

Gestion du diabète au stade d'insuffisance rénale chronique

A. Oulabiane ^{*(1)}, S. Anaddam ^{*(1)}, H. Ouleghzal ^{*(2)}, N. Elhaddad ^{*(1)}, N. Yaagoubi ^{** (2)},
S. Moussaoui ^{** (2)}, F. Boufares ^{** (2)}, G. Belmejdoub ^{*** (2)}

* Résident, ** Spécialiste en Endocrinologie, *** Professeur agrégé et Chef de service
Service d'Endocrinologie-Diabétologie et Nutrition. ⁽¹⁾CHU Ibn Sina. ⁽²⁾Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Rabat

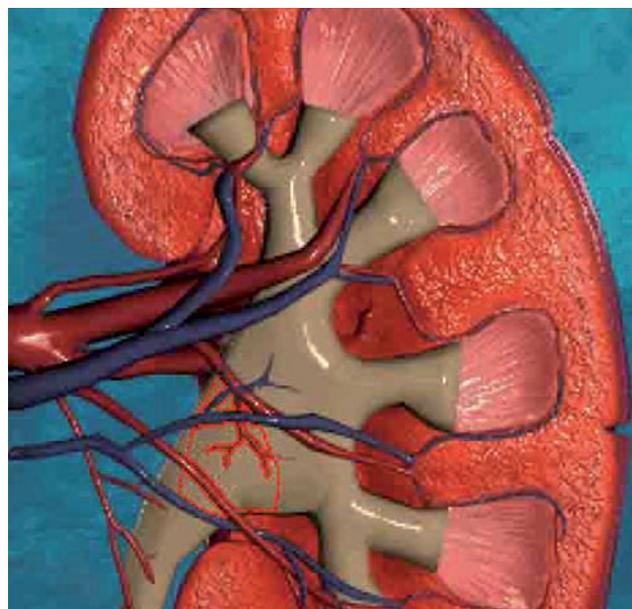
L'insuffisance rénale chronique (IRC) constitue un réel problème de santé publique de par son accroissement continu et ses lourdes conséquences humaines et socio-économiques ⁽¹⁾. Le terme de "maladie rénale diabétique" (MRD), actuellement proposé à l'atteinte rénale imputable au diabète, vient remplacer celui de "néphropathie diabétique" qui n'est retenu qu'en présence d'une preuve histopathologique ⁽¹⁾.

L'équilibre glycémique à ce stade est difficile à obtenir et la prescription médicamenteuse est sujette à des ajustements. Son dépistage est assuré par la micro-albuminurie, marqueur incontesté du risque cardiovasculaire et la présence d'une rétinopathie est suggestive de son origine diabétique ⁽²⁾.

La sévérité de l'atteinte rénale est appréciée par l'estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule de Cockcroft et Gault qui est peu fiable en présence d'un syndrome œdémateux et d'une obésité ou encore chez les sujets de plus de 75 ans et au cours de la grossesse. La formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease), proposée par Levvey en 2000, trouve alors tout son intérêt ; néanmoins elle n'est pas validée chez une grande population de diabétiques ⁽²⁾.

Ainsi, 4 stades de la MRD sont à distinguer, le stade 4 étant celui de l'IR définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min/1,73 m² de surface corporelle. Elle est dite modérée pour une valeur comprise entre 30 et 60 ml/min, sévère lorsqu'elle est de 15 à 30 ml/min et terminale, lorsqu'elle est inférieure à 15 ml/min ^(1,2).

Les auteurs font le point sur la gestion du diabète au stade d'IRC.



DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La MRD est en recrudescence continue puisque le diabète de type 2, qui en est la première cause, est responsable de 40 % de nouveaux cas d'IRC par an ⁽³⁾. En effet, contrairement au type 1, chez le diabétique de type 2, une micro-albuminurie peut être présente dès la découverte du diabète ^(1,3). **Vingt ans après l'apparition d'une protéinurie, 20% des patients parviennent au stade d'IRCT** ^(1,3). La rapidité de la dégradation de la fonction rénale dépendra de facteurs non modifiables comme l'âge, l'hérédité et la durée de diabète et de facteurs modifiables, notamment l'équilibre glycémique, le tabagisme et le profil lipidique et tensionnel ^(1,3).

