

Maladies Rénales : approche "santé publique"

Evaluation et Intégration de
la *pression intra-rénale* :
Prise en charge de l'excrétion urinaire d'albumine
(EUA)

Philippe ZAOUI
Clinique Universitaire de Néphrologie
Pole Digestif Uro-Néphro-Endocrinologie
CHU Grenoble



AGDUC
Association Grenobloise
pour la Dialyse
des Urémiques Chroniques



AIRG -Association
des Insuffisants Rénaux
de Grenoble

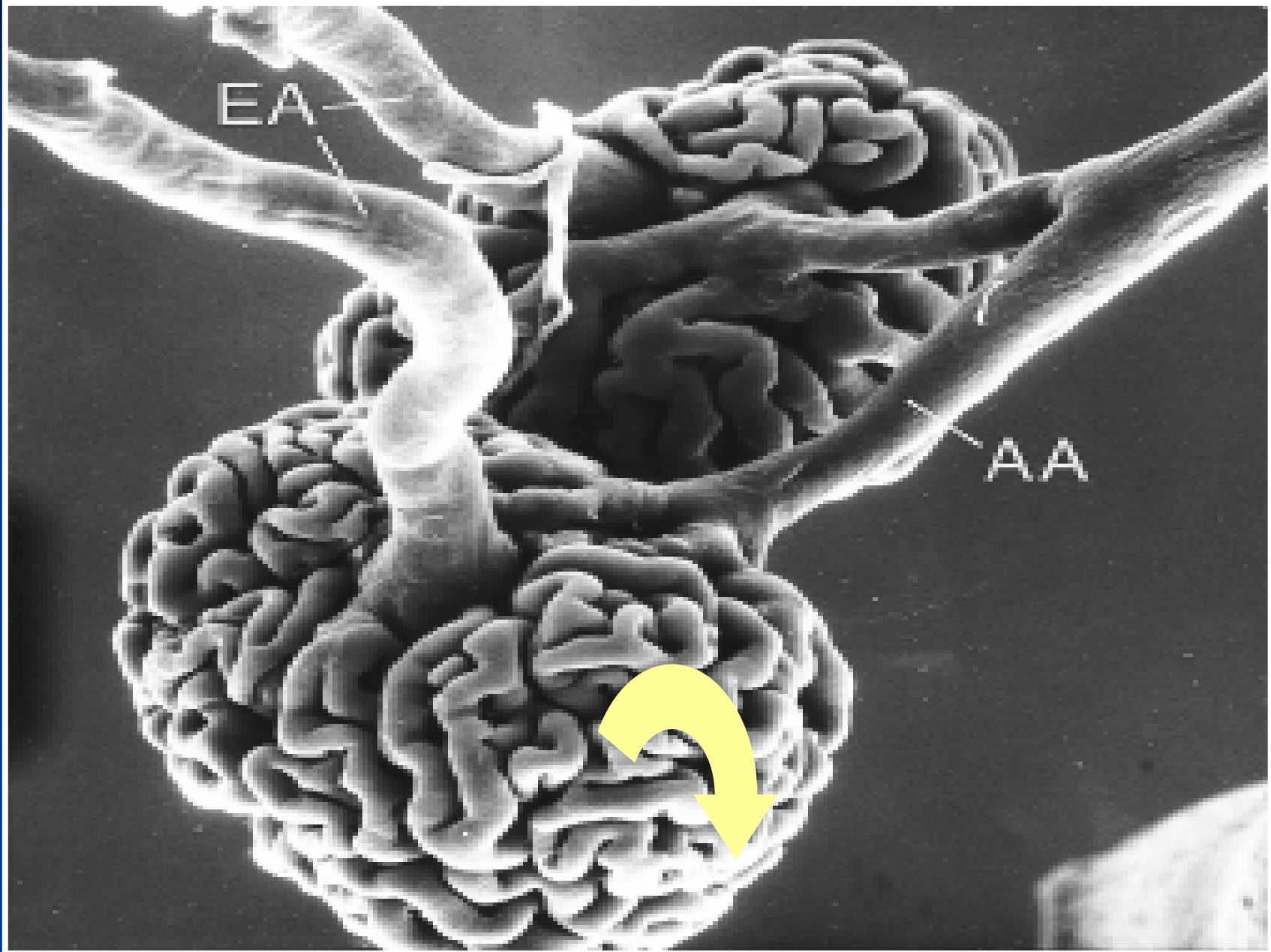


Terminologie

Excrétion urinaire d'Albumine
(EUA) « Microalbuminuries »

*Protéinuries
d'Hyperfiltration*

Un système de filtration résistif à hautes pressions



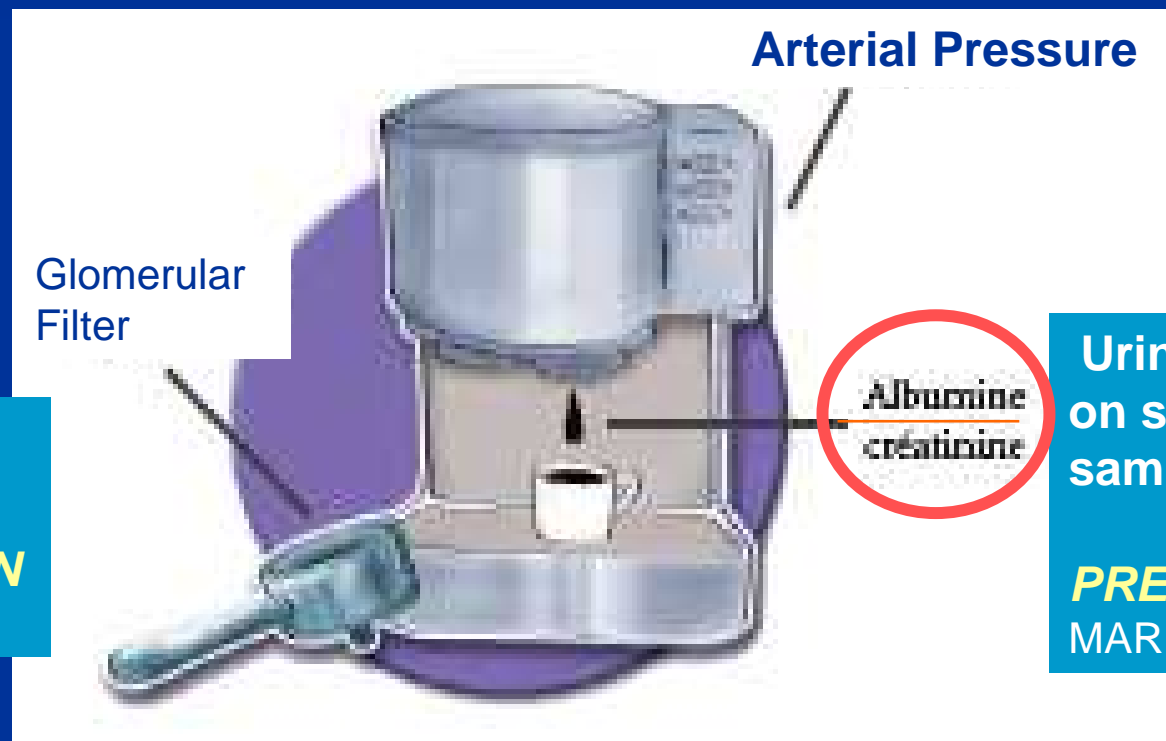
Le glomérule est un filtre appendu au système artériel.

