

NEPHROPATHIE DIABETIQUE

MICROALBUMINURIE

Viberti a désigné en 1983 par microalbuminurie, une excrétion urinaire pathologique d'albumine à des concentrations indécélables par les méthodes classiques de mise en évidence des protéinuries (bandelettes réactives, méthodes colorimétriques)

Chez les diabétiques insulino dépendants (DID), la microalbuminurie est un marqueur prédictif du risque de survenue d'une insuffisance rénale qui est une des complications graves de ce diabète.

Chez les diabétiques non insulino dépendants (DNID), le risque de mortalité par complications vasculaires est majeur : morts subites, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux. La microalbuminurie est un marqueur intermédiaire de ce risque.

1. Epidémiologie

La néphropathie diabétique est actuellement la première cause d'insuffisance rénale dans nos pays occidentaux ; 25% à 30% des patients en insuffisance rénale terminale sont des diabétiques.

En France, le diabète représente environ 15% des causes de mise en dialyse avec de fortes disparités régionales (les taux sont plus élevés dans le Nord et atteignent 35%-40% en Alsace).

La néphropathie diabétique représente la complication à long terme la plus grave du diabète et son incidence augmente. Cette augmentation est attribuée au vieillissement de la population, à des facteurs socioculturels (obésité et fast-food) et à la diminution de la mortalité cardio-vasculaire permettant à la néphropathie diabétique de s'exprimer cliniquement.

2. Histopathologie

A la phase précoce du diabète, on observe une hypertrophie des glomérules et des tubules proximaux, responsable de l'augmentation de la filtration glomérulaire (phase hyperfiltrative). Le stade microalbuminurique est marqué par une hypertrophie du mésangium (augmentation de la matrice extra cellulaire et du nombre de cellules mésangiales) ainsi qu'un épaississement progressif des membranes basales avec dépôt de matériel protéique hyalin, réalisant l'aspect de *glomérulosclérose diabétique*. Ces lésions sont plus ou moins diffuses avec parfois un aspect nodulaire bien particulier (nodules de Kimmelstiel-Wilson). La réduction progressive de la densité capillaire et de la surface de filtration entraîne la diminution du débit de filtration glomérulaire.

Parallèlement se développent des *lésions tubulo-intestitielles* (atrophie tubulaire et fibrose intestitielle) mais surtout *vasculaires* (hyalinose artériolaire, endartérite fibreuse) qui contribuent au déficit fonctionnel rénal. Une atteinte athéromateuse des artères rénales de plus gros calibre est également fréquente, en particulier dans le DNID

3. Physiopathologie

Le degré de contrôle glycémique détermine l'apparition de la néphropathie diabétique.

Les mécanismes de toxicité du glucose commencent à être connus.

- ❖ Un grand nombre de protéines circulantes ou structurales sont modifiées : le glucose interagit avec les acides aminés des protéines pour donner des produits de glycation, le plus connu étant l'hémoglobine glycosylée utilisée pour surveiller le contrôle glycémique. Les produits de glycation simples sont réversibles lorsque la glycémie est contrôlée, mais en présence d'une hyperglycémie constante, des réactions spontanées non enzymatiques entre le glucose, les lipides et les protéines surviennent et aboutissent à des produits terminaux de glycation avancée (en anglais AGE pour Advanced Glycation End-products). Ces AGE sont pratiquement irréversibles et répondent peu à l'amélioration glycémique. Ils s'accumulent dans le rein diabétique. Ces produits réagissent avec des récepteurs présents à la surface des macrophages et des cellules endothéliales. Le récepteur des AGE, appelé RAGE, a été