La mortalité par des événements cardiovasculaires est trois fois supérieure chez le diabétique en IRC comparé au sujet non diabétique ⁽³⁾.

GESTION DU DIABÈTE
AU STADE D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUEMÉCANISMES
PHYSIOPATHOLOGIQUES
AU COURS DE L'IRC

La difficulté de la prise en charge thérapeutique au stade de MRD est liée principalement au phénomène d'insulinorésistance. Déjà présent dès le stade 3 de l'IRC, il s'aggrave avec le déclin de la fonction rénale et ceci, par augmentation des produits de glycation ⁽⁴⁾.

Les mécanismes actuellement évoqués sont d'une part, **la présence d'un défaut de phosphorylation de la tyrosine kinase du récepteur à insuline** au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux et d'autre part, **l'altération du métabolisme du glucose par la voie oxydative et non oxydative** ⁽⁴⁾.

L'augmentation expérimentale de l'acide urique y est également incriminée via la baisse d'oxyde nitrique et probablement également, par effet direct sur les adipocytes ^(1,4). De plus, plusieurs études ont démontré une élévation inappropriée de la leptinémie et une diminution des concentrations sériques de l'adiponectine chez les patients urémiques ⁽⁴⁾. Ces anomalies de sécrétion d'adipokines ne sont pas seulement expliquées par la diminution de la clairance car il a été prouvé que l'augmentation de la graisse viscérale et sous-cutanée à ce stade est associée à une élévation des cytokines pro-inflammatoires sériques telles que l'IL-6 et le TNF- γ , la CRP et le CD136 soluble, marqueur d'activation macrophagique. Ce qui suggère que **le tissu adipeux viscéral pourrait être source d'inflammation chez ces patients** ^(1,4).

L'idée que **le déficit en vitamine D** est impliqué dans l'insulinorésistance n'est pas nouvelle. Des études épidémiologiques récentes montrent une corrélation inverse entre d'une part, la concentration en 25 OH vitamine D et le niveau d'insuffisance rénale et d'insulinorésistance mesurée par l'index de HOMA (Homeostasis Model Assessment) d'autre part ⁽⁵⁾.

L'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale est responsable d'une augmentation des acides gras libres circulants par diminution de l'action de l'insuline sur la lipoprotéine lipase ⁽⁵⁾.

Altération de la pharmacocinétique

des thérapeutiques complique également la gestion du diabète au stade d'IRC. En effet, La clairance des antidiabétiques oraux, notamment ceux métabolisés ou éliminés par le rein, est diminuée d'où une exposition prolongée au médicament ou à son métabolite. De plus, la clairance de l'insuline, maintenue normale jusqu'à un débit de filtration glomérulaire de 15 à 20 ml/min, est également altérée et sa demi-vie est prolongée par réduction de sa dégradation suite à l'accumulation des toxines urémiques.

Ces modifications de la pharmacocinétique exposent à un risque accru d'hypoglycémie, principalement chez le diabétique de type 1, puisqu'il existe une insulinorésistance compensatrice chez le diabétique de type 2 ^(5,6).

PRISE EN CHARGE
THÉRAPEUTIQUE
DU DIABÉTIQUE
AU STADE D'IRC

A ce stade, une réévaluation et un ajustement de la thérapeutique sont nécessaires. Le choix sera porté sur **des médicaments non ou faiblement métabolisés par le rein ou sur des thérapeutiques à métabolites peu actifs** afin d'assurer un contrôle glycémique tout en évitant la survenue d'hypoglycémies ⁽⁶⁾.