EUA =

- ↑ pression capillaire
- remodelage endothélial/GBM

3 Marqueurs Cliniques

- Hyperpression (HTA)
- Perméabilité (Albumine)
- Filtration (Créatinine)



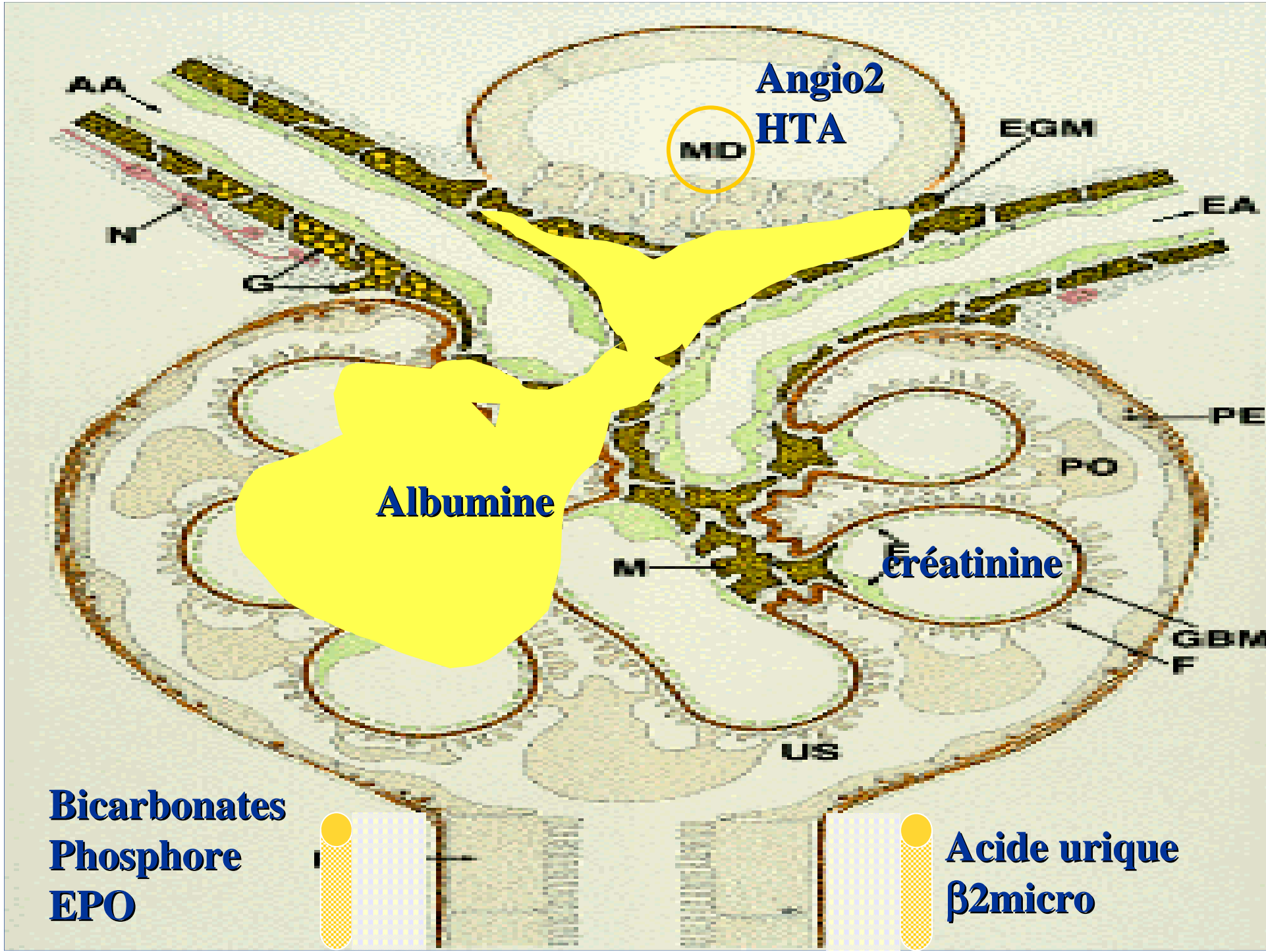
S-Creatinine
(Cockcroft)

