

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 151

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

Par

Audrey Tanguy

née le 16 juillet 1985, à Quimper

Présentée et soutenue publiquement le lundi 27 mai 2013

LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE : EFFET DES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES ET SUIVI EN MEDECINE GENERALE

Président : Monsieur le Professeur Michel KREMPF
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-François ANTIGNY
Membres du jury : Monsieur le Docteur Diego CANTAROVICH
Monsieur le Professeur Rémy SENAND
Monsieur le Professeur Lionel GORONFLO

Remerciements

Merci à vous, Monsieur le Professeur Krempf, qui me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Vous m'avez soutenue dans mes projets professionnels et m'avez formée à la nutrition, cette matière qui me tient tant à cœur. Grâce à vous, j'ai acquis une plus grande puissance de travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Merci à vous, Monsieur le Docteur Jean-François Antigny qui m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse. Merci pour votre participation active, pour la disponibilité et la confiance que vous m'avez accordées. J'ai appris énormément à vos côtés tant sur le plan médical que sur le plan humain. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude, de mon profond respect et de ma grande admiration à votre égard.

Merci à vous Monsieur le Professeur Rémi Senand, qui me faites l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury. Vous avez guidé mes études de médecine générale, grâce à vos valeurs et à vos enseignements. Veuillez trouvez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Merci à vous, Monsieur le Professeur Lionel Goronflot, qui me faites l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury. Veuillez trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

Merci à vous, Monsieur le Docteur Diego Cantarovich, qui me faites l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury. Veuillez trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

Merci à vous, Madame Nathalie Bruel, représentante de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Sarthe, qui m'avez aidée à diffuser mes questionnaires. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Merci à tous les médecins généralistes ayant accepté de participer à cette étude. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Merci à Pedro Priego Adamuz, designer professionnel, qui m'a aidée à créer ma réglette d'aide au suivi des patients ayant une néphropathie diabétique.

Merci à mes parents, qui m'ont soutenue tout au long de mes études.

Merci à toi, Maman, tu as toujours été là pour moi, même dans les moments les plus durs, tu m'a aidée et soutenue tout au long de mes études. Je n'en serais pas là sans ton amour et ton soutien inconditionnel.

Merci à vous Aurore, Nathalie et Céline, pour votre amitié et votre soutien. Sans vous, mes années d'internat n'auraient pas été les mêmes...

Merci à tous mes amis.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	6
INTRODUCTION.....	8
I- La néphropathie diabétique :.....	9
1.1- Epidémiologie	9
1.2- L'albuminurie.....	9
1.2.1- La microalbuminurie.....	9
1.2.2- La protéinurie.....	10
1.3- Evaluation du stade d'insuffisance rénale	10
1.4- Diagnostic de néphropathie diabétique	11
1.5- Facteurs pouvant influencer l'apparition et l'évolution de la néphropathie diabétique.	12
1.5.1- La présence d'une microalbuminurie.....	13
1.5.2- Le sexe	13
1.5.3- Facteurs génétiques	13
1.5.4- L'hypertension artérielle	13
1.5.5- L'âge d'apparition du diabète	13
1.5.6- Le déséquilibre glycémique chronique	13
1.5.7- Le tabac	13
1.5.8- L'hypercholestérolémie	13
1.5.9- La rétinopathie	14
1.6- L'étude STENO II.....	14
1.7- Recommandations de suivi et de dépistage	16
1.7.1- Dépistage	16
1.7.2- L'équation de la MDRD	16
1.7.3- La formule de Cockcroft et Gault	16
1.7.4- Quelle équation choisir ?	16
1.7.5- Bilan biologique initial lors de la découverte d'une insuffisance rénale	17
1.7.5.1- Examens complémentaires systématiques	17
1.7.5.2- Examens complémentaires non systématiques	17
1.7.5.3- Examens à discuter par le néphrologue.....	18
1.7.6- Quand adresser le patient à un néphrologue ?.....	18
1.7.7- Rythme du suivi et des bilans	19
II- Le contrôle glycémique : Objectif d'HbA1c et règles hygiéno-diététiques.	20
2.1- Effet d'un contrôle optimal de la glycémie sur l'évolution de la néphropathie diabétique	20
2.1.1- Etudes chez les diabétiques de type 1	20
2.1.2- Etudes chez les diabétiques de type 2	21
2.1.3- Recommandations	23
2.2- Apports en glucides recommandés	24
III- Le contrôle de l'hypertension artérielle : objectifs et règles hygiéno-diététiques	26
3.1- Objectifs de tension artérielle	26
3.1.1- Etudes.....	26

3.1.2-	Recommandations	28
3.2-	Apports en sel recommandés	28
3.3-	Autres mesures diététiques permettant de réduire l'hypertension artérielle	30
IV-	Le contrôle du bilan lipidique : objectifs et règles hygiéno-diététiques	31
4.1-	Objectifs de LDL cholestérol (LDLc).....	31
4.2-	Apport en lipides recommandés:	32
V-	L'apport protidique	34
5.1-	Conseils diététiques en cas de néphropathie au sens large.....	34
5.1.1-	Résultats des études réalisées sur le régime pauvre en protéines	34
5.1.2-	Résultats des études sur les régimes très pauvres en protéines.....	35
5.1.3-	Apports en protéines recommandés	35
5.2-	Conseils diététiques lors de l'absence de microalbuminurie chez les diabétiques type2	36
5.3-	Conseils diététiques lors de la néphropathie diabétique.....	37
5.3.1-	Etudes	37
5.3.1.1-	Chez les diabétiques de type 2	37
5.3.1.2-	Chez les diabétiques de type 1	37
5.3.1.3-	Méta analyse : effet de la restriction protéique sur la néphropathie diabétique par « the Cochrane collaboration » 2009.....	37
5.3.2-	Recommandations	39
VI-	Le tabac	40
6.1-	Etudes.....	40
6.2-	Recommandations.....	41
VII-	Perte de poids et activité physique	42
7.1-	Perte de poids	42
7.1.1-	Etudes.....	42
7.1.2-	Recommandations.....	44
7.2-	Activité physique	44
7.2.1-	Effets bénéfiques de l'activité physique régulière chez le sujet atteint de diabète type 1	44
7.2.2-	Effets bénéfiques de l'activité physique régulière chez le sujet atteint de diabète type 2	46
7.2.3-	Recommandations	46
7.2.3.1-	Prescription d'une activité physique chez le patient diabétique de type 2	47
7.2.3.2-	Prescription d'une activité physique chez le patient diabétique de type 1	49
VIII-	Etude.....	54
Introduction	54	
Matériel et Méthodes.....	55	
Résultats	56	
Discussion	61	
Conclusion de l'étude.....	63	
CONCLUSION.....	62	
ANNEXES.....	63	

Annexe 1: Questionnaire	64
Annexe 2: Outil (partie intérieure de la règlette)	66
Annexe 3: Outil (partie extérieure de la règlette).....	67

Liste des abréviations

DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

IC : Intervalle de Confiance

EUA : Excrétion Urinaire d'Albumine

BMI : Body Mass Index

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

IDM : Infarctus Du Myocarde

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

PA : Pression Artérielle

HTA : Hypertension Artérielle

HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche

FRV : Facteur de Risque Vasculaire

ACE inhibiteurs : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

BSRA : Bloqueurs du Système Rénine Angiotensine

INTRODUCTION

La néphropathie diabétique est une complication majeure du diabète et l'une des principales causes de mise en dialyse. En France, les patients diabétiques représentent 22.8% des nouveaux patients insuffisants rénaux chroniques pris en charge en dialyse en 2006, soit autant que ceux arrivant en dialyse pour cause « d'hypertension ou de néphropathie vasculaire»(3). L'utilisation des molécules pharmacologiques permettant de ralentir l'évolution de la néphropathie diabétique est bien connue des médecins. Cependant, la prise en charge de cette dernière inclue également la mise en place de mesures hygiéno-diététiques qui leur sont souvent moins familières. J'ai donc souhaité, à travers cette thèse, refaire le point sur les recommandations actuelles concernant le suivi de ces patients, et les conseils d'hygiène de vie et de diététique permettant de maîtriser au mieux les facteurs pouvant influencer l'apparition et l'évolution de la néphropathie diabétique. Le médecin traitant étant un interlocuteur privilégié pour les patients, j'ai réalisé une étude évaluant le suivi mis en place par les généralistes et la transmission de ces conseils à leur patients diabétiques néphropathes. L'objectif de cette étude était ainsi d'évaluer l'utilité de la création d'un outil d'aide au suivi utilisable facilement en consultation.

I- La néphropathie diabétique :

1.1- Epidémiologie

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement a été estimée en 2009 à 4,4 % de la population résidant en France. Le nombre de personnes diabétiques a été estimé à environ 2,9 millions personnes, soit au moins 160 000 personnes diabétiques de type 1 (5,6 %), au moins 2,7 millions de personnes diabétiques de type 2 (91,9 %), et environ 70 000 autres types ou cas non typés de diabète (2,5 %) (4).

En 2010, 9 439 nouveaux malades ont débuté un premier traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique avec un âge médian de 71 ans. A l'initiation du traitement 40% avaient un diabète (diabète type 2 dans 94 % des cas). L'incidence de la néphropathie diabétique en 2010 est de 21.6% dont 1.6% liée au diabète de type 1 et 18.9% au diabète de type 2, 1% liée à un type de diabète non précisé (5).

Dans le diabète de type 1, la néphropathie diabétique est rarement développée avant 10 ans d'évolution d'hyperglycémie. L'incidence du début de dialyse chez les diabétiques de type 1, 10 ans après la découverte de la protéinurie varie de 18 à 25 % selon les séries (6).

Lors du diagnostic de diabète de type 2, 3% des patients présentent déjà une maladie rénale. On peut considérer qu'un nouveau dialysé sur trois est un diabétique de type 2. Du fait d'une mortalité nettement accrue et rapide, il n'y a plus, six mois après le début du traitement de suppléance, qu'un diabétique de type 2 sur quatre patients dialysés.

L'incidence de la néphropathie diabétique des patients en insuffisance rénale terminale est très variable selon les régions, passant de 7% en Bretagne et en Corse, à 30% en Alsace et Champagne-Ardenne, jusqu'à 37% à la Réunion.

1.2- L'albuminurie (7)

1.2.1 - La microalbuminurie

La microalbuminurie, terme quantitatif, désigne une albuminurie peu importante (pauci albuminurie) et non détectée par les méthodes traditionnelles de mesure ou de dépistage (bandelette) de la protéinurie.

Le dosage peut être effectué sur les urines de 24 heures (résultat en mg/24h) ou sur les urines de 4 heures (ou sur les urines de la nuit) (résultat en µg/min) ou sur un échantillon d'urine, exprimé en rapport de concentration albumine/créatinine en mg/mmol ou en mg/g. Le dosage de la microalbuminurie doit être effectué à 3 reprises et le diagnostic de microalbuminurie à caractère permanent est affirmé lorsqu'au moins deux des trois examens objectivent une microalbuminurie.

1.2.2- La protéinurie

Elle peut être recherchée à la bandelette urinaire, en cas de positivité, elle doit être confirmée et quantifiée sur les urines de 24 heures ou sur un échantillon urinaire par le rapport protéinurie/créatininurie à n'importe quel moment de la journée lorsque le recueil des urines sur 24 heures n'est pas possible. Elles sont exprimées soit en mg/24 heures, soit en mg/g ou en mg/mmol pour le rapport protéine/créatinine sur échantillon urinaire.

- Albuminurie normale : < 30 mg/24 heures
- Microalbuminurie : 20-200 µg/min ou 30-300 mg/24 heures ou rapport albuminurie/créatininurie > 2mg/mmol
- Protéinurie > 300 mg/24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie > 200 mg/g (22 mg/mmol)

La présence d'une microalbuminurie multiplie le risque de développer une néphropathie diabétique par 21 dans le diabète de type 1, et par 4.4 dans le diabète de type 2(8).

1.3- Evaluation du stade d'insuffisance rénale

On peut évaluer le stade d'insuffisance rénale en fonction du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) calculé par la formule de Cockroft (9,10) :

Stade 1 : DFGe > 90 ml/min: Maladie rénale * sans insuffisance rénale chronique

Stade 2 : DFGe entre 60 et 89 ml/min: Maladie rénale * avec insuffisance rénale chronique légère

Stade 3 : DFGe entre 30 et 59ml/min: Insuffisance rénale chronique modérée

Stade 4 : DFGe entre 15 et 29ml/min: Insuffisance rénale chronique sévère

Stade 5: DFGe < 15ml/min: Insuffisance rénale chronique terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : marqueurs biologiques (protéinurie, hématurie, leucocyturie, microalbuminurie chez le diabétique) ou anomalies morphologiques ou histologiques, persistant pendant plus de 3 mois.

Définition des marqueurs d'atteinte rénale (7):

- Microalbuminurie: 20-200 µg/min ou 30-300 mg/24 heures ou rapport albuminurie/créatininurie > 2 mg/mmol

- Protéinurie: > 300 mg/24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie > 200 mg/g

- Hématurie pathologique : Globules rouges > 10/mm³ ou 10 000/ml

- Leucocyturie pathologique : leucocytes > 10/mm³ ou 10 000/ml

- Anomalies morphologiques à l'échographie rénale : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petites tailles ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose

1.4- Diagnostic de néphropathie diabétique

Le diagnostic de néphropathie diabétique avérée peut être suspecté cliniquement sur la base d'un diabète connu de longue date (> 10 – 15 ans) associé à une macroalbuminurie > 300 mg/24h ou à un DFGe < 60ml/mn/1.73m² et l'absence de signes rénaux ou extra rénaux orientant vers un autre type d'atteinte.

Une néphropathie non diabétique doit être suspectée chez tous les diabétiques présentant une détérioration rapide (> 10 ml/min/an) de la fonction rénale, un syndrome néphrotique à début brutal, tout particulièrement si le diabète évolue depuis moins de 5 ans, en l'absence de rétinopathie diabétique.

Seule la biopsie apportera la preuve de cette glomérulopathie. Il n'y a pas d'indication à réaliser une biopsie rénale s'il n'y a pas d'élément pour suspecter une autre cause de néphropathie, sauf en cas de néphropathie de survenue précoce sans autre complication micro-angiopathique. Les indications et non indications de la biopsie rénale dans le diabète ont fait l'objet d'une conférence de consensus parue en 1991 et toujours d'actualité(11).

Localement l'hyperglycémie chronique entraîne, par des mécanismes encore à l'étude, un épaissement de la matrice extra-cellulaire avec accumulation de dépôts mésangiaux, un épaissement de la membrane basale glomérulaire, de dépôts hyalins artériolaires et une fibrose interstitielle avec dégénérescence tubulaire. En résumé on parle de glomérulo-hyalinosclérose nodulaire, dont l'aspect ultime et typique est le glomérule en « pain à cacheter » de Klimmestiel et Wilson.

Des facteurs de croissance locaux comme le Fibroblast Growth Factor (FGF) ou le Transforming Growth Factor (TGF) ou le Vascular Epidermal Growth Factor (VEGF) favoriseraient la glomérulosclérose.(12)

Les stades de la néphropathie diabétique :

Stade I : *néphropathie fonctionnelle*

- pas de lésions histologiques
- augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire
- augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40 %
- pas de signes cliniques : pression artérielle normale (sauf si autre cause ou HTA essentielle préexistante)
- albuminurie normale (< 20 µg/min ou 30 mg/24h, soit environ 20 mg/l)

Stade II : *lésions rénales histologiques sans traduction clinique*

Stade III : *néphropathie insipiens*

- augmentation de la filtration glomérulaire
- augmentation de l'albuminurie > 20 µg/min (ou 30mg/24h) (croissance annuelle de 20 à 50 %)
- augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mmHg (micro HTA)

Stade IV : *néphropathie clinique*

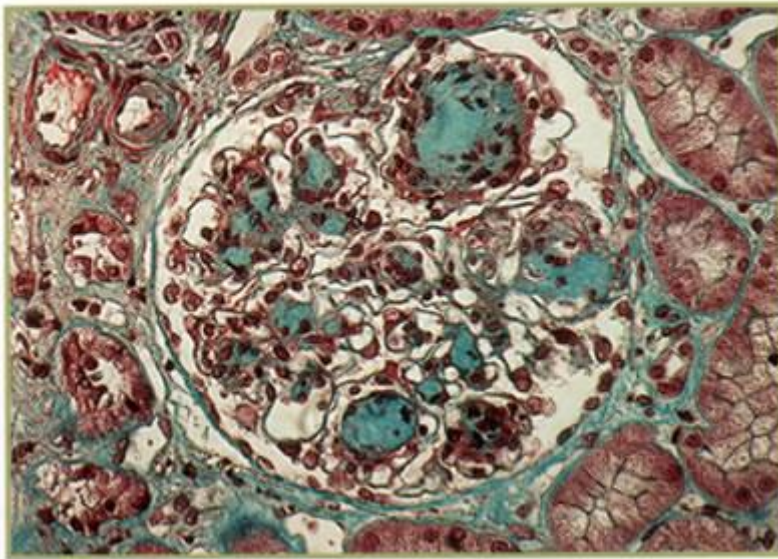
- albuminurie > 300 mg/24h (protéinurie > 500 mg/24h)

- lésions histologiques : dépôts mésangiaux, hyalinose artériolaire
- diminution progressive de la filtration glomérulaire
- hypertension artérielle (> 140/90 mmHg)

Stade V : *insuffisance rénale terminale*

- obstructions glomérulaires
- filtration glomérulaire < 10 ml/min
- HTA volodépendante

Biopsie rénale chez un diabétique.
Glomérulosclérose nodulaire de
Kimmelstiel et Wilson



Selon l'ADA, le diagnostic de néphropathie diabétique peut être porté si l'excrétion urinaire d'albumine est pathologique (microalbuminurie) ou que le DFG estimé est inférieur à 60 ml/min/1,73m²(13).

1.5- Facteurs pouvant influencer l'apparition et l'évolution de la néphropathie diabétique.

En bloquant le système rénine angiotensine, en contrôlant la tension artérielle et les autres facteurs de risque on peut ralentir de façon significative la dégradation du DFG à environ 2 à 3 ml/mn/an(14–16).

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

1.5.1- La présence d'une microalbuminurie

La microalbuminurie du diabétique de type 2 est un puissant marqueur de risque cardiovasculaire; elle traduit aussi un risque de développer une néphropathie progressive.

1.5.2- Le sexe : les hommes développent plus de néphropathie que les femmes(17).

1.5.3- Il existe des facteurs génétiques prédisposant à la néphropathie diabétique.

Par ailleurs, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale dans le diabète est 2,6 fois plus importante dans la population noire que blanche, après avoir ajusté sur la prévalence plus grande du diabète dans la population noire(18).

1.5.4- L'hypertension artérielle :

Le mauvais contrôle tensionnel est un facteur de dégradation de la fonction rénale chez tous les patients diabétiques(19–21). C'est un facteur aggravant mais non causal.

1.5.5- Age d'apparition du diabète :

Un diabète de type 1 apparu avant l'âge de 20 ans est un facteur de risque de voir apparaître une néphropathie diabétique(22).

1.5.6- Le déséquilibre glycémique chronique

C'est le facteur de risque principal de la néphropathie diabétique. Le bon contrôle glycémique est un élément déterminant en prévention primaire pour éviter l'apparition d'une néphropathie diabétique.

1.5.7- Le tabac :

L'intoxication tabagique est un facteur aggravant l'évolution de la néphropathie diabétique.

1.5.8- L'hypercholestérolémie

Les paramètres lipidiques sont déterminants dans le développement de la néphropathie diabétique. Une étude de Nakaruma(23), portant sur une statine contre placebo montre que l'usage de cette statine permet une diminution de l'albuminurie dans la néphropathie diabétique chez les diabétiques de type 2.

1.5.9- La rétinopathie

La présence d'une rétinopathie est un facteur de mauvais pronostic concernant l'évolution de la néphropathie diabétique dans le diabète de type 1 et 2.

1.6- L'étude STENO II

L'étude sténo II (24) est une étude majeure pour la prise en charge hygiéno-diététique du diabétique de type 2.

Population de l'étude :

Durant la période 1992-1993, 315 patients atteints d'un diabète de type 2 ont été recrutés par le Steno Diabetes Center in Kopenhagen. Pour être inclus, les patients devaient présenter les caractéristiques suivantes : être âgé de 40 à 65 ans et avoir une albuminurie de 30 à 300 mg/24 heures (quatre échantillons de 24 heures sur six positifs). Les critères d'exclusion étaient : insuffisance pancréatique ou diabète secondaire à une pancréatite, abus d'alcool, affection rénale non-diabétique, cancer et espérance de vie inférieure à quatre ans. Finalement, 160 patients, dont 41 femmes, ont été inclus, avec un âge moyen de 55,1 ans. Leur BMI moyen était de 30 kg/m² et leur pression artérielle moyenne de 146/85 mmHg dans le groupe intervention et 149/86 mmHg dans le groupe traitement conventionnel.

Protocole d'étude

L'étude est randomisée et ouverte. Après stratification pour la microalbuminurie (30-100 et 101-300 mg/24 heures), les patients ont été attribués au hasard soit dans un groupe intervention (traitement intensif), soit dans un groupe contrôle (traitement conventionnel). Un avis diététique était donné dans les deux groupes avant randomisation. Le suivi dans le groupe traitement intensif était assuré par une équipe (médecin, infirmière, diététicien) et consistait en une prise en charge multifactorielle sur base d'une modification de comportement (régime, activité physique, arrêt du tabagisme) et un traitement médicamenteux progressif des différents facteurs de risque. Les patients étaient revus en consultation en moyenne tous les trois mois. Les patients du groupe traitement conventionnel étaient suivis par leur médecin traitant qui pouvait faire usage des recommandations de la Danish Medical Association. Les valeurs-cibles fixées dans le groupe traitement intensif étaient plus strictes que dans le groupe traitement conventionnel. Les cibles thérapeutiques du groupe traitement intensif étaient celles définies par l'American Diabetes Association : HbA1c inférieure à 6.5%, cholestérol total inférieur à 1.75g/l, triglycérides plasmatiques inférieurs à 1.5g/l, pression artérielle systolique inférieure à 130mmHg et diastolique inférieure à 80mmHg.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire était la mortalité totale. Le critère de jugement secondaire était un critère composite d'événements cardio-vasculaires : mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non mortel, pontage coronarien, angioplastie transluminale percutanée, accident vasculaire non fatal, revascularisation ou amputation sur ischémie des membres

inférieurs. Tous ces événements étaient jugés par un comité indépendant du groupe auquel le patient appartenait. Les critères de jugement secondaires étaient : la survenue de complications microvasculaires, l'incidence de néphropathie, la survenue et/ou la progression d'une rétinopathie diabétique et une neuropathie. Les derniers critères étudiés étaient : l'incidence de la néphropathie diabétique et le développement ou la progression de la rétinopathie ou neuropathie diabétique.