Les objectifs glycémiques chez l'insuffisant rénal chronique et hémodialysé sont définis par la *guideline de la National Kidney Disease Foundation* de 2005 comme suit : la glycémie à jeun et post-prandiale doivent être respectivement inférieures à 140 mg/dl (7,8 mmol/l) et 200 mg/dl (11,1

mmol/l) et l'HbA1C comprise entre 6 et 7%, quel que soit le type de diabète. Une valeur de 8% reste acceptable chez le sujet âgé atteint de diabète de type 2.

Les moyens thérapeutiques dont on dispose sont :

■ Les mesures hygiéno-diététiques

Recommandées à tous les stades, ces mesures permettent une perte pondérale lente et durable et donc une amélioration de la fonction rénale chez les diabétiques de type 2 obèses ⁽⁷⁾.

- **La ration calorique** est de 1800 à 2000 Kcal, soit 30 à 35 kcal/kg/j, quoiqu'elle reste difficile à maintenir en raison de la gastroparésie et de la perte protéique dialytique. Elle doit être réduite de 10 à 15 % en présence d'un surpoids et de 25% à 40% en cas d'obésité mais **ne doit jamais être inférieure à 1500 Kcal.**

- **L'apport glucidique** doit représenter 40 à 55 % de la ration calorique ⁽⁷⁾. Il est conseillé de respecter la régularité des prises alimentaires et de choisir des aliments à index glycémique faible.

- **L'apport lipidique** est de 25 à 30 %, comprenant moins d'acides gras polyinsaturés (10%) et de la série des oméga 6 au profit de la série des oméga 3 (rapport W6/W3 < 5) et des mono-insaturés (60%) ^(7,8).

- **La diminution des apports protéiques** à 10% de la ration calorique réduit l'urémie et ralentit la progression de l'IRC ^(7,8). Néanmoins, le mauvais contrôle glycémique favorise la néoglycogénèse et le catabolisme musculaire d'où

Les objectifs glycémiques chez l'insuffisant rénal chronique et hémodialysé, quel que soit le type de diabète :

- Glycémie à jeun < 140 mg/dl (7,8 mmol/l)
- Glycémie post-prandiale < 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
- HbA1C : 6 à 7%, quel que soit le type de diabète (8% reste chez le sujet âgé atteint de diabète de type 2)

GESTION DU DIABÈTE
AU STADE D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

le risque de malnutrition⁽⁸⁾. Par conséquent et en présence d'une micro-albuminurie positive ou d'une IR modérée, la ration protéique doit être de 0,8 g/kg/j et un apport supplémentaire de 1,25 g de protéides pour chaque gramme de protéinurie doit être assuré.

L'alimentation doit être isoprotidique au stade d'IRC terminale et de dialyse vu le risque accrue de malnutrition.

- **Les apports en sodium, en potassium et en phosphore** seront réduits. Les aliments doivent être cuits dans un grand volume d'eau qui est ensuite jeté⁽⁵⁾.

- **L'apport en calcium** recommandé est de 1,2 g par jour⁽⁵⁾.

■ Les antidiabétiques oraux

• Les sulfamides hypoglycémiantes

Leur prescription expose à un risque accru d'hypoglycémies d'autant plus important en présence d'un œdème ou d'une polymédication (diurétique thiazidique, acide acétyl salicylique, antivitamine K, bêtabloquants, anti-inflammatoires non stéroïdiens...)^(9,10).

Il est donc recommandé d'**éviter les sulfamides à longue durée d'action** (*glibenclamide, gliclazide* à libération prolongée et *glimépiride*) et de privilégier ceux à courte durée d'action dont le *glipizide* et la *gliquidone* qui restent permis tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min. Par ailleurs, seuls les glinides (*répaglinide*) sont autorisés au stade d'IRC terminale et d'hémodialyse⁽¹⁰⁾.

Ces molécules de demi-vie courte et de métabolites inactifs sont métabolisées par le foie et excrétées par la bile.

Leur pharmacocinétique est donc peu modifiée par l'IR et leur posologie est augmentée progressivement de 2,5 à 10 mg/j.

