut présenter plusieurs types d'atteintes rénales sans micro-albuminurie, sans rétinopathie, plus ou moins évolutives.
- La démarche étiologique dépend du contexte clinique, et de l'évolutivité de l'atteinte rénale. Le plus souvent des examens complémentaires simples et non invasifs sont suffisants : fond d'œil, échographie des voies urinaires, doppler artériel rénal, ECBU et éventuellement une évaluation de l'auto-immunité. Parfois les atypies et l'évolutivité obligent à envisager une biopsie rénale.

Conflits d'intérêts

Aucun avec le contenu de cet article.

Références

[1] Combe C, Rigalleau V. Diabetes Mellitus. In: Oxford Desk Reference, Nephrology, J Barratt editor, 2009;p144-8.

[2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. Diabetes Care 2006;29:S4-42.

[3] Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Chauveau P, et al. The Mayo Clinic Quadratic equation improves the prediction of the Glomerular Filtration Rate in diabetic subjects. Nephrol Dial Transplant 2007;22:813-8.

[4] Groupe de travail de la Société de Néphrologie. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Nephrol Therap 2009;5:302-5.

[5] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604-12.

[6] Rigalleau V, Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. Diabetes Metab 2008;34:482-9.

[7] Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Beauvieux MC, Barthe N, Chauveau P, et al. Normoalbuminuric renal insufficient diabetic patients: a lower risk group. Diabetes Care 2007;30:2034-9.

[8] Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, Jeansson M, Maezawa Y, Lennon R, et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. Cell Metabolism 2010;12:329-40.

[9] Trevisan R, Vedovato M, Mazzon C, Coracina A, Iori E, Tiengo A, et al. Concomitance of diabetic retinopathy and proteinuria accelerates the rate of decline of kidney function in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2002;25:2026-31.

[10] Rigalleau V, Garcia M, Lasseur C, Laurent F, Montaudon M, Raffaitin C, et al. Large kidneys predict poor renal outcome in subjects with diabetes and chronic kidney disease. BMC Nephrol 2010;3:11-3.

[11] Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Piarulli F, et al. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with micro-albuminuria. Diabetes 2006;55:234-8.

[12] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. New Engl J Med 2008;358:580-91.

[13] Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatments preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and micro-albuminuria. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2784-8.