Résultats

Après un suivi moyen de 7,8 ans, la seule différence significative observée entre les deux groupes en ce qui concerne les modifications d'hygiène de vie, a été l'ingestion quotidienne de lipides et d'hydrates de carbone: dans le groupe traitement intensif la réduction de lipides est de 10,4 % pour 6,8 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$).

Critère de jugement primaire :

Durant la totalité du suivi, 24 patients (30%) sont morts dans le groupe traitement intensif, contre 40 (50%) dans le groupe traitement conventionnel, soit une réduction du risque relatif de 20% ($p=0.02$).

Critères de jugement secondaires :

Au cours des 13.3 années de suivi, 9 patients du groupe traitement intensif sont morts de cause cardio-vasculaire et 19 dans le groupe traitement conventionnel ($p=0.03$). L'odds ratio pour décès de cause cardiovasculaire dans le groupe traitement intensif était 0.43 (IC95% de 0.19 à 0.94, $p=0.04$). Au total de 209 évènements cardio-vasculaires ont eu lieu sur toute la durée du suivi. Dans le groupe traitement intensif, la réduction du risque absolu était de 29% avec un odds ratio de 0.41 (IC95% de 0.25 à 0.67, $p<0.001$) et le risque relatif absolu de décès de cause cardio-vasculaire était diminué de 13%.

Dans le groupe traitement intensif, on observe significativement moins de néphropathies, de rétinopathies et de neuropathies autonomes. Durant toute la durée de l'observation, une néphropathie diabétique s'est développée chez 20 patients du groupe traitement intensif, contre 37 patients dans l'autre groupe (risque relatif 0.44, IC95% de 0.25 à 0.77, $p=0.004$). Un patient du groupe intensif a évolué vers l'insuffisance rénale terminale et nécessité de la dialyse, contre 6 patients dans le groupe conventionnel ($p=0.04$).

Il est également intéressant de noter que les deux groupes étaient similaires au début de l'étude mais différaient significativement à la fin de la période de l'étude (soit 7.8 ans), indiquant une supériorité du traitement intensif versus le traitement conventionnel pour contrôler le taux d'hémoglobine glyquée, le taux de cholestérol total, de LDL, de triglycérides, la pression artérielle systolique et diastolique et le taux d'excrétion urinaire d'albumine. A la fin de la période de suivi (13.3 ans), les différences entre les facteurs de risques des deux groupes s'étaient amenuisées, en partie du fait de l'intensification du traitement dans le groupe conventionnel. Les facteurs de risque dans le groupe traitement intensif sont par contre restés stables, excepté pour la pression artérielle systolique qui a augmenté ($p=0.001$).

Conclusions des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement intensif de plusieurs facteurs de risque chez des patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie diminuée, à long terme, le risque d'évènements cardiovasculaires et microvasculaires de 50 %.

Cela nécessite cependant un coaching intensif, souvent difficile à appliquer en pratique.

1.7- Recommandations de suivi et de dépistage :

1.7.1- Dépistage :

L'excrétion urinaire d'albumine (EUA) doit être mesurée de façon annuelle chez les diabétiques de type 1 après 5 ans d'évolution et chez le patient diabétique de type 2 dès la découverte (25).

Le dosage de la créatininémie doit être réalisé au moins une fois par an chez les patients diabétiques, pour estimer leur débit de filtration glomérulaire en ml/min/1,73m² à l'aide d'une équation de prédiction.

Lors de la découverte d'une valeur pathologique, il faut répéter le dosage dans les 3 mois qui suivent le résultat positif, de préférence dans le même laboratoire.

Deux formules permettent d'estimer la fonction rénale : l'équation MDRD et la formule de Cockcroft et Gault.

1.7.2- L'équation de la MDRD

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

Le résultat doit être multiplié par 1,2 chez les sujets noirs. Le multiplicateur 186 doit être remplacé par « 75 » lorsque le laboratoire a réalisé un dosage standardisé de la créatinine (ce qui est recommandé, mais non obligatoire pour le moment)

1.7.3- La formule de Cockcroft et Gault (26):

$DFG \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}] \times k$,
Avec $k = 1,23$ pour les hommes, $1,04$ pour les femmes, poids en kg, âge en années.

1.7.4- Quelle équation choisir ?

L'HAS recommande l'utilisation de la formule de Cockcroft pour tous les patients, cependant(27) :

- l'équation de la MDRD est plus fiable en cas d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73m²) et lorsque le poids est anormal (BMI inférieur à 18,5 ou supérieur à 25), mais reste insuffisamment performante pour les valeurs normales de

DFG notamment au dessus de 90 ml/mn (il est recommandé de ne pas mentionner les résultats si la valeur estimée par la formule MDRD est supérieure à 60 ml/mn)

- la formule de Cockcroft et Gault doit être mise en doute dès que le poids du patient est excessif (surestimation du DFGe), et /ou que le patient est âgé de plus de 75 ans (sous estimation du DFGe).

Il est à noter cependant que, dans certains cas, ni la formule de CG ni celle de MDRD ne permettent d'évaluer correctement le DFG : les situations de dénutrition sévère, l'obésité majeure, les maladies du muscle squelettique (myopathies, paraplégies ou quadriplégies).

Les recommandations internationales (NICE(28), KDQI(29)) préconisent plutôt l'utilisation de la formule MDRD car elle est moins biaisée par le poids.

1.7.5- Bilan biologique initial lors de la découverte d'une insuffisance rénale(30) :

1.7.5.1- Examens complémentaires systématiques :

- Une échographie rénale pour la recherche étiologique
- Créatininémie, DFGe, pour évaluer le stade d'évolutivité de l'IRC
- Albuminurie, leucocyturie, hématurie, cytologie urinaire quantitative pour diagnostiquer une maladie glomérulaire évolutive.
- Exploration d'une anomalie lipidique, glycémie à jeun à la recherche de facteurs de risque cardio-vasculaires
- Sodium, potassium, chlore, urée, bicarbonates
- Hémogramme afin d'avoir une valeur initiale pour le suivi ultérieur de l'anémie
- Uricémie afin d'avoir une valeur initiale
- 25-OH-vitamine D pour avoir une valeur initiale et dépister une carence

1.7.5.2- Examens complémentaires non systématiques :

- échographie vésicale : recherche d'anomalies du bas appareil, d'un trouble de la vidange vésicale, d'un résidu post mictionnel
- Urée et sodium sur les urines 24 h : évaluation des apports alimentaires
- Albuminémie, urée sanguine à partir stade 3B : valeur initiale et suivi ultérieur de dénutrition
- Parathormone, Calcémie, phosphorémie à partir stade 3 : recherche de troubles phosphocalciques

1.7.5.3- Examens à discuter par le néphrologue

- Actes techniques : écho-Doppler des artères rénales, biopsie rénale.
- Examens biologiques : électrophorèse des protéines sériques, exploration immunologique : complément et fractions C3, C4, recherche d'auto anticorps à visée étiologique : autoanticorps antinucléaires (ANA), anti membrane basale glomérulaire, anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

1.7.6- Quand adresser le patient à un néphrologue ?

- 1- Une protéinurie supérieure à 300 mg/24 h
- 2- Toute insuffisance rénale avec clairance < 60 ml/mn (stade III, IV et V)
- 3- Absence de baisse du débit de microalbuminurie ou de protéinurie malgré un traitement par sartan ou IEC à dose maximale
- 4- HTA persistante malgré un traitement anti hypertenseur bien conduit ou apparition d'un déséquilibre tensionnel.

Une résistance au traitement anti hypertenseur doit faire réaliser une enquête étiologique concernant cette HTA (sténose artère rénale, anomalie surrénalienne, phéochromocytome, glomérulopathie surajoutée) et si l'enquête est négative modifier le traitement pour obtenir les cibles tensionnelles.

Un déséquilibre tensionnel chez un patient initialement bien contrôlé doit faire rechercher de façon systématique l'apparition d'une néphropathie surajoutée justifiant un avis néphrologique rapide afin de rechercher une sténose de l'artère rénale, une glomérulonéphrite post infectieuse (surtout si existence d'ulcère chronique et apparition d'une hématurie), un trouble de la vidange vésicale.

- 5- Baisse du DFG > 10 ml/mn par an.

Une telle baisse du DFG est le témoin d'une maladie chronique évolutive et nécessite de rechercher une autre cause de néphropathie surajoutée et d'optimiser le traitement.

1.7.7- Rythme du suivi et des bilans:(31)

	Stade 1, 2 et 3A (DFGe \geq 45)	Stade 3B (DFGe entre 30 et 44)	Stade 4 (DFGe entre 15 et 40)	Stade 5 (DFGe<15)
Rythme des consultations médecin traitant	Tous les ans	Tous les 6mois	Tous les 3mois	Tous les mois
Rythme des consultations néphrologue	0	Tous les ans	Tous les 6mois	Tous les 3 mois
Ag Hbs (non vacciné) Ac anti-Hbs (vacciné) ⁴		Tous les 3 ans	Tous les ans	Tous les ans
Etude anomalie lipidique	1 fois/an			
Créatininémie	Tous les ans	Tous 6 mois	Tous les 3 à 6 mois	Tous les 1 à 3 mois
Albuminurie	Tous les ans	Tous 6mois	Tous les 3 à6 mois	Selon néphrologue
Na ⁺ , chlore, K ⁺ , HCO ₃ ⁻ , calcium, phosphore		Tous les 6 à 12 mois	Tous les 3 à 6 mois	Tous les 1 à 3 mois
Hémogramme avec compte réticulocytes		Tous les 6 à 12 mois	Tous les 3 à 6 mois	Tous les 1 à 3 mois
Ferritine sérique, fer sérique et transferrine (calcul du coefficient de saturation de la transferrine)		Tous les 6 à 12 mois	Tous les 3 à 6 mois	Tous les 1 à 3 mois
Albuminémie		Tous les ans	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois
25-OH-vitD	Un par an en l'absence de carence			
Parathormone		selon la concentration initiale et la progression	Tous les 6 mois	Tous les 3 à 6 mois
Phosphatase alcaline			Tous les 3 à 6 mois	Tous les 1 à 3 mois
Urémie				Tous les 1 à 3 mois

II- Le contrôle glycémique : Objectif d'HbA1c et règles hygiéno-diététiques.

2.1- Effet d'un contrôle optimal de la glycémie sur l'évolution de la néphropathie diabétique

2.1.1- Etudes chez les diabétiques de type 1 :

La prévention de la survenue des complications microvasculaires rénales par l'obtention d'un équilibre glycémique strict a été initialement démontrée par les résultats de l'étude contrôlée d'insulinothérapie intensive DCCT(32).

Dans cet essai multicentrique prospectif, 1441 diabétiques de type 1 âgés de 13 à 39 ans (dont la moitié présentait déjà une rétinopathie modérée à l'inclusion) ont été randomisés entre un groupe avec insulinothérapie optimisée et intensive à l'aide de multi-injections ou d'une pompe externe à insuline, et un groupe dit "traitement standard" avec deux injections d'insuline par jour. L'HbA1c dans le groupe intensif était en moyenne de 7.1% versus 8.9% dans le groupe standard. Après un suivi de 6.5 années, il existait dans le groupe traitement intensif une réduction significative de 39% (IC 95% : 21 à 52%) de l'incidence de microalbuminurie et de 54% (IC 95% : 19 à 74%) de l'incidence de macroalbuminurie. Dans cet essai, le traitement intensif avait eu un effet rapide sur l'excrétion urinaire d'albumine avec une réduction de 15% après la première année (6.5 vs. 7.7 $\mu\text{g}/\text{min}$, $p < 0.001$) sans différence supplémentaire ensuite entre les deux groupes. Parmi les 73 patients qui présentaient à l'inclusion une microalbuminurie (albuminurie $\geq 28 \mu\text{g}/\text{min}$), le contrôle intensif des glycémies n'était pas associé à un effet significatif sur la progression vers le stade de la protéinurie. Il n'existait pas de différences en termes de variations de la clairance de la créatininémie entre les deux groupes : seulement 7 sujets ont développé une insuffisance rénale avec protéinurie.

A la fin de l'étude du DCCT, tous les patients ont ensuite bénéficié de la même stratégie de prise en charge glycémique. Ces patients ont bénéficié de la poursuite d'un suivi épidémiologique prospectif et observationnel appelé EDIC (33) (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) pendant 8 ans. Il a été montré que le bénéfice du contrôle glycémique initial persiste 8 ans après la fin de l'essai du DCCT, avec une diminution du risque de progression de la rétinopathie et de la néphropathie par rapport à l'évolution observée chez les patients traités de façon conventionnelle durant les années du DCCT. La différence en termes d'HbA1c entre les deux groupes initiaux s'amenuisait et n'était plus statistiquement différente durant le suivi de 8 ans EDIC. Chez les patients normoalbuminuriques à la fin du DCCT, 39 (6.8%) dans le groupe initialement intensif ont développé une microalbuminurie lors du suivi de EDIC versus 87 (15.8%) dans le groupe conventionnel. Le bénéfice du contrôle glycémique intensif initial sur le risque d'apparition d'une microalbuminurie persistait donc à la fin du suivi de EDIC une réduction du risque de 59% (IC 95% de 39 à 73%, $p < 0.001$) par rapport au groupe conventionnel initial.

L'incidence de la protéinurie était également significativement diminuée chez les patients initialement traités dans le groupe intensif et étant sans protéinurie à la fin du DCCT (1.4% vs 9.4%). Après ajustement pour les variables à l'inclusion, le traitement intensif initial du DCCT était associé à une réduction significative du risque de protéinurie de 84% (IC 95% :

67% à 92%; $p < 0.001$) à la fin du suivi de EDIC, en comparaison à une réduction du risque de 57% seulement à la fin du DCCT (IC 95% : -1%-81%; $p = 0.05$) (9). Le maintien du bénéfice rénal du contrôle glycémique intensif initial était également observé chez les patients normoalbuminuriques à la fin du DCCT avec une réduction du risque de protéinurie à la fin de EDIC de 87% (IC 95% : 65%-95%; $p < 0.001$). Chez les patients avec microalbuminurie à la fin du DCCT, il existait également une réduction du risque de protéinurie à la fin de EDIC de 77% (IC 95% : 25%-93%; $p = 0.01$) (9). A la fin du suivi de EDIC, la prévalence d'une altération de la fonction rénale (définie par une clairance de la créatinine $< 70 \text{ ml/min/1.73m}^2$) était réduite dans le groupe intensif versus le groupe conventionnel ($< 1\%$ vs 4% ; $p < 0.001$) alors que le DFGe était similaire entre les deux groupes à la fin du DCCT. La prévalence d'une élévation de la créatinine plasmatique ($\geq 2 \text{ mg/dL}$) à la fin du suivi de EDIC était également significativement diminué chez les patients traités initialement dans le groupe intensif, par comparaison au groupe conventionnel (5 vs 19, $p = 0.004$). Seulement 27 patients ont doublé leur créatininémie depuis l'inclusion dans l'étude DCCT jusqu'à la fin du suivi de EDIC, avec 10 sujets dans le groupe intensif initial versus 17 dans le groupe conventionnel ($p = 0.17$). Le nombre de diabétiques nécessitant une dialyse et/ou une transplantation rénale était moins élevé dans le groupe initial intensif sans atteindre cependant le seuil de significativité statistique (4 vs 7, $p = 0.36$). L'incidence de l'hypertension artérielle 8 ans après la fin du DCCT était significativement réduite dans le groupe contrôle intensif (29.9% vs 40.3%, $p < 0.001$) avec une diminution de l'incidence de l'hypertension de 40% en comparaison au traitement conventionnel.

En résumé, le bénéfice rénal du contrôle glycémique intensif qui était observé après l'intervention DCCT persiste 8 ans après celle-ci avec une diminution nette du risque d'apparition et de progression de la néphropathie diabétique. Ces résultats plaident en faveur d'un effet mémoire de l'hyperglycémie et de sa correction intensive précoce sur le risque de développement des complications rénales.

2.1.2- Etudes chez les diabétiques de type 2

Etude UKPDS

En 1998, l'étude UKPDS(34) a comparé chez 3867 diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués l'effet d'un contrôle glycémique relativement strict avec un sulfamide ou de l'insuline (HbA1c à 7.0 % versus 7,9%) sur la survenue de complications micro ou macro-vasculaires au cours d'un essai randomisé. Les patients étaient répartis en deux groupes : les uns bénéficiaient d'un traitement intensif par sulfamide ou insuline, les autres d'un traitement conventionnel par régime seul (diminution des graisses saturées, régime riche en fibres, 50% d'hydrates de carbone, réduction du contenu énergétique chez les patients obèses). Dans ce dernier groupe, les médicaments n'étaient introduits qu'en cas de symptômes d'hyperglycémie ou d'une augmentation de la concentration de glucose plasmatique de plus de 15mmol/l. Trois critères de jugement composés ont été définis :

- toutes les complications liées au diabète (mort subite, décès lié à une hypoglycémie ou hyperglycémie, infarctus du myocarde (IDM) fatal ou non, angor, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral(AVC), insuffisance rénale, amputation, hémorragie vitréenne, rétinopathie nécessitant une photocoagulation, cécité monoculaire, cataracte),
- décès liés au diabète : IDM, AVC, atteinte vasculaire périphérique, maladie rénale, hyper ou hypoglycémie, mort subite)
- toutes les causes de mortalité.

Après 10 ans, l'HbA1c était de 7% dans le groupe intensif, contre 7.9% dans le groupe conventionnel. Comparé au groupe conventionnel, le risque dans le groupe intensif était 12% plus bas (IC95% de 1 à 21, $p=0.029$) pour les complications liées au diabète, 10% plus bas (-11 à -27, $p=0.034$) pour les décès liés au diabète et 6% plus bas (-10 à -20, $p=0.44$) pour la mortalité toutes causes.

En ce qui concerne la prévention des problèmes cardiovasculaires, les résultats suggèrent qu'il serait bénéfique de bien contrôler le diabète mais cette étude n'a pas réussi à démontrer, hors de tout doute, que le groupe de personnes diabétiques assigné à un meilleur contrôle du diabète ait été mieux protégé contre la survenue d'infarctus ou d'accident cérébrovasculaire.

Une réduction de 1 % de l'hémoglobine glycosylée (de 8 % à 7 % par exemple) s'accompagne d'une diminution de 30 % du risque de complications micro-vasculaires, de 18 % du risque d'infarctus (à la limite de la significativité $p=0.056$) et de 25 % du risque de mortalité relié au diabète.

Les patients du groupe intensif présentaient par ailleurs une diminution significative de 25% du risque de survenue de complications microvasculaires ($p=0.0099$), notamment du fait d'un nombre plus faible de cas de rétinopathie nécessitant un traitement par photocoagulation. Ces résultats sont observés quel que soit l'antidiabétique utilisé, et ne permettent pas de conclure à la supériorité des sulfonylurées (chlorpropamide, glyburide), des biguanides (glucophage) ou de l'insuline à cet égard.

Il existait une diminution significative du risque d'apparition d'une microalbuminurie à 9ans (-22%, $p=0.0006$), ainsi que du risque de doublement de la créatininémie à 12 ans (-72%, $p=0.03$).

Le suivi des patients de l'essai UPKDS dix ans après la fin de l'intervention (35) (suivi moyen final de 17 ans dont 10 ans d'intervention en moyenne) montre que dans le groupe traité de manière intensive à l'origine, la réduction du risque de complications micro-vasculaires à la fin des dix-sept ans de suivi était de 24 % (sans que des données plus précises ne soient disponibles sur le risque spécifique de néphropathie), d'infarctus du myocarde de 15 %, de la mortalité liée au diabète de 17 % et de la mortalité totale de 13 %, différences toutes significatives statistiquement.

Ce bénéfice à long terme est observé alors qu'à la fin de l'intervention en 2007, tous les patients de l'essai sont passés à une prise en charge dite conventionnelle et qu'au cours des années suivantes, il n'existait plus de différences en termes d'HbA1c ou de niveau tensionnel entre les deux groupes

En conclusion les résultats de cette étude montrent qu'il existe un bénéfice retardé d'une prise en charge précoce, confirmant le concept de « mémoire glycémique ». Il devient donc évident qu'il faut contrôler tôt et le mieux possible les glycémies chez les diabétiques qui entrent dans la maladie, d'où les recommandations actuelles qui conseillent d'intensifier rapidement le traitement du diabète de type 2 pour maintenir le plus longtemps possible une HbA1c inférieure à 6.5%.

Etude Advance

L'étude ADVANCE (36) a inclus 11 140 patients diabétiques de type 2 avec un niveau d'HbA1c moyen à 7,5 %, recrutés dans 215 centres répartis dans 20 pays d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord. 27% présentaient une microalbuminurie à l'inclusion et environ 3.5% une macroalbuminurie. Les patients étaient randomisés entre un groupe de traitement intensif basée en première intention sur le gliclazide, en association si besoin avec d'autres traitements (metformine, acarbose, insuline) afin d'obtenir un objectif d'HbA1c inférieur à 6.5%, et un groupe de contrôle glycémique standard laissé au libre choix du médecin mais ne comportant pas de gliclazide. L'utilisation des glitazones (17 vs 11%) et de l'insuline (41 vs 24%) a été assez faible au cours de l'étude, y compris dans le bras intensif.

Le critère principal de l'étude est un critère combiné associant les événements cardiovasculaires majeurs (les décès de cause cardiovasculaire, les infarctus non fatals, les AVC non fatals, et les événements microvasculaires majeurs (aggravation ou apparition de néphropathie ou de rétinopathie).