Seuls les glinides sont autorisés au stade d'IRC terminale et d'hémodialyse

Doses moyennes d'insuline :

- 0,4 à 0,5 U/kg/j chez le diabétique de type 1
- 0,25 U/kg/j chez le type 2

• Les insulinosensibilisateurs

Leur utilisation est intéressante de part l'amélioration de l'insulinorésistance associée à l'urémie⁽¹¹⁾. En effet, la *metformine* diminue l'excrétion urinaire d'albumine sans induire d'hypoglycémies, mais le **risque d'acidose lactique** implique une prescription prudente et une adaptation thérapeutique. La posologie est réduite à 850 mg/j pour une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min et l'arrêt s'impose lorsqu'elle devient inférieure à 30 ml/min.

Les *glitazones*, quant à elles, induisent une **rétenion hydrosodée** et exposent au **risque fracturaire** déjà présent au stade d'IRC de par les anomalies du métabolisme phosphocalcique⁽¹²⁾. La prescription de ces molécules, dont la *rosiglitazone* retirée dernièrement du marché, n'est pas recommandée au stade d'IRC terminale.

Les *inhibiteurs des γ glucosidases* (*acarbose*), d'efficacité modérée, sont autorisés tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 25 ml/min car leur concentration augmente proportionnellement au déclin de la fonction rénale exposant ainsi aux hypoglycémies⁽⁹⁾. De plus, **leurs métabolites sont hépatotoxiques** et leur passage systémique n'est pas négligeable imposant la surveillance des transaminases.

Les *analogues du glucagon like peptide 1* (*GLP-1*) dont l'*exénatide*, ont un métabolisme systémique et une excrétion rénale minime. Par conséquent, aucun ajustement thérapeutique n'est nécessaire tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min, alors que leur arrêt s'impose lorsqu'elle est inférieure à cette valeur⁽¹³⁾. Cependant, l'excrétion des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV, notamment la *sitagliptine*, est principalement rénale. Leur posologie est donc réduite à 50 mg/j pour une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min et à 25 mg/j lorsqu'elle est inférieure à 30 ml/min⁽¹³⁾. La *saxagliptine* a été récemment autorisée à raison de 2,5 mg/j après la dialyse. Cependant, la prudence s'impose avec ces nouvelles thérapeutiques vu le manque de recul⁽¹³⁾.

■ L'insulinothérapie

La difficulté d'obtenir un équilibre glycémique, notamment au stade d'IRC terminale, explique le recours fréquent à l'insulinothérapie. Il n'existe pas de consensus mais plutôt des lignes directrices quant au type et à la dose d'insuline utilisés.

Cependant, une adaptation individuelle est toujours nécessaire⁽¹⁴⁾.

L'utilisation des analogues est préférée aux insulines humaines recombinantes⁽¹⁵⁾. Grâce à leur pic d'action rapide et à leur courte durée d'action, les analogues rapides (*lispro* et *aspart*) permettent la correction de l'hyperglycémie tout en évitant les hypoglycémies tardives fréquentes chez l'hémodialysé. De plus, comparé à l'insuline NPH (*Neutral protamine Hagedorn*), les analogues lents, notamment la *glargine*, induisent moins d'hypoglycémies.

Le schéma thérapeutique le plus recommandé est le **basal bolus**. Les schémas à deux intermédiaires ou pré-mélanges sont de maniabilité difficile mais lorsqu'ils sont utilisés, il est préférable d'avoir recours à ceux comprenant des insulines "ultrarapides"^(14,15). Chez le diabétique de type 2, il est recommandé d'instaurer d'abord un analogue lent en basale le matin ou le soir et d'ajouter, si besoin, un analogue rapide avant un ou plusieurs repas (basal bolus), alors que chez le diabétique de type 1 en période urémique, le choix de l'insuline doit se porter sur un analogue rapide à 1 voire 3 repas. **Les insulines lentes sont à éviter, sauf en cas de déséquilibre**^(14,15).