EPURATION
MARKER

Urinary A/C Ratio
on spot morning
samples

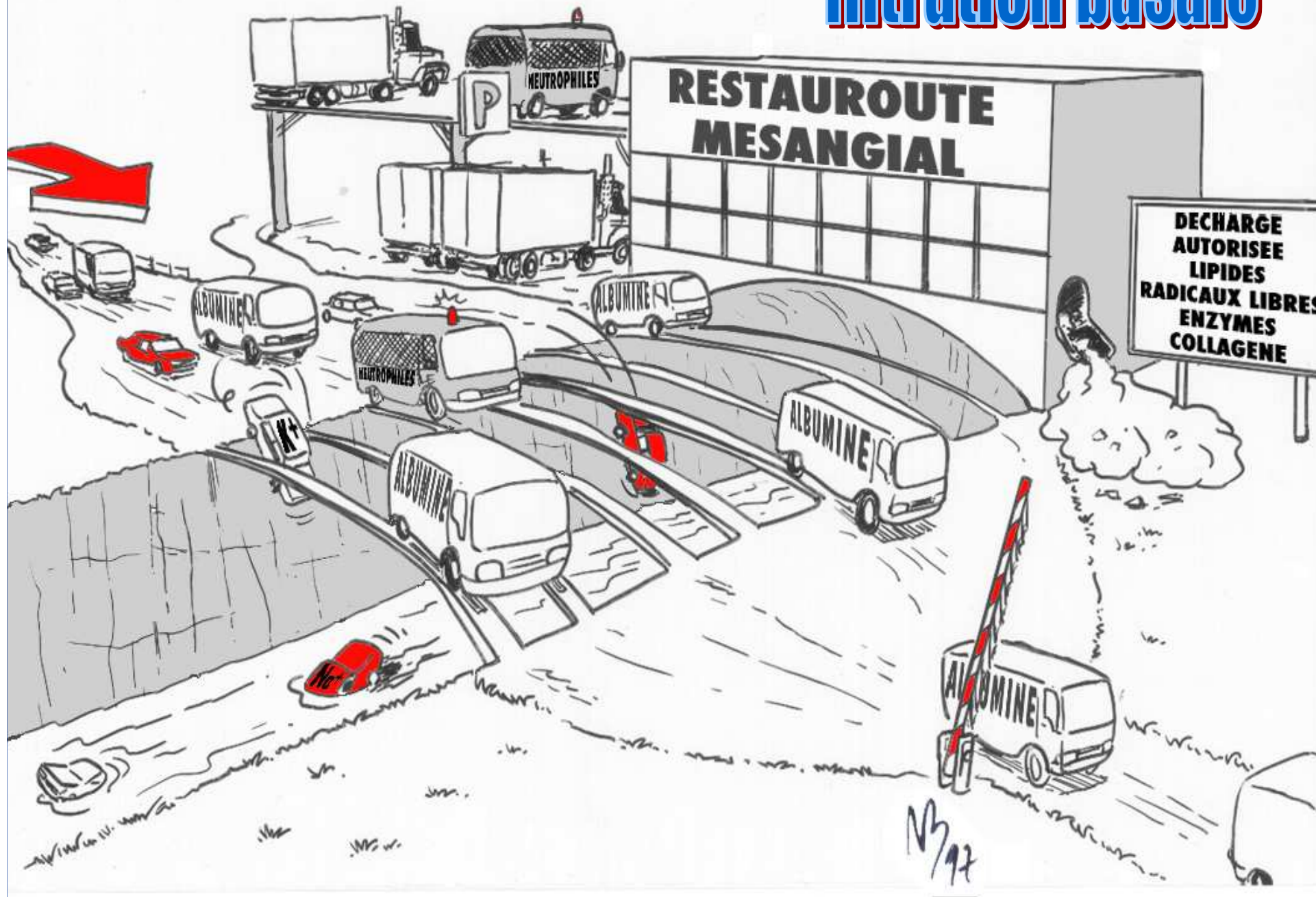
PRESSURE
MARKER

DO NOT MIX CREATININE (coffee taste) VS ALBUMIN (ground coffee leakage)