Après un suivi médian de 5 ans, l'HbA1c moyenne était de 6.5% dans le bras intensif versus 7.3%. Le contrôle intensif diminuait l'incidence combinée des événements majeurs micro et macro vasculaires (18.1%, vs. 20.0% dans le groupe standard; hazard ratio 0.90; IC 95% de 0.82 à 0.98; P = 0.01) Les événements microvasculaires étaient fortement diminués dans le groupe intensif (9.4% vs. 10.9%; hazard ratio 0.86; IC 95% de 0.77 à 0.97; p = 0.01). Les événements rénaux, notamment, étaient nettement diminués, que ce soit l'apparition ou l'aggravation d'une néphropathie (4.1% vs. 5.2%; hazard ratio 0.79; IC 95% de 0.66 à 0.93; p=0.006) ou l'apparition de microalbuminurie (hazard ratio 0.91; IC 95% de 0.85 à 0.98 ; p=0.02). Le développement d'une macroalbuminurie, était significativement diminué dans le groupe traitement intensif (2.9%, vs.4.1%; hazard ratio 0.70; IC 95% de 0.57 à 0.8, p<0.001). Par contre le traitement intensif n'avait pas d'effet sur le doublement du taux de créatinine plasmatique (1.2% vs. 1.1%; hazard ratio 1.15; IC 95% de 0.82 à 1.63, p = 0.42). Enfin, il existait dans cet essai une tendance à une diminution du risque d'insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale (0.4% vs 0.6% ; HR : 0.64, IC 95% de 0.38 à 1.08, p=0.09).

2.1.3- Recommandations

L'HbA1c est le paramètre pertinent principal du suivi du traitement antidiabétique. Un contrôle glycémique strict (HbA1c <7%) diminue l'incidence de micro et de macro albuminurie, à la fois chez les diabétiques de type 1 (32,37) et de type 2 (38–40).

Chez le patient diabétique de type 1, un contrôle intensif précoce de la glycémie a un bénéfice rénal durable avec une diminution persistante du risque de micro et macro albuminurie (41).

Dans le diabète de type 2, le contrôle intensif précoce des glycémies est associé au long cours à un moindre déclin de la fonction rénale(39).

L'objectif d'HbA1c en cas de néphropathie diabétique est donc d'être inférieur à 7% selon les recommandations internationales(42).

2.2- Apports en glucides recommandés (43) :

Les conseils diététiques concernant les apports en glucides sont identiques chez le patient diabétique simple et chez le patient ayant un diabète compliqué de néphropathie diabétique.

L'apport en glucides recommandé est de 50 à 55% de la ration calorique totale, soit un apport minimal de 180g par jour.

Il faut favoriser les glucides complexes afin de limiter l'apport en glucides simples.

La consommation d'aliments à index glycémique faible ou modéré peut être préconisée :

- les édulcorants caloriques tels que les polyols (solitol, xylitol, mannitol,...) et le fructose ont un pouvoir glycémiant inférieur à celui du sucre (saccharose) mais qui n'est pas nul. De même, leur valeur calorique est identique à celle des glucides (4cal/g pour le fructose, et entre 2 à 4cal/g pour les polyols).
- Les édulcorants acaloriques (aspartame, stevia...) ont un pouvoir hyperglycémiant et calorique nul.

Sources de glucides à index glycémique bas (index < 50): flocons d'avoine, haricots blancs ou rouges, légumes secs, pâtes, riz complet, pain complet, fruits entiers, légumes, crudités.

En pratique :

- du pain ou des féculents à chaque repas

50g de pain = 150g de féculents cuits, soit :

3 pommes de terre moyennes
7 cs de riz ou lentilles
5cs de pâtes, semoule ou haricots secs
3cs de purée
7 à 9 marrons
15 frites
200g de raviolis, cannelloni, lasagnes
¼ pizza
1 croque monsieur ou 1 hot dog ou 1 feuilleté
<i>Cs=cuillerées à soupe</i>

- 3 fruits par jour (jusqu'à 5 fruits par jour selon les nouvelles recommandations 2011 du PNNS(44)), de préférence un à chaque repas associé à un laitage afin d'améliorer l'assimilation des sucres du fruit.

1 fruit =

1/2 livre de fraises ou de framboises
1 pamplemousse ou 1 orange
1 pomme ou 1 poire
2 kiwis ou 3 clémentines
1 petit melon ou 1 grosse tranche de pastèque ou 1/2 d'ananas ou 1/2 mangue
4 abricots frais ou secs
20 cerises ou 1 grappe de raisin (20 grains) ou 1 banane
4 prunes ou 4 pruneaux

- Aucun aliment riche en saccharose n'est interdit. Il est possible de manger du chocolat, des entremets, des gâteaux tant qu'ils sont consommés en équivalence avec d'autres aliments glucidiques (cf équivalences ci-après). Cependant, il est conseillé de ne consommer qu'une pâtisserie, ou glace, ou biscuit etc..., par semaine du fait de leur richesse en lipides.

50g de pain =

1 croissant ou 1 gaufre nature ou 3 fines crêpes
1 tartelette ou 1 éclair
1 tranche de cake ou de quatre quart

1 fruit =

1 yaourt aux fruits ou 1 crème-dessert
2 boules de glace ou de sorbet ou 1 esquimau
1 ramequin de mousse au chocolat ou de crème au caramel ou de semoule ou riz au lait
2 madeleines ou 4 petits sablés ou petits beurre
> 8 petits carrés de chocolat

Un bon contrôle glycémique permet de réduire le risque d'apparition d'une microalbuminurie(45,46) et sa progression vers la macroprotéinurie(47,48).

III- Le contrôle de l'hypertension artérielle : objectifs et règles hygiéno-diététiques

3.1- Objectifs de tension artérielle

3.1.1- Etudes

Il existe une corrélation étroite entre le mauvais contrôle tensionnel et la dégradation de la fonction rénale bien documentée dans le diabète de type 1 et 2 (19,21,42,49). Il est souhaitable de ne pas abaisser la tension artérielle au-dessous de 120mmHg chez les patients à haut risque cardio-vasculaire et coronaire.

Un contrôle adéquat de la pression artérielle (PA) ralentit la progression de la néphropathie diabétique.

L'ensemble des sociétés savantes internationales recommande une tension artérielle inférieure à 130/80mmHG chez le diabétique et le patient néphropathe (50) (42,51–55). Plusieurs études ont guidé ces recommandations.

La méta analyse de la Cochrane (56) en 2009, qui a inclus 7 études (soit 22089 sujets) comparant des groupes de patients randomisés entre une cible de pression artérielle standard et une cible plus basse. Dans ces essais une baisse tensionnelle moyenne supplémentaire de -4 à -3mmHg obtenue dans le groupe «cible tensionnelle basse » ne modifie l'incidence d'aucun des critères suivants : mortalité totale, infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque, événements CV majeurs, insuffisance rénale terminale. Cette étude, si elle ne retrouve pas de bénéfice à une tension artérielle inférieure à 135/85mmHg chez les diabétiques et les insuffisants rénaux, ne montre pas non plus d'aggravation du risque pour des cibles tensionnelles plus basses.

Dans l'étude IDNT (57,58), chez 1590 patients avec une néphropathie diabétique avérée, la cible tensionnelle préconisée sous traitement antihypertenseur était inférieure ou égale à 135/85mmHg. Les analyses post hoc de IDNT montrent une relation linéaire entre la PAS systolique obtenue sous traitement et l'incidence de la mortalité cardiovasculaire, de l'insuffisance cardiaque et avec la vitesse de progression de la néphropathie. Cette relation persiste jusqu'à une PA systolique de 120mmHg. En dessous de ce seuil le risque de mortalité globale augmente et le bénéfice rénal devient marginal. Les conclusions des auteurs de ce travail sont de viser une cible tensionnelle de 120-130mmHg en conjonction avec le blocage du système rénine-angiotensine.

L'essai ACCORD(59,60), en 2007, a inclus 10251 diabétiques de type 2 à haut risque, 77 centres nord-américains et canadiens. Les sujets devaient avoir une HbA1c $\geq 7,5$ %, être âgés de 40 ans ou plus avec une pathologie cardiovasculaire (ou ≥ 55 ans avec preuve anatomique d'une atteinte athéromateuse), une albuminurie, une HVG ou bien au moins deux facteurs de

risque additionnels (HTA, dyslipidémie, tabagisme, obésité). Dans cette population, les sujets avec une PA entre 130 et 180 mm Hg, prenant au maximum 3 antihypertenseurs et avec une protéinurie des 24h < 1g, étaient éligibles pour participer à la cohorte ACCORD-HTA.

ACCORD HTA (*Action to control cardiovascular risk in diabetes*) est un essai non aveugle dans lequel 4733 diabétiques 2 ont été randomisés entre un groupe dont l'objectif tensionnel était < 120 mmHg de PAS (traitement intensif) versus un groupe avec un objectif < 140 mmHg (traitement standard). Tous les antihypertenseurs habituellement prescrits en Amérique du Nord pouvaient être administrés pour atteindre la cible. Le suivi moyen de l'étude est de 5 ans (de 4 à 8 ans).

Le critère de jugement primaire est un critère composite comprenant les IDM et AVC non fatals et les décès cardiovasculaires. Les critères secondaires pré-spécifiés comportent les événements macrovasculaires élargis (critère primaire + revascularisations ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque), les IDM non fatals, les AVC (fatals et non fatals), les décès de toute cause, les hospitalisations ou décès par insuffisance cardiaque.

Dans cette cohorte, la PA moyenne à l'inclusion est de 139/76 mmHg, l'âge de 62 ans, la moitié des sujets sont des femmes (47,7 %), un tiers sont en prévention secondaire et 60 % sont des sujets de race blanche.

Après randomisation, une différence de pression artérielle systolique apparaît rapidement entre les groupes et se maintient. Dès un an de suivi, la PAS moyenne dans le groupe intensif est de 119,3mmHg et de 133,5mmHg dans le groupe standard, soit un différentiel de 14,2mmHg ($p < 0.0001$). Les diastoliques sont respectivement de 64,4mm Hg et 70,5 mm Hg (delta de 6,1 mm Hg, $p < 0.0001$).

Ces résultats sont obtenus avec 3 à 4 médicaments antihypertenseurs dans le groupe intensif et 1 à 2 dans le groupe standard.

À l'issue des 5 ans de suivi, le taux de survenue du critère primaire ne diffère significativement pas entre les deux stratégies (1,87 % par an versus 2,09 % par an, (HR=0,88 ; $p=0,20$)). Même constat pour tous les critères secondaires pré-spécifiés à l'exception de la fréquence des AVC qui atteint le seuil de significativité (0,32 % par an vs 0,53 % par an, HR=0,59 ; $p=0,01$). Par contre, il y a eu davantage de manifestations indésirables sérieuses attribuées au traitement antihypertenseur dans le groupe intensif que dans le groupe standard (3,3% versus 1,3% ; $p < 0,01$).

La conclusion des auteurs du *NEJM* est que « passer de 130 à 120 ne change probablement pas le taux d'événements et il est aussi possible que tout le bénéfice clinique soit déjà gagné quand on a atteint une cible tensionnelle inférieure à 140mmHg ».

Intensifier le traitement pour abaisser la PAS en dessous de 120 mmHg ne semble guère avoir de sens au vu des résultats d'ACCORD. En effet, les avantages sont inexistantes, sauf pour la prévention des AVC, et le risque de manifestations indésirables n'est pas négligeable.

3.1.2- Recommandations

Au total, la PA cible est inférieure à 130/80mmHg lorsque la PA est mesurée en consultation. Un traitement à base de 2 antihypertenseurs ou plus est habituellement nécessaire pour obtenir cette cible tensionnelle (49). Selon les recommandations nationales (30) et internationales les bloqueurs du système rénine-angiotensine (BSRA) sont indiqués en première intention chez les sujets diabétiques et/ou atteints de néphropathie, chez les diabétiques avec une néphropathie diabétique à tous les stades fonctionnels de la maladie rénale chronique.

Il est souhaitable de ne pas abaisser la PA systolique en dessous de 120mmHg en particulier chez les patients à haut risque coronaire et vasculaire.

La mesure de la PA à domicile doit être mise en place pour évaluer le niveau tensionnel avant traitement, pour obtenir les cibles thérapeutiques sous traitement et prévenir les hypotensions. L'automesure tensionnelle doit être effectuée selon les recommandations ESH-SFHTA(61) : privilégier les appareils de bras validés et de taille adaptée, aux appareils de poignet; effectuer les mesures en position assise avec trois mesures le matin au petit-déjeuner, trois mesures le soir avant le coucher, trois jours de suite (règle des 3), les mesures étant espacées de quelques minutes. Les cibles de PA mesurée à domicile sont < 125/80mmHg.

3.2- Apports en sel recommandés

L'apport alimentaire en chlorure de sodium est le principal facteur modulant l'effet antiprotéinurique des BSRA. Selon les recommandations conjointes de HAS (30,62), KDOQI (63), NICE(28), celui ci doit donc être réduit à 6-8 g/j pour réduire l'hypertension artérielle et le risque cardio-vasculaire. Une réduction des apports en sel permettrait également de prévenir la néphropathie diabétique(64).

A noter que le Programme National Nutrition Sante 2011(65) a comme objectif de réduire la consommation quotidienne de sel à 8g/jour chez les hommes et 6.5g/jour chez les femmes.

Afin d'atteindre cet objectif, il a lancé des campagnes de sensibilisation auprès des consommateurs valorisant l'intérêt en terme de santé de diminuer la consommation de sel.

Des mesures ont également été prises concernant la restauration collective et visent à l'application de la circulaire du 25 juin 2001, sur la composition des repas servis en restauration scolaire, qui se propose « d'habituer les enfants à manger peu salé ». Cette recommandation, associée à la maîtrise des fréquences de service de charcuteries et autres préparations présentant un rapport Protéines / Lipides < 1, induit implicitement une diminution des apports en sodium pour les enfants et tous convives des collectivités.

Il est également conseillé de limiter la mise à disposition de sachets - dosettes ou réduire (dans un premier temps) leur volume (passage de 1 g à 0,5 g par sachet), limiter la mise à disposition de salière sur la table, mais placer éventuellement une salière au niveau des sauces et condiments.

Des accords ont également été passés avec les différents acteurs de l'industrie agro-alimentaire(66) :

- Boulangerie : il est recommandé de baisser la teneur en sel de tous les pains, « artisanaux » ou « industriels » et des autres produits de boulangerie (biscottes,

viennoiseries...). A titre d'exemple, pour le pain, sur la base actuelle des produits de boulangerie utilisant des farines contenant une quantité de sel ajoutée par le professionnel, au moment du dosage des ingrédients, de 24 g/kg de farine (les usages aujourd'hui se situent entre 22 et 26 g), il a été proposé de réduire cette teneur d'environ 5 % par an, soit d'atteindre à l'échéance de 5 ans, 18 g de sel ajouté par kg de farine. Dans le cadre du Programme National de l'Alimentation, la boulangerie française s'est donc mobilisée pour réduire le taux de sel dans le pain à 18 g par kilo de farine et proposer une baguette plus riche en fibres. 85 à 90 % des boulangers de 4 départements sont déjà engagés dans le programme : Aisne, Loire-Atlantique, Pyrénées-Atlantiques et Vaucluse. Un kit de communication est fourni aux boulangers souhaitant s'engager dans cette opération. Les résultats des études montrent une évolution positive et continue des pratiques : en 2007, la moyenne nationale de sel ajouté par kg de farine s'élève à 20,1 g/kg contre 21,2 g/kg en 2005 et 24 g/kg constatés en 2002 (rapport Afssa).

- Charcuterie : l'incitation des professionnels à poursuivre leurs efforts pour réduire, pour les produits qui le tolèrent, la teneur en sel.
- Fromages : réduire la teneur en sel dans les fromages pour lesquels cela est possible sur les plans technologique et hygiénique, diminuer la variabilité des teneurs en sel pour un fromage donné, notamment en ramenant les teneurs les plus hautes vers les niveaux moyens actuels.
- Produits transformés des autres secteurs : sensibiliser et motiver les industriels à poursuivre leurs efforts pour réduire, dans les produits qui le tolèrent, la teneur en sel et pour diminuer la variabilité des teneurs en sodium pour une même catégorie de produits, notamment en diminuant les teneurs vers les niveaux les plus bas. L'incitation à l'utilisation d'épices et autres exhausteurs de goût en remplacement du sel et la communication auprès des consommateurs de l'intérêt d'une consommation raisonnable de produits industriels salés (snacks, produits apéritifs, ...), dans le contexte de l'équilibre nutritionnel, en évitant les excès est également un point important. Il est également recommandé aux industriels de fabriquer des étiquetages clairs où la teneur en sodium est lisible.

La limitation de l'apport alimentaire en sodium doit être régulièrement évaluée (à partir de la natriurèse des 24 h).

Le recours à une consultation diététique et l'éducation thérapeutique diététique sont deux mesures utiles pour limiter l'apport sodé de façon significative et durable.

Il existe deux principales sources de sel. Tout d'abord le sel « visible », que l'on rajoute soi-même en cuisinant ou à table et qui ne représente qu'une faible part des apports en sel (10 à 20%). D'autre part, le sel « caché », présent à l'état naturel dans les produits ou ajouté lors de leur fabrication et qui représente la principale source de sel dans notre alimentation (80% environ). On en trouve dans beaucoup de produits courants tels que le pain, la charcuterie, les plats cuisinés, les condiments (moutarde...), biscuits...

Il est recommandé de limiter la consommation d'aliments salés tels que:

- la charcuterie
- le fromage (notamment emmental, bleu, fromages à tartiner)

- les plats cuisinés
- les fruits de mer
- les quiches et pizzas du commerce
- les gâteaux apéritifs
- les eaux minérales trop riches en sodium

Il faut par ailleurs réduire l'usage de la salière en évitant de trop saler les plats et les eaux de cuisson, ne pas resaler avant d'avoir goûté. Bien lire également les étiquettes sur les emballages des produits de consommation (se rappeler qu'un gramme de chlorure de sodium (sel) équivaut 17.1mmol de sodium, soit 393.4mg de sodium).

Afin de donner du goût aux plats sans rajouter de sel, penser aux épices et aromates, à l'ail, oignon, échalote, citron(67,68).

3.3- Autres mesures diététiques permettant de réduire l'hypertension artérielle

La consommation excessive d'alcool peut entraîner une élévation de la pression artérielle (69). Mais une consommation modérée d'alcool, en particulier sous forme de vin rouge (moins de trois verres par jour) pourrait protéger du risque cardio-vasculaire (70).

La consommation de boissons alcoolisées doit donc être limitée à 20g d'alcool par jour, se faire au moment d'un repas afin de limiter le risque d'hypoglycémie notamment chez les patients sous sulfamides ou insuline. Il est essentiel de limiter la consommation d'alcool, en particulier chez le patient en surpoids, du fait de son apport calorique non négligeable (20g d'alcool = 140cal).

1 verre de vin (12,5 cl) à 11° (rouge, rosé ou blanc) =

1 flûte de champagne
1 verre d'apéritif à base de vin (6 cl) à 18°
1 dose de whisky, vodka, gin...(2,5 cl) à 40°
1 demi de bière
1 dose de boissons anisées (Ricard..) à 40°
1 bolée de cidre
1 dose de digestif (rhum, cognac..) 2,5 cl

La pression artérielle peut par ailleurs se réduire sous l'effet d'une importante consommation d'acides gras Oméga 3 contenus dans l'huile de poisson(71).

Les recommandations sur les apports énergétiques, les apports en lipides et en protides, l'activité physique, cités dans les différentes parties de ce mémoire ont également un rôle dans la réduction de l'hypertension artérielle.

IV- Le contrôle du bilan lipidique : objectifs et règles hygiéno-diététiques

4.1- Objectifs de LDL cholestérol (LDLc)

Globalement, les sujets présentant à la fois un diabète et une insuffisance rénale chronique sont dans la quasi-totalité des cas à risque cardio-vasculaire absolu élevé, et doivent bénéficier des règles hygiéno-diététiques et médicamenteuses de prévention cardiovasculaire adaptées à cette catégorie de patients, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé.

Dans la majorité des cas, le risque d'un patient diabétique de type 2 présentant une atteinte rénale chronique de mourir de cause cardiovasculaire est bien plus élevé que celui d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale (72).

Les recommandations de la HAS concernant la prise en charge du risque cardiovasculaire considèrent la microalbuminurie comme un facteur de risque à prendre en compte parmi les autres et sont considérés à risque cardiovasculaire élevé les patients :

- ayant des antécédents de maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté) ;
- ayant des antécédents de maladie vasculaire avérée (AVC ischémique, artériopathie périphérique à partir du stade II).
- **ayant une atteinte rénale avec albuminurie > 300 mg/24 h ou débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de Cockcroft-Gault < 60ml/min**
- ayant un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux facteurs de risque cardio-vasculaire ;
- ayant un risque supérieur à 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque (cf. Anaes : recommandations sur les méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global)) (73,74).

Les facteurs de risque cardio-vasculaires à prendre en compte pour l'estimation du risque cardio-vasculaire global(75):

- âge : > 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme) ;
- antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ; infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin ;
- antécédents familiaux d'AVC constitué précoce (< 45 ans) ;
- tabagisme (tabagisme actuel, ou arrêté depuis moins de 3 ans) ;
- HTA permanente, traitée ou non ;
- HDL-cholestérol < 0,4 g/l quel que soit le sexe ;
- LDL-cholestérol > 1,60 g/l (4,1 mmol/l) ;

- microalbuminurie > 30 mg/24 heures

IL existe dans le diabète 4 objectifs de LDLc(75) :

- < 1.9 g/l diabète évoluant depuis moins de 5 ans, pas d'autre FRV, pas de microangiopathie
- < 1.6 g/l avec au plus 1 FRV additionnel
- < 1.3 g/l avec au moins 2 FRV additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans
- < 1.0 g/l avec un diabète à haut risque cardiovasculaire

Les recommandations chez le diabétique ayant une atteinte rénale (une protéinurie clinique ou un DFG estimé < 60 ml/mn/1.73m²) sont un objectif de LDLc inférieur à 1g/L, un objectif inférieur à 0.70g/dl est également une option thérapeutique selon les CARI guidelines(76).

Il est recommandé chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé, d'introduire une statine quelque soit leur niveau de LDLc. Toujours selon les CARI guidelines, les diabétiques avec une insuffisance rénale chronique de stade 1 à 4 et un LDLc supérieur à 1g/l doivent être traités par une statine.

En cas d'hypertriglycéridémie exclusive (LDL-cholestérol < 1g/l et TG > 2g/l) et HDL-cholestérol < 0,4 g/l, ou hypertriglycéridémie importante (TG > 4g/l), il est recommandé d'intensifier le traitement du diabète, de recourir à un régime restreint en graisses d'origine animale et si nécessaire de prescrire un hypolipémiant (l'utilisation d'un fibrate apparaît rationnelle).