La dose totale d'insuline est réduite de 25 % pour une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 50 ml/min et de 50 % pour une valeur inférieure à 10 ml/min⁽¹⁴⁾.

En pratique, la dose moyenne d'insuline est de 0,4 à 0,5 U/kg/j chez le diabétique de type 1 et de 0,25 U/kg/j chez le type 2⁽¹⁴⁾.

Par ailleurs, il faut savoir que **l'IRC et la dialyse exercent des forces opposées sur la sécrétion, l'action et le métabolisme de l'insuline**⁽¹⁶⁾. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale donnent des résultats comparables en matière de survie des patients. Au cours de l'hémodialyse, il existe une diminution du catabolisme rénale de l'insuline et une amélioration de la sensibilité tissulaire à cette dernière.

GESTION DU DIABÈTE AU STADE D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

A la mise en route de la dialyse, il convient donc d'augmenter les doses d'insuline au fur et à mesure que l'état général se restaure. Une surveillance glycémique horaire s'impose et un supplément d'insuline, utilisant préférentiellement un analogue monomérique rapide, ne sera fait que pour des glycémies supérieures à 3 g/l⁽¹⁶⁾. Les épisodes d'hypoglycémies au cours des séances sont plus rares avec un dialysat contenant du glucose (5 à 10 mmol/l) et l'administration du glucagon est alors préférée à la perfusion de glucose.

La dialyse péritonéale a l'avantage d'assurer un meilleur contrôle glycémique et des hypoglycémies moindres par l'utilisation de dialysat contenant l'icodextrine⁽¹⁾. L'insuline ajoutée aux sacs de dialyse, de préférence 30 à 45 mn avant le début du repas, diffuse alors rapidement à travers la membrane péritonéale et est délivrée directement au foie par voie portale d'où une remarquable stabilité des besoins en insuline, une meilleure sensibilité à celle-ci et donc, une diminution des doses utilisées en comparaison à la voie sous-cutanée. La dose journalière est répartie sur les 3 premiers sacs de dialyse, celle de la nuit sera moindre et des suppléments d'insuline, intermédiaire ou lente, sont administrés par voie sous-cutanée lorsque les besoins dépassent 100 unités par échange ou lorsque les glycémies sont erratiques.

Néanmoins, les problèmes posés par l'abord péritonéal sont le risque de péritonite, de perturbation du profil lipidique et donc, de stéatose hépatique, mais la prescription de polymères de glucose iso-osmolaire permet d'obtenir une ultrafiltration satisfaisante et de réduire l'emploi des solutés glucosés hyperosmolaire source de déséquilibre et de dyslipidémie⁽¹⁷⁾.

LA TRANSPLANTATION PANCRÉATO-RÉNALE

La transplantation rénale reste le traitement de choix de l'IRC terminale du patient diabétique. A la suite de la greffe, le diabète peut être difficile à équilibrer en raison de la prise de corticoïdes⁽¹⁶⁾. La transplantation combinée rein-pancréas permet le retour à l'euglycémie et prévient la récurrence de la néphropathie diabétique sur le greffon rénal. De plus, elle ralentit l'évolution de la neuropathie. Elle semble cependant sans effet sur les lésions de la macroangiopathie et de la rétinopathie déjà installées. Les résultats de la double transplantation progressent régulièrement avec une survie supérieure à 80% et une survie du greffon pancréatique de 65% à 5 ans après la greffe (International Pancreas Transplant Registry 1995)⁽¹⁶⁾.

La transplantation est proposée à tous les diabétiques de type 1 de moins de 50 ans qui ont une espérance de vie estimée à au moins 5 ans et dont le risque opératoire notamment cardio-vasculaire est faible⁽¹⁶⁾.

Le fait que la greffe pancréatique isolée soit capable après 10 années d'euglycémie de stabiliser et même, de diminuer les lésions de néphropathie diabétique, confirme l'importance du contrôle strict de la glycémie.



