



Les tables des matières sont publiées dans [ScienceDirect](#)

## Canadian Journal of Diabetes

Page d'accueil de la revue :  
[www.canadianjournalofdiabetes.com](http://www.canadianjournalofdiabetes.com)

# DIABETES CANADA



Lignes directrices de pratique clinique 2018

## La néphropathie chronique en présence de diabète

Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada

Philip McFarlane, M.D., Ph.D., FRCPC, David Cherney, M.D., Ph.D., FRCPC,  
Richard E. Gilbert, MBBS, Ph.D., FACP, FRACP, FRCPC, Peter Senior, MBBS, Ph.D., FRCP



### MESSAGES CLÉS

- Le diagnostic de néphropathie chronique chez les personnes diabétiques exige le dépistage de la protéinurie et le dosage de la créatinine sérique pour le calcul du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe).
- Chez toute personne atteinte de néphropathie chronique, on doit considérer que le risque d'événements cardiovasculaires est élevé et administrer un traitement visant à réduire ce risque.
- En présence de diabète, on peut ralentir le développement et l'évolution de l'atteinte rénale par le contrôle rigoureux de la glycémie et l'optimisation de la tension artérielle. L'administration d'un médicament qui interfère sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peut également ralentir l'évolution de la néphropathie chronique en présence de diabète.

### MESSAGES CLÉS POUR LES PERSONNES DIABÉTIQUES

- Il est important de détecter le plus tôt possible les signes et les symptômes de la néphropathie chronique en présence de diabète afin de réduire le risque d'évolution vers la néphropathie à un stade avancé et la nécessité de recourir à la dialyse ou à la transplantation.
- Vous devriez subir des analyses de sang et d'urine chaque année pour la détection des signes précoces de la néphropathie chronique en présence de diabète.
- Si les analyses révèlent des signes de néphropathie chronique, votre professionnel de la santé peut recommander des modifications de votre mode de vie ou de vos médicaments pour aider à retarder l'aggravation des lésions aux reins.

### CONSEILS PRATIQUES

**Prendre en charge du potassium et de la créatinine pendant un traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) ou un inhibiteur direct de la rénine**

- Vérifier les taux sériques de potassium et de créatinine au départ, et moins d'une à deux semaines après l'instauration du traitement ou l'ajustement de la dose ET pendant les épisodes de maladie aiguë.
- En cas d'élévation du potassium et d'une hausse de plus de 30 % de la créatinine par rapport aux valeurs initiales, le traitement doit être réévalué et les taux sériques de créatinine et de potassium doivent être vérifiés à nouveau.
- Hyperkaliémie stable légère ou modérée :
  - Conseiller un régime alimentaire faible en potassium.
  - En cas d'hyperkaliémie persistante, un traitement avec un diurétique autre qu'un diurétique d'épargne du potassium ou du bicarbonate de sodium oral (chez les patients souffrant d'acidose métabolique) doit être envisagé.
  - Envisager de réduire ou de suspendre temporairement l'inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (c.-à-d. inhibiteur de l'ECA, ARA ou inhibiteur direct de la rénine).
- Hyperkaliémie grave :
  - En plus des stratégies thérapeutiques d'urgence, le traitement qui inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) doit être suspendu ou interrompu.

### Introduction

Les maladies rénales sont fréquentes chez les personnes diabétiques. En effet, jusqu'à 50 % de celles-ci présenteront des signes de néphropathie au cours de leur vie<sup>1-3</sup>. Au Canada, le diabète est la première cause de néphropathie<sup>4</sup>, une complication dévastatrice puisqu'elle est associée à une réduction importante de la durée et de la qualité de vie<sup>5,6</sup>. Diverses formes de néphropathie chronique peuvent être observées en présence de diabète, notamment une néphropathie diabétique, une néphropathie ischémique liée à une maladie vasculaire, une néphrosclérose hypertensive, ainsi que d'autres formes non reliées au diabète<sup>7,8</sup> (figure 1). Ce chapitre traite des façons de dépister et de diagnostiquer la néphropathie chronique chez les diabétiques, des façons d'en ralentir l'évolution et des répercussions de la néphropathie chronique sur les autres aspects de la prise en charge du diabète.

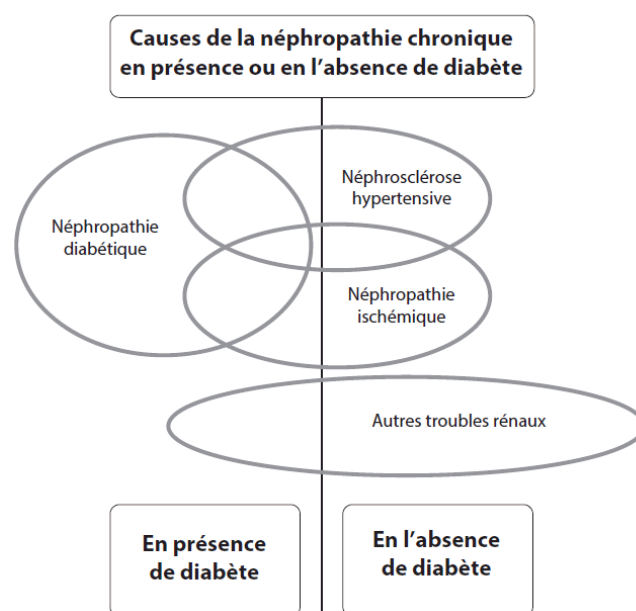


Figure 1. Causes de la néphropathie chronique en présence ou en l'absence de diabète.

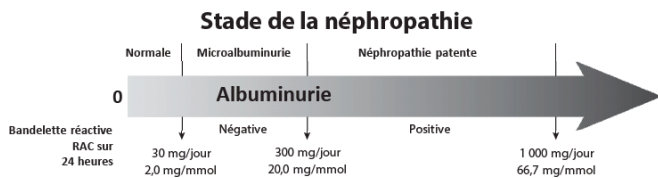


Figure 2. Albuminurie selon diverses méthodes d'analyse et stade de la néphropathie chronique en présence de diabète.

RAC, rapport albuminurie/créatininurie.

## Néphropathie diabétique

Selon la définition classique, la néphropathie diabétique est une augmentation lente et graduelle de l'albuminurie, suivie à un stade ultérieur de la maladie par une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) en deçà de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, qui peut mener ultimement à une insuffisance rénale terminale (IRT)<sup>1,9,10</sup> (figure 2). Les principaux facteurs de risque comprennent un diabète de longue date, une maîtrise non optimale de la glycémie, de la tension artérielle et du taux plasmatique de lipides, l'obésité<sup>11</sup> et le tabagisme<sup>12</sup>. Plusieurs de ceux-ci sont modifiables.