Sur le plan physiologique (77,78), il est en effet à noter une altération quantitative et surtout qualitative des lipoprotéines plasmatiques : le LDLc est normal ou modérément augmenté mais on note une modification de la composition des LDL qui deviennent petites et denses. Les LDL oxydées et glyquées ont in vitro une clairance réduite de 10 à 25 %, et sont donc augmentées, leur épuration par les macrophages est responsable de la formation de cellules spumeuses qui initient le processus d'athérogénèse. Les triglycérides sont élevés avec une augmentation des VLDL, ces dernières sont de grande taille, riches en triglycérides, et on note une augmentation des lipoprotéines de densité intermédiaire. L'ApoB est élevée. Le HDLc est quant à lui abaissé et la structure des HDL est modifiée avec en particulier un enrichissement du contenu en triglycérides, un appauvrissement en ApoA1, une augmentation des rapports cholestérol/protéines, cholestérol/ApoA1 et phospholipides/ApoA1. Les études expérimentales ont montré par ailleurs que les lipoprotéines sont modifiées par des phénomènes de glycation, d'oxydation, de formation de produits avancés de glycosylation et par des phénomènes d'agrégation.

4.2- Apport en lipides recommandés:

L'apport en lipides recommandé devrait être équivalent à 30% de la ration calorique totale. Cependant, en pratique, un objectif de 35% de cette ration calorique semble être plus réaliste.

Concrètement, il s'agit d'une part de limiter la quantité de lipides ingérés. Pour cela il faut limiter la consommation de:

- graisses animales (beurre, crème, limiter la consommation de viande grasse telle que le mouton, l'agneau, les abats ...)
- huile, fromage à 45% de matière grasse
- charcuterie
- pâtisseries

- sauces et fritures, mayonnaise

Il faut par contre favoriser :

- la consommation de viande blanche
- augmenter la consommation de poisson à 2 à 3 fois par semaine
- les modes de cuisson sans matière grasse : poêles anti-adhésives, papillote, au four, grill, eau, vapeur, court bouillon.

D'autre part, il faut favoriser la consommation graisses insaturées par rapport aux graisses saturées :

- privilégier l'utilisation de l'huile d'olive pour la cuisson, assaisonner préférentiellement ses plats et salades avec des huiles de colza, pépin de raisin, noix, soja...
- remarque : les vinaigrettes allégées contiennent deux fois moins de graisses
- éviter la végétaline, les huiles de palme et le saint doux
- favoriser les sources naturelles d'acides polyinsaturés : les poissons gras (saumon, hareng, maquereaux, sardines, thon frais), la mâche, le cresson, l'huile de noix et de colza
- diminuer la consommation d'acide palmitique (acide gras saturé)
- favoriser la consommation de fruits et légumes

En cas d'hypertriglycéridémie il est recommandé de:

- corriger l'excès de consommation de glucides simples, et d'alcool
- valoriser les lipides riches en acides gras mono insaturés et oméga-3 (huile de colza...)
- corriger le surpoids
- traiter les autres facteurs de risque
- promouvoir l'activité physique

Il est recommandé par le PNNS(44) de limiter la part de graisses saturées à 36% de l'apport en lipides totaux.

Pour y parvenir, il faut favoriser :

- le fromage blanc à 0%, 10%, 20% de matière grasse
- pas d'avantage des yaourts 0% ni du lait écrémé par rapport aux yaourts non allégés et au lait demi-écrémé
- éviter les fromages à pâte

Dans cette optique, une réduction quantitative de l'apport lipidique est nécessaire, notamment en diminuant la quantité d'huile, beurre, charcuterie, fromages, viandes grasses, pâtisseries... L'amélioration qualitative de l'apport lipidique est également nécessaire afin de réduire le risque cardio-vasculaire.

Il s'agit alors de diminuer la consommation de graisses saturées (issue d'animaux terrestres), de cholestérol (abats, jaune d'œuf), d'acides gras polyinsaturés trans (margarines hydrogénées, viennoiseries), et de la série n-6 (huile de tournesol, de maïs), au profit de la série n-3 (huile de colza, poisson) et des acides gras mono-insaturés (huile d'olive).

Les conseils diététiques concernant l'apport en lipides sont ainsi identiques à ceux recommandés chez le diabétique de type 2 en l'absence d'insuffisance rénale.

Une étude rétrospective et observationnelle, parue dans Diabetes care en 2010 (79), a étudié la consommation d'acide eicosapentaénoïc et docosahexaénoïc chez 1436 diabétiques de type 1.

Les résultats ont montré que la moyenne la plus basse d'excrétion urinaire d'albumine sur 24h était constatée chez les patients qui consommaient le plus d'oméga 3 (différence 22.7 mg/24 h ; IC95% de 1.6 à 43.8), mais il n'y avait pas d'association avec l'incidence de l'albuminurie. Cette étude, bien que de faible niveau de preuve, ouvre la voie à d'autres pistes de réflexion et à d'autres études sur l'intérêt des omégas 3 pour la prise en charge de la néphropathie diabétique.

V- L'apport protidique

5.1- Conseils diététiques en cas de néphropathie au sens large(80)

5.1.1- Résultats des études réalisées sur le régime pauvre en protéines

L'accumulation d'urée, de phosphate, de potassium et d'acides organiques est diminuée par la réduction de l'apport protéique avec comme conséquence une réduction des symptômes d'hyperuricémie tels que la fatigue, l'anorexie et le prurit.

Il est recommandé de réduire l'apport protéique alimentaire afin d'abaisser l'urémie et de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique (81)(82). Les méta-analyses de nombreux essais cliniques sont en faveur de cet effet favorable (83).

Toutefois, l'une des plus grandes études réalisées à ce jour, l'étude MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) n'a pas montré une amélioration notable de la fonction rénale suite à un régime pauvre en protéides. Dans cette étude ont été inclus 585 patients atteints de maladies rénales non diabétiques avec une clairance inférieure à 55ml/min(84). L'un des groupes suivait un régime contenant 1.3g/kg/j de protéines et l'autre 0.58g prot/kg/j sur une durée de 2 ans. En pratique, le groupe restreint en protéines ingérait plutôt 0.6 à 0.8g prot/kg/j et, malgré la bonne compliance au régime, peu d'effet a été démontré sur la fonction rénale au bout des deux ans.

Une réponse en deux phases a été notée : les patients recevant un régime pauvre en protéines présentaient une chute plus rapide du débit de filtration glomérulaire (DFG) durant les 4 premiers mois, suivis d'une progression plus lente au cours des mois suivants (2.8 versus 3.9ml/min par an).

Cependant, même dans cette phase tardive, le bénéfice absolu est resté faible de l'ordre de 1.1ml/min/an. Certains des investigateurs de cette étude ont cependant fait la remarque que cet effet à priori faible de la restriction protéique pouvait être par contre important sur le plan clinique(85). En effet, selon leur raisonnement, un patient avec un débit de filtration glomérulaire de 40ml/min qui perdrait 4ml/min/an nécessiterait des séances de dialyse dans environ 8 ans. Cependant, si le déclin n'est que de 3ml/min/an, alors il faudrait 11ans avant l'entrée en dialyse. Ainsi, le bénéfice absolu serait pour ces patients de 3 ans sans dialyse.

Cette restriction protéique ne serait cependant bénéfique qu'à partir d'un stade avancé d'insuffisance rénale(86). Un apport protéique inférieur à 0.4g/kg/j n'est pas recommandé(86)

5.1.2- Résultats des études sur les régimes très pauvres en protéines :

Assez peu d'études ont évalué les effets d'un régime très pauvre en protéines chez des patients avec une protéinurie significative ou un DFG réduit.

Une étude a testé un régime apportant 0.3g/kg/j de protéines associé à un apport de 10 à 20g/j d'acides aminés essentiels (ou dans peu de cas de kétoacides), durant une période de 10 mois en moyenne(87), chez 16 patients présentant un syndrome néphrotique d'étiologies variées. Chez onze patients ayant un DFG inférieur ou égal à 30ml/min, a été observée une réduction faible mais significative de la protéinurie, de l'albuminémie, de la cholestérolémie mais ces onze patients ont finalement nécessité de la dialyse.

Chez les 5 autres patients, ayant une clairance de 32 à 69ml/min, plusieurs effets bénéfiques significatifs ($p < 0.001$) ont été notés :

D'une part, leur protéinurie a diminué de 9.3 à 1.9g/jour, d'autre part, l'albuminémie a augmenté passant de 2.5 à 3.8g/dl, et enfin, le DFG s'est amélioré passant de 52 à 70ml/min.

Une rémission quasi complète a été observée durant les 6 à 24 mois qui ont suivi chez 4 de ces patients suivant alors un régime normal.

Il faut toutefois modérer les résultats de cette étude de part le faible nombre de patients suivis.

Certaines études (88,89) ont suggéré qu'un régime très pauvre en protéines pourrait retarder l'arrivée en dialyse chez les patients proches du stade d'insuffisance rénale terminale (clairance inférieure à 10 voire 6 ml/min). Cependant, seules d'autres études, plus larges et portant sur une population plus variée (étude limitée aux patients de plus de 70 ans dans l'étude de Brunori) pourraient nous permettre d'en tirer des conclusions pour notre pratique courante.

Les régimes pauvres en protéine (mais contenant plus que 0.4g de prot/kg/j) n'entraînent pas de risque de malnutrition tant qu'un apport calorique reste suffisant, c'est-à-dire minimum 30 à 35kcal/kg/j(15,16). Une étude réalisée en 1989 montra qu'au bout de 5ans de restriction protéique, le risque de malnutrition était avéré chez des patients dont les apports caloriques étaient inférieurs à 30kcal/kg/j(90).

5.1.3- Apports en protéines recommandés :

Selon la haute autorité de santé (HAS) :

-L'apport énergétique suffisant est de 30 à 35 kcal/kg/jour,

-L'apport protéique, non restreint en l'absence d'insuffisance rénale, doit être limité à 0,8 g/kg/jour en cas d'insuffisance rénale stade 3, et inférieur à 0,8 g/kg/jour en cas de stades 4 et 5 non dialysés.

-L'apport liquidien ne doit être ni restreint, ni forcé, adapté à la diurèse et à la soif, proche de 1,5 l/jour.

Selon la national kidney foundation(91) et les CARI guidelines(92):

En cas d'insuffisance rénale débutante, la consommation en protéides doit être de 0,75 à 1g/kg/j, soit un apport identique à celui recommandé dans la population générale.

En cas d'insuffisance rénale chronique avec une clairance inférieure à 25ml/min, l'apport conseillé en protéines est de 0.6g/kg/j mais peut aller jusqu'à 0.75g/kg/j selon la motivation des patients.

Un apport en protéines inférieur à 0.6g/kg/j n'est pas recommandé du fait du risque de malnutrition.

Les apports énergétiques recommandés sont de 35kcal/kg/j pour les patients de moins de 60ans et de 30 à 35kcal/kg/jour pour les patients de 60ans ou plus.

5.2- Conseils diététiques lors de l'absence de microalbuminurie chez les diabétiques type2 (93)

Le principal essai, réalisé en 1999 a étudié l'effet d'une restriction protéique sur l'albuminurie chez des patients diabétiques type 2. Les 2/3 des patients étaient normo-albuminuriques. Le régime pauvre en protides a été peu observé sur 28 mois et aucun effet significatif sur l'albuminurie ou la fonction rénale n'a été démontré(94).

L'apport en protides doit être équivalent à 15% de la ration énergétique totale, à raison de 0.8 à 1g/kg/j pour éviter une fonte musculaire et permettre une activité physique normale (l'apport habituel est d'environ 1.3 à 1.6g/kg/j).

Pour atteindre ces objectifs, il faut manger une part de protéines une à deux fois par jour et trois produits laitiers par jour.

Exemple d'équivalence :

1 part de viande (100 à 120g) =

100g de poisson	
100g de chair de crevette, langouste, homard	
500g de moules	
12 huîtres	
100g de saumon fumé	
100g d'abats (foie, rognons...)	
2 œufs	
80g de charcuterie, jambon blanc	

1 produit laitier =

1 verre de lait 15cl
1 yaourt
1 pot de fromage blanc 100g
3 petits suisses
30g de fromage

Il n'est pas recommandé d'utiliser des régimes très restrictifs (< 1200 kcal/j) type diète protéinée afin d'améliorer le contrôle glycémique(95).

5.3- Conseils diététiques lors de la néphropathie diabétique

5.3.1- Etudes :

5.3.1.1- Chez les diabétiques de type 2

Une étude réalisée en 1993 chez des diabétiques non insulinodépendants a montré sur 3 semaines qu'un apport modéré en protéines (0.8g/kg/j) diminuait l'albuminurie (96). Cependant cette étude n'a été menée que sur un très court laps de temps.

En 2002, une étude réalisée au Mexique a montré qu'un régime hypoprotéique améliorait la fonction rénale des diabétiques de type 2 mais que s'ils présentaient une macroalbuminurie(97).

Certains essais cliniques ont montré qu'une diminution des apports protéiques améliorait significativement l'HbA1c (98,99)

La plupart des essais suivants ont plutôt montré qu'un régime hypoprotéique n'améliorait pas la fonction rénale des diabétiques de types 2 (98–100).

Certains essais cliniques réalisés sur plusieurs années ont montré qu'il est très difficile de faire suivre aux patients diabétiques un régime hypoprotéique sur le long terme (99,100).

Le bénéfice d'une limitation de l'apport protidique alimentaire dans la progression des néphropathies diabétiques chez les diabétiques de type 2 n'est donc pas formellement démontré.

5.3.1.2- Chez les diabétiques de type 1

Dans le cas des diabétiques de type 1, par contre, plusieurs études ont montré une amélioration de la protéinurie et de la fonction rénale suite à un régime hypo protidique (101–104). Ainsi, une étude (105) menée en 1987 a montré une amélioration significative de la protéinurie chez 17 patients diabétiques de type1 avec protéinurie supérieure à 0.5g/24h. Un des défauts de l'étude est cependant de n'avoir inclus qu'un faible nombre de patients.

5.3.1.3- Méta analyse : effet de la restriction protéique sur la néphropathie diabétique par « the Cochrane collaboration » 2009 (106)

Les auteurs ont analysé 9 essais contrôlés randomisés et trois études avant/après évaluant l'effet d'un régime restreint en protéines sur la fonction rénale de diabétiques de type 1 ou 2 ayant suivi le régime pendant une durée minimale de quatre mois. Les patients devaient présenter une néphropathie définie par une albuminurie supérieure à 300ml/24h.

Huit études portaient sur des diabétiques de type1, une étude sur des diabétiques de type2 et 2 études incluait à la fois des diabétiques de type 1 et de type 2.

Dans chaque étude était comparé un régime standard (libre ou non contrôlé en protéines) versus un régime hypoprotéique comprenant de 0.3 à 0.8g/kg/j de protéines.

Résultats :

L'un des essais (107) a montré que le régime hypoprotéique serait un facteur protecteur contre le décès et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. En effet, l'insuffisance rénale terminale ou le décès sont survenus chez 27% des patients suivant le régime standard contre 10% des patients suivant le régime pauvre en protéines ($p=0.042$). Le risque relatif d'insuffisance rénale terminale ou de décès était de 0.23 (IC95% : 0.07 à 0.72) pour les patients assignés au régime hypoprotéique, après un ajustement sur la présence de maladies cardiovasculaires ($p=0.0.1$).

La méta analyse portant sur les études incluant des diabétiques de type 1 n'ont pas montré d'amélioration significative du débit de filtration glomérulaire (DFG) dans le groupe limité en protéines.

Cependant, les essais avant/après ont montré une amélioration significative du DFG chez les patients suivant le régime pauvre en protéines. L'étude de Barsotti (108) trouve une réduction du DFG de 1.4ml/min/mois ($p<0.001$), tandis que l'étude de Walker (109) montre une amélioration également significative mais moindre que le précédent (0.04ml/min/mois, $p<0.0063$).

Les études comprenant des patients diabétiques de type 2 n'ont pas montré d'amélioration significative du déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez le groupe restreint en protéines par rapport au groupe standard (100,110).

Deux études comprenaient à la fois des diabétiques de type1 et de type 2. L'étude avant/après de Barsotti (111) montrait une amélioration significative du débit de filtration glomérulaire dans le groupe restreint en protéines (0.9+/-0.6 versus 0.2+/- 0.2ml/min/mois, $p<0.001$). L'autre étude (112) n'a par contre pas montré de différence significative entre les deux groupes (0.5+/-0.1 versus 0.5+/-0.1).

Cette méta analyse a par ailleurs montré le manque fréquent de compliance au régime pauvre en protéines, avec un apport de 0.6 à 1.1g/kg/j au lieu de 0.6 à 0.8g/kg/j.

D'autre part, seule une étude(110) a montré un risque de malnutrition dans le groupe recevant 0.6g/kg/j de protéines, montrant une diminution significative du taux d'albumine et de pré albumine sérique.

Conclusion :

Cette étude montre qu'un régime hypoprotéique ne ralentit pas significativement la progression de la néphropathie diabétique.

Ces résultats sont en partie liés au manque de compliance au régime constaté dans la plupart des études. Une étude menée par Cianciaruso en 1989 (113) avait étudié ce phénomène et évoqué certains problèmes : l'utilisation de produits hypoprotéinés spécifiques, leur coût

élevé, la palatabilité, le changement de mode de vie. Il avait toutefois noté dans son étude que la compliance s'améliorait après trois ans, passant d'environ 30% à 1 an à 80% à la fin de la troisième année. Il expliquait cela par le confort ressenti par l'amélioration des symptômes et la peur de l'entrée en dialyse.

Cette difficulté de compliance initiale ne doit donc pas nous empêcher de donner des conseils diététiques de limitation des apports protéiques aux diabétiques.

Une autre question que l'on peut se poser est de savoir si l'on peut obtenir les mêmes résultats en changeant le type de protéine plutôt que la quantité. Une étude menée par Jibani (49) a montré que le taux d'excrétion d'albumine diminuait quand les patients suivaient un régime à prédominance végétarienne. Cependant, les résultats étaient biaisés par une diminution associée de la quantité de protéines ingérées de 1.4 à 1g/kg/j.

Une étude menée par Pecis (114), a comparé trois régimes : un régime usuel comportant 1.4g/kg/j de protéines, un régime hypoprotéique 0.5g/kg/j et un régime où le poulet et le poisson remplaçaient la viande rouge. Ils ont conclu que ce dernier régime avait des effets similaires à celui pauvre en protéines. Ils émettent ainsi l'hypothèse que ces résultats seraient dus à des apports moindres en glycine, alanine et arginine moins présents dans le poulet que dans la viande rouge, ces amino-acides ayant un effet plus important sur le DFG. Cependant, ces résultats sont à prendre avec précaution car l'étude a été menée sur une période très courte de 3 semaines. Elle nous permet toutefois de nous ouvrir de nouvelles perspectives, ce genre de régimes permettant sans doute une meilleure compliance.

Dans la même perspective, des études (110,112,115) ont été menées en Italie sur le régime méditerranéen riche en fruits, légumes poisson et huile d'olive. Ces études ont montré une bonne adhésion au régime et un apport protéique de l'ordre de 0.7 à 0.9g/kg/j.

Enfin, le régime pauvre en protéines n'aurait que peu de chances d'induire une malnutrition, une seule étude de cette méta analyse ayant montré des signes biologique de dénutrition.

En conclusion, les auteurs préconisent un apport protéique de 0.8 à 1g/kg/j selon les efforts d'adhésion à régime que les patients sont prêts à faire. Le changement de type de protéine serait une solution afin de diminuer l'apport protéique tout en augmentant la palatabilité et donc l'adhésion au régime.

Au total, les bénéfices d'un apport limité en protéines semble plus évident chez le diabétique de type 1 que chez le diabétique de type 2, mais peu d'études ont été réalisées dans cette dernière population.

5.3.2- Recommandations

Selon l' HAS, l'objectif est une protéinurie inférieure à 0.5g/24h (116), pour cela l'apport protéique doit être limité à 0.8g/kg/j.

Les KDOQI 2006 (63) et les CARI (117) recommandent un apport de 0.75 à 0.8 g/kg/j chez les patients ayant une néphropathie diabétique. Il n'a y pas de preuve d'un bénéfice rénal d'une limitation plus restrictive (< 0,8 g/kg/j).

La crainte d'induire une malnutrition justifie le suivi rigoureux des restrictions protéiques et leur arrêt en cas de pathologie intercurrente (112). Le risque de malnutrition est accru quand la maladie progresse vers l'insuffisance rénale terminale et la dialyse.

VI- Le tabac

6.1- Etudes

Selon de nombreuses études, le tabagisme entraînerait une détérioration de la fonction rénale chez les patients diabétiques en agissant sur différents aspects de l'excrétion urinaire d'albumine :

- augmentation du risque de microalbuminurie (118)
- diminution de l'intervalle de temps entre l'apparition du diabète et l'apparition d'une albuminurie ou protéinurie (119,120)
- accélération de la progression du stade d'albuminurie au stade de protéinurie (121,122)
- accélération de la progression de la néphropathie diabétique vers la dialyse (120,123).

Chase and al.(118), ont retrouvé que dans un groupe de 359 jeunes sujets diabétiques de type1, la prévalence d'une excrétion urinaire d'albumine limite ($>7.6\text{mcg}/\text{min}$) et anormale ($>30\text{mcg}/\text{min}$) était 2.8 fois supérieure à celle chez les non-fumeurs. Ils ont également retrouvé que l'albuminurie s'améliorait significativement à l'arrêt du tabac.

Sawicki *et al.* (124) ont réalisé une étude incluant 34 fumeurs, 35 non fumeurs et 24 ex-fumeurs diabétiques de type1, hypertendus et ayant une néphropathie diabétique depuis au moins un an. Ils ont calculé les odds ratios (OR) ajustés pour la progression de la néphropathie diabétique et retrouvé que l'OR était plus élevé d'un facteur 2.74 pour chaque palier de 10 paquets/année. L'aggravation de la néphropathie était par ailleurs moins fréquente chez les non-fumeurs (11%) que chez les fumeurs (53%) et que chez les anciens fumeurs (33%). Dans cette étude, tous les patients recevaient un traitement intensif à l'insuline avec un traitement anti-hypertenseur de telle sorte que les facteurs confondants hyperglycémie et hypertension étaient minimisés.