L'ÉVALUATION DE L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE

La surveillance glycémique s'impose vu les fluctuations glycémiques fréquentes, principalement chez l'insuffisant rénal dialysé ou sous insulinothérapie⁽¹⁸⁾.

■ L'auto-surveillance glycémique

Au nombre de 4 voire 6 glycémies par jour, l'auto-contrôle occupe une place primordiale.

L'auto-surveillance est surtout intéressante lorsqu'elle est couplée à une auto-adaptation des doses, mais elle reste non dénuée de problèmes techniques vu, pour les patients dialysés, la présence d'icodextrine dans le liquide de dialyse péritonéale, source de fausses hyperglycémies⁽¹⁸⁾.

■ L'HbA1c

Au stade d'IRC, l'urée se dissocie spontanément in-vivo en ammoniac et cyanate qui se protonent pour former l'acide isocyanique. La valine N-terminale des chaînes β de l'hémoglobine (Hb) est particulièrement réactive à ce dernier, conduisant à la formation d'Hb carbamylée qui peut potentiellement interférer avec le dosage de l'HbA1c d'où une surestimation de ces taux.

De plus, **au stade d'IRC sévère, l'interprétation de l'HbA1c est rendue délicate** par l'existence de l'anémie, de la carence en fer et par la diminution de la durée de vie des globules rouges⁽¹⁸⁾. Le recours à l'érythropoïétine et aux transfusions s'ajoutent à ces paramètres pour sous-estimer ses valeurs. Néanmoins, il semblerait que chez les patients diabétiques hémodialysés et qu'à des taux compris entre 6 et 7%, l'HbA1c refléterait le contrôle glycémique de la même façon que chez les sujets non insuffisants rénaux ; tandis qu'à des taux supérieurs à 7,5%, elle surestimerait l'hyperglycémie⁽¹⁸⁾.

Malgré ces limites, l'HbA1c reste la pierre angulaire de l'évaluation de l'équilibre glycémique chez le diabétique insuffisant rénal. Cependant, **d'autres méthodes de surveillance peuvent être utilisées**, mais elles ne sont pas de pratique courante.

GESTION DU DIABÈTE
AU STADE D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

En effet, la fructosamine et l'albumine glyquée reflètent parfaitement le contrôle métabolique, mais elles restent influencées par les anomalies du métabolisme protéique observées à ce stade. Quant au CGMS (Continuous Blood Glucose Monitor), il constitue un outil intéressant puisqu'il assure une évaluation glycémique continue mais il reste coûteux et peu reproductible^(16,18).

GESTION DES FACTEURS
DE COMORBIDITÉ
CARDIOVASCULAIRE
ET DES COMPLICATIONS
LIÉES À LA MRD

■ L'hypertension artérielle

La prévalence de l'hypertension artérielle, souvent associée à la MRD, est d'autant plus élevée en présence d'une protéinurie positive⁽¹⁹⁾. Lorsqu'elle n'est pas contrôlée, elle est responsable d'événements cardiovasculaires et de la progression de l'IR.

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont le gold standard du traitement de l'HTA chez le diabétique car ils diminuent l'excrétion urinaire d'albumine⁽¹⁹⁾.

Le contrôle tensionnel peut nécessiter une tri, voire une quadri-thérapie et l'association doit comporter un inhibiteur de l'enzyme de conversion chez le diabétique de type 1 et un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 chez le diabétique de type 2. Lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 30 ml/min, la diminution de l'effet des diurétiques thiazidiques et l'augmentation du risque de troubles électrolytiques imposent leur arrêt et leur remplacement par les diurétiques de l'anse⁽¹⁹⁾.

■ L'hyperlipémie

Elle constitue également un facteur de risque cardiovasculaire additionnel et sa correction fait partie de l'arsenal thérapeutique⁽²⁰⁾. L'objectif étant un **taux de LDL < 1 g/l**, néanmoins il n'y a aucun intérêt à engager un traitement de novo par une statine au stade de dialyse, mais il sera maintenu s'il a été instauré préalablement.