Le premier stade de la néphropathie diabétique est l'hyperfiltration caractérisée par un DFGe nettement plus élevé que la normale. Cependant, l'hyperfiltration n'a pas d'utilité clinique, car elle est difficile à déterminer à partir des analyses courantes et n'est pas toujours présente aux premiers stades de la néphropathie diabétique. Une albuminurie persistante constitue le signe clinique le plus précoce de la néphropathie diabétique. Au départ, de petites quantités d'albumine sont excrétées, mais ne peuvent être décelées dans l'urine au moyen d'une bandelette réactive. Ce stade est celui de la « microalbuminurie ». Avec le temps, cette albuminurie peut s'aggraver jusqu'à ce que les concentrations soient suffisamment élevées pour être décelées à l'aide d'une bandelette réactive, ce qui confirme le stade de la « néphropathie manifeste » (tableau 1). Le rythme de progression d'un stade à l'autre (normoalbuminurie, microalbuminurie, néphropathie manifeste) est habituellement long et s'étend sur au moins cinq ans pour chacun des stades<sup>13,14</sup>. Au cours des premiers stades de la néphropathie diabétique, le degré de détérioration de la fonction rénale est relativement faible (diminution du DFGe de 1 à 2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> par année) et n'est pas largement plus élevé que ce que l'on observe dans la population générale (0,5 à 1,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> par année)<sup>15</sup>. Cependant, au cours de la phase tardive de la néphropathie manifeste, la fonction rénale décline rapidement (5 à 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> par année). Un dysfonctionnement rénal important n'est donc habituellement observé qu'à un stade avancé de la néphropathie diabétique<sup>16</sup>.

Il faut savoir que le rythme de progression peut varier d'une personne à l'autre et que les marqueurs cliniques de la maladie (DFGe, albuminurie) n'offrent pas une bonne corrélation avec la gravité de la maladie révélée à la biopsie<sup>17</sup>. Aussi, le contrôle rigoureux de la glycémie, l'optimisation de la tension artérielle (TA) et l'utilisation de médicaments néproprotecteurs peuvent ralentir ou arrêter l'évolution de la néphropathie diabétique.

Tableau 1  
Stades de la néphropathie diabétique en fonction de l'albuminurie

Stades de la néphropathie diabétique en fonction de l'albuminurie			
Stade de la néphropathie	Bandelette réactive pour le dépistage des protéines urinaires	RAC urinaire (mg/mmol)	Taux d'albumine dans les urines de 24 heures
Normal	Négatif	< 2	< 30 mg/jour
Microalbuminurie	Négatif	2-20	30-300 mg/jour
Néphropathie patente	Positif	> 20	> 300 mg/jour
		> 67	> 1 000 mg/jour

Les valeurs correspondent au taux d'albumine dans l'urine et non au taux de protéines urinaires totales, qui est plus élevé que le taux d'albumine urinaire. Le RAC peut être élevé en présence d'affections autres que la néphropathie diabétique (voir le texte et le tableau 4).

RAC = rapport albumine/créatinine.

## Autres néphropathies chez les personnes diabétiques

La néphropathie diabétique est une cause importante de la néphropathie chronique en présence de diabète. Cependant, d'autres maladies peuvent être la cause de la néphropathie chronique chez les diabétiques, notamment la néphrosclérose hypertensive ou la néphropathie ischémique résultant des changements athérosclérotiques dans les artères rénales petites et grosses. Il peut y avoir aussi un important chevauchement (figure 1). La néphropathie ischémique se caractérise par un DFGe réduit et, habituellement, l'albuminurie est minimale ou n'augmente pas. Selon des analyses sériées de biopsies rénales chez des diabétiques de type 2, les atteintes glomérulaires non diabétiques, telle la néphropathie ischémique, sont aussi courantes que la néphropathie chronique en présence de diabète<sup>7</sup>. Des études cliniques semblent indiquer qu'entre 25 et 50 % des personnes diabétiques dont le dysfonctionnement rénal est important ne présentent aucune albuminurie<sup>18-20</sup>. Selon ces études, il semble que le dépistage de l'albuminurie soit insuffisant pour identifier la présence d'une maladie rénale chez toutes les personnes diabétiques. Outre la mesure de l'albuminurie, il faut évaluer la fonction rénale et réaliser des analyses d'urines pour déceler une atteinte rénale autre que la néphropathie diabétique.

Dans la plupart des cas, le risque d'IRT chez les personnes diabétiques ne semble pas varier selon qu'il s'agit d'un diagnostic de néphropathie diabétique ou d'autres formes d'atteinte rénale, et la prise en charge est la même dans les deux cas<sup>21</sup>. Le tableau 2 décrit certains facteurs cliniques et biologiques pouvant évoquer la présence d'une néphropathie non diabétique et exigeant une évaluation plus poussée ou une orientation vers un spécialiste, et peut-être une biopsie rénale<sup>22-25</sup>.

## Dépistage de la néphropathie chronique chez les personnes diabétiques

Le dépistage de la néphropathie chronique en présence de diabète repose sur la mesure de la concentration urinaire d'albumine et l'évaluation de la fonction rénale globale au moyen du DFGe. Des anomalies persistantes (d'une durée de plus de 3 mois) de l'albuminurie ou du DFGe, ou encore d'importantes anomalies dans les analyses d'urine, témoignent d'une néphropathie chronique chez les personnes diabétiques. Chez les personnes atteintes de diabète de type 1 qui n'ont en général aucune maladie rénale au moment du diagnostic du diabète, le dépistage de la néphropathie peut être reporté au moins cinq ans après le début de la maladie. Dans ce groupe, une maladie rénale avancée peut être présente au moment du diagnostic<sup>26,27</sup> et exige que le dépistage soit fait au moment du diagnostic d'un diabète de type 2.

**Tableau 2**

Facteurs cliniques et biologiques qui distinguent la néphropathie diabétique classique des autres troubles rénaux

Facteurs susceptibles d'orienter le diagnostic vers la néphropathie diabétique classique plutôt que vers d'autres troubles rénaux	
Néphropathie diabétique	Autre trouble rénal
Albuminurie persistante	Protéinurie extrême (> 6 g/jour)
Sédiment urinaire inactif	Hématurie (microscopique ou macroscopique) persistante ou sédiment urinaire actif
Évolution lente de la maladie	Baisse rapide du DFGe
Faible DFGe associé à une protéinurie patente	Faible DFGe avec protéinurie faible/absente
Présence d'autres complications du diabète	Absence d'autres complications du diabète ou complications relativement moins graves
Durée connue du diabète > 5 ans	Durée connue du diabète < 5 ans
	Antécédents familiaux de néphropathie non diabétique (p. ex., polykystose rénale)
	Signes ou symptômes d'une maladie systémique

DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé.

**Tableau 3**

Situations qui peuvent causer une albuminurie passagère et qui requièrent de retarder le dépistage de la néphropathie chronique

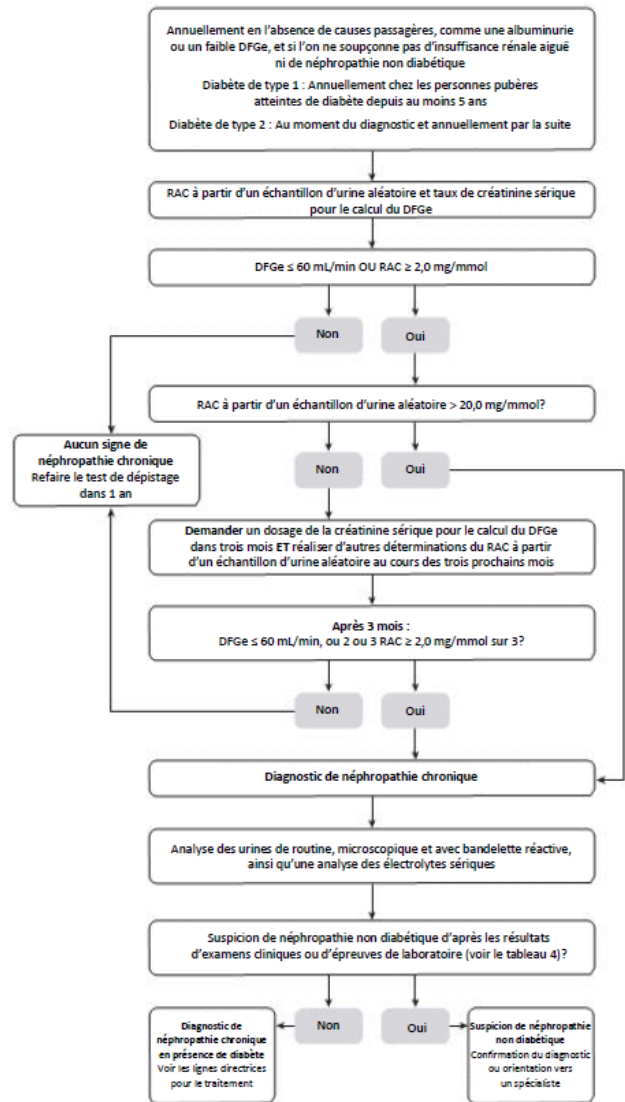
Causes potentielles d'une albuminurie passagère
Activité physique intense récente
Infection urinaire
Maladie fébrile
Insuffisance cardiaque congestive décompensée
Menstruations
Hausse importante et soudaine de la glycémie
Hausse importante et soudaine de la tension artérielle