Des résultats similaires ont été retrouvés par Biesenbach et al.(123), qui concluaient que le taux de perte du DFG était plus élevé d'un facteur 1.44 chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, parmi des patients diabétiques de type 1 et d'un facteur 1.66 chez les patients diabétiques de type 2.

L'étude "Multiple Risk Factor Intervention Tial"(MRFIT) a notamment montré que l'arrêt du tabac est l'intervention sur les facteurs de risques la plus efficace chez les diabétiques afin de diminuer la mortalité à 10 ans. En effet, l'arrêt du tabac prolongerait de 3ans l'espérance de vie d'un diabétique (125,126).

Dans une étude prospective de 9 ans (127), parmi les 108 patients diabétiques avec fonction rénale normale à l'inclusion, après 9 ans de suivi, il y avait une surreprésentation de fumeurs (55% vs 27%, $p=0.01$) chez les personnes dont la fonction rénale a évolué vers la micro ou macro-albuminurie par rapport à ceux dont la fonction rénale ne s'était pas aggravée.

Chuahirun and Wesson (128) ont notamment montré que le tabac exacerbait l'atteinte rénale chez les diabétiques de type 2 malgré un contrôle optimal de la pression artérielle avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE inhibiteurs). En effet, cette étude suivait 33 patients diabétiques avec créatinine plasmatique initiale inférieure à $1.4\text{mg}/\text{dl}$,

qui étaient suivis sur 64+/- un mois. Il a été démontré que l'augmentation de la créatinine plasmatique indiquait un déclin de la fonction rénale malgré une pression artérielle moyenne de 92+/-1mmHg et l'administration d'ACE inhibiteurs. L'analyse montrait que le tabagisme était le seul paramètre qui prédisait significativement un déclin de la fonction rénale. Les fumeurs (n=13) et non fumeurs (n=20) avaient un suivi, une pression artérielle moyenne et une créatinine plasmatique initiale similaires. L'augmentation de la créatinine plasmatique était plus élevée chez les fumeurs passant de 1.05+/-0.08 à 1.78+/-0.2mg/dl (1.08+/-0.03 à 1.32+/-0.04 mg/dl chez les non fumeurs). L'arrêt du tabac chez les patients ayant une microalbuminurie ralentirait la progression de l'insuffisance rénale.

Une autre étude, réalisée en 2010 par Yacoub.R (129), a montré que le tabagisme intensif augmentait le risque de maladie rénale chronique, et en particulier le risque de néphropathie hypertensive et de néphropathie diabétique.

198 patients chez qui une insuffisance rénale chronique avait été récemment découverte (avec DFG inférieur à 60 mg/minute/1.73m²) et 371 patients sains avaient été inclus entre 2005 et 2009. Le type d'atteinte rénale était diagnostiqué grâce à l'histoire de la maladie, des analyses d'urine et une biopsie rénale.

Les résultats montraient que fumer augmenterait significativement le risque d'insuffisance rénale chronique (OR = 1.6, $p = 0.009$, IC95% de 1.12 à 2.29).

Par ailleurs, comparés aux non-fumeurs, les fumeurs présentaient une augmentation du risque de développer une insuffisance rénale chronique (OR=1.63, $p = 0.02$, IC95% de 1.08 à 2.45), alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les non fumeurs et avec ceux qui avaient un tabagisme sévère (OR = 1.04, IC95% de 0.58 à 1.86, $p = 0.8$).

Le risque était, de plus, augmenté selon la consommation de tabac (OR = 2.6, CI 95% 1.53-4.41, $p = 0.005$) pour plus de 30 paquets/année, et (OR = 2.04, CI 95% 1.08-3.88, $p = 0.02$) pour 16 à 30 paquets/année comparé à ceux qui n'avaient jamais fumé régulièrement. Le tabagisme augmentait en particulier le risque de développer une néphropathie hypertensive (OR = 2.85, $p = 0.01$, IC95% de 1.27 à 6.39) ou une néphropathie diabétique (2.24, $p = 0.005$, IC95% de 1.27 à 3.96).

6.2- Recommandations

L'intoxication tabagique est un facteur aggravant l'évolution de la néphropathie diabétique dans le diabète de type 1 (130). On n'a pas d'information formelle dans le diabète de type 2 mais les données concordantes d'études rétrospectives ou d'études sur de petites cohortes permettent de dégager les éléments suivants (CARI Guidelines) (76):

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

Tous les patients diabétiques (DT1 ou DT2) doivent donc être fortement encouragés à ne pas fumer ou à arrêter de fumer de façon à réduire le risque rénal comme le risque cardiovasculaire.

VII- Perte de poids et activité physique

7.1- Perte de poids

7.1.1- Etudes :

L'obésité semble être associée à une augmentation de l'incidence des insuffisances rénales terminales, notamment à cause de son lien avec le diabète et l'hypertension. Cependant, on note également une augmentation (de 1,2 à 1,6) du risque d'insuffisance rénale chronique même en corrigeant ces associations.

Dans une étude publiée en 2006 (131), 1471 cas d'insuffisance rénale chronique terminale apparue entre 1964 et 1985, ont été inclus. Un Indice de Masse Corporelle (IMC) élevé était un facteur de risque d'insuffisance rénale chronique terminale, dans une analyse multi variée avec ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, la race, le tabagisme, les antécédents d'infarctus du myocarde, le taux de cholestérol, la protéinurie, l'hématurie, et le taux de créatinine plasmatique. Comparé aux personnes qui avaient un IMC normal (18,5 à 24,9kg/m²), le risque relatif ajusté d'insuffisance rénale terminale était de 1,87 (IC95% de 1,64 à 2,14) chez les patients en surpoids (IMC 25 à 29,9kg/m²), 3,57 (IC95% de 3,05 à 4,18) chez les patients obèses classe 1 (IMC 30 à 34,9kg/m²), 6,12 (IC95% de 4,97 à 7,54) chez les obèses de classe 2 (IMC 35 à 39,9kg/m²) et 7,07 (IC95% de 5,37 à 9,31) chez les obèses de classe 3 (IMC supérieur ou égal à 40kg/m²). Un IMC de base élevé restait un facteur prédictif d'insuffisance rénale terminale après ajustement sur la pression artérielle de base et la présence ou l'absence de diabète.

Il y a différentes formes d'insuffisances rénales chroniques liées à l'obésité, la majorité des cas étant associés à une microalbuminurie, une dysfonction endothéliale et une baisse modérée du débit de filtration glomérulaire, principalement associées au risque cardiovasculaire.

La coexistence d'une obésité et d'une insuffisance rénale chronique conduit à l'accélération de la progression de cette dernière (132,133).

Une forme de glomérulopathie liée à l'obésité est caractérisée par un élargissement glomérulaire et une glomérulosclérose segmentaire et focale (134). La pathogénie impliquerait une hyper filtration, conduisant à des lésions des capillaires glomérulaires et une sclérose (135). D'un point de vue hémodynamique, il y a un débit de filtration glomérulaire plus élevé chez les obèses (136).

Le débit de filtration glomérulaire décroît après perte de poids dans les obésités morbides, de même que la protéinurie (137–139).

Une méta-analyse sur les bénéfices de la perte de poids chez les insuffisants rénaux chroniques, a été écrite en 2009 par Sankar D and al(140) :

Treize études ont été incluses. Six étaient des études observationnelles ou des essais contrôlés randomisés analysant l'impact de la perte de poids chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique préexistante. Sept études étaient des études analysant l'impact de la perte de poids sur les paramètres de la fonction rénale tels que le DFG chez des patients obèses ayant un DFG supérieur à 125ml/min. L'intervention pouvait être soit non chirurgicale (régime,

exercice physique), soit chirurgicale, chez des patients en surpoids ou obèses, non dialysés, avec une durée minimum de suivi de 4 semaines.

Les critères d'exclusions étaient : « cases reports » ou « cases séries », études utilisant un régime pauvre en protéines, études analysant le rôle de la perte de poids chez les patients dialysés et les études étudiant l'impact de la perte de poids sur l'excrétion d'albumine chez des patients normo-albuminuriques.

Parmi les études non chirurgicales, sur une moyenne de suivi de 7.4 mois, l'IMC a diminué de façon significative (-3.67 kg/m^2 ; IC 95% de -6.56 à -0.78). La perte de poids ne semblait pas entraîner d'amélioration significative du DFG ni de la clairance de la créatinine. On notait cependant, dans 4 études, une diminution de la protéinurie (-1.31 g/24 h ; IC 95% de -2.11 à -0.51 ; $p= 0.001$). Vasquez and al (141), ont reporté que 8 patients sur 24 avaient une micro albuminurie ayant régressé en normo albuminurie.

Dans les études chirurgicales, l'IMC s'est amélioré significativement (3 études, 104 patients, -16.53 kg/m^2 ; IC95% de -19.59 à -13.48 ; $p < 0.001$), entraînant chez les sujets ayant une obésité morbide ($\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$) et une hyper filtration glomérulaire ($\text{DFG} > 125 \text{ ml/min}$) une normalisation du DFG (-25.56 ml/min ; IC95% de -36.23 à -14.89 ; $p < 0.0001$).

Agrawal et al(142) ont rapporté une diminution significative de l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients ayant une microalbuminurie et ayant eu un by-pass gastrique (ratio médian albumine sur créatinine 66 mg/g [39 à 106 mg/g] à 13 mg/g [8 à 21 mg/g]).

Des études plus larges et sur plus long terme restent cependant nécessaires.

Chez les patients diabétiques de type 2 obèses, la perte de poids entraînerait une diminution de l'albuminurie et une amélioration de la fonction rénale. Il y a peu d'études sur le sujet. Nous noterons cependant l'étude de Solerte, parue en 1989 (143), traitant des effets d'un régime diététique sur l'excrétion urinaire d'albumine et la fonction rénale chez des patients obèses diabétiques atteints de néphropathie avérée. Vingt quatre diabétiques de type 1 et 2, obèses et atteints de néphropathie, ont participé à l'étude sur une durée de 12 mois, avec une diminution de leur ration calorique de 1870 à 1410 kcal/jour (sans modification de leur apport en protéines). Plusieurs paramètres ont été étudiés : la pression artérielle, la glycémie, la fructosamine, l'HbA1c, la protéinurie, l'albuminurie, le DFG, clairance de la créatinine, les triglycérides, HDLc et cholestérol total. Une perte de poids significative ($\text{IMC } 33 \pm 1.6$ à $26 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$, $p < 0.001$), concomitante d'une diminution de la pression artérielle ($p < 0.002$) a été démontrée à la fin de l'étude. Les taux de triglycérides ($p < 0.002$), HDLc ($p < 0.002$) et de cholestérol total ($p < 0.01$) ont également diminué. La protéinurie a diminué significativement (1280 ± 500 à $623 \pm 307 \text{ mg/24h}$, $p < 0.01$), de même que l'albuminurie (723 ± 388 à 492 ± 170 microgrammes par minute, $p < 0.01$). Le DFG s'est amélioré (66 ± 13 à $81 \pm 11 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $p < 0.01$) ainsi que la clairance de la créatinine (79 ± 14 à $91 \pm 13 \text{ ml/min}$, $p < 0.01$). Les résultats suggèrent donc que la réduction pondérale grâce à un régime hypocalorique retarderait la progression de la néphropathie chez les patients diabétiques obèses.

Une étude plus récente, publiée en 2005 par Saki and al, trouve des résultats allant également en ce sens mais des études plus larges et sur plus long terme restent nécessaires.

7.1.2- Recommandations

Selon les CARI guidelines (144), les patients obèses avec une néphropathie diabétique doivent baisser leur poids tout en assurant une nutrition adéquate. Les bénéfices potentiels cardiovasculaires et métaboliques associés à la réduction pondérale doivent aussi être pris en compte. Chez les patients obèses la perte de poids peut constituer un adjuvant important au traitement anti-hypertenseur, restaurer la sensibilité à l'insuline et améliorer le profil lipidique. Ces améliorations métaboliques sont susceptibles de ralentir la progression de l'atteinte rénale.

L'objectif initial de la perte pondérale chez les sujets obèses est une réduction de 10% du poids de base. Une réduction supplémentaire peut être tentée selon les résultats et la tolérance.

Chez les sujets en surpoids ($IMC > 25\text{kg/m}^2$), une réduction pondérale de l'ordre de 5% du poids corporel à un an est recommandée.

Selon la HAS, les objectifs seraient un $IMC < 25\text{ kg/m}^2$, un tour de taille inférieur à 94 cm chez l'homme et inférieur à 80 cm chez la femme.

7.2- Activité physique

7.2.1- Effets bénéfiques de l'activité physique régulière chez le sujet atteint de diabète type 1

L'activité physique régulière améliore les anomalies du syndrome métabolique : augmentation de la sensibilité à l'insuline, diminution de la masse grasse, modification du profil lipidique dans un sens moins athérogène, augmentation de la fibrinolyse, diminution de la pression artérielle et diminution de l'incidence du diabète de type 2. Ces données montrent clairement que l'activité physique régulière doit faire partie de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2.

Le bénéfice d'une activité physique régulière sur le pronostic cardio-vasculaire des patients insuffisants rénaux, a fortiori diabétiques, n'a pas été étudié au cours d'un essai de qualité. Cependant, le bénéfice cardio-vasculaire conféré par l'activité physique régulière dans la population générale et chez les sujets diabétiques est en faveur de sa recommandation chez les insuffisants rénaux diabétiques.

Le diabète de type 1 pose un problème différent. Il s'agit le plus souvent d'un patient jeune, sans surpoids ni facteurs de risque cardiovasculaires associés, qui souhaite continuer ou reprendre une activité sportive en toute sécurité, c'est à dire sans risque d'hypoglycémie, ni de décompensation du diabète. Chez ces patients, les recommandations sont plus difficiles à codifier compte tenu du manque de données dans la littérature, et reposent en grande partie sur l'expérience acquise.

Il existe cependant quelques études intéressantes sur ce dernier point, telle que l'étude publiée en 2005 par Waden (145), traitant du lien entre l'activité physique et le contrôle glycémique chez les diabétiques de type 1. Dans cette étude en cross-over, 1030 diabétiques de type 1

(482 hommes et 548 femmes) ont participé dans la Finnish Diabetic Nephropathy Study, étude nationale multicentrique. Le diabète devait avoir été diagnostiqué avant l'âge de 30 ans, un traitement permanent par insuline débuté moins d'un an après le diagnostic et les concentrations de peptide C plasmatique $<0.20\text{nmol/L}$. Les patients hémodialysés ou transplantés rénaux étaient exclus de l'étude. Le niveau d'activité physique (AP) était évalué par un auto-questionnaire sur 12 mois et exprimée en unité MET. Trois groupes de patients étaient différenciés : un groupe sédentaire (AP $<10\text{METh/semaine}$, $n=247$), un groupe activité physique modérée (AP 10 à 40METh/semaine , $n=568$), un groupe actif (AP $>40\text{METh/semaine}$, $n=215$). Les paramètres étudiés étaient l'HbA1c et la dose d'insuline.

Les résultats de cette étude ont montré que le niveau d'activité physique était corrélé à l'HbA1c chez les femmes (OR-0.12, $p=0.007$) mais pas chez les hommes (OR-0.03, $p=0.592$). Les femmes sédentaires avaient une HbA1c plus élevée (8.8 +/-1.4%) que les femmes ayant une activité physique modérée (8.3+/- 1.4%) ou importante (8.3+/-1.4%) $p=0.004$. Par ailleurs, les femmes diminuant leur activité physique voyaient leur HbA1c augmenter. Chez les hommes, les doses d'insuline étaient moins fortes (0.74+/-0.21 UI/kg) chez les sédentaires, que chez les moyennement actifs (0.71+/-0.20 UI/kg) et que chez les actifs (0.68+/-0.23UI/kg), $p=0.003$. Il semble donc que les hommes utilisent moins d'insuline quand ils ont une activité physique. Cette diminution des doses d'insuline a été retrouvée chez la totalité des femmes (0.71+/-0.22UI/kg chez les sédentaires, 0.71+/-0.23UI/kg chez les modérément actives et 0.66+/-0.22UI/kg chez les actives ($p=0.036$)), mais pas chez celles n'ayant pas de complications. En conclusion, chez les femmes diabétiques de type 1, un faible niveau d'activité physique semble associé à un mauvais contrôle glycémique et les hommes, quant-à eux, utilisent moins d'insuline quand ils ont une activité physique. Enfin, l'augmentation du niveau d'activité physique était associée à une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Des études longitudinales sont cependant nécessaires pour confirmer ces résultats.

Par la suite, en 2007, Waden and al, ont étudié la relation entre l'activité physique et les complications diabétiques chez des patients diabétiques de type 1 (146). Sur 1945 patients inclus, la moyenne d'âge était de 38.5+/- 12.3 ans, la durée du diabète de 23.4 +/-12.8 ans, l'IMC $25.1\pm 3.5\text{kg/m}^2$, l'HbA1c 8.3+/-1.4% et l'activité physique 19.7 MET h/semaine. 48.2% des patients étaient des hommes. Les résultats ont montré que l'inactivité physique, une activité physique de faible fréquence ou de faible intensité, étaient plus fréquentes chez les patients diabétiques compliqués de néphropathie ou de rétinopathie proliférative, que chez ceux exempts de ces complications. Ceux qui présentaient une micro albuminurie rapportaient plus fréquemment une activité physique de faible intensité que ceux avec une excrétion urinaire d'albumine normale ($p<0.047$ avec ajustement sur l'âge et le sexe).

Plusieurs modèles de régression logistique ont été utilisés pour la durée d'évolution du diabète, le sexe et l'IMC. Une activité physique peu fréquente (<1 fois par semaine) (OR1.90, IC 95% de 1.39 à 2.6) ou de faible intensité (OR 2.31, IC 95% 1,72 à 3.1) étaient indépendamment associées à la néphropathie diabétique.

Il est toutefois à noter que le niveau d'activité physique était évalué par un questionnaire et entraînant un possible biais d'auto-évaluation par les patients du fait de l'absence de mesure objective. Une étude prospective serait par ailleurs nécessaire afin d'apporter la preuve du

rôle de l'activité physique dans le développement et la progression de la néphropathie diabétique.

7.2.2- Effets bénéfiques de l'activité physique régulière chez le sujet atteint de diabète type 2

L'exercice réalisé en aigu possède un effet hypoglycémiant. Lorsque l'exercice est réalisé après le repas, des effets favorables ont été observés non seulement sur la glycémie mais également sur l'insulinémie post-prandiale (147). Devlin et al (148), ont montré qu'un exercice intense, déplétif en glycogène, diminue la glycémie à jeun et augmente la sensibilité périphérique et hépatique à l'insuline 12 à 16h plus tard. Ainsi, l'exercice musculaire peut aider les patients à contrôler la glycémie au jour le jour.

De même, les effets de l'entraînement sur l'hémoglobine glyquée sont contradictoires (aucun effet ou diminution). Il semble que les effets bénéfiques d'une activité physique régulière exclusivement d'endurance (aérobie) touchent essentiellement la sensibilité à l'insuline et les autres facteurs de risque cardiovasculaire (149). Dans ce type d'entraînement l'efficacité sur le contrôle glycémique est propre à chaque séance d'exercice ce qui souligne la nécessité de répéter les séances de façon rapprochée, au moins 3 fois par semaine. Les entraînements comprenant des efforts de résistance entraînent chez le sujet sain une augmentation de la capillarisation musculaire et des capacités de stockage (150). Il a été montré qu'un programme d'entraînement faisant intervenir des efforts musculaires d'endurance et des efforts musculaires submaximaux, permettait, après une période de réadaptation à l'exercice physique, d'obtenir une diminution significative de l'hémoglobine glyquée (151).

En conclusion, l'exercice physique régulier diminue la résistance à l'insuline chez le diabétique de type 2 et améliore le contrôle glycémique à un stade précoce de la maladie.

L'activité physique permet également de réduire les taux de VLDL riches en triglycérides, mais l'effet sur le LDLc n'est pour l'instant pas suffisamment documenté. Par contre, la majorité des études n'ont pas réussi à démontrer une amélioration significative des taux de HDL chez les patients diabétiques de type 2, sans doute du fait des intensités relativement modestes des exercices réalisés.

Enfin, l'activité physique permet de réduire la tension artérielle.

7.2.3- Recommandations (ALFEDIAM(152), Société Française de Diabétologie(153), physical activity guidelines for Americans(154), American Diabete Association(155))

Toutes les recommandations actuelles incitent les patients diabétiques à augmenter leur activité physique régulière. La Nationale Kidney Foundation le recommande aussi chez les patients ayant une néphropathie diabétique(29).

7.2.3.1- Prescription d'une activité physique chez le patient diabétique de type 2

Une activité physique surtout si elle est intense et sans entraînement préalable peut être nocive pour le patient. L'exercice musculaire intense peut révéler ou aggraver une insuffisance coronaire latente, être responsable d'une hémorragie du vitré ou d'un décollement de rétine en cas de rétinopathie proliférative (hypertension artérielle d'effort), entraîner ou aggraver des lésions des pieds surtout lorsqu'il existe une neuropathie et/ou une artériopathie et enfin aggraver une protéinurie. C'est dire l'importance de l'évaluation médicale avant toute prescription d'un programme d'entraînement physique : une évaluation cardiologique avec un électrocardiogramme d'effort est recommandé chez les patients de plus de 35 ans, de plus de 25 ans avec une longue durée d'évolution du diabète (type2 >10 ans ou type1>15 ans), ayant des facteurs de risque cardio-vasculaires additionnels, ayant une ou plusieurs complications micro-vasculaires et /ou macro-vasculaires.

Il faut faire le bilan des complications macro et micro-vasculaires qui pourraient être aggravées par l'exercice physique.

L'hygiène des pieds doit être parfaite et le chaussage adapté à l'activité physique pratiquée.

Il faut également, dans un premier temps, évaluer l'activité physique actuelle du patient et sa sédentarité. L'interrogatoire est pour cela essentiel:

- Activité professionnelle (type, dépense physique, nombre d'heures passées assis)
- Activités de loisirs et sportives : actuelles et antérieures, intensité (faible, modérée, élevée), durée (chaque activité), fréquence (année écoulée), mode de transport (marche, vélo...)
- Sédentarité : temps passé devant la télévision, les jeux vidéo, l'ordinateur (en heures par jour), temps passé en position assise (en heures par jour)

Un podomètre et un cardiofréquencemètre peuvent également être utiles afin d'évaluer l'activité physique.