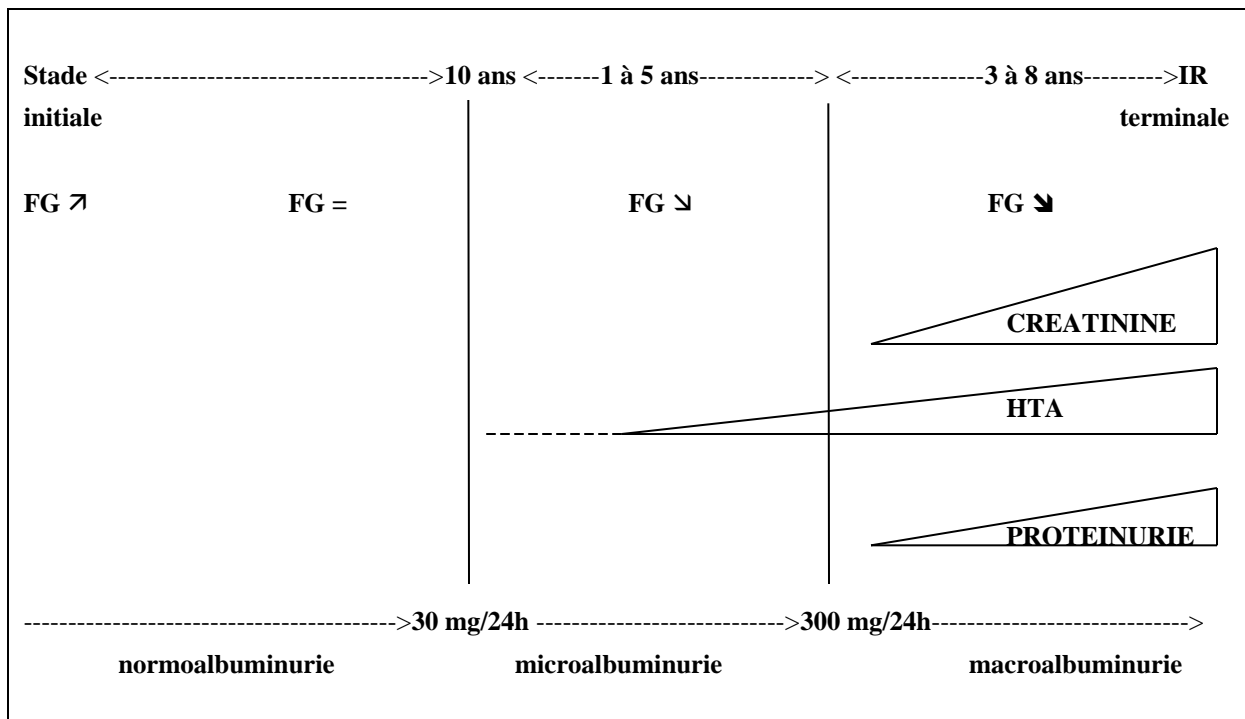
identifié et son gène cloné. Il fait partie de la superfamille des immunoglobulines. Les macrophages libèrent alors des cytokines qui favorisent la fibrose et le remodelage du parenchyme rénal.

- ❖ L'hyperglycémie entraîne précocement une vasodilatation rénale favorisant l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. L'élévation de la pression capillaire glomérulaire interagit avec les effets de la glycation et induit des modifications glomérulaires notamment la prolifération mésangiale avec l'accumulation de la matrice extracellulaire et l'épaississement de la membrane basale.
- ❖ L'HTA constitue à côté du désordre glycémique un facteur essentiel de progression des lésions de glomérulosclérose et de l'insuffisance rénale.
- ❖ Des facteurs génétiques jouent certainement un rôle dans la susceptibilité à la néphropathie diabétique : certains groupes ethniques (dans la zone francophone : île de la réunion, île Maurice, Polynésie et Nouvelle Calédonie) sont prédisposés au diabète et à la néphropathie diabétique et il existe une agrégation familiale de néphropathie diabétique.

4. Evolution naturelle

Elle se fait sur une durée de 25 à 30 ans qui peut se découper en 3 périodes et se termine par une insuffisance rénale.

Elle suit le schéma suivant :



FG : Filtration Glomérulaire

5. Dépistage des complications rénales

Recommandations et Références médicales – ANAES pour le suivi du patient diabétique

❖ Prévention :

Elle se fait par un bon contrôle glycémique et tensionnel.

❖ Dépistage :

- ◆ **Une fois par an** il convient de pratiquer la **recherche de protéines à la bandelette** urinaire associée à celles de l'hématurie et des nitrites (infection urinaire). Ces derniers paramètres demanderont, en cas de positivité, des explorations spécifiques. De plus ils peuvent fausser l'interprétation de l'albuminurie.
- ◆ **Si ce dépistage à la bandelette est négatif**, un dosage annuel de la **microalbumine** est préconisé. Cette mesure peut se faire :
 - sur un échantillon prélevé au hasard en exprimant le rapport de concentration albumine /créatinine,
 - sur les urines de la nuit ou des 24 heures.