**Dépistage de l'albuminurie**

Le test de choix pour le dépistage de la microalbuminurie est la mesure du rapport albuminurie:créatininurie (RAC) à partir d'un échantillon d'urine aléatoire. Le recueil des urines de 24 heures mesurant la protéinurie/albuminurie demeure le test de référence, même s'il est difficile à appliquer à grande échelle, qu'il est inconfortable pour les personnes et qu'il est souvent mal effectué<sup>28-32</sup>. On ne peut évaluer l'albuminurie à partir d'un échantillon d'urine aléatoire, car la concentration d'albumine peut varier selon la concentration des urines<sup>29</sup>. Le test de choix pour le dépistage de l'albuminurie est la mesure du RAC à partir d'un échantillon aléatoire des urines qui permet de prédire assez bien l'excrétion urinaire d'albumine pendant 24 heures<sup>28,30-32</sup>. L'albuminurie varie considérablement au cours d'une journée. De nombreux facteurs peuvent également provoquer des hausses légères et passagères de l'albuminurie<sup>33-37</sup> (tableau 3). Dans ce cas, il faut reporter le dépistage de la néphropathie pour éviter les résultats positifs dont la cause n'est pas une atteinte rénale. Pour établir un diagnostic d'albuminurie, il faut également confirmer que celle-ci est persistante. Deux résultats positifs sur trois échantillons d'urine doivent être obtenus sur une période de 3 mois avant de considérer que l'excrétion d'albumine est anormale (figure 3).

**Estimation du débit de filtration glomérulaire**

Le taux de créatinine sérique est le paramètre le plus utilisé pour mesurer la fonction rénale, mais il peut faussement laisser croire que la fonction rénale est normale dans diverses situations, notamment lorsque l'âge ou la taille du patient se situent dans les valeurs extrêmes<sup>38,39</sup>. Chez les personnes diabétiques, le DFG sera moins que 50 % de la normale avant que le taux de créatinine sérique atteigne des valeurs anormales<sup>40</sup>. Comme il a été mentionné, l'évaluation de la fonction rénale par la collecte des urines de 24 heures est inconfortable et peut être difficile à faire avec précision. Par conséquent, des méthodes ont été mises au point afin d'évaluer la filtration glomérulaire en associant la créatinine sérique du patient à des facteurs comme l'âge, le poids et le sexe. Le DFGe peut être calculé à l'aide de la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) à quatre variables ou la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) plus récente<sup>41,42</sup>. Ces formules tiennent compte de la créatinine sérique, de l'âge, du sexe et de la race du patient. Elles sont calculées automatiquement et consignées par de nombreux



**Figure 3.** Organigramme du dépistage de la néphropathie chronique en présence de diabète. DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; RAC, rapport albuminurie:créatininurie.

laboratoires chaque fois que la mesure du taux de créatinine sérique est demandée. Elles sont toutes les deux adéquates lorsque le DFG est inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>43</sup>. Toutefois, comme la formule CKD-EPI est plus précise lorsque le DFG est élevé<sup>42</sup>, la plupart des laboratoires médicaux utilisent maintenant cette formule. Le DFGe permet généralement une meilleure estimation de la filtration glomérulaire que le taux de créatinine sérique seul, mais est moins précis lorsque l'âge et la taille du patient se situent dans les valeurs limites.

Une collecte des urines de 24 heures peut être utilisée pour mesurer la clairance de la créatinine lorsque l'on doute de la précision du DFGe. Le stade de toute néphropathie, peu importe sa forme, peut être établi en fonction du DFGe (tableau 4).

**Tableau 4**  
Stades de la néphropathie chronique (tous les types)

Stades de la MRC (tous les types)		
Stade	Description qualitative	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Atteinte rénale – DFG normal	> 90*
2	Atteinte rénale légère ↓ DFG	60 à 89*
3a	Modérée ↓ DFG	45 à 59
3b	Modérée ↓ DFG	30 à 44
4	Grave ↓ DFG	15 à 29
5	Insuffisance rénale au stade terminal	< 15

\* Un DFG > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en soi n'est pas évocateur d'une MRC, sauf si d'autres signes d'une atteinte rénale sont présents.

MRC = maladie rénale chronique; DFG = débit de filtration glomérulaire

Le DFGe est utile pour suivre à long terme les changements de la fonction rénale, mais ne convient pas dans les situations où la fonction rénale se détériore rapidement. Une diminution rapide de la fonction rénale est appelée « insuffisance rénale aiguë » (IRA). Une insuffisance rénale aiguë peut survenir en présence de la plupart des maladies générales aiguës mais, surtout, des affections entraînant une hypotension ou une diminution du volume intravasculaire. Dans ce cas, il peut être nécessaire de connaître l'état de la fonction rénale, mais les résultats ne doivent pas être utilisés pour évaluer le stade de la néphropathie chronique. Puisque la fonction rénale peut diminuer de façon passagère, la réduction du DFGe doit persister avant de considérer qu'il indique la présence de la néphropathie chronique.

#### Autres paramètres cliniques et anomalies urinaires – Quand envisager d'autres tests ou l'orientation vers un spécialiste

La présence de cylindres hématiques ou leucocytaires dans les échantillons d'urine oriente le diagnostic vers d'autres troubles rénaux plutôt que la néphropathie diabétique. Même si la néphropathie diabétique peut être accompagnée d'une hématurie microscopique persistante chez les diabétiques, sa présence devrait faire soupçonner d'autres affections urologiques ou néphrologiques. Le tableau 2 énumère d'autres facteurs cliniques susceptibles d'orienter le diagnostic vers d'autres troubles rénaux plutôt que la néphropathie diabétique. La cause de la maladie doit être recherchée par des examens appropriés. Le tableau 2 énumère également d'autres troubles dont la présence commande l'orientation vers un néphrologue.

Bien que la collecte des urines de 24 heures ne soit pas nécessaire pour le dépistage systématique du diabète, elle peut être utile si on doute de l'exactitude du DFGe, si l'on procède au dépistage de protéines autres que l'albumine (p. ex., pour le dépistage du myélome multiple), ou si l'on veut estimer l'apport quotidien en sodium chez une personne qui présente une hypertension ou un œdème réfractaire. On doit dire au patient de ne pas garder les premières urines du matin le jour du recueil des urines et de conserver toutes ses urines pendant une période de 24 heures, y compris les premières urines du lendemain matin.