Les molécules les plus intéressantes et pour lesquelles des études pharmacologiques sont disponibles pour des clairances de la créatinine allant de 15 à 112 ml/min et par conséquent, ne nécessitant aucun ajustement posologique sont principalement l'*atorvastatine* suivie de la *pravastatine*⁽²⁰⁾. En effet, l'*atorvastatine*, de métabolisme purement hépatique, est éliminée par voie biliaire, alors que la *pravastatine*, métabolisée par le foie et l'intestin, est d'excrétion urinaire non négligeable et de transport hépatique inhibé par les toxines rénales.

Par ailleurs, le métabolisme de la *simvastatine* et de la *fluvastatine* est hépatique et leur élimination est biliaire, alors que la *rosuvastatine* est éliminée majoritairement par les fèces mais aussi par voie rénale expliquant la multiplication de sa concentration plasmatique, par trois, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min⁽²⁰⁾.

La pauvreté des données pharmacologiques concernant ces 3 dernières molécules impose une réduction de leur posologie de moitié au stade d'IRC sévère et terminale⁽²⁰⁾. L'association de l'*ezetimide* à une statine serait intéressante selon les résultats préliminaires de l'étude SHARP, alors que l'utilisation des fibrates n'est pas bénéfique puisqu'elle est responsable d'une augmentation de la créatinine⁽²⁰⁾.

■ L'anémie

La correction de l'anémie fait également partie de la prise en charge thérapeutique des diabétiques insuffisants rénaux. L'administration de fer, voire d'érythropoïétine, permet de ramener le taux d'Hb à 11, voire 12 g/dl assurant ainsi une meilleure qualité de vie et un moindre risque de mortalité en pré-dialyse. Néanmoins, un taux supérieur à 12 g/dl semblerait augmenter le risque d'événements cardiovasculaires⁽²⁰⁾. Des études cliniques sont en cours afin de guider la gestion de ce trouble.

■ Le métabolisme phosphocalcique

Les anomalies du métabolisme phosphocalcique exposent au risque fracturaire. La diminution de la densité osseuse peut être due à

une augmentation ou à une diminution du turnover osseux⁽²²⁾. La cible du phosphore sérique est inférieure à 5,5 mg / dl chez les patients au stade d'IRC terminale et la présence d'une hyperparathyroïdie secondaire impose l'évaluation de la carence en Vitamine D par le dosage de la 25 hydroxy-vitamine D et si besoin, une substitution vitaminocalcique est préconisée⁽²²⁾.

■ L'hyperuricémie

Considérée comme un marqueur de dysfonctionnement rénal plutôt qu'un facteur de risque de sa progression, l'hyperuricémie doit également être corrigée par la diminution des apports en purines, voire l'instauration, lorsqu'elle est symptomatique ou associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, d'un inhibiteur de l'uricosynthèse dont l'allopurinol⁽⁷⁾.

CONCLUSION

La MRD est une pathologie en pleine croissance et où l'équilibre glycémique permet de ralentir l'évolution vers l'IRC terminale et d'assurer une meilleure survie en dialyse. Y parvenir est une tâche ardue de par les altérations métaboliques dont l'insulinorésistance et la modification de la pharmacocinétique des médicaments, le risque majeur étant l'hypoglycémie. Chez le diabétique insuffisant rénal l'éducation, impliquant l'entourage, et l'adaptation thérapeutique individualisée sont primordiales. En effet, il est indispensable que le patient soit autant que possible autonome et impliqué dans la gestion de son équilibre glycémique. L'HbA1C, prédicteur de mortalité chez le diabétique dialysé, reste la pierre angulaire de l'évaluation du contrôle glycémique. La prise en charge thérapeutique doit être multidisciplinaire et globale comprenant l'évaluation et la correction des autres facteurs de comorbidité et des anomalies inhérentes à l'IR.