Niveau d'activité	Nombre de pas par jour	Minutes par jour d'activité modérée
Inactivité	<3000	0
Activité faible	3000 à 6000	15
Recommandations d'activité physique pour la population générale	Au moins 10 000	30
Activité physique nécessaire pour perte de poids ou maintien du poids	12 000 à 15 000	60

Enfin, il faut savoir identifier les obstacles (internes et externes) à la pratique d'activité physique : limitation de la capacité physique, comorbidité invalidante, expérience antérieure négative, gêne du regard des autres, manque de temps, manque de confiance en soi, manque

d'estime de soi, absence de soutien de l'entourage, obstacle financier (adhésion, matériel), difficulté d'accès à de structures sportives... L'identification précoce de ces obstacles et la recherche de solutions adaptées permettra une meilleure adhésion du patient.

Les conseils d'activité physique en pratique :

Il faut limiter au maximum la sédentarité quotidienne (maximum 7 heures par jour). Afin d'augmenter l'activité physique dans la vie quotidienne, on peut donner quelques conseils pratiques aux patients tels que prendre les escaliers plutôt que l'ascenseur, aller à la boulangerie à pied, descendre du bus un arrêt avant destination,...

Une activité physique aérobie, d'endurance (vélo, la natation...) est préférentiellement recommandée.

La reprise d'activité physique doit se faire de façon progressive chez un sujet sédentaire. L'objectif est d'atteindre une activité physique d'intensité modérée correspondant à 50-70% de la fréquence cardiaque maximale en l'absence de traitement bradycardisant. L'intensité de l'exercice est exprimée en équivalents métaboliques (MET).

1 MET = dépense énergétique au repos, assis
= 3,5 ml O² consommé / kg poids / min
Environ 1 kcal / kg / h

Une activité de 10 METs est égale à 10 fois la dépense de repos, une activité de 3 à 6 METs représente une activité d'intensité modérée.

Exemples d'activités d'intensité légère (<3 MET) : marcher lentement, nager lentement, jardiner, pédaler à vélo sans faire d'effort, nettoyer les meubles, dépoussiérer, s'échauffer les muscles en douceur, léger stretching.

Exemples d'activité d'intensité modérée (3 à 6 MET) : marcher rapidement, jouer au golf en portant ses clubs, nage normale, tondre la pelouse, jouer au tennis en double, faire du vélo à 8-14km/h sur terrain plat ou peu pentu, frotter le sol et laver les vitres, porter du poids.

Exemples d'activités intenses (>6MET) : courir, marche sportive, nage de compétition, faucher, jouer au tennis en simple, faire du vélo à plus de 15km/h ou en montée, pousser, tirer des meubles (déménager).

Remarque : les activités aérobies de la vie quotidienne, d'intensité faible ou inférieure à 10 minutes ne comptent pas dans les recommandations.

Idéalement, il faut associer des activités d'endurance d'intensité modérée (minimum 150 minutes par semaine) ou intense (75 minutes par semaine), à des activités de résistance à raison de 2 séances par semaine (8 à 10 exercices des groupes musculaires principaux 2 jours par semaine non consécutifs) (société française de diabétologie (153)).

Dans une optique de maintien de la santé, l'activité d'endurance aérobie peut être d'intensité modérée, 30 minutes par jour, 5 jours par semaine, pouvant être fractionnées en périodes supérieures ou égales à 10 minutes; ou elle peut être de 20 minutes par jour d'activité intense, 3 jours par semaine.

Dans une optique de perte de poids, l'activité physique induit une faible perte par rapport aux mesures diététique et l'efficacité interindividuelle est variable. Cependant, l'entraînement physique modifie la répartition corporelle, à savoir augmente la masse maigre et diminue la masse grasse, et diminue la graisse viscérale qui joue un rôle délétère dans la survenue des anomalies du syndrome métabolique.

Pour limiter la prise de poids, 45 à 60 min d'activité d'intensité modérée à intense quotidienne sont recommandées.

Pour prévenir la reprise de poids après amaigrissement (13,6 à 22,7kg) 60 à 90 minutes d'activité d'intensité modérée par jour sont nécessaires.

Il est possible que l'activité physique augmente transitoirement le débit urinaire d'albumine. Cependant, il n'y a aucun élément faisant craindre une aggravation de l'évolution de la néphropathie et aucune contre-indication à l'activité physique n'est le fait de la néphropathie per se.

Il n'y a donc pas de raison de limiter l'activité physique d'intensité faible à modérée chez ces patients, toutefois, l'activité intense doit être évitée à moins que la pression artérielle ne soit contrôlée avec attention au cours de l'exercice.

7.2.3.2- Prescription d'une activité physique chez le patient diabétique de type 1

L'un des objectifs majeurs du traitement du diabète de type 1 est de permettre aux patients d'avoir un mode de vie aussi proche que possible de la normale. Lors de la découverte du diabète, les patients sont jeunes souvent physiquement actifs et participent à des activités sportives ou récréatives. La poursuite de telles activités nécessite que le patient ait conscience des deux risques métaboliques de l'exercice musculaire: d'une part l'hypoglycémie qui nécessite d'adapter les doses d'insuline et d'ingérer des glucides avant, pendant et après l'activité physique, et d'autre part, l'aggravation de l'hyperglycémie, voire l'apparition d'une cétose lorsque le diabète est mal équilibré.

Particularité de l'exercice musculaire chez le patient diabétique de type 1 :

Chez ces patients, les concentrations plasmatiques d'insuline correspondent à l'insuline injectée et donc ne diminuent pas pendant l'exercice musculaire. Les risques d'hypoglycémie sont par conséquent majeurs si le patient ne diminue pas les doses d'insuline et/ou ne se supplémente pas en glucides. L'hypoglycémie peut survenir dans les heures qui suivent l'arrêt de l'exercice, en particulier la nuit si l'exercice est réalisé en fin d'après-midi ou dans la soirée, et cela même si les doses d'insuline ont été diminuées mais insuffisamment. A l'opposé, les patients qui commencent l'activité musculaire avec une glycémie élevée et la présence d'une cétonurie aggravent le déséquilibre du diabète pendant l'effort. En effet, la lipolyse et la céto-genèse activées par la carence en insuline vont être stimulées pendant l'exercice sous l'effet des hormones de la contre régulation. Il est recommandé à un diabétique de type 1 de vérifier, avant une activité physique, la glycémie et l'acétonémie et de renoncer à l'activité physique en cas d'acétone.

Facteurs influençant les conséquences métaboliques de l'exercice musculaire chez le diabétique de type 1 :

De nombreux facteurs influencent les conséquences métaboliques de l'exercice musculaire: la durée et l'intensité de l'effort physique, le moment où il est réalisé par rapport au dernier repas et à la dernière injection d'insuline; le type de traitement insulinaire, à savoir le nombre d'injections par jour, s'il s'agit d'un traitement par pompe sous cutanée ou par insuline analogue; la glycémie au début de l'exercice; le poids, la taille et la condition physique du patient. La condition de la pratique du sport est un paramètre capital. S'agit-il d'une activité sportive occasionnelle, d'un entraînement ou d'une compétition? Il peut par ailleurs exister des problèmes liés à la résorption de l'insuline: la profondeur de l'injection, le site, l'atmosphère chaude ou froide....L'existence de tous ces paramètres expliquent pourquoi il est difficile de codifier l'adaptation des doses d'insuline, et que seuls des conseils personnalisés peuvent être donnés. Ces conseils devront être "validés" ou modifiés en fonction des résultats de l'auto surveillance glycémique.

L'adaptation des doses d'insuline est ainsi nécessaire :

Chez les patients pratiquant une activité physique occasionnelle, les conseils d'adaptation des doses d'insuline reposent sur des études dans lesquelles un exercice de faible intensité a été évalué. Lorsque l'exercice est réalisé 90 min après le petit déjeuner (55% VO_2^{max}) et que le patient est traité par 3 injections d'insuline rapide avant chaque repas et une injection de NPH le soir, il est possible de diminuer la dose d'insuline du matin, à condition que la glycémie capillaire au lever soit dans des valeurs proches de la normale (156). Lorsque ce type d'exercice est réalisé en fin de matinée (3 heures après le petit déjeuner), il n'est pas obligatoire de modifier l'insuline rapide du matin car le risque hypoglycémique au cours de l'effort est faible (157). L'adaptation des doses d'insuline est plus difficile à gérer chez les patients traités par deux injections d'insuline intermédiaire par jour. La diminution des doses d'insuline doit être modérée (environ 10-20 % de la dose habituelle) et d'autant plus prudente que l'activité a lieu à distance de l'injection, par exemple l'après-midi. Chez ces patients, la pratique régulière d'un sport peut les motiver à accepter un schéma insulinaire comprenant au moins trois injections par jour, plus efficace dans la prévention des complications microangiopathiques du diabète. Lorsque les patients sont traités par perfusion continue sous-cutanée d'insuline, il est recommandé de diminuer le bolus préprandial et d'arrêter le débit de base pendant l'exercice. Il est donc possible, pour ceux qui le désirent, en particulier ceux qui pratiquent la natation, d'enlever la pompe à insuline. Dans ce cas, l'activité sportive ne doit pas débiter plus de 1 heure après le retrait de la pompe à insuline sous peine de dégradation métabolique. Une réduction du débit de base à 75 % dans les 6 heures suivant l'arrêt de l'exercice, permettrait de prévenir le risque d'hypoglycémie tardive(158).

Adaptation diététique :

L'adaptation diététique repose essentiellement sur l'apport de glucides et sur l'hydratation. L'apport de glucides devra tenir compte de la durée et du type d'activité (les activités d'endurance forte (70-75% VO_2^{max}) étant les plus consommatrices), du " statut insulinaire " (diminution ou non des doses), et de la condition de la pratique du sport (loisir, entraînement ou compétition).

- **Activité physique de durée brève, inférieure à 1 heure (exemples: natation, gymnastique)**

Quinze à 30 minutes avant l'effort, la prise d'un supplément de 15-20 g de glucides en plus de la ration habituelle si la glycémie capillaire est inférieure à 6-8 mmol/l. Lorsqu'une diminution importante de la dose d'insuline a été réalisée et que l'activité est réalisée rapidement après le repas, ou lorsque l'exercice est effectué au moment où l'action de l'insuline est minimale (à distance des repas en fin d'après-midi voire le matin à jeun), l'ingestion de glucides n'est en général pas nécessaire (159).

L'effort bref, inférieur à 20 mn, ne nécessite pas d'apport de glucides supplémentaire.

- **Efforts brefs et répétés sur une durée prolongée (exemples : sports collectifs)**

Il est alors primordial de préserver les réserves en glycogène pendant et après l'effort. Lors des arrêts temporaires (mi-temps), il faut se réhydrater et absorber une collation suffisante pour la poursuite de l'effort (par exemple, 30g de glucides à index glycémique élevé).

- **Efforts prolongés d'une durée de quelques heures (exemples : randonnées à pied ou à vélo)**

Il est conseillé d'augmenter la ration glucidique (sucres complexes) de l'avant dernier repas et du dernier repas avant l'exercice pour assurer des réserves en glycogène suffisantes. La prise de glucides exogènes sera régulière avec un apport fractionné de 15 à 30g de glucides toutes les 30 à 45 mn. Des collations de conservation, de transport et d'assimilation faciles seront utilisées selon le goût du sujet. Les glucides seront à index glycémique élevé ou mixte (exemples : barres de céréales, pâtes de fruits). Les seules études réalisées à l'heure actuelle chez le diabétique portent sur le glucose et le saccharose qui sont des sucres à index glycémique élevé. Le repas de midi souvent pris en plein air devra apporter suffisamment de glucides. Il faut boire avant d'avoir soif (1/2 litre par heure conseillé). Il faudra tenir compte des éléments extérieurs qui peuvent modifier la dépense énergétique et l'hydratation.

Les hypoglycémies tardives sont prévenues par une collation après l'effort (par exemple: 15 à 20g de glucides à index glycémique élevé sous forme de boissons sucrées) et par un supplément glucidique au repas suivant. La glycémie de 22H00 doit être documentée pour adapter la collation de la soirée.

- **Efforts en compétition prolongés (exemples: marathon, course de ski de fond)**

La performance est liée aux stocks musculaires et hépatiques de glycogène. Par conséquent, l'avant-dernier repas doit être riche en hydrates de carbone (55 à 70% de glucides complexes) sous forme d'une "pasta-party" par exemple avec 200 g de pâtes (160). Le repas précédant la compétition visera la reconstitution des réserves hépatiques. Il apportera 100 g de glucides sous forme d'un repas hypo lipidique associant les glucides à index faible et élevé (par exemple: riz, pain, confiture, fruits, boisson faiblement sucrée). La règle des trois heures doit être respectée afin de permettre la vidange gastrique ce qui évite un inconfort abdominal pendant la course. Dès le début de la course, il faudra assurer un apport exogène régulier fractionné de glucides (environ 50 g/h) et de boissons en quantités variables selon les

individus. Les solutions qui offrent l'avantage d'avoir un apport concomitant d'eau (environ 500 ml/h) peuvent être concentrées à 4 à 10 g de glucides par 100 ml selon l'intensité de l'effort et la chaleur extérieure. Un apport en sodium de 1 g/l est nécessaire. Une hydratation insuffisante limite les capacités et risque d'entraîner des crampes ou des tendinites.

A l'arrêt de l'activité sportive, il faut poursuivre les apports de glucides pour reconstituer les réserves de glycogène et éviter la survenue d'une hypoglycémie à distance de la compétition. Il est conseillé d'ingérer une boisson bicarbonatée pour éviter les crampes de l'acidose, associée à une boisson sucrée à index glycémique élevé. Les 50 g de glucides apportés par cette boisson sucrée et le repas suivant enrichi à 70 % de glucides doivent permettre de reconstituer progressivement les réserves en glycogène. Rappelons également que l'alcool "3ème mi-temps" inhibe la gluconéogenèse et constitue donc un obstacle à la reconstitution des stocks glycogéniques. Enfin, la réalisation de la glycémie capillaire au coucher est fortement conseillée pour savoir si une collation glucidique est nécessaire (prévention de l'hypoglycémie nocturne).

○ **Effort imprévu**

Puisque les doses d'insuline n'ont pas été diminuées, l'apport en glucides est systématique et doit être suffisant avant et pendant pour faire face à la dépense énergétique. Environ 25-30 g au début de l'effort, renouvelé toutes les 30-45 min (161). L'effort imprévu peut venir s'ajouter à l'effort prévu initialement, d'où l'importance d'avoir des réserves de glucides à disposition (lors, par exemple d'une course en montagne ou de la pratique d'un sport nautique).

L'effort prévu annulé demande également une auto-surveillance régulière en maintenant l'apport en glucides habituel et en rajoutant si besoin de petites doses d'insuline rapide.

○ **L'hypoglycémie**

Si une hypoglycémie survient malgré les précautions prises, le sport doit être arrêté et le resucrage habituel demande 15 g de glucides à index glycémique élevé facilement disponibles et absorbables (par exemple: 3 sucres à 5g ou, 200 ml de jus de fruits avec sucres rajoutés ou, 150ml de Coca-Cola). La quantité de glucides nécessaire à la poursuite de l'exercice devra être rajoutée en prévention d'une hypoglycémie récidivante. L'activité sportive sera reprise si la glycémie capillaire dépasse 6-8 mmol/l. En présence d'hypoglycémies sévères survenant lors d'un effort prolongé, les réserves en glycogène ne sont pas suffisantes pour pouvoir utiliser le glucagon. La seule alternative possible est l'injection intraveineuse de glucose à 30%.

La sensation d'hypoglycémie est souvent émoussée et le rôle de l'entourage peut être primordial pour aider au resucrage dans certains sports (par exemple: sport nautique, sport de montagne).

Le sport est-il bénéfique ?

L'exercice physique en aigu peut être utilisé pour abaisser la glycémie du moment, en particulier la glycémie post prandiale. La pratique régulière d'une activité physique augmente l'insulino-sensibilité, cependant son efficacité sur l'amélioration du contrôle glycémique (HbA1c) et la diminution des besoins en insuline reste à confirmer par de nouvelles études. La plupart des études ont montré que l'entraînement physique modifiait le profil lipidique dans

un sens moins athérogène. L'augmentation de l'activité physique induit une diminution de la mortalité chez les hommes diabétiques de type1 (162).

Enfin, les effets psychologiques de la poursuite ou de la réalisation d'un sport sont importants. Il s'agit parfois de réaliser un défi afin de surpasser son état diabétique. Par ailleurs l'activité physique représente un outil pédagogique pour apprendre à gérer son diabète. Certaines Associations de diabétiques (Union Sports et Diabète, Association des Jeunes Diabétiques) proposent des stages d'apprentissage.

VIII- Etude

Introduction

En 2010, 9 439 nouveaux malades ont débuté un premier traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique avec un âge médian de 71,0 ans. A l'initiation du traitement 40% avaient un diabète (diabète type 2 dans 94 % des cas). L'incidence de la néphropathie diabétique en 2010 était de 21.6% dont 1.6% liée au diabète de type 1 et 18.9% au diabète de type 2, 1% liée à un type de diabète non précisé (5). La néphropathie diabétique est donc une complication grave et fréquente du diabète qu'il convient de prévenir et ralentir au maximum.

Afin d'optimiser sa prise en charge, le contrôle de facteurs tels que l'albuminurie, l'HbA1c, le LDLc, la tension artérielle, le tabac, l'activité physique et le poids, est essentiel. Il existe des recommandations précises sur la fréquence de suivi de ces différents paramètres et sur les règles hygiéno-diététiques à appliquer afin de parvenir aux objectifs fixés. Sont ainsi concernés les apports en glucides, lipides, sel et protides, de même que l'arrêt du tabac, la perte de poids et l'activité physique.

Le suivi régulier des patients diabétiques par le médecin traitant fait de ce dernier un interlocuteur privilégié pour la transmission de ces conseils.

Nous avons donc essayé, à travers cette étude, de faire le point sur la mise en pratique de ces recommandations par les médecins généralistes et d'évaluer l'intérêt de la création d'un outil simple et rapide d'aide au suivi des patients ayant un diabète compliqué de néphropathie.

Matériel et Méthodes

Population

Dans cette étude observationnelle descriptive ont été inclus : les médecins généralistes exerçant dans le département de la Sarthe, conventionnés et possédant une adresse e-mail ayant été transmise à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM).

436 médecins généralistes ont donc été inclus.

Critères étudiés

Les principaux critères étudiés ont été la fréquence de surveillance et l'objectif fixé pour les paramètres biologiques (HbA1c, albuminurie) et les facteurs de risque cardio-vasculaires. Mais également les conseils hygiéno-diététiques prodigués par les médecins traitants à leur patients diabétiques néphropathes (arrêt du tabac, apports en glucides, apports en lipides, apports en protides, poids et activité physique).

Les souhaits de formation des médecins sur le suivi et les conseils hygiéno-diététiques ont également été pris en compte, de même que leur avis sur l'utilité de créer d'un outil d'aide au suivi.

Recueil et analyse des données :

Le questionnaire à destination des médecins traitants a été créé à partir de l'application « google docs ». Ce dernier se remplissait en cochant des cases pour les questions fermées, et en écrivant ses réponses dans des espaces d'écriture pour les questions ouvertes. Les questions portaient sur la surveillance des paramètres cliniques et biologiques jouant un rôle important dans le contrôle de la néphropathie diabétique ; ainsi que sur les conseils hygiéno-diététiques donnés aux patients par les médecins traitants.

La CPAM du Mans a envoyé le questionnaire par mail aux médecins généralistes inclus dans l'étude. Son renvoi se faisait directement et anonymement via « google docs ».

La CPAM a envoyé le message à deux reprises, le 23 novembre 2012 et 18 décembre 2012.

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel 2003.

Résultats

Sur 517 médecins inclus dans l'étude, 35 ont y participé en renvoyant le questionnaire.

Albuminurie et HbA1c

Tous les médecins ayant participé à l'étude ont déclaré surveiller l'albuminurie des 24h. La majorité d'entre eux, à 65.71%, la surveille tous les ans chez leurs patients ayant une néphropathie diabétique, et seul un tiers d'entre eux (31.42%), tous les six mois. Seul un médecin la dose moins d'une fois par an.

33 médecins ont fixé un objectif d'HbA1c inférieur ou égal à 7%, soit 94.28% d'entre eux. Seuls deux praticiens fixent un seuil supérieur aux recommandations.

Facteurs de risques cardio-vasculaires

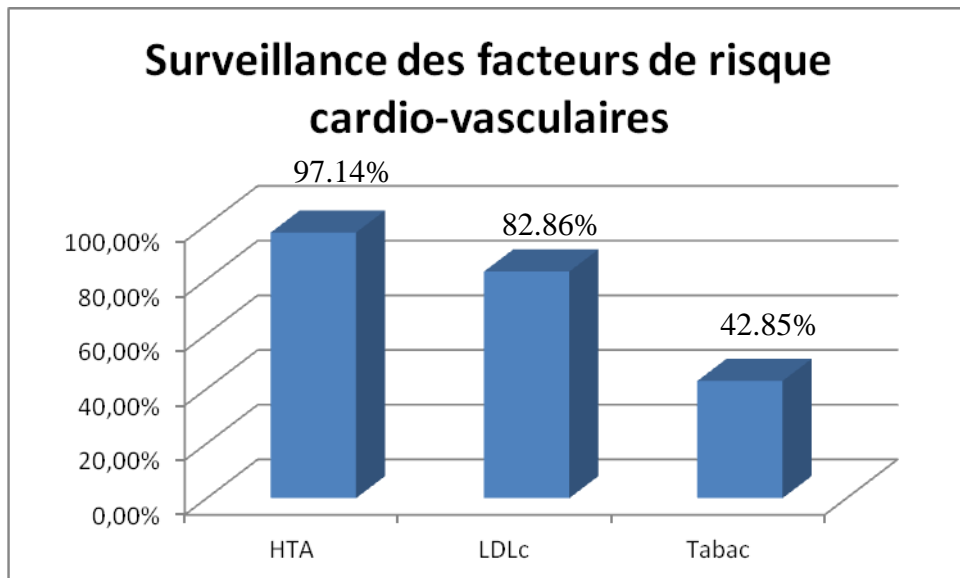


Figure 1 : surveillance des facteurs de risques cardio-vasculaires : en ordonnées le pourcentage de médecins généralistes surveillant ces facteurs, en abscisse les différents facteurs surveillés (HTA, LDLc, Tabac).