#### Dépistage de la néphropathie chronique

Chez l'adulte diabétique, le dépistage de la néphropathie liée au diabète doit être effectué annuellement si l'état du patient est stable et si on ne soupçonne pas de néphropathie non diabétique ou de maladie rénale aiguë.

Il faut reporter le dépistage en présence de situations pouvant causer une albuminurie passagère ou une baisse passagère du DFGe. Ce dépistage sera effectué à l'aide d'un échantillon d'urine aléatoire pour déterminer le RAC et du taux de créatinine sérique pour le calcul du DFGe. Le dépistage peut être effectué cinq ans après le diagnostic chez les adultes souffrant de diabète de type 1, mais doit être fait au moment du diagnostic chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Des résultats anormaux exigent de réaliser un autre test pour le calcul du DFGe trois mois plus tard, et deux autres déterminations du RAC à partir d'un échantillon d'urine aléatoire au cours de cette période. Si le DFGe demeure faible ou qu'au moins deux des trois déterminations du RAC à partir d'un échantillon d'urine aléatoire sont anormales, le diagnostic de néphropathie chronique est confirmé. Une seule exception cependant : il n'est habituellement pas nécessaire de déterminer de nouveau le RAC pour poser un diagnostic de néphropathie si le résultat du RAC à partir d'un échantillon d'urine se situe dans l'écart des valeurs correspondant à la néphropathie manifeste ( $\geq 20,0$  mg/mmol/L), puisqu'un tel niveau de protéinurie se normalise rarement spontanément.

Une fois que le diagnostic de néphropathie chronique a été établi, une analyse des urines microscopique et avec bandelette réactive à la recherche de cylindres ou d'une hématurie doit être réalisée. De plus, une analyse des électrolytes sériques doit être demandée ainsi que toute autre analyse indiquée. En l'absence de toute anomalie significative autre que la protéinurie ou un faible DFGe isolé, un diagnostic provisoire de néphropathie diabétique est posé. En présence d'anomalies cliniques ou biologiques évoquant une néphropathie non diabétique, il faut poursuivre l'investigation ou orienter la personne vers un spécialiste (voir la recommandation 9 pour en savoir plus).

#### Prévention, traitement et suivi

##### Contrôle de la glycémie

Un contrôle rigoureux de la glycémie obtenu le plus rapidement possible après le diagnostic réduira le risque d'apparition de la néphropathie diabétique<sup>44-48</sup>. En présence de diabète, on peut ralentir l'évolution de l'atteinte rénale par le contrôle rigoureux de la glycémie<sup>44,49</sup>. Le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>) cible optimal demeure controversé. Les études majeures appuyant la protection rénale ont montré que les groupes recevant le traitement énergique avaient obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> d'environ 7 % (études DCCT [*Diabetes Control and Complications Trial*], UKPDS [*Kumamoto, United Kingdom Prospective Diabetes Study*] et VADT [*Veterans Affairs Diabetes Trial*])<sup>48,50-52</sup>. L'étude ADVANCE [*Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation*] a mis en évidence un ralentissement de l'évolution de la néphropathie lorsque le taux d'HbA<sub>1c</sub> cible était inférieur à 6,5 %<sup>53</sup>, tout comme l'étude ACCORD [*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*] avec un taux d'HbA<sub>1c</sub> cible inférieur à 6,0 %<sup>54,55</sup>. Cependant, aucune de ces études n'a montré qu'un contrôle rigoureux de la glycémie entraînait une réduction des événements cardiovasculaires (CV) ou de la mortalité. En fait, on a mis fin prématurément à l'étude ACCORD en raison d'une augmentation des événements CV dans le groupe recevant le traitement énergique. Ce résultat indique que le taux d'HbA<sub>1c</sub> optimal n'est pas le même pour les événements microvasculaires et les événements CV. L'hypoglycémie est plus fréquente à mesure que le taux d'HbA<sub>1c</sub> cible diminue<sup>56</sup>, et le risque d'hypoglycémie est plus élevé chez les personnes atteintes d'une néphropathie chronique<sup>57,58</sup>. Chez la plupart des adultes diabétiques, un

taux d'HbA<sub>1c</sub> cible inférieur à 7,0 % est recommandé pour assurer une protection rénale. Chez certaines personnes atteintes d'une néphropathie à un stade précoce ou exemptes de néphropathie qui présentent un faible risque d'hypoglycémie, on peut envisager un taux d'HbA<sub>1c</sub> plus faible pour assurer une protection rénale, tout en tenant compte des risques par rapport aux avantages (voir le chapitre Objectifs du contrôle de la glycémie, p. S42). Il faut noter que ces études ont été menées auprès de personnes atteintes d'une néphropathie et d'un diabète précoces. Il n'existe pas de données appuyant un contrôle rigoureux de la glycémie chez les personnes qui présentent un dysfonctionnement rénal à un stade avancé. Le taux d'HbA<sub>1c</sub> peut être faussement faible chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale à un stade avancé, surtout celles qui reçoivent du fer ou un agent stimulant l'érythropoïèse par voie intraveineuse<sup>59,60</sup> (voir le chapitre Surveillance de la maîtrise de la glycémie, p. S47).

#### Contrôle de la tension artérielle

Une optimisation de la TA semble également importante dans la prévention et l'évolution de la néphropathie chronique en présence de diabète, bien que les résultats à cet égard soient moins uniformes<sup>47,51,61-63</sup>.

L'étude UKPDS semble indiquer qu'une TA cible inférieure à 150/85 mmHg était associée à une réduction des événements microvasculaires, y compris les événements rénaux<sup>51</sup>. L'étude Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*) a également montré qu'une TA systolique cible inférieure à 150 mmHg était associée à un nombre moins élevé de personnes présentant une protéinurie parmi celles qui étaient diabétiques et, dans l'ensemble du groupe de l'étude, à un nombre moins élevé de personnes présentant un taux de créatinine supérieur à 177 mmol/L<sup>64</sup>. L'étude ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*) menée chez des sujets normotendus a révélé que l'obtention d'une TA systolique inférieure à 130 mmHg était associée à un nombre moins élevé de personnes présentant une microalbuminurie et, parmi celles qui présentaient une microalbuminurie au départ, à une diminution du risque d'évolution vers une macroalbuminurie<sup>65</sup>. L'étude menée par Lewis auprès de diabétiques de type 1 a montré qu'une TA moyenne cible de 92 mmHg (125/75) était associée à une réduction de la protéinurie<sup>66</sup>. L'étude ACCORD BP a également mis en évidence une évolution moins importante de la protéinurie lorsque la TA systolique cible était inférieure à 120 mmHg<sup>67</sup>. Toutefois, aucune de ces études n'a montré un effet significatif sur la perte de la fonction rénale ou l'IRT et, de fait, l'étude ACCORD semble indiquer que les événements d'insuffisance rénale aiguë étaient plus fréquents dans le groupe témoin recevant le traitement énergique. Nous recommandons, chez la plupart des personnes diabétiques, une TA inférieure à 130/80 mmHg, une valeur cible suffisante pour assurer une protection rénale (voir le chapitre Traitement de l'hypertension, p. S186).

#### Inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone

L'administration d'un médicament qui inhibe le SRAA, que ce soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), peut réduire le risque de néphropathie chronique en présence de diabète, sans égard à son effet sur la TA. Cet effet néproprotecteur a été démontré chez les personnes diabétiques hypertendues<sup>68,69</sup>, mais non chez les personnes diabétiques normotendues<sup>70-72</sup>. De plus, les inhibiteurs de l'ECA ou les ARA<sup>72</sup> peuvent ralentir l'évolution de la néphropathie chronique en présence de diabète, indépendamment de leur effet sur la TA, et la protection cardiorénale qu'ils confèrent serait tout aussi efficace dans les deux classes<sup>73,74</sup>. En présence de diabète de type 1, on a montré que les inhibiteurs de l'ECA réduisent l'albuminurie et préviennent l'aggravation de la néphropathie<sup>75</sup>, et que les ARA réduisent l'albuminurie<sup>76</sup>. En présence de diabète de type 2, on a montré que les inhibiteurs de l'ECA et les ARA réduisent l'albuminurie et préviennent l'aggravation de la néphropathie, et que les ARA retardent la dialyse chez les participants qui présentaient un dysfonctionnement rénal au départ<sup>69,77-80</sup>. Ces effets néproprotecteurs semblent aussi se produire chez les personnes diabétiques présentant une protéinurie et dont la TA est normale ou quasi normale.

On a montré que les inhibiteurs de l'ECA ralentissent l'évolution de la néphropathie diabétique chez les personnes normotendues atteintes d'albuminurie et de diabète de type 1<sup>81-84</sup> ou de type 2<sup>85,86</sup>.

Quand la néphropathie chronique n'est pas causée par la néphropathie diabétique, on a montré que l'inhibition de l'ECA réduit l'albuminurie, ralentit l'évolution de la néphropathie et retarde la dialyse<sup>87,88</sup>. L'efficacité des inhibiteurs de l'ECA et des ARA semble similaire en ce qui concerne la perte de la fonction rénale liée à la néphropathie chronique non diabétique<sup>89,90</sup>.

Diverses stratégies visant l'inhibition énergique du SRAA ont été évaluées, notamment l'association de différents inhibiteurs ou l'administration de très fortes doses d'un seul inhibiteur. Ces stratégies réduisent l'albuminurie, mais n'ont pas démontré une meilleure issue clinique chez les patients atteints de néphropathie diabétique<sup>91-96</sup>, et elles comportent un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, habituellement lors d'une diminution du volume intravasculaire<sup>97,98</sup> et d'une hyperkaliémie. L'absence d'effet significatif de l'inhibition double du SRAA sur la perte de la fonction rénale a été mise en évidence par trois études contrôlées et avec répartition aléatoire, soit l'étude ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) qui a été menée auprès d'une population présentant un risque rénal faible<sup>97</sup>, et les études ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints*)<sup>98</sup> et VA NEPHRON-D (*Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)<sup>99</sup> qui ont été menées auprès de personnes diabétiques présentant une néphropathie chronique et un risque rénal élevé.

À la lumière des résultats de ces études, un traitement d'association avec des inhibiteurs du SRAA (inhibiteur de l'ECA, ARA, inhibiteur direct de la rénine) ne doit pas être instauré pour la prise en charge du diabète et de la néphropathie chronique. L'effet de l'ajout d'un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes au traitement de fond classique, soit un inhibiteur de l'ECA ou un ARA, est évalué dans le cadre de l'étude FIDELIO-DK (*Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease*) (numéro d'identification de [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02540993): NCT02540993) et de l'étude FIGARO-DK (*Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease*) (numéro d'identification de [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02545049): NCT02545049); une évaluation plus approfondie du rôle de l'inhibition double du SRAA est également effectuée.

#### Autres interventions

Chez toute personne atteinte de néphropathie chronique, on doit considérer que le risque d'événements CV est élevé et administrer un traitement visant à réduire ce risque<sup>100-103</sup> (voir le chapitre Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques, p. S162). Le risque d'événements CV ou d'évolution de la néphropathie vers l'insuffisance rénale terminale augmente parallèlement avec le degré d'albuminurie, et avec la baisse du DFGe, l'association d'une albuminurie et d'un faible DFGe signant un risque très élevé<sup>104,105</sup>.

Trois études récentes évaluant des antihyperglycémiques et la survenue d'événements CV chez des participants atteints de diabète de type 2 présentant un risque CV élevé ont montré des bienfaits rénaux. L'étude EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event*) a porté sur l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT-2 chez des personnes qui présentaient une maladie cardiovasculaire (MCV) et dont le DFGe était généralement bien préservé (un tiers avait un DFGe entre 30 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et un autre tiers présentait une albuminurie); une réduction de 39 % de l'aggravation de la néphropathie (paramètre secondaire : macroalbuminurie, augmentation du simple au double du taux de créatinine, dialyse ou décès d'origine rénale) et un ralentissement du déclin du DFGe par rapport au placebo ont été constatés<sup>106</sup>. L'étude CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) a porté sur l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT-2 chez des diabétiques de type 2 présentant un risque CV élevé. Le DFGe moyen était de 76,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et le RAC médian était de 1,4 mg/mmol. Encore une fois, une réduction de 40 % de l'aggravation de la néphropathie a été constatée (paramètre secondaire : réduction de 40 % du DFGe, recours à la suppléance rénale ou décès d'origine rénale)<sup>107</sup>.

L'étude LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) a porté sur l'utilisation d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 chez des personnes présentant une MCV, une néphropathie chronique ou des facteurs de risque CV (le quart présentait un DFGe entre 30 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); une réduction de 22 % de l'aggravation de la néphropathie (notamment, la diminution du nombre de nouveaux cas de macroalbuminurie persistante), par rapport au placebo, a été constatée, mais ce résultat s'expliquait par la diminution des nouveaux cas de macroalbuminurie persistante plutôt que par l'effet sur l'augmentation du simple au double de la créatinine sérique, sur la fréquence de l'IRT ou sur les décès dus à la néphropathie<sup>108,109</sup>. Contrairement à l'étude sur l'agoniste des récepteurs du GLP-1 qui n'a montré aucune amélioration sur le plan des événements rénaux objectifs, les résultats de deux études indépendantes sur des inhibiteurs du SGLT-2 ont révélé un bienfait significatif quant aux événements rénaux objectifs. Il faut noter que la présence d'une néphropathie chronique (de stade 3 ou moins) ne doit pas empêcher l'utilisation de l'un ou l'autre de ces traitements bénéfiques, bien que l'efficacité des inhibiteurs du SGLT-2 quant à l'abaissement de la glycémie soit atténuée (la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> étant proportionnelle au DFG).

### Traitement sécuritaire de la néphropathie

#### Liste de médicaments pendant les « journées de maladie »

Plusieurs classes de médicaments utilisées fréquemment chez les personnes diabétiques peuvent altérer la fonction rénale lors de maladies intercurrentes et nécessitent que leur utilisation soit interrompue lorsque la personne est malade, en particulier si elle présente une diminution du volume intravasculaire en raison d'une incapacité à s'alimenter ou d'une déshydratation causée par des vomissements ou de la diarrhée. Les diurétiques peuvent accentuer la diminution du volume intravasculaire durant les périodes de maladie intercurrente. Les inhibiteurs du SRAA perturbent la réponse des reins lors d'une réduction du volume intravasculaire, notamment en bloquant l'activité constrictrice de l'angiotensine II sur l'artériole efférente destinée à soutenir la filtration glomérulaire durant ces périodes. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) causent une contraction des artérioles afférentes, atténuant davantage le débit sanguin glomérulaire, surtout chez les personnes hypovolémiques. Par conséquent, ces médicaments ont tous un effet négatif sur la fonction rénale lors de maladies intercurrentes. Il convient de remettre à une personne diabétique une liste des médicaments qu'elle doit cesser de prendre lors des « journées de maladie » si elle sent qu'elle se déshydrate pour quelque raison que ce soit. Comme la dose de nombreux autres médicaments doit être ajustée en présence de dysfonction rénale, leur utilisation et leur posologie doivent être réévaluées durant les épisodes de fluctuation de la fonction rénale (voir l'annexe 8 Liste de médicaments pendant les journées de maladie).