La variabilité intra-individuelle qui peut atteindre 40% à 60% constitue une difficulté supplémentaire pour l'interprétation. Un résultat sera considéré comme pathologique s'il est confirmé à deux reprises (dépistage + 2 confirmations).

	Urine de 24 heures	Urine de miction	Albumine/créatinine
NORMO albuminurie	< 30 mg/24h	< 20 mg/l	< 2.5 mg/mmol
MICRO albuminurie	30 - 300 mg/24h	20 à 200 mg/l	
MACRO albuminurie	> 300 mg/24h	> 200 mg/l	

Les facteurs qui interfèrent sur le screening de l'albuminurie sont résumés dans le tableau suivant :

Augmentations	Diminutions
Hématurie Effort physique Fièvre Infection urinaire Contamination vaginale	Inhibiteur de l'enzyme de conversion Traitement par des anti inflammatoires non stéroïdiens Malnutrition

- ◆ Une fois par an la mesure de la créatininémie et le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockroft est à pratiquer :

<p>Formule de Cockroft</p> $C \text{ (ml/min)} = \frac{140 - \text{âge (année)} \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{Créatinine } (\mu\text{mol/l})}$ <p>K = 1.25 pour l'homme et 1.0 pour la femme</p>
--

- ◆ Des explorations complémentaires, en commençant par la mesure de la clairance de la créatinine endogène, sont à envisager dans les cas suivants :
 - Présence d'une microalbuminurie
 - Présence d'une hématurie
 - Présence d'une infection urinaire
 - Créatininémie > 105 $\mu\text{mol/l}$ chez la femme
> 135 $\mu\text{mol/l}$ chez l'homme
 - Clairance calculée par la formule de Cockcroft < 60 ml/min

6. Valeur pronostique de la microalbumine

Elle est différente selon le type de diabète :

- **Dans le diabète de type 1 (DID)** une microalbuminurie témoigne d'une néphropathie débutante.
- Chez un **diabétique de type 2 (DNID)**, la présence d'une microalbuminurie est un marqueur de gravité vis à vis du risque cardio-vasculaire, plus qu'un marqueur du risque néphrologique. En effet, la microalbuminurie est fortement associée à l'obésité, à l'hypertension, aux dyslipidémies des DNID, à savoir HDL Cholestérol bas et triglycérides élevés, et au tabagisme.

7. Conduite thérapeutique

Si la néphropathie ne peut être guérie, il y a de nombreuses preuves qui montrent que l'évolution clinique de cette complication peut être notablement modifiée par un contrôle métabolique, des modifications des habitudes, une normalisation de la pression artérielle et certaines thérapies.

Contrôle métabolique :

Le contrôle glycémique diminue l'incidence de la microalbuminurie et réduit la progression de l'atteinte rénale.

Régimes :

- Un régime hypoprotidique retarde la progression de l'insuffisance rénale. Il est indiqué aux patients ayant déjà une macro albuminurie.
- Un régime hyposodé est prescrit pour les patients hypertendus avec œdèmes.
- Régime adapté et traitement par les statines des dyslipidémies qui sont fréquemment associées.

Modification des habitudes de vie pour réduire le risque cardio-vasculaire

- Réduction du tabagisme
- Pratique de l'exercice physique

Traitement de l'hypertension

Il est démontré que le traitement efficace et prolongé de l'hypertension artérielle ralentit significativement la progression de la néphropathie diabétique, pour toutes les différentes classes d'antihypertenseur. Parmi ceux-ci, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et probablement les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont particulièrement efficaces et capables de faire baisser la protéinurie, y compris chez les patients normotendus.

Les objectifs manométriques (recommandations du JNC VI) sont exigeantes :

- pression artérielle systolique (PAS) < 130 mm Hg
- pression artérielle diastolique (PAD) < 85 mm Hg,
- et même PAS < 125 mm Hg – PAD < 75 mm Hg en cas d'HTA avec insuffisance rénale et protéinurie > 1g/24H.