GESTION DU DIABÈTE
AU STADE D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

RÉSUMÉ : L'insuffisance rénale chronique est une entité en accroissement continu qui intéresse plus de 23% des diabétiques. L'équilibre glycémique de ces patients est difficile à évaluer et la prescription médicamenteuse est sujette à des ajustements de part l'altération de la pharmacocinétique des thérapeutiques et la présence d'une insulino-résistance prédictive d'événements cardiovasculaires. La valeur de l'hémoglobine A1C recommandée est inférieure à 7% en absence d'hypoglycémies. Nous insisterons sur la difficulté de la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques au stade d'insuffisance rénale chronique, les moyens de contrôle de l'équilibre glycémique et enfin sur la nécessité d'une approche multidisciplinaire impliquant la gestion des autres facteurs de comorbidité afin d'assurer à ces patients une prise en charge optimale.

SUMMARY : Chronic kidney disease is in continuous increase and can be found in up to 23% of patients with diabetes. Glycemic control is difficult to assess and medication therapy for diabetes may require dose adjustments part of the alteration of drug's pharmacokinetics and the insulin resistance which is predicting cardiovascular events. The recommended hemoglobin A1c goal is also lower than 7.0% without hypoglycemia. In this article, we review the therapeutic management of diabetic patients in chronic renal failure stage which is difficult and the ways to control blood glucose. Multidisciplinary approach, which is including management of comorbid diseases, is necessary to provide the optimal care of these patients.

RÉFÉRENCES

- 1- **Halimi JM** et al. Rein et diabète. *Revue de médecine interne* 2004 ; **25**.
- 2- **Agarwal R**. Reproducibility of renal function measurements in adult men with diabetic nephropathy: research and clinical implications. *Am J Nephrol* 2007; **27**: 92-100
- 3- **Middleton RJ** et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**:88-92.
- 4- **Guebre-Egziabhera R, Kalbachera E, Fouque D**. Insulin resistance and Inflammation in chronic kidney diseases. *Revue de Médecine Interne* 2000;**25**, *S4*: 339-341.
- 5- **Hari Kumar KVS, Modi KD, Jha R**. Glycemic control in patients of chronic kidney disease. *Review article* 2007; **27**(4): 99-10.
- 6- **Sbrishri K** et al. Managing diabetes in hemodialysis patients: Observations and recommendations *The Cleveland Clinic Foundation* 2009; **76**; *11*: 649-655.
- 7- **Rigalleau V** et al. Nutrition du patient diabétique ayant une maladie rénale chronique. *Néphrologie et thérapeutique* 2010; **6**.
- 8- **Kerri L. Cavanaugh** et al. Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease *Clinical Diabetes* 2007; **25**; *3*: 90-97.
- 9- **Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M**. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000; **26** (S4):73-85.
- 10- **Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM**. Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; **35**: 500-505.
- 11- **Davidson MB, Peters AL**. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 1997, **102**:99-110
- 12- **Sarafidis PA, Bakris GL**. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int* 2006; **70**: 1223-1233.
- 13- **Hermansen K** et al. Sitagliptin Study 035 Group Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007; **9**:733-745.
- 14- **Snyder RW, Berns JS**. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; **17**: 365-370.
- 15- **Ersroy A** et al. Insulin analogue usage in a haemodialysis patient with type 2 diabetes mellitus. *nephrol dial transplant* 2006; **21**: 553-4.
- 16- **Daniel J. Tascona** et al. Adequacy of glycaemic control in hemodialysis patients with diabetes. *Diabetes care* 2006; **29**, *10*: 2247-2251.
- 17- **Huang CC** et al. treatment targets for diabetic patients on peritoneal dialysis: any evidence? *Perit Dial Int* 2007; **7**(S2): 176-179.
- 18- **Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR**. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; **295**: 1688-1697.
- 19- **Chobanian AV** et al. 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.
- 20- **Mason NA** et al: HMG-coenzyme a reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**:119-126.
- 21- **National Kidney Foundation**. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**: S16-S85.
- 22- **National Kidney Foundation**: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**:S1-S201.