*Traitement sécuritaire avec les inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'ECA, ARA, antagonistes de l'aldostérone et inhibiteurs directs de la rénine)*

Les médicaments qui inhibent le SRAA entraînent une réduction de la pression intraglomérulaire; la créatinine sérique connaît alors une hausse pouvant aller jusqu'à 30 % et se stabilise par la suite<sup>110</sup>. Même si ces médicaments sont sans danger en présence d'une néphropathie ischémique, il est possible que la créatinine sérique s'élève davantage dans une telle situation<sup>111-113</sup>. Dans un cas grave de sténose bilatérale de l'artère rénale (ou unilatérale si un seul rein est fonctionnel), l'emploi d'un inhibiteur du SRAA peut précipiter une insuffisance rénale, et peut provoquer une hyperkaliémie. Les personnes atteintes de diabète et de néphropathie chronique sont exposées à un risque particulièrement élevé de présenter cette complication<sup>114,115</sup>. Le risque est le plus élevé avec les antagonistes de l'aldostérone, et l'utilisation de ces médicaments sans une surveillance étroite du potassium a été associée à une augmentation des hospitalisations et des décès liés à une hyperkaliémie<sup>116</sup>.

Il faut par conséquent surveiller les taux sériques de créatinine et de potassium pendant une ou deux semaines après le début du traitement avec un inhibiteur du SRAA ou l'ajustement de la posologie<sup>113</sup>. Chez les personnes dont le taux de créatinine (diminution du DFGe supérieure à 30 %) ou de potassium montre une variation marquée, des analyses doivent être effectuées périodiquement jusqu'à la stabilisation des valeurs. Quand une hyperkaliémie légère ou modérée s'installe, il faut conseiller la personne atteinte de diabète sur son alimentation. Les diurétiques, surtout le furosémide, peuvent augmenter l'excrétion urinaire de potassium. Le bicarbonate de sodium (500 à 1 300 mg par voie orale deux fois par jour) peut aussi augmenter l'excrétion urinaire de potassium, surtout chez les personnes dont le taux de bicarbonates sériques est faible en raison d'une acidose métabolique. En présence d'hyperkaliémie grave, il conviendrait de suspendre ou d'interrompre l'administration de l'inhibiteur du SRAA<sup>117</sup> et de consulter un néphrologue.

Comme l'administration d'inhibiteurs du SRAA pendant la grossesse est associée à des malformations congénitales<sup>118</sup>, les femmes diabétiques qui sont en âge de procréer doivent éviter de devenir enceintes si le traitement avec ces médicaments est nécessaire. Si une femme diabétique qui prend un de ces médicaments désire avoir un enfant, il faut arrêter le traitement avant la conception (voir le chapitre Diabète et grossesse, p. S255).

### Choix et posologie des antihyperglycémiant dans la néphropathie chronique

La posologie de nombreux antihyperglycémiant doit être ajustée en présence de dysfonction rénale et certains sont contre-indiqués lorsque la maladie est avancée. Voir la [figure 1](#) au chapitre Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, p. S88, et l'annexe 7 Considérations thérapeutiques en présence d'une atteinte rénale.

### Orientation vers une clinique spécialisée en néphrologie

La plupart des personnes diabétiques qui présentent une néphropathie chronique n'ont pas besoin d'être orientées vers un néphrologue et leur prise en charge peut être assurée par un médecin de premier recours.

L'intervention d'un néphrologue pourrait toutefois être nécessaire si le dysfonctionnement rénal est grave ou si la mise en œuvre de stratégies néproprotectrices ou la prise en charge des séquelles de la néphropathie posent des problèmes<sup>119</sup> (voir la recommandation 8 pour en savoir plus).

## RECOMMANDATIONS

- Pour prévenir l'apparition de la néphropathie chronique et en retarder l'évolution, les personnes diabétiques doivent être traitées de façon à optimiser le contrôle de la glycémie [catégorie A, niveau 1A<sup>45,46</sup>] (voir les recommandations 2 et 3, chapitre Objectifs du contrôle de la glycémie, p. S42) et de la TA [catégorie A, niveau 1A<sup>61,65,96</sup>].
- Chez l'adulte diabétique, le dépistage de la néphropathie chronique doit être effectué par détermination du RAC à partir d'un échantillon d'urine aléatoire et par conversion du taux de créatinine sérique en DFGe [catégorie D, consensus]. Le dépistage doit être effectué au moment du diagnostic de diabète chez les personnes souffrant de diabète de type 2, et cinq ans après le diagnostic chez les adultes souffrant de diabète de type 1. Il doit ensuite être effectué chaque année [catégorie D, consensus].
- Un diagnostic de néphropathie chronique doit être posé chez les personnes qui présentent un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou un RAC d'au moins 2,0 mg/mmol mesuré à partir d'un échantillon d'urine aléatoire, pour au moins deux échantillons sur trois sur une période de trois mois [catégorie D, consensus].
- Une approche globale et à plusieurs facettes doit être adoptée chez toutes les personnes souffrant de diabète et d'une néphropathie chronique, pour réduire le risque cardiovasculaire [catégorie A, niveau 1A<sup>101,103</sup>] (voir le chapitre Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques, p. S162).
- Les adultes souffrant de diabète et d'une néphropathie chronique qui présentent une hypertension ou une albuminurie doivent être traités avec un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) pour freiner l'évolution de la néphropathie chronique [catégorie A, niveau 1A pour l'emploi d'un inhibiteur de l'ECA en présence de diabète de type 1 ou de type 2 et pour l'emploi d'un ARA en présence de diabète de type 2<sup>69,75,77-81,84-86</sup>; catégorie D, consensus pour l'emploi d'un ARA en présence de diabète de type 1].
- Chez les personnes diabétiques traitées avec un inhibiteur de l'ECA ou un ARA, il faut mesurer les taux sériques de créatinine et de potassium au départ et une ou deux semaines après le début du traitement ou de l'ajustement de la posologie. Les taux sériques de créatinine et de potassium doivent aussi être mesurés en présence d'une maladie aiguë chez une personne diabétique qui prend un inhibiteur de l'ECA ou un ARA [catégorie D, consensus].
- Les adultes souffrant de diabète et d'une néphropathie chronique doivent recevoir une liste de médicaments pour les journées de maladie leur indiquant quels sont les médicaments qui doivent être suspendus lors des épisodes de maladie aiguë (voir l'annexe 8 Liste de médicaments pendant les journées de maladie) [catégorie D, consensus].
- Un traitement d'association avec un inhibiteur de l'ECA, un ARA ou un inhibiteur direct de la rénine ne doit pas être instauré pour la prise en charge du diabète et d'une néphropathie chronique [catégorie A, niveau 1<sup>95,98</sup>].
- Les personnes diabétiques doivent être adressées à un spécialiste ayant une expertise en néphropathie chronique dans les situations suivantes [catégorie D, consensus pour chacun des éléments suivants] :
  - Détérioration chronique et évolutive de la fonction rénale
  - RAC constamment supérieur à 60 mg/mmol
  - DFGe < 30 mL/min
  - Incapacité de poursuivre le traitement néphroprotecteur en raison d'effets indésirables tels qu'une hyperkaliémie ou une augmentation de plus de 30 % du taux de créatinine sérique dans les trois mois suivant le début du traitement avec un inhibiteur de l'ECA ou un ARA
  - Incapacité d'atteindre la TA visée
- Chez les adultes atteints de diabète de type 2 et d'une MCV clinique qui n'atteignent pas les cibles glycémiques malgré un traitement antihyperglycémiant et dont le DFGe est supérieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, un inhibiteur du SGLT-2 dont le bienfait rénal a été démontré peut être envisagé pour réduire le risque d'évolution de la néphropathie [catégorie B, niveau 2<sup>106</sup> pour l'empagliflozine; catégorie C, niveau 3<sup>107</sup> pour la canagliflozine].