20.59% des médecins qui surveillent la tension artérielle de ces patients fixent un objectif supérieur à 130/80mmHg, alors que 62.85% fixent un objectif dans les recommandations, inférieur ou égal à 130/80mmHg.

Une majorité de médecins, à 82.86%, surveillent le LDLc et parmi eux 86.21% fixent un objectif inférieur à 1g/dl, tandis que 13.79% fixent un objectif supérieur aux recommandations.

Moins de la moitié des généralistes donnent des conseils à leurs patients tabagiques pour arrêter de fumer.

Les conseils sur la consommation de lipides

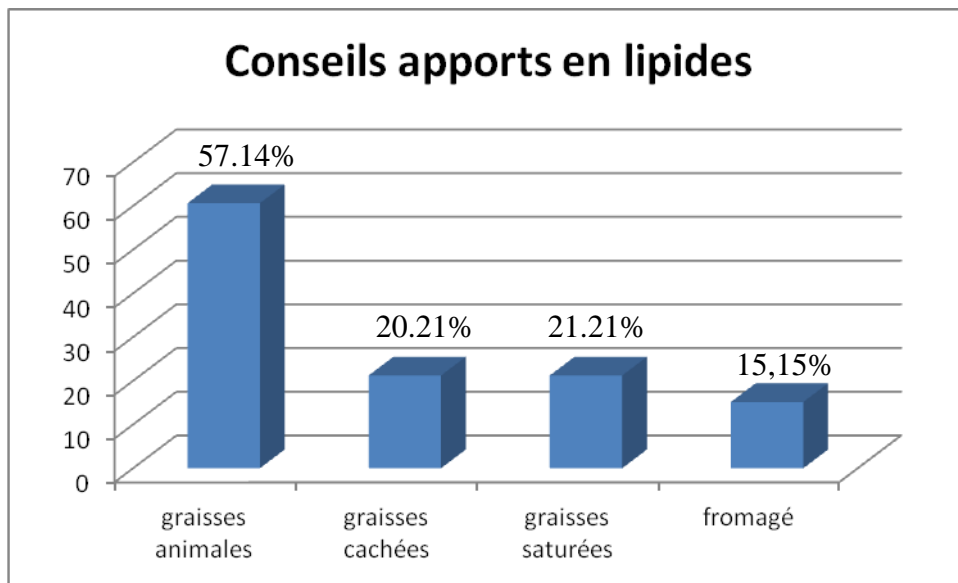


Figure 2: Conseils d'apport en lipides: en ordonnée pourcentage des médecins donnant des conseils sur l'apport en lipides ; en abscisse: conseils donnés

94.28% des médecins donnent des conseils sur les apports lipidiques. Parmi ces praticiens, un peu plus de la moitié (57.14%) recommandent de limiter l'apport en graisses animales, charcuterie, et moins du quart d'entre eux conseillent de se méfier des graisses cachées ou de privilégier les graisses saturées par rapport aux graisses saturées. Très peu recommandent de limiter la consommation de fromage

Conseils sur les apports en glucides

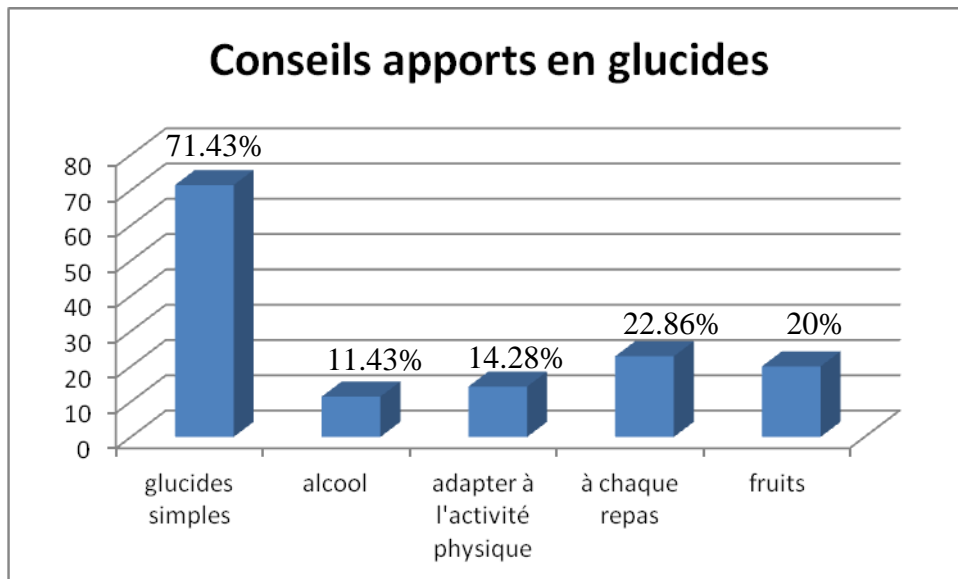


Figure 3: conseils d'apports en glucides: en ordonnées pourcentage de médecins donnant des conseils sur les apports glucidiques, en abscisse conseils donnés.

L'ensemble des médecins interrogés donnent, à leurs patients ayant une néphropathie diabétique, des conseils sur l'apport glucidique.

Une majorité, à 71.43%, recommandent de favoriser les glucides complexes par rapport aux glucides simples. 22.86% recommandent de consommer des glucides à chaque repas, alors que peu d'entre eux donnent des conseils de limitation de consommation d'alcool ou d'adaptation de la consommation de glucides à l'activité physique quotidienne.

20% des médecins recommandent également d'augmenter la consommation de fruits ou d'en manger un à la fin de chaque repas.

Conseils sur les apports en protéides

17 sur 35 généralistes donnent des conseils sur les apports en protéines (soit 48.57% d'entre eux) et 14,28% recommandent d'en diminuer la consommation, soit 29.41% de ceux qui ont donné des informations sur l'apport protéique.

Un quart des généralistes recommandent d'augmenter la consommation de poisson, soit 27.27% de ceux qui conseillent sur les lipides et 41.18% de ceux qui donnent des conseils sur les apports en protéines.

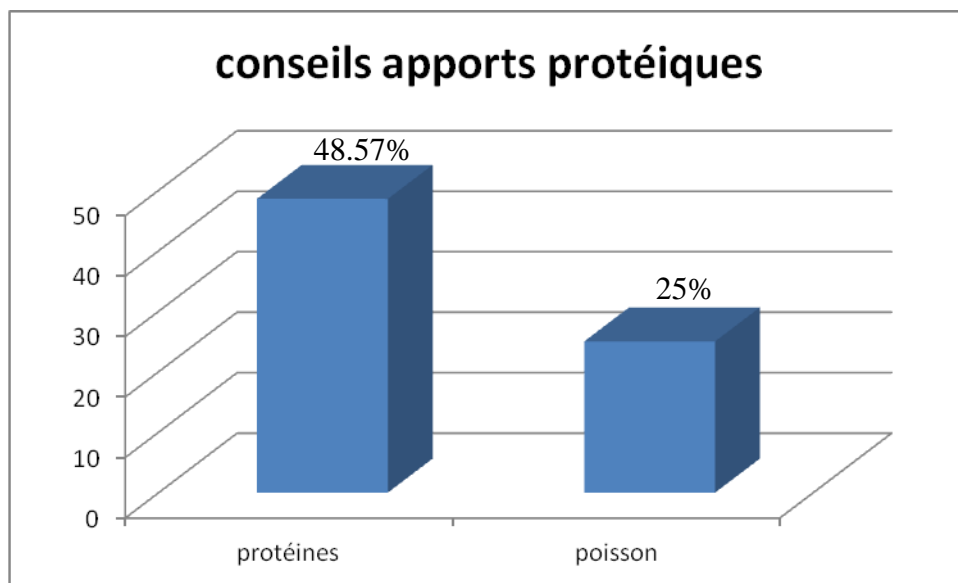


Figure 4 : Conseils d'apports protéiques : en ordonnée pourcentage de médecins généralistes, en abscisse conseils donnés sur la consommation de protéines ou de poisson.

Activité physique

97.14% des médecins conseillent de pratiquer une activité physique, parmi eux, 55.88% recommandent de favoriser la marche à pieds.

Formation

Environ la moitié des médecins souhaiteraient avoir une formation sur le suivi ou la diététique et une majorité d'entre eux trouveraient utile d'avoir en consultation un outil d'aide au suivi des patients ayant une néphropathie diabétique.

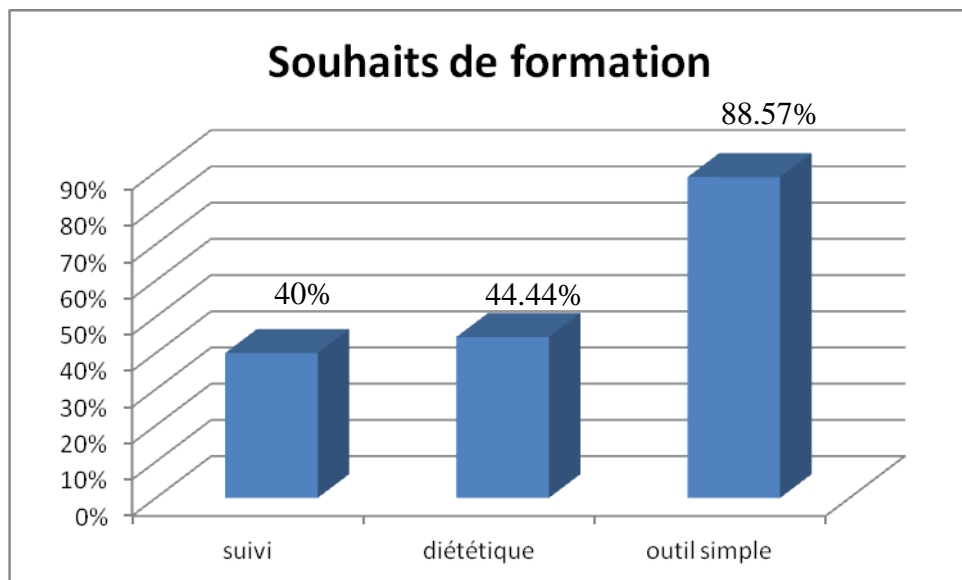


Figure5 : souhaits de formation des médecins généralistes sur la prise en charge de la néphropathie diabétique : en ordonnée pourcentage de médecins généralistes, en abscisse souhait de formation.

Discussion

L'albuminurie semble être un facteur bien surveillé par les médecins traitants de même que l'HbA1c dont les objectifs sont correctement fixés par 95% d'entre eux.

La tension artérielle et le LDLc sont également bien suivis dans l'ensemble avec seulement 20.59% des médecins généralistes fixant des objectifs de tension artérielle supérieurs aux recommandations et 13.79% visant un objectif de LDLc supérieur à 1g/l.

Par contre, moins de la moitié des médecins interrogés donnent des conseils à leurs patients sur l'arrêt du tabac.

Il semble donc y avoir plutôt un bon suivi des recommandations sur les facteurs de risques cardio-vasculaires, l'HbA1c et l'albuminurie sauf en ce qui concerne le tabac. Ce dernier est pourtant un facteur de détérioration de la fonction rénale et d'aggravation de la néphropathie diabétique (118–122).

Concernant les conseils sur l'apport en lipides, on note une bonne motivation à donner des conseils, mais ces derniers sont souvent un peu disparates. La majorité des médecins recommande de diminuer la consommation de graisses animales, charcuterie... mais seuls 20% conseillent de favoriser les graisses insaturées (huile colza, pépins raisin, poissons gras...) par rapport aux graisses saturées ou de faire attention aux graisses cachées (gâteaux apéritifs...), et 15% suggèrent de diminuer la consommation de fromage. Tous ces conseils font pourtant partie intégrante des recommandations actuelles et il pourrait être intéressant de refaire le point avec les médecins généralistes sur l'ensemble de ces dernières.

Tous les praticiens interrogés donnent, par contre, des informations sur les apports en glucides plutôt conformes aux recommandations, 71.43% d'entre eux préconisant de favoriser les glucides complexes par rapport aux glucides simples. On note cependant un manque de conseils concernant l'adaptation de la consommation de glucides à l'activité physique quotidienne ainsi que sur la répartition des glucides à chaque repas.

Environ la moitié des médecins recommandent de diminuer la consommation de protéines, ou de manger de la viande une fois par jour. Cependant, les recherches actuelles en la matière n'ont pour l'instant pas prouvé l'intérêt clinique d'une restriction protéique chez les patients diabétiques de type 2 ayant une néphropathie diabétique (98–100,106). Seules quelques études ont pu pour l'instant démontrer un bénéfice à cette restriction protéique chez de diabétiques de type 1 (101–103,105,109), mais il n'est actuellement pas recommandé de restreindre l'apport protéique à moins de 0.8g/kg/jour (63,116,117).

L'activité physique est elle aussi un point important de l'information des diabétiques néphropathes. Dans le diabète de type 1, le principal enjeu est de savoir adapter son traitement et ses apports glucidiques afin de limiter le risque d'hypoglycémie. Dans le diabète de type 2, elle permet de réduire la masse grasse tout en développant la masse musculaire et améliore les anomalies du syndrome métabolique. Il existe des recommandations précises sur le sujet (152–155), hors il ressort de cette étude que très peu de médecins généralistes les transmettent à leurs patients. Un point récapitulatif de ces différents conseils auprès des généralistes pourrait donc être intéressant. La marche est, par contre, une activité fortement recommandée par les médecins ce qui va dans le sens des recommandations actuelles.

La demande de formation est forte chez les praticiens interrogés que ce soit sur le suivi de la néphropathie diabétique ou sur les conseils hygiéno-diététiques et 88% d'entre eux

trouveraient utile d'avoir, lors des consultations, un outil simple et pratique d'aide au suivi de ces patients.

Tous ces résultats restent cependant à modérer car, bien que l'étude ait inclus tous les médecins généralistes conventionnés de la Sarthe, sans autre critère d'exclusion que la non-possession d'une adresse mail, un très faible taux de participation a été obtenu, de l'ordre de 6.77%. La méthode d'envoi par mail des questionnaires y a sans doute joué un rôle car les médecins généralistes reçoivent beaucoup de mails des différents organismes de santé. Il est par ailleurs possible que seuls ceux s'intéressant à la néphropathie diabétique aient répondu. Peut-être qu'une autre méthode de remplissage des questionnaires, par exemple par appel téléphonique, aurait pu minimiser ces différents biais et donner un plus fort taux de participation.

La Sarthe fait par ailleurs partie des départements souffrant d'un manque de médecins généralistes et qualifiés de « déserts médicaux ». Il serait intéressant de réaliser une étude à plus grande échelle, soit au sein d'un département comptant plus de médecins en exercice, soit au sein de plusieurs départements.

Conclusion de l'étude

Cette étude a mis en évidence un bon suivi des facteurs de risque cardio-vasculaires, de l'hémoglobine glyquée et de l'albuminurie mais un manque d'information du patient sur la nécessité de l'arrêt du tabac. On note, de même, que peu d'informations semblent être transmises sur la répartition de l'apport glucidique et son adaptation à l'activité physique et qu'il existe une certaine disparité dans les conseils d'apports en lipides. Les médecins interrogés ont par ailleurs émis, en grande majorité, des souhaits de formation dans ces domaines.

Un outil simple et facilement utilisable en consultation, reprenant ces différentes recommandations, pourrait donc être un premier élément d'aide au suivi des patients ayant une néphropathie diabétique.

CONCLUSION

La réalisation de cette thèse m'a permis de faire un travail de recherche bibliographique sur les recommandations actuelles en termes de suivi et de conseils hygiéno-diététiques dans la prise en charge d'une néphropathie diabétique. L'application de ces conseils a pour effet un ralentissement de la progression de la néphropathie, comme cela a été démontré au travers de nombreuses études. Je n'ai volontairement pas parlé des mesures médicamenteuses associées car l'objectif de la thèse était d'étudier l'intérêt des règles hygiéno-diététiques dans le contrôle de la néphropathie diabétique.

Le médecin généraliste, qui assure un suivi régulier de ces patients, est pour eux un interlocuteur privilégié et a donc un rôle majeur dans la transmission de ces conseils. Il m'a de ce fait semblé intéressant de réaliser une étude explorant l'application de ces recommandations par les médecins traitants. Il en est ressorti un bon suivi des paramètres biologiques avec une motivation évidente à prodiguer ces conseils, mais quelques lacunes ou disparités concernant les conseils d'arrêt du tabac, l'activité physique, et les apports en glucides, lipides et protides. Les praticiens interrogés ont d'ailleurs émis des souhaits d'information sur ces différents points.

Au vu de ces résultats, il m'a semblé utile de créer un outil simple d'aide au suivi des patients diabétiques néphropathes par les médecins généralistes.

J'ai donc créé une réglette coulissante, utilisable facilement en consultation. J'y ai repris les différentes recommandations de suivi de la néphropathie diabétique. La première fenêtre reprend le rythme conseillé des consultations avec le médecin généraliste et le néphrologue, la deuxième détaille le suivi de l'albuminurie, la troisième les objectifs d'hémoglobine glyquée et les conseils sur les apports en glucides. Une autre fenêtre reprend le suivi de l'hypertension artérielle et les conseils d'apport en sel afin de contrôler au mieux cette dernière. Une cinquième décrit les objectifs de cholestérol et les conseils d'apports en lipides. Enfin, une dernière rubrique détaille les principaux conseils d'activité physique à prodiguer aux diabétiques.

J'ai essayé de décrire toutes ces mesures le plus simplement et lisiblement possible, afin que la lecture soit claire et rapide. Le prototype a été réalisé en partenariat avec un designer professionnel.

D'autres études, à plus grande échelle, pourraient cependant être intéressantes afin d'entériner ces résultats. Si les souhaits de formation des médecins généralistes sur ce sujet se confirmaient, nous pourrions envisager l'organisation de formations qui viendraient compléter l'outil de consultation créé aujourd'hui.

ANNEXE 1 : Questionnaire

Lien googledocs :

<https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?formkey=dEVFYTIyNXJFcVN2UWZtN3FLVXYtQnc6MQ>

La durée de ce questionnaire est évaluée à environ 5 min. Merci de votre contribution et soyez assuré(e)s que vos réponses resteront anonymes, seules les statistiques seront publiées.

Chez vos patients ayant une néphropathie diabétique :

1) Surveillez-vous la microalbuminurie (ou albuminurie)?

- OUI
- NON

Si oui, à quelle fréquence :

2) Quel objectif d'HbA1c fixez-vous ?

3) Quels facteurs de risques cardio-vasculaires surveillez-vous et quel objectif fixez-vous pour chacun ?

4) Leur donnez-vous des conseils nutritionnels sur leur consommation de lipides ?

- OUI
- NON

Si oui lesquels ?

5) Leur donnez-vous des conseils nutritionnels sur leurs apports en glucides ?

- OUI
- NON

Si oui lesquels :

6) Leur donnez-vous des conseils sur les apports en protéides ?

- OUI
- NON

Si oui, lesquels ?

7) Leur donnez-vous des conseils d'activité physique ?

- OUI
- NON

7) Avez-vous des attentes de formation sur la néphropathie diabétique :

- Sur son suivi et les objectifs ?
- Sur les conseils hygiéno-diététiques ?

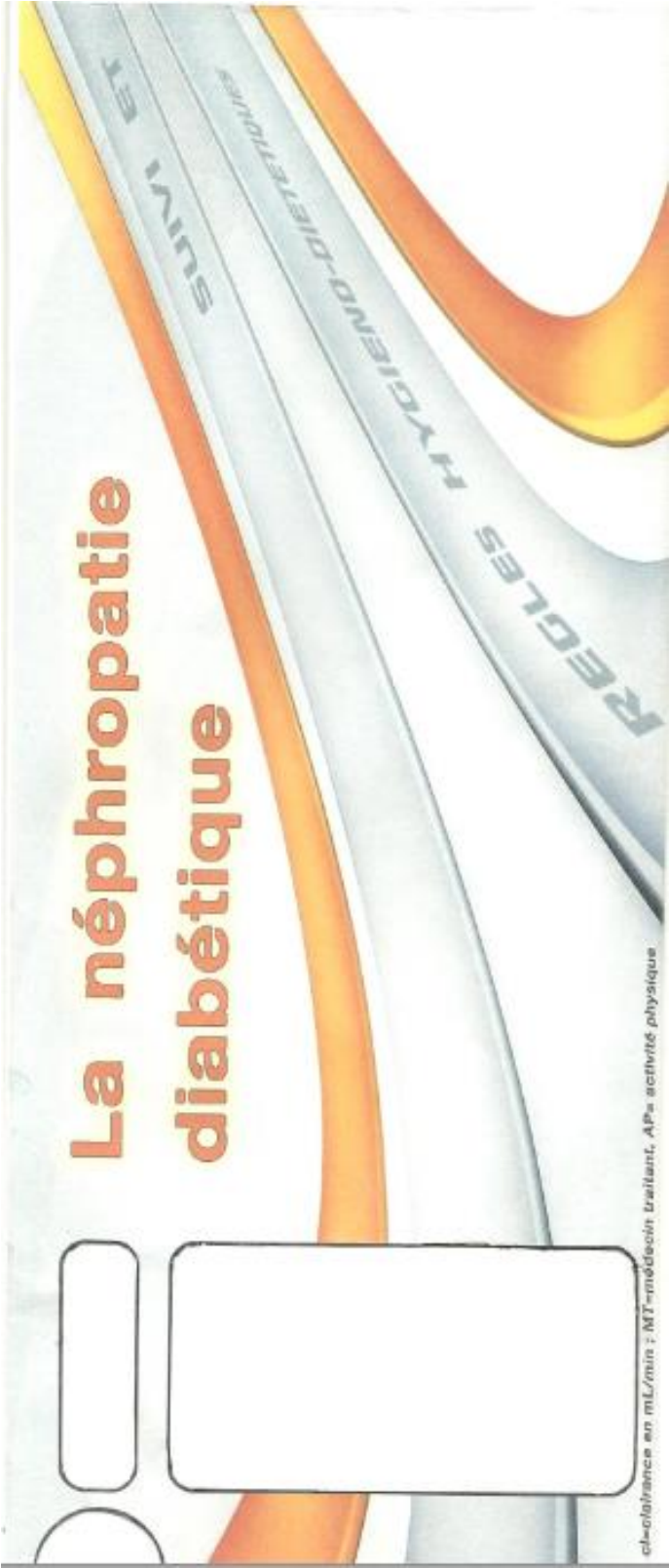
8) Un outil simple et rapide d'aide au suivi des diabétiques néphropathes vous serait-il utile en consultation ?