Impact Hémodynamique

filtration basale



hyperfiltration

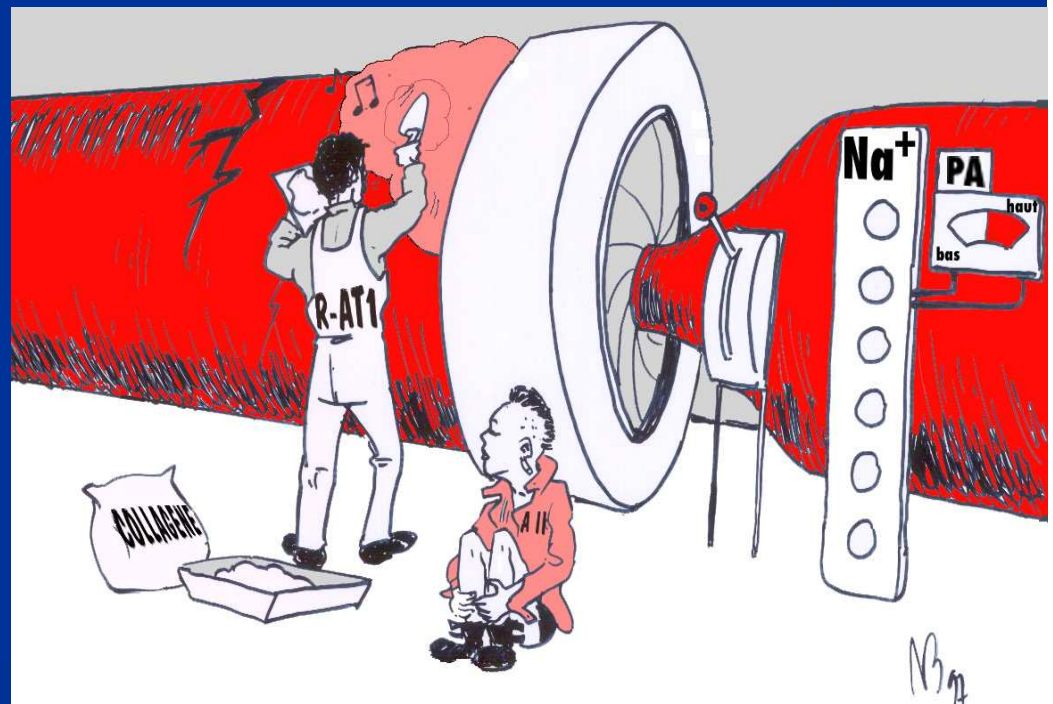


Impact Trophique



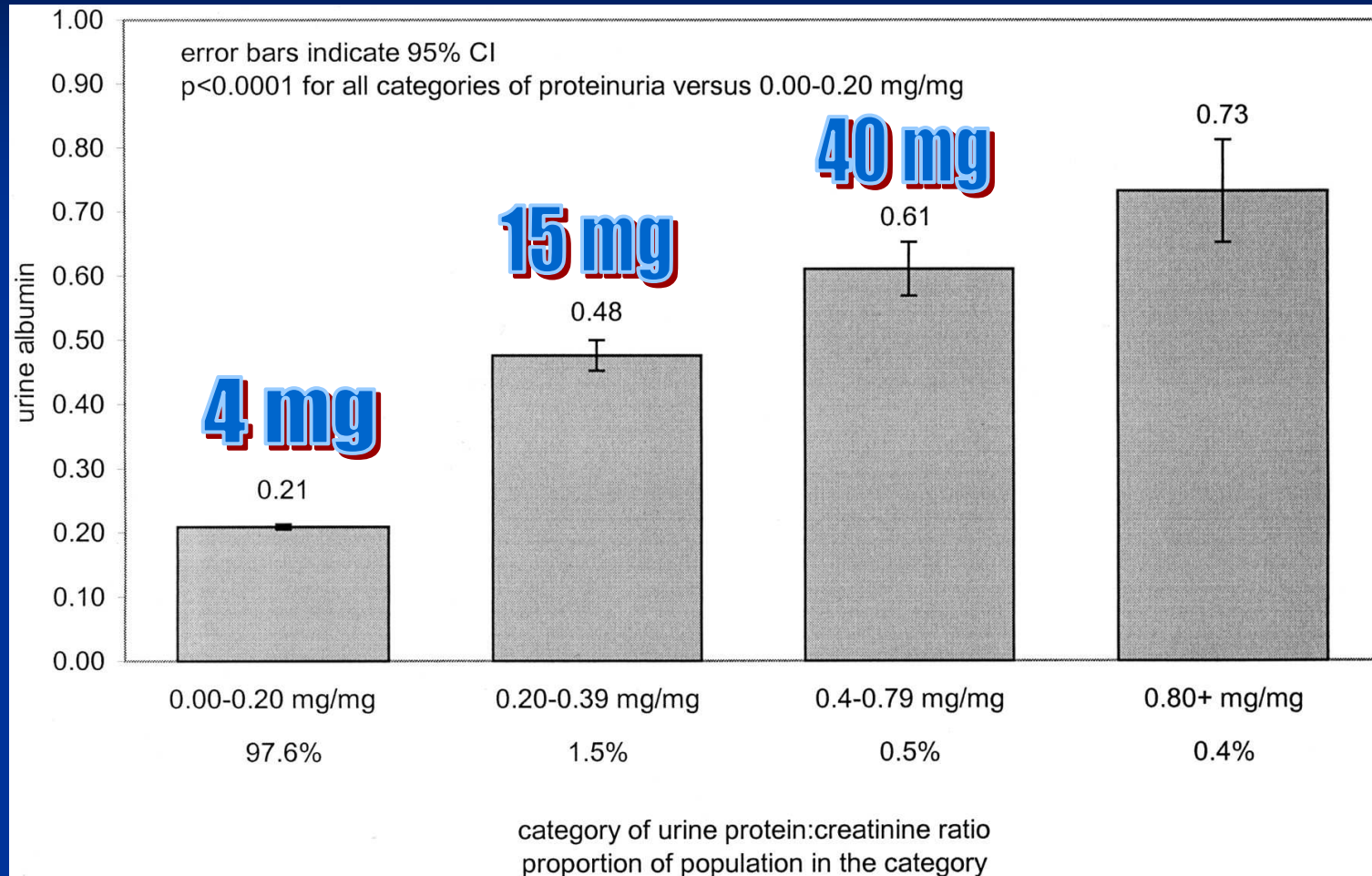
Interaction Ang2/RAT1 =
thermostat pressionnel
glomérulaire et médullaire

Interaction Ang2/RAT1 =
initiateur de la fibrose
rénale



Evaluation de la population

Urine albumin as a proportion of total protein by strata of proteinuria among the general Australian adult population (n =10 596)



Atkins, R. C. et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003 18:2170-2174;
doi:10.1093/ndt/gfg314

Recommandations 2007

Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, Allaert FA, Artigou JY, Beaufils M,
Berrut G, Fauvel JP, Gin H, Nitenberg A, Renversez JC, Rusch E,

Valensi P, Cordonnier D. Nephrol Ther. 2007 Oct;3(6):384-91. Epub 2007 Aug 10.

Méthode de mesure de l'excrétion urinaire d'albumine (UAE) :

- échantillon d'urines du matin ou recueil de 24h ou recueil minuté (4h) .

- Définition de la microalbuminurie : **30-300** mg/24 h

20-200 mg/ml

30-300 mg/g créatinine

ou [2.5-25 mg/mmol créatinine (H) / 3.5-35 mg/mol (F)] Echantillon du matin.

20-200 µg/min.

- [tests sur bandelette (spécifique) non validés]
- Marqueur (suspecté mais non prouvé chez H) de dysfonction endothéliale généralisée.

Recommandations 2007

[Halimi JM](#), [Hadjadi S](#), [Abovans V](#), [Allaert FA](#), [Artigou JY](#), [Beaufils M](#), [Berrut G](#), [Fauvel JP](#), [Gin H](#), [Nitenberg A](#), [Renversez JC](#), [Rusch E](#), [Valensi P](#), [Cordonnier D](#). *Nephrol Ther.* 2007 Oct;3(6):384-91. Epub 2007 Aug 10.

■ DIABETIQUES:

- ┌ ↑ RCVA, risque rénal & mortalité type 1 et type 2.
- ┌ ↑ UAE au cours du suivi, marqueur d'aggravation du risque CV et rénal du type 1 et 2.
- ┌ ↓ UAE au cours du suivi, marqueur d'amélioration.

■ NON DIABETIQUES:

- ┌ Marqueur de risque d'apparition d'un diabète de type 2 et/ou de détérioration de la fonction rénale
- ┌ Marqueur de risque CV et de mortalité toutes-causes.
- ┌ Marqueur de risque d'apparition de l'HTA chez les sujets normotendus
- ┌ de mauvais pronostic en cas de cancer et lymphome.
- ┌ La persistance ou l'élévation de l'UAE est de mauvais pronostic chez certains hypertendus. La Mesure de l'UAE peut être recommandée chez l'hypertendu avec > 1 FRCV dont le risque CV est difficile à établir , et en cas d'HTA réfractaire → aide au renforcement thérapeutique.

■ Peu d'études des non-diabetiques non hypertendus (sujets sains ?): même résultats ↑ RCV et mortalité.

■ Aggravation du risque en prévention secondaire CV/AVC

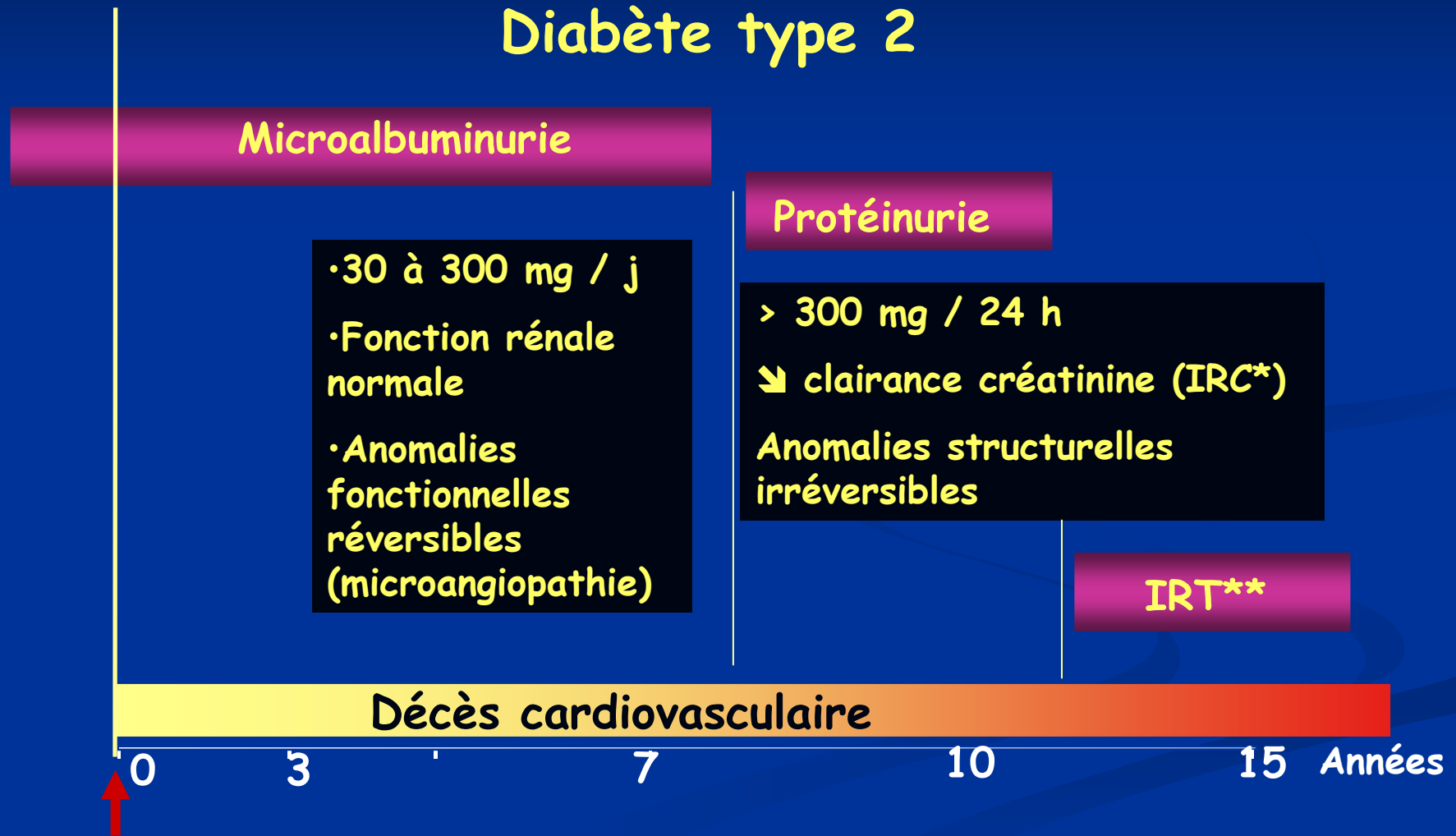
Recommandations 2007

[Halimi JM](#), [Hadjadj S](#), [Aboyans V](#), [Allaert FA](#), [Artigou JY](#), [Beaufils M](#), [Berrut G](#), [Fauvel JP](#), [Gin H](#), [Nitenberg A](#), [Renversez JC](#), [Rusch E](#), [Valensi P](#), [Cordonnier D](#). Nephrol Ther. 2007 Oct;3(6):384-91. Epub 2007 Aug 10.

- Il n'est pas recommandé de mesurer l'UAE chez les sujets non-diabétiques non-hypertendus en l'absence de néphropathie (MRC).
- Le Monitoring de la fonction rénale (**UAE, serum creatinine + estimation GFR**) doit être au moins **ANNUEL** chez tous les sujets microalbuminuriques.
- **MANAGEMENT:**
 - ┌ réduction pondérale,
 - ┌ Restriction en sodium (<6 g/j),
 - ┌ arrêt du tabac,
 - ┌ control strict du glucose et de la pression artérielle avec utilisation des doses maximales tolérables d'IEC ou ARA2 chez les diabétiques 1 et 2.
 - ┌ Les ACEI/ARB et les thiazidiques sont seuls synergiques en terme de réduction parallèle de pression et d'UAE.
 - ┌ Les 5 classes d'antihypertenseurs sont utilisables, en addition ou chez les non diabétiques (ACEI, ARB, thiazides, calcium channel blockers, betablockers)

Dynamique Classique de la néphropathie du diabète de type 2

Diabète type 2



Diagnostic du diabète

Impact de la Néphropathie du D2

- 19-34% patients en dialyse / 20% greffes
- 40% des 7000 incidents (Epirel)
- 26.9 % hospitalisations en 2001 dont 19% en Néphrologie (2% des patients) **x 10**
- séjours hospitaliers = **50.3%** coûts D2
- coût annuel patient 1998 :
 - +30%
 - x 3**
 - x 4**

• D2 non compliqué	1769 €
• D2 microvasculaire	2048 €
• D2 Macrovasculaire	5126 €
• D2 micro+Macro	6407 €

HTA
+
Insulinorésistance
= Microalbuminurie

- **Diabètes**

- Syndrome métabolique
- Obésité
- Sédentarité
- Grossesse
- Vieillessement
- Insuffisance Rénale Chronique
- Ménopause
- β -bloquant
- Hypokaliémie (diurétiques)
- Ischémie (acide urique)

Bornes d'excrétion U d'Albumine

	24 h (mg / 24 h)	Échantillon d'urine ($\mu\text{mol} / \text{g créat}$)*	Recueil sur 4 h ($\mu\text{g} / \text{min}$)
Physiologique	< 30 (6)	< 2.5	< 20
Microalbuminurie	30 - 300	2.5 - 25	20 - 200
Protéinurie	> 300	> 25	> 200

* x10 si créat mg

D'après : « Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle ». Recommandations cliniques et données économiques. ANAES. Avril 2000.

Le défaut conceptuel de la NORMOALBUMINURIE

- Seuil arbitraire : 20 $\mu\text{g}/\text{mn}$ ou 20 mg/g créatinine U
- Raisonnement // PA, cholestérol (« normal haut »)
- De **faibles élévations** de l'UAE dans la zone dite « normale » traduisent un risque CV certain
- Le **degré de réduction** de l'UAE en réponse au traitement est un déterminant primordial du devenir CV & Rénal

■ Post-hoc :

- STENO D1
- LIFE
- AASK (NAS)
- RENAAL

Évènements CV des «normoalbuminuriques»

Etude	Populaton	Critère I	Risque
HOPE	Vasc ou D2* (n = 9043)	Composite CV	A/C > 1.9mg/g + 6%/ 4 mg/g
LIFE	HT/LVH (n = 8206)	Composite CV	A/C > 2.2mg/g + 55%/ 10 x
PREVEND	Groningen (n = 40 548)	CV/nonCV death rates	+29% / 2 x x2 > 18.4mg/g
Copenhagen city heart study	CHD-free (n = 2762)	CHD/death	x2 > 6.9 mg/24h +10% > 21 mg/24h
Framingham heart study offspring	D2/HT-free (n = 1568)	Composite CV	H > 3.9 mg/g F > 7.5 mg/g 3 x
Nord-Trondelag Health Study	D2/HT/CV-free (n = 1989)	Death	> 6.7 mg/g 2.3 x

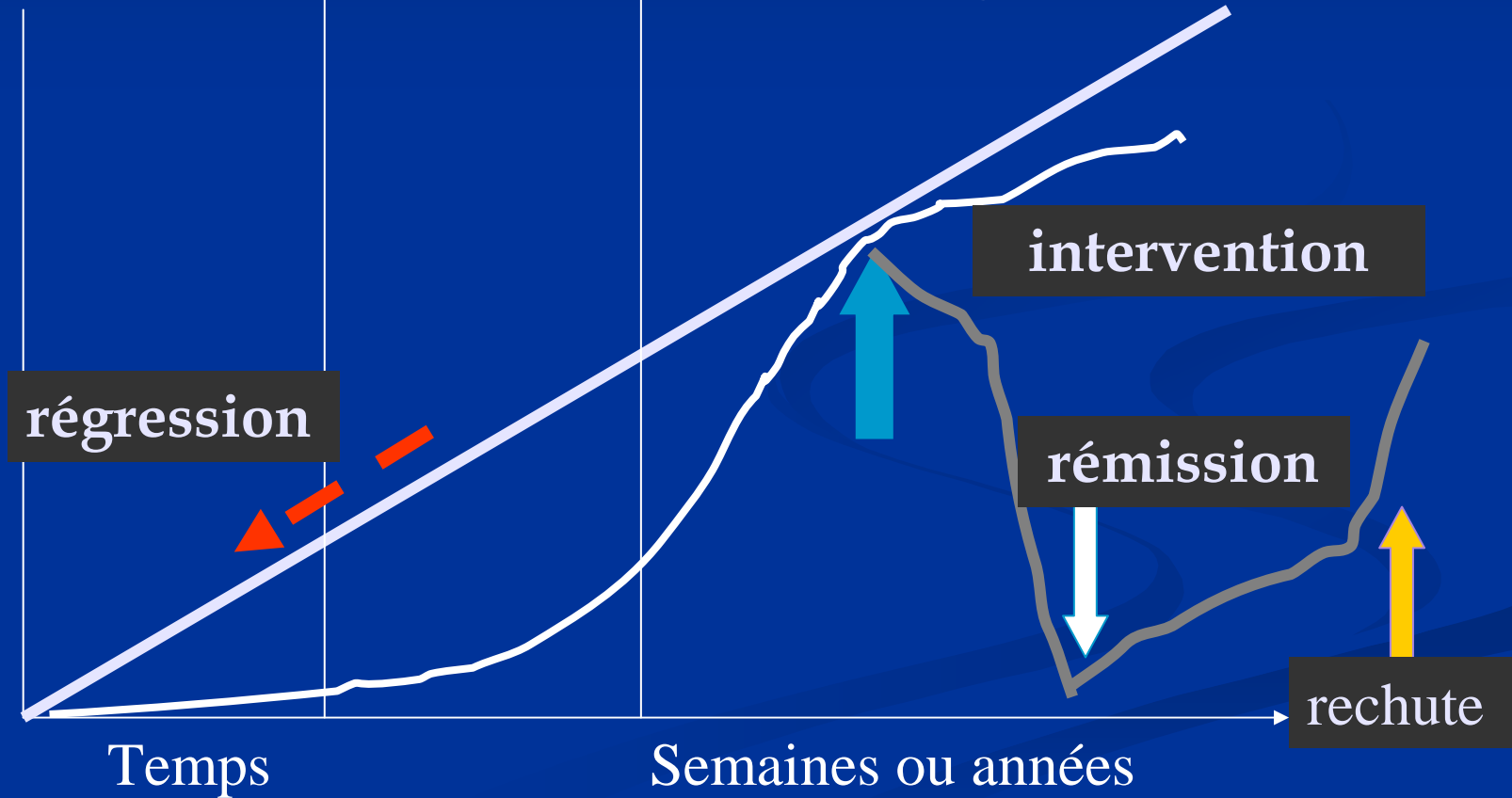
Évolutivité

« Normo » « Micro » « Macro » Albuminurie

< 30

30 – 300

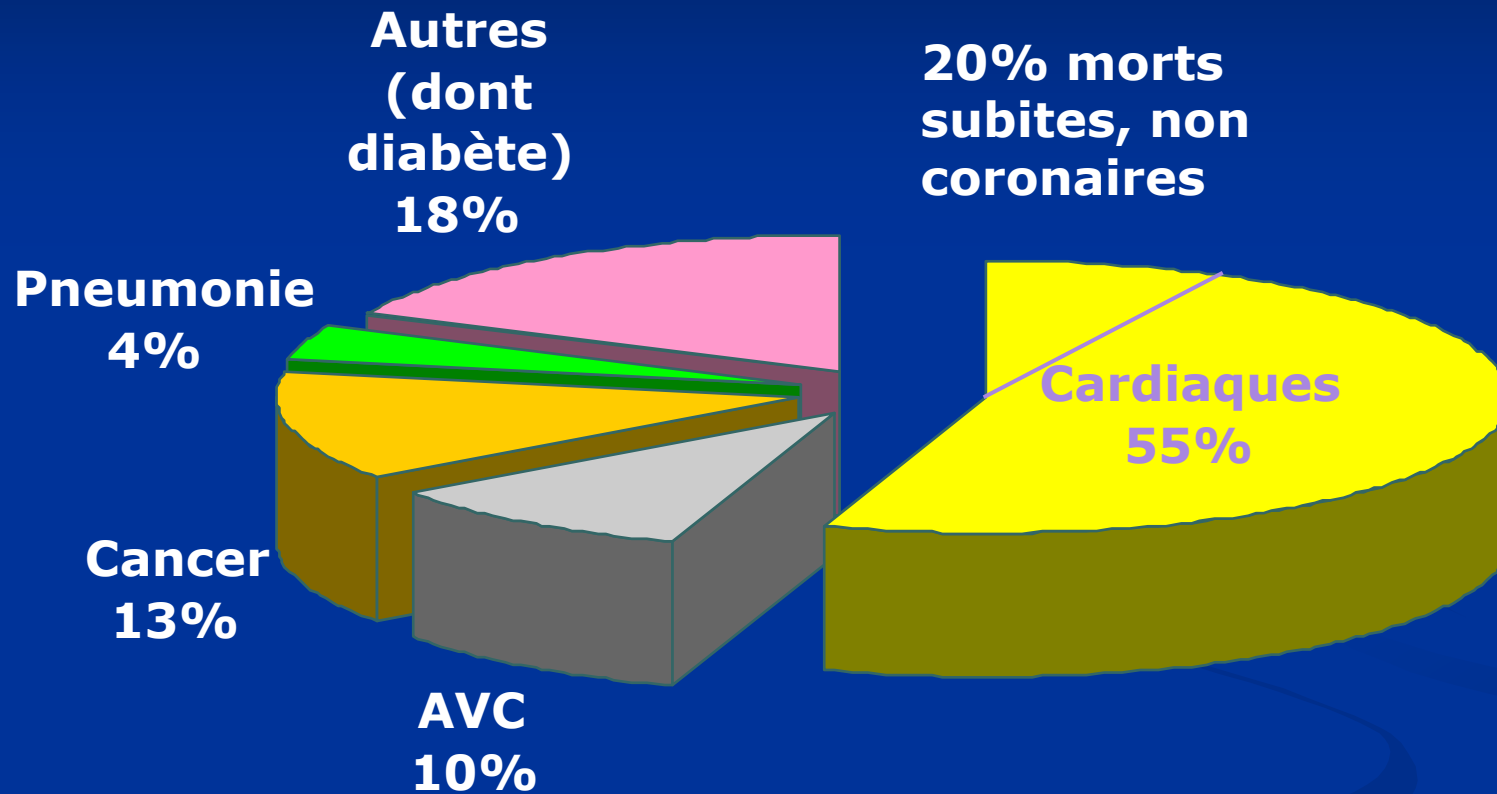
> 300 mg/24h



On intuite mais on n'explique pas....

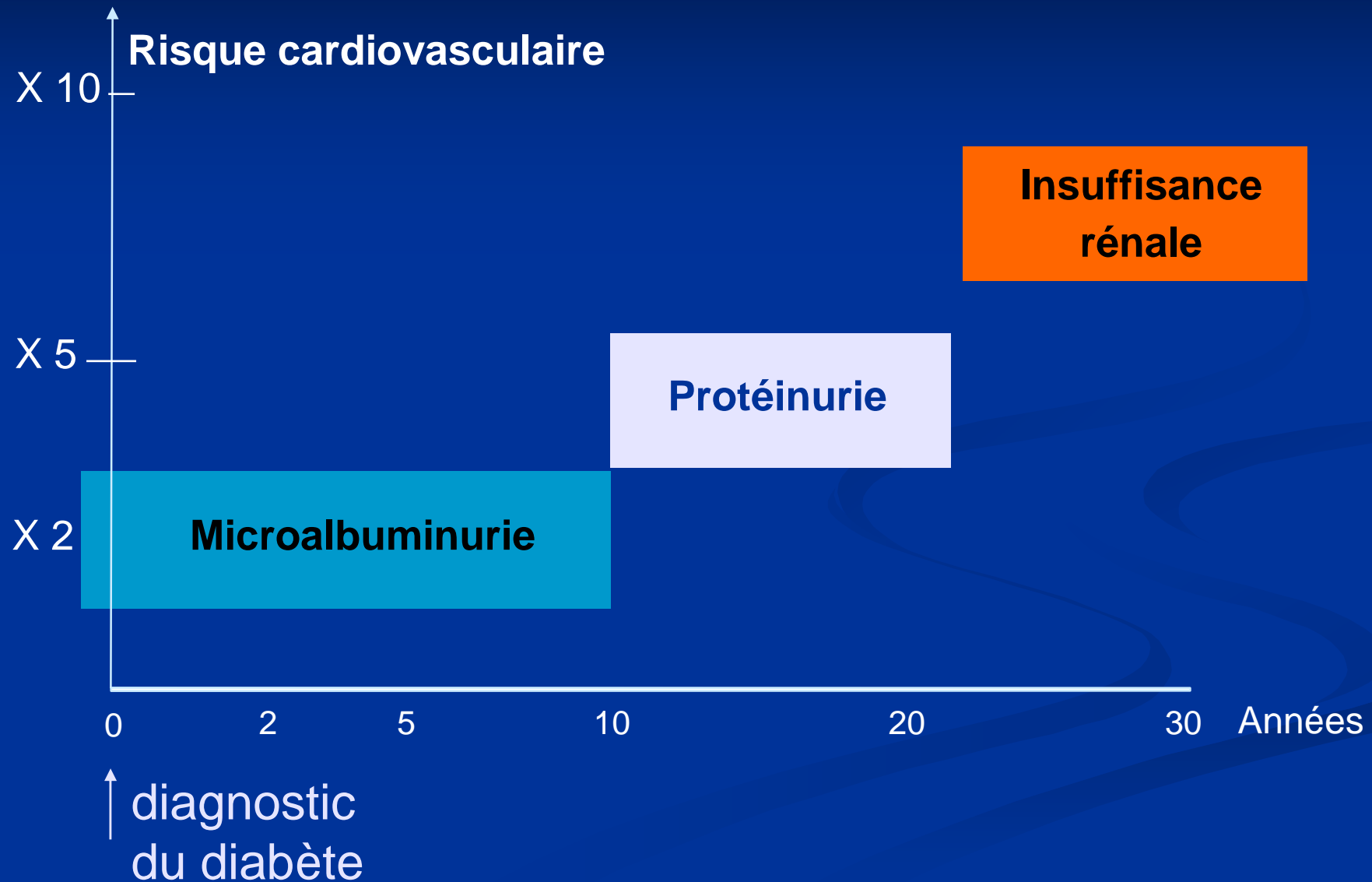
- **Relations entre l'atteinte rénale et le risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 ?**
- **Est-ce que la réduction de l'albuminurie est associée à une diminution du risque CV chez le diabétique ?**
- **Autres hypothèses physiopathologiques pour expliquer les effets bénéfiques des sartans chez le diabétique ?**