## Abréviations :

AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens; ARA, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; CV, cardiovasculaire; DFG, débit de filtration glomérulaire; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; ECA, enzyme de conversion de l'angiotensine; HbA<sub>1c</sub>, hémoglobine glycosylée; IRT, insuffisance rénale terminale; MCV, maladie cardiovasculaire; RAC, rapport albuminurie:créatininurie; TA, tension artérielle; SRAA, système rénine-angiotensine-aldostérone.

## Autres lignes directrices pertinentes

Objectifs du contrôle de la glycémie, p. S42  
 Surveillance de la maîtrise de la glycémie, p. S47  
 Prise en charge pharmacologique de la glycémie dans le diabète de type 2 chez l'adulte, p. S88  
 Traitement de l'hypertension, p. S186  
 Diabète et grossesse, p. S255

## Annexes pertinentes

Annexe 7 Considérations thérapeutiques en présence d'une atteinte rénale  
 Annexe 8 Liste de médicaments pendant les journées de maladie

## Sites Web connexes

Alberta Chronic Kidney Disease (CKD) Clinical Pathway. [En ligne], [http://www.renalnetwork.on.ca/hcpinfo/guidelines\\_and\\_resources/kidneywisetoolkit/](http://www.renalnetwork.on.ca/hcpinfo/guidelines_and_resources/kidneywisetoolkit/)  
 Réseau Rénal de L'Ontario : boîte à outils clinique KidneyWise. [En ligne], <http://fr.renalnetwork.on.ca/resources/kidneywise/>

## Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs

D<sup>r</sup> McFarlane déclare avoir reçu des subventions et des honoraires personnels des sociétés AstraZeneca, Bayer, Janssen, Novartis et Otsuka, des honoraires personnels des sociétés Baxter, Ilanga, Valeant, Servier et Merck, ainsi que des subventions de la société Boehringer Ingelheim, sans lien avec les travaux présentés ici. D<sup>r</sup> Cherney déclare avoir reçu des subventions des sociétés Boehringer Ingelheim-Lilly, Merck, Janssen, Sanofi et AstraZeneca, ainsi que des honoraires personnels des sociétés Boehringer Ingelheim-Lilly, Merck, AstraZeneca, Sanofi, Mitsubishi-Tanabe, AbbVie et Janssen, sans lien avec les travaux présentés ici. D<sup>r</sup> Gilbert déclare avoir reçu des subventions et des honoraires personnels des sociétés AstraZeneca et Boehringer Ingelheim, ainsi que des honoraires personnels des sociétés Janssen et Merck, sans lien avec les travaux présentés ici. Dr Senior déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés Abbott, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck et mdBriefCase, ainsi que de la Master Clinician Alliance, des subventions et des honoraires personnels des sociétés Novo Nordisk, Sanofi et AstraZeneca, ainsi que des subventions des sociétés Prometic et Viacyte, toutes ces contributions ayant été faites hors du cadre du travail présenté ici; D<sup>r</sup> Senior est le directeur médical du programme clinique de greffe d'îlots de Langerhans de l'Hôpital de l'Université d'Alberta à Edmonton (Alberta).