- OUI
- NON

ANNEXE 2 : Outil (partie intérieure de la réglette)

Consultations	Albuminurie	HbA1c/glycides	HTA/sel	LDL/ lipides	Poids, AP						
<p>Rythme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si cl \geq 45 : MT/an • Si 30 < cl < 44 : MT/6mois • Si 15 < cl < 30 : MT/6mois et néphrologue /an • Si cl < 15 : MT/mois et néphrologue /3mois 	<p>1) Dosage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si cl \geq 45 : /an • Si 30 < cl < 44 : /6mois • Si cl < 30 : selon néphrologue <p>2) Valeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 30mg/24h : Physiologique • 30 à 300mg/24h : Microalbuminurie • > 300mg/24h : Albuminurie 	<p>1) Dosage /3mois</p> <p>2) Objectif < 7%</p> <p>3) Diététique</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>GLUCIDES COMPLEXES</th> <th>GLUCIDES SIMPLES</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>- pain complet - céréales - légumineuses</td> <td>- viennoiserie - Pâtisseries - Sodas - Glaces - chocolat...</td> </tr> <tr> <td>à chaque repas</td> <td>à limiter</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • 3 fruit/j en fin repas associé à 1 laitage • Alcool < 20g/l 	GLUCIDES COMPLEXES	GLUCIDES SIMPLES	- pain complet - céréales - légumineuses	- viennoiserie - Pâtisseries - Sodas - Glaces - chocolat...	à chaque repas	à limiter	<p>1) Objectif < 130/80mmHg</p> <p>2) Diététique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sel < 6g/j diminuer les : - Charcuterie - Fruits de mer - Pâtes préparés - Guêches/pizzas - Eaux minérales riches en sodium - Gâteaux apéris • Ne pas resaler eau de cuisson - Ne pas resaler plats sans goûter • Penser aux aromates, épices pour relever les plats 	<p>1) Dosage/an</p> <p>2) Objectif</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDLc < 1 g/l • HDLc < 0,6g/l <p>3) Diététique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Limiter : - Graisses animales : viandes grasses... - Fromage-beurre - Pâtisseries - Alcool < 20g/l • Favoriser : - Viande blanche - Poisson 2x3/sem - Graisses insaturées O3 (huile colza, pépins de raisin, poissons gras...) 	<p>1) Objectif</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMC < 25kg/m² • TT < 94cm homme TT < 80cm femme • Perte poids \geq 10% à 1 an si obèse • \geq 5% à 1 an si surpoids <p>2) Conseils</p> <ul style="list-style-type: none"> • DT2 : - Augmenter AP quotidienne - 30mn AP modérée, 5/sem ou 20mn AP intense, 3/sem - périodes \geq 10min - 2 séances activité de résistance/sem • DT1 : adapter l'insuline, attention aux hypoglycémies
GLUCIDES COMPLEXES	GLUCIDES SIMPLES										
- pain complet - céréales - légumineuses	- viennoiserie - Pâtisseries - Sodas - Glaces - chocolat...										
à chaque repas	à limiter										

ANNEXE 3: Outil (partie extérieure de la règle coulissante)



SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis (e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Held PJ, Port FK, Blagg CR, et al.: U.S. Renal Data System, 1990 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1990; 16(suppl 2): 17-21.
2. USRDS: Incidence and Prevalence of ESRD. In US Renal Data System 2003. Annual Data Report, Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney diseases 2003; p47-60.
3. Rapport annuel Réseau Epidémiologie Information Néphrologie; BEH 43, 2008, p5-7.
4. Fagot-Campagna.A, Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France, Synthèse épidémiologique; Institut de veille sanitaire; Maladies chroniques et traumatismes, novembre 2010, p1-2.
5. Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie(REIN); Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique, rapport annuel 2010, p49-51.
6. Perkins BA, Krolewski AS Early nephropathy in type 1 diabetes: the importance of early renal function decline. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009; 18: 233-40.
7. Haute Autorité de Santé, Insuffisance rénale chronique, diagnostic et recommandations, septembre 2002, disponible en ligne sur www.has-sante.fr
8. Parving H-H, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE: Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2002; 25: 406-407.
9. Royal College of Physicians, The Renal Association. Chronic kidney disease in adults. UK guidelines for identification, management and referral, 2006, p12.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification, 2002, 6.
11. Glassock RJ, Hirschman GH, Striker GE. Workshop on the use of renal biopsy in research on diabetic nephropathy: a summary report. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18:589-92.
12. F.Duron, Endocrinologie, la néphropathie diabétique, novembre 2006, chapitre 23.1.3, p 276-280, disponible en ligne sur www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.23.1.3.html.
13. Kramer H, Molitch ME. Screening for Kidney disease in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1813-6.
14. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR : Hypercholesterolemia - A determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int* 1994;45: 125-131.
15. Hovind P, Tarnow I, Rossing P, et al. Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004, 328: 1105-8.
16. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, Silva KH, Weinberg J, Warram JH, Krolewski AS. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1353-61.
17. Parving HH, Hovind P, Rossing K, Andersen S. Evolving strategies for renoprotection : diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10: 515-22.
18. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, et al: Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med* 1989 321: 1074-1079.
19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1565-76.

20. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:646-61.
21. Knudsen ST, laugesen E, Hansen KW, Beck T, Mogensen CE, Poulsen PL, Ambulatory pulse pressure, decreased nocturnal blood pressure reduction and progression of nephropathy in type 2 diabetic patients, *Dgia* 2009, 52:698-704.
22. Mourad JJ, Le Jeune S. Blood pressure control, risk factors and cardiovascular prognosis in patients with diabetes: 30 years of progress. *J Hypertens.* 2008; 26: S7-13.
23. Nakaruma, effect of cerivastatin on urinary albumin excretion and plasma endothelin1 concentration in type 2 diabetic patients with microalbuminuria and dyslipidemia, *American Journal of Nephrology*, Nov-Dec 2001; vol21; p449-454.
24. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
25. Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, et al. Microalbuminurie et excréation urinaire d'albumine : recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie et thérapeutique* 2007 ; 3 :384-91.
26. Cockcroft DW, Gault HM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
27. Sociétés de Néphrologie (S.N.) et de Diabétologie (S.F.D.), prise en charge du patient diabétique présentant une atteinte de la fonction rénale, recommandations professionnelles pour la pratique clinique, 2010, disponible en ligne sur www.soc-nephrologie.org/enephro/recommandations/Alfediam.htm.
28. The National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE]; NICE Guidelines for Diabetes; Chapter 16: Kidney damage and chapter 12 Blood pressure therapy, aout 2011.
29. KDOQI, clinical practice guidelines and clinical practice recommendation for diabetes in chronic kidney disease, multifaceted approach to intervention in diabetes and chronic kidney disease, juillet 2006, p154-159.
30. Haute Autorité de Santé, Maladie rénale chronique de l'adulte, février 2012, [consulté le 10 juin 2012], disponible sur <http://www.has-sante.fr>.
31. Recommandation HAS Néphropathie chronique grave : actualisation octobre 2009.
32. DCCT: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications .*Kidney Int.* Jun 1995; 47: 1703-1720.
33. EDIC: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003; 290: 2159-2167.
34. UKPDS 33: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes *Lancet.* 1998; 352: 837-853.
35. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year followup of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577-1589.
36. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-2572.
37. DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-986.
38. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-2572.

39. UKPDS 33: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes *Lancet*. 1998; 352: 837-853.
40. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. May 1995; 28:103-117.
41. EDIC: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*. 2003; 290: 2159-2167.
42. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2008. *Diabetes Care* 2008; 31:S12-S54.
43. ALFEDIAM, alimentation du diabétique de type2, juin 2003, [consulté le 15 juin 2012], disponible sur www.alfediam.org.
44. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, Programme national nutrition santé 2011-2015, juillet 2011, [consulté le 12 juin 2012], disponible sur: www.sante.gouv.fr.
45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
46. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
47. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:702-9.
48. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1986;2:1300-4.
49. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36:646-61.
50. Recommandations HAS 2004. Traitement de la progression de l'insuffisance rénale chronique.
51. Mancia G, De Backer G, Domiiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007; 25:1105-87.
52. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society Guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328:634-40.
53. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:S1-29.
54. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group, Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk, août 2007, p25-86.
55. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
56. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, 2009.

57. Berl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: Clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3027-37.
58. Pohl, MA, Blumenthal, S, Cordonnier, DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3027-37.
59. The ACCORD study group, Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus, *NEJM* 14 mars 2010, 362: 1575–1585.
60. Cushman W. Effect of Intensive blood pressure control on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus : the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) blood pressure trial. Late Breaking clinical trials I, ACC 2010.
61. Mancia G, De Backer G, Domiiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007; 25:1105-87.
62. Haute autorité de santé, Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, juillet 2005 [consulté le 25 juillet 2012], disponible sur www.has-sante.fr.
63. KDOQI, Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for Diabetes in Chronic Kidney Disease, juillet 2006, p32-37.
64. Suckling RJ, He FJ, Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease, *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8.
65. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, Programme national nutrition santé 2011-2015, juillet 2011, [consulté le 12 juin 2012], disponible sur: www.sante.gouv.fr.
66. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments(AFSSA),Rapport sel : Evaluation et recommandations, janvier 2002, p58-65.
67. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 1994, 17, 490-518.
68. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), Le sel comment limiter sa consommation?, [consulté le 20 août 2012], disponible sur www.inpes.sante.f.
69. Lang T, Degoulet P, Aimé F et al. Relationship between alcohol consumption and hypertension prevalence and control in a French population ; *J Chronic Dis*, 1987, 40, 713-720.
70. Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the french paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992, 339, 1523-1526.
71. Knapp HR, Fitzgerald GA. The antihypertensive effect of fish oil. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. *N Engl J Med*, 1989, 320, 1037-1043.
72. Adler AI, Stevens RJ, Mantey SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, UKPDS Group. « Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). » *Kidney Int* 2003; 63: 225-232.
73. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé(AFSSAPS), Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global, septembre 2004, [consulté le 5 mai 2012], disponible sur <http://www.has-sante.fr>.
74. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé(AFSSAPS), Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, Recommandation professionnelle, mars 2005, [consulté le 10 août 2012], disponible sur <http://ansm.sante.fr>.

75. Haute Autorité de Santé, guide du médecin sur le diabète de type 2, juillet 2007, [consulté le 20 septembre 2012], disponible sur <http://www.has-sante.fr>.
76. Chadban S and all, Prevention and management of chronic kidney disease in type 2 diabetes, *Nephrology* 2010; 15, S162–S194.
77. Brun.JM, Alfediam, dyslipidémie du patient diabétique, 1995, [consulté le 15 septembre 2012], disponible sur <http://www.alfediam.org>.
78. Landray.M, Epidemiological evaluation of known and suspected cardiovascular risk factors in chronic renal impairment, *American Journal of Kidney Diseases*, September 2001, Volume 38, Issue 3 , Pages 537-546,.
79. Lee CC, Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid and diabetic nephropathy: cohort analysis of the diabetes control and complications trial, *Diabetes Care*, juillet 2010 ;33 :1454-6.
80. Ajay K Singh,Protein restriction and progression of chronic kidney disease,UpToDate,Last literature review version 19.2: mai 2011.
81. National kidney foundation: kidney disease outcomes quality initiative.Clinical practice guidelines for nutritio in chronic renal failure.I.Adulte guidelines. B.Advanced chronic renal failure without dialysis.Am J Kidney dis 2000; 35(suppl 2): S56-S65.
82. Toigo G, Aparicio M, Attman P, Cano N, Cianciaruso B, Engel B, et al. ESPEN consensus on nutritional treatment of patient with renal insufficiency (part1 of2). *Clin Nutr* 2000;19:197-207.
83. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chiffet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta analysis. *BMJ* 1992;304:216-20.
84. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877.
85. Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2426.
86. Mitch WE. Dietary protein restriction in chronic renal failure: nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:823.
87. Walser M, Hill S, Tomalis EA. Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:354.
88. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:110.
89. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:569.
90. Guarnlerl GF, Tolgo G, Situlin R, et a!.: Nutritional state in patients on long-term low-protein diet or with nephrotic syndrome. *Kidney tnt* 1989;36:S195-S200.
91. National kidney foundation(NKF K/DOQI): kidney disease outcomes quality initiative.Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure, Adulte guidelines; Advanced chronic renal failure without dialysis.Am J Kidney dis 2000; 35(suppl 2): S56-S65.
92. Chan.M, The CARI guidelines (Craing for Australasians with renal impairment), Modification of lifestyle and nutrition interventions for management in early chronic kidney disease, fevrier 2011, p1-3.
93. Masseboeuf N, ALFEDIAM, recommandations de bonnes pratiques pour l'alimentation du diabétique de type2, june 2004; 1-12.
94. Pijls LT, de Vries H, van Eijk JT, Donker AJ. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1200-7.

95. collège des enseignants de nutrition, prise en charge nutritionnelle des diabètes sucrés, université médicale nutritionnelle francophone, p 1-9.
96. Pomerleau J, Verdy M, Garrel DR, Nadeau MH. Effect of protein intake on glycaemic control and renal function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993 Sep;36(9):829-34.
97. Velázquez López L, Sil Acosta MJ, Goycochea Robles MV, Torres Tamayo M, Castañeda Limones R. Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Nutr Hosp*. 2008 Mar-Apr;23(2):141-7.
98. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008 Sep;88(3):660-6.
99. Koya D, Haneda M, Inomata S, and al. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2037-45. Epub 2009 Aug 4.
100. Pijls LT, de Vries H, van Eijk JT, Donker AJ. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Dec;56(12):1200-7.
101. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:220-8.
102. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;124:627-32.
103. Zeller KR, Whittaker E, Sullivan L, et al.: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324:78-83.
104. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; 2:1411.
105. Ciavarella A, Di Mizio G, Stefoni S, Borgnino LC, Vannini P. Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care* 1987;10:407-13.
106. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD002181.
107. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving H-H. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney International* 2002;62:220–228.
108. Barsotti G, Ciardella F, Morelli E, Cupisti A, Mantovanelli A, Giovannetti S. Nutritional treatment of renal failure in type 1 diabetic nephropathy. *Clinical Nephrology* 1988;29:280–287.
109. Walker JF, Bending JJ, Dodds RA, Mattock MB, Murrells TJ, Keen H. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989;December:1411–5.
110. Meloni C, Morosetti M, Suraci C, Pennafina MG, Tozzo C, Taccone-Gallucci M, Casciani CU. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks?. *Journal of Renal Nutrition* 2002;12:96–101.
111. Barsotti G, Cupisti A, Barsotti M, Sposini S, Palmieri D, Meola M, Lenti C, Morelli E. Dietary treatment of diabetic nephropathy with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998;13 (Suppl 8):49–52.
112. Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S, Rossi V, Suraci C, Tozzo C, Rossini B, Cecilia A, Di Franco D, Straccialano E, Casciani CU. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *Journal of Renal Nutrition* 2004; 14:208–13.

113. Cianciaruso B, Capuano A, D' Amaro E, Ferrara N, Nastasi A, Conte G, Bellizzi V, Andreucci VE. Dietary compliance to a low protein and phosphate diet in patients with chronic renal failure. *Kidney International* 1989;36:173–6.
114. Pecis M, de Azevedo MJ, Gross JL. Chicken and fish diet reduced glomerular hyperfiltration in IDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17:665–72.
115. Ciavarella A, Gianfranco MI, Stefoni S, Borgnino LC, Bannini P. Reduced albuminuria after dietary protein restrictions in insulin dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care* 1987;10:407–13.
116. anaes, Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, recommandations pour la pratique clinique, HAS septembre 2004.
117. Nicholls.K, The CARI Guidelines, Protein restriction to prevent progression of diabetic nephropathy, avril 2006, p1-8.
118. Chase HP. et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA*. 1991;265(5):614–7.
119. Stegmayr BG. A study of patients with diabetes mellitus (type 1) and end-stage renal failure: tobacco usage may increase risk of nephropathy and death. *J Intern Med*. 1990;228(2):121–4.
120. Stegmayr B, Lithner F. Tobacco and end stage diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6598):581–2.
121. Muhlhauser I, Sawicki P, Berger M. Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(8):500–2.
122. Telmer S. et al. Smoking habits and prevalence of clinical diabetic microangiopathy in insulin-dependent diabetics. *Acta Med Scand*. 1984;215(1):63–8.
123. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(8):1097–102.
124. Sawicki PT. et al. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(2):126–31. doi: 10.2337/diacare.17.2.126.
125. Yudkin JS. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects. *BMJ*. 1993; 306: 1313–18.
126. Muhlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: An update. *Diabetic. Med*. 1994; 11: 336–43.
127. Forsblom CM, Sane T, Groop PH et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: Evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia*. 1998; 41: 1253–62.
128. Chuahirun T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am. J. Kidney. Dis*. 2002; 39: 376–82.
129. Yacoub R, Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study, *BMC Public Health*. 2010 Nov 25;10:731.
130. Rossing P, Hougaard P, Parving H-H : Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 25: 859 - 864, 2002.
131. Hsu CY, Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21–28.
132. Praga M, Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:481–486.
133. Ejerblad E, Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695–1702.
134. Kambham N, Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498–1509 .

135. Brenner BM, The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49:1774–1777.
136. Bosma RJ, Obesity and renal hemodynamics. *Contrib Nephrol* 2006;151:184–202,.
137. Ohashi H, Oda H, Ohno M et al. Weight reduction improves high blood pressure and microalbuminuria in hypertensive patients with obesity; *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2001; 43: 333–9.
138. Navarro-Díaz M, Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S213–S217.
139. Chagnac A, The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1480–1486.
140. Sankar D. and al; Weight Loss Interventions in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis; *clinical journal of american society of nephrology*, octobre 2009; 4(10),1565-1574.
141. Vasquez B, Flock EV, Savage PV, Nagulesparan M, Bennion LJ, Baird HR, Bennett PH.: Sustained reduction of proteinuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes following diet-induced reduction of hyperglycaemia. *Diabetologia* 26: 127– 133, 1984.
142. Agrawal V, Khan I, Rai B, Chengelis DL, Zalesin KC, Rocher LL, McCullough PA.: The effect of weight loss after bariatric surgery on albuminuria. *Clin Nephrol* 70: 194– 202, 2008.
143. Solerte SB, Fioravanti M, Schifino N et al. Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy.
144. Merlin.C, The CARI Guidelines, Weight reduction in obese patients with chronic kidney disease; *Nephrology*; 26 janvier 2007; 12:S49-S51.
145. Waden.J and al; Leisure Time Physical Activity Is Associated With Poor Glycemic Control in Type 1 Diabetic Women, *diabete care*, avril 2005, volume 28, numéro 4, 777-782.
146. Wadén J and al; Physical activity and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study; *Diabetes Care*; février 2008; volume31, numéro 2, 230-232.
147. Larsen JJS, Dela F, Kjaer M, Galbo H. The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIDDM patients. *Diabetologia*, 1997, 40, 447-453.
148. Devlin JT, Hirshman M, Horton ED, Horton ES. Enhanced peripheral and splanchnic insulin sensitivity in NIDDM men after single bout of exercise. *Diabetes*, 1987, 36, 434-439.
149. Lehmann R, Vokac A, Niedermann K, Agosti K, Spinass GA. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia*, 1995, 38, 1313-1319.
150. Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1997, 40, 125-135.
151. Mourier A, Gautier JF, De kerviler E, et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. *Diabetes Care*, 1997, 20, 385-391.
152. Gautier.JF, ALFEDIAM, activité physique et diabète, 1998, [consulté le 1 novembre 2012], disponible sur www.alfediam.org.
153. Duclos.M, groupe de travail de la société française de diabétologie, *Activité sportive et complications chroniques du diabète,Médecine des maladies Métaboliques*, mars 2010, 4 (2).
154. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans, U.S Department of Health and Human Services, 2008, [consulté le 1 novembre 2012], disponible sur www.health.gov.

155. American Diabetes Association; Physical Activity/Exercise and Diabetes Mellitus; Diabetes Care January 2003 vol. 26 no. suppl 1 s73-s77.
156. Schiffrin A, Parikh S. Accommodating planned exercise in type 1 diabetic patients on intensive treatment. Diabetes Care, 1985, 8, 337 - 342.
157. Trovati M, Anfossi G, Vitali S, et al . Postprandial exercise in type I diabetic patients on multiple daily insulin injection regimen. Diabetes Care 1988;11: 107-110.
158. Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M. Exercise in type I (insulin-dependant) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Prevention of exercise induced hypoglycaemia. Diabetologia 1990, 33, 696-703.
159. Berger M, Berchtold P, Cüppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. Diabetologia, 1977, 13, 355-365.
160. Jandrain B, Lefebvre PJ, Pirnay F, Scheen A. Alimentation avant, pendant et après l'exercice physique chez le sujet normal ou diabétique. Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1990: 159 - 170. Flammarion Editions. Paris.
161. Schiffrin A, Parikh S. Accommodating planned exercise in type 1 diabetic patients on intensive treatment. Diabetes Care, 1985, 8, 337 - 342.
162. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, Dorman JS, Kriska AM, Orchard TJ, Becker DJ, Drash AL: Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity and death. Am J Epidemiol 137:74-81, 1993.

NOM: TANGUY

PRENOM: Audrey

TITRE

LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE : EFFET DES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES ET SUIVI EN MEDECINE GENERALE

RESUME

La néphropathie diabétique est une complication majeure du diabète et l'une des principales causes de mise en dialyse. Le ralentissement de sa progression passe par le contrôle de plusieurs facteurs tels que l'albuminurie, l'hémoglobine glyquée, le cholestérol, le poids... Cette thèse fait le point sur les recommandations de suivi et les objectifs à atteindre pour ces différents paramètres, et détaille les règles hygiéno-diététiques permettant d'y parvenir. Le médecin traitant étant un interlocuteur privilégié pour le patient, il joue un rôle essentiel dans la transmission de ces conseils. Nous avons donc réalisé une étude analysant la mise en pratique de ces recommandations par les médecins généralistes. Suite aux résultats obtenus nous avons créé une réglette reprenant les principaux conseils de suivi et règles hygiéno-diététiques préconisés lors de la néphropathie diabétique. Cet outil simple et facilement utilisable en consultation, a pour but de faciliter la prise en charge de ces patients par le médecin généraliste.

MOTS CLEFS

Néphropathie diabétique
Suivi
Règles hygiéno-diététiques
Médecin généraliste
Outil