Causes de mortalité chez le diabétique type 2



*Le diabétique ne meurt pas de son atteinte rénale
mais de ses conséquences !*

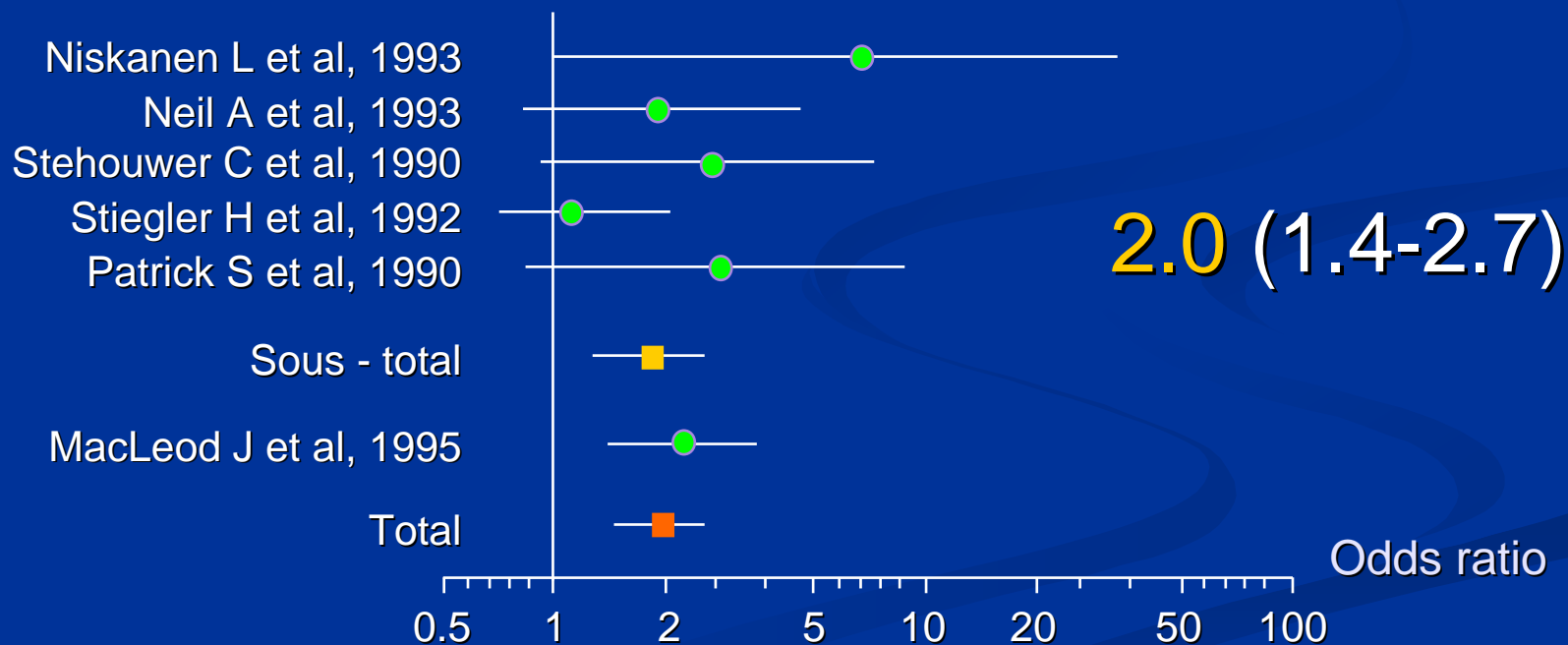
Association entre l'atteinte rénale et le risque cardiovasculaire chez le diabétique



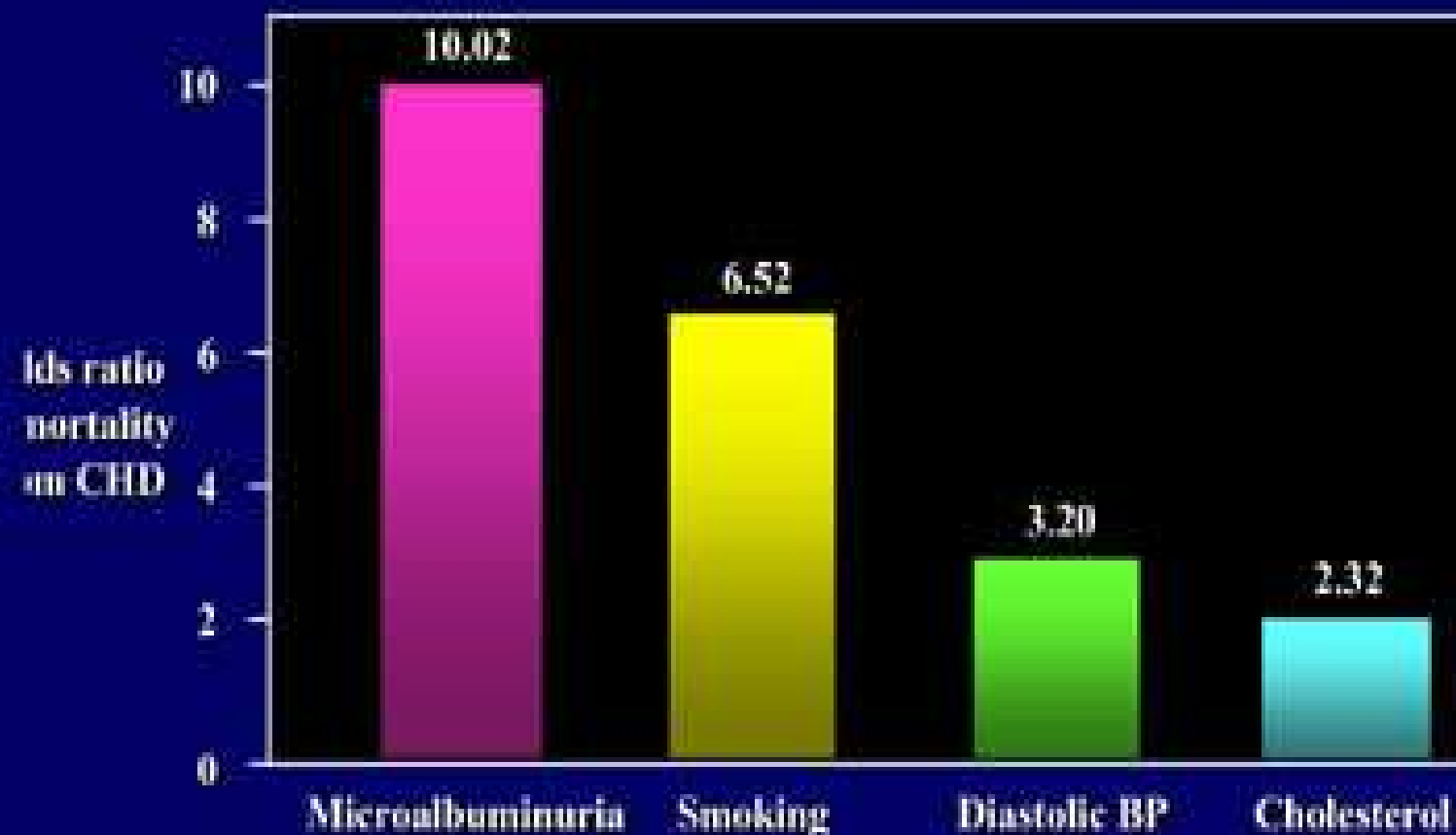
Microalbuminurie et risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2

Risque de morbi-mortalité cardiovasculaire en cas de microalbuminurie (vs normoalbuminurie)