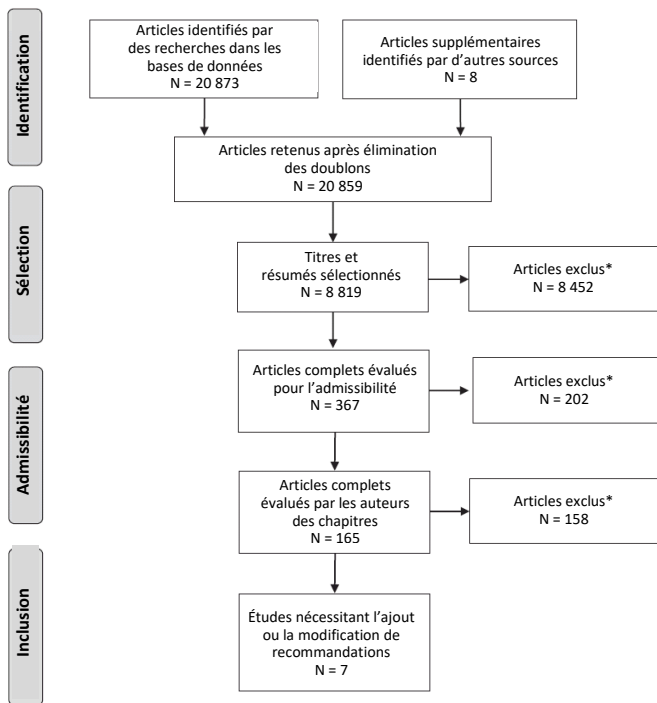
## Références

- Warram JH, Gearin G, Laffel L, et al. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:930-937.
- Reenders K, de Nobel E, van den Hoogen HJ, et al. Diabetes and its long-term complications in general practice: A survey in a well-defined population. *Fam Pract.* 1993;10:169-172.
- Weir MR. Albuminuria predicting outcome in diabetes: Incidence of microalbuminuria in Asia-Pacific Rim. *Kidney Int Suppl.* 2004;S38-S39.
- Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Rapport annuel du Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes: Traitement du stade terminal de l'insuffisance organique au Canada, de 2000 à 2009, Ottawa (ON), ICIS, 2011.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S112-S119.
- Bell CM, Chapman RH, Stone PW, et al. An off-the-shelf help list: A comprehensive catalog of preference scores from published cost-utility analyses. *Med Decision Making.* 2001;21:288-294.
- Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: A multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:713-720.
- Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, et al. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3:1458-1466.
- Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, et al. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: A 10-year prospective study. *Diabet Med.* 1995;12:482-487.
- Lemley KV, Abdullah I, Myers BD, et al. Evolution of incipient nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int.* 2000;58:1228-1237.
- de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:235-243.
- MacIsaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:S39-S62.
- Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, et al. The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 1993;36:1071-1078.
- Jacobsen P, Rossing K, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int Suppl.* 1999;71:S101-S105.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473-2483.
- Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, et al. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4:859-863.
- Biesenbach G, Bodlaj G, Pieringer H, et al. Clinical versus histological diagnosis of diabetic nephropathy—is renal biopsy required in type 2 diabetic patients with renal disease? *QJM.* 2011;104:771-774.
- Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:88-92.
- Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2010;33:1536-1543.
- MacIsaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20:246-257.
- Ruggenenti P, Gambara V, Perna A, et al. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: Predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:2336-2343.
- VenkataRaman TV, Knickerbocker F, Sheldon CV. Unusual causes of renal failure in diabetics: Two case studies. *J Okla State Med Assoc.* 1990;83:164-168.
- Anonyme. Clinical path conference. Unusual renal complications in diabetes mellitus. *Minn Med.* 1967;50:387-393.
- Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD, et al. Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I and type II disease presenting with renal dysfunction. *Am J Nephrol.* 1988;8:204-211.
- El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, et al. Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. *Int Ophthalmol.* 2001;24:1-11.
- Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ 3rd, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes.* 1988;37:405-412.
- Winaver J, Teredesai P, Feldman HA, et al. Diabetic nephropathy as the mode of presentation of diabetes mellitus. *Metabolism.* 1979;28:1023-1030.
- Ahn CW, Song YD, Kim JH, et al. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. *Yonsei Med J.* 1999;40:40-45.
- Kouri TT, Viikari JS, Mattila KS, et al. Microalbuminuria. Invalidation of simple concentration-based screening tests for early nephropathy due to urinary volumes of diabetic patients. *Diabetes Care.* 1991;14:591-593.
- Rodby DA, Rohde RD, Sharon Z, et al. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:904-909.
- Chaiken RL, Khawaja R, Bard M, et al. Utility of untimed urinary albumin measurements in assessing albuminuria in black NIDDM subjects. *Diabetes Care.* 1997;20:709-713.
- Balkar AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care.* 1999;22:307-313.
- Huttunen NP, Kaar M, Puukka R, et al. Exercise-induced proteinuria in children and adolescents with type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1981;21:495-497.
- Solling J, Solling K, Mogensen CE. Patterns of proteinuria and circulating immune complexes in febrile patients. *Acta Med Scand.* 1982;212:167-169.
- Ritz E. Nephropathy in type 2 diabetes. *J Intern Med.* 1999;245:111-126.
- Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D, et al. Glycaemia, arterial pressure and micro-albuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1984;26:401-405.
- Ravid M, Savin H, Lang R, et al. Proteinuria, renal impairment, metabolic control, and blood pressure in type 2 diabetes mellitus. A 14-year follow-up report on 195 patients. *Arch Intern Med.* 1992;152:1225-1229.
- Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, et al. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron.* 1992;62:249-256.
- Bending JJ, Keen H, Viberti GC. Creatinine is a poor marker of renal failure. *Diabet Med.* 1985;2:65-66.
- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathetic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-838.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. 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;130:461-470.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
- Poggio ED, Wang X, Greene T, et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:459-466.
- Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet.* 1993;341:1306-1309.
- Groupe de recherche de l'étude DCCT. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int.* 1995;47:1703-1720.
- Groupe de l'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853.
- Groupe de recherche de l'étude DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group), Lachin JM, Genuth S, et al. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342:381-389.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000;23(suppl. 2):B21-B29.
- Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:431-437.
- Groupe de recherche de l'étude DCCT, Nathan DM, et al. 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.
- Groupe de l'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703-713.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-139.
- Groupe de collaboration ADVANCE, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572.
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376:419-430.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559.
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4169.
- Pathak RD, Schroeder EB, Seaquist ER, et al. Severe hypoglycemia requiring medical intervention in a large cohort of adults with diabetes receiving care in U.S. integrated health care delivery systems: 2005-2011. *Diabetes Care.* 2016;39:363-370.
- Yun J-S, Ko S-H, Ko S-H, et al. Presence of macroalbuminuria predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: A 10-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2013;36:1283-1289.
- Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int.* 2008;73:1062-1068.
- Ng JM, Cooke M, Bhandari S, et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care.* 2010;33:2310-2313.
- Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, et al. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: A summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:428-438.
- de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:883-892.
- Maki DD, Ma JZ, Louis TA, et al. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med.* 1995;155:1073-1080.
- Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens.* 2001;19:511-519.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61:1086-1097.
- Lewis JB, Berl T, Bain RP, et al. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:809-817.
- Groupe de l'étude ACCORD, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-1585.
- Ruggenenti P, Passi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-1951.
- Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, et al. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:S153-S155.



70. Le groupe de l'étude EUCLID. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*. 1997;349:1787-1792.
71. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: Three randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009;151:11-20, w3-4.
72. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:40-51.
73. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-1961.
74. Investigateurs de l'étude Heart Outcomes Prevention Evaluation, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
75. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-1462.
76. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2000;57:601-606.
77. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-860.
78. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-869.
79. Parving HH, Lehnert H, Brochner-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;345:870-878.
80. Viberti G, Wheelon NM, les investigateurs de l'étude MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan). Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106:672-678.
81. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med*. 1995;99:497-504.
82. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, et al. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ*. 1991;303:81-87.
83. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, et al. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:890-899.
84. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2001;134:370-379.
85. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med*. 1993;118:577-581.
86. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, et al. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ*. 1999;319:24-25.
87. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril efficacy in nephropathy. *Lancet*. 1998;352:1252-1256.
88. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: The AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33(suppl. 1):S16-S20, discussion S41-S43.
89. Shoda J, Kanno Y, Suzuki H. A five-year comparison of the renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with non-diabetic nephropathy. *Intern Med*. 2006;45:193-198.
90. Hou FF, Xie D, Zhang X, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) study: A randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1889-1898.
91. Jacobsen P, Parving HH. Beneficial impact on cardiovascular risk factors by dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl*. 2004;S108-S110.
92. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, et al. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:893-900.
93. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:940-951.
94. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358:2433-2446.
95. Tobe SW, Clase CM, Gao P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: Results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation*. 2011;123:1098-1107.
96. Patel A, groupe de collaboration ADVANCE, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-840.
97. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): A multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-553.
98. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-2213.
99. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892-1903.
100. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-426.
101. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-393.
102. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999;353:617-622.
103. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-591.
104. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379:165-180.
105. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089-2100.
106. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-334.
107. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
108. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
109. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839-848.
110. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160:685-693.
111. Reams GP, Bauer JH, Gaddy P. Use of the converting enzyme inhibitor enalapril in renovascular hypertension. Effect on blood pressure, renal function, and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*. 1986;8:290-297.
112. Franklin SS, Smith RD. Comparison of effects of enalapril plus hydrochlorothiazide versus standard triple therapy on renal function in renovascular hypertension. *Am J Med*. 1985;79:14-23.
113. Miyamori I, Yasuhara S, Takeda Y, et al. Effects of converting enzyme inhibition on split renal function in renovascular hypertension. *Hypertension*. 1986;8:415-421.
114. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: An analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1959-1966.
115. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, et al. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation*. 2008;118:1643-1650.
116. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004;351:543-551.
117. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351:585-592.
118. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354:2443-2451.
119. Levin A, Mendelssohn D. Care and referral of adult patients with reduced kidney function: Position paper from the Canadian Society of Nephrology. Montréal (Québec), Société canadienne de néphrologie (SCN), 2006 <http://www.cdha.nshealth.ca/system/files/sites/131/documents/care-and-referral-adult-patients-reducedkidney-function-csn-position-paper.pdf>.
120. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
121. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016;316:602-610.

**Diagramme de flux de la recherche documentaire pour le chapitre 29 :  
La néphropathie chronique en présence de diabète**



\* Exclus pour les raisons suivantes : population, intervention/exposition, comparateur/témoins ou protocole de l'étude.

D'après : Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097<sup>120</sup>.

Pour en savoir plus, visitez le site [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org) [en anglais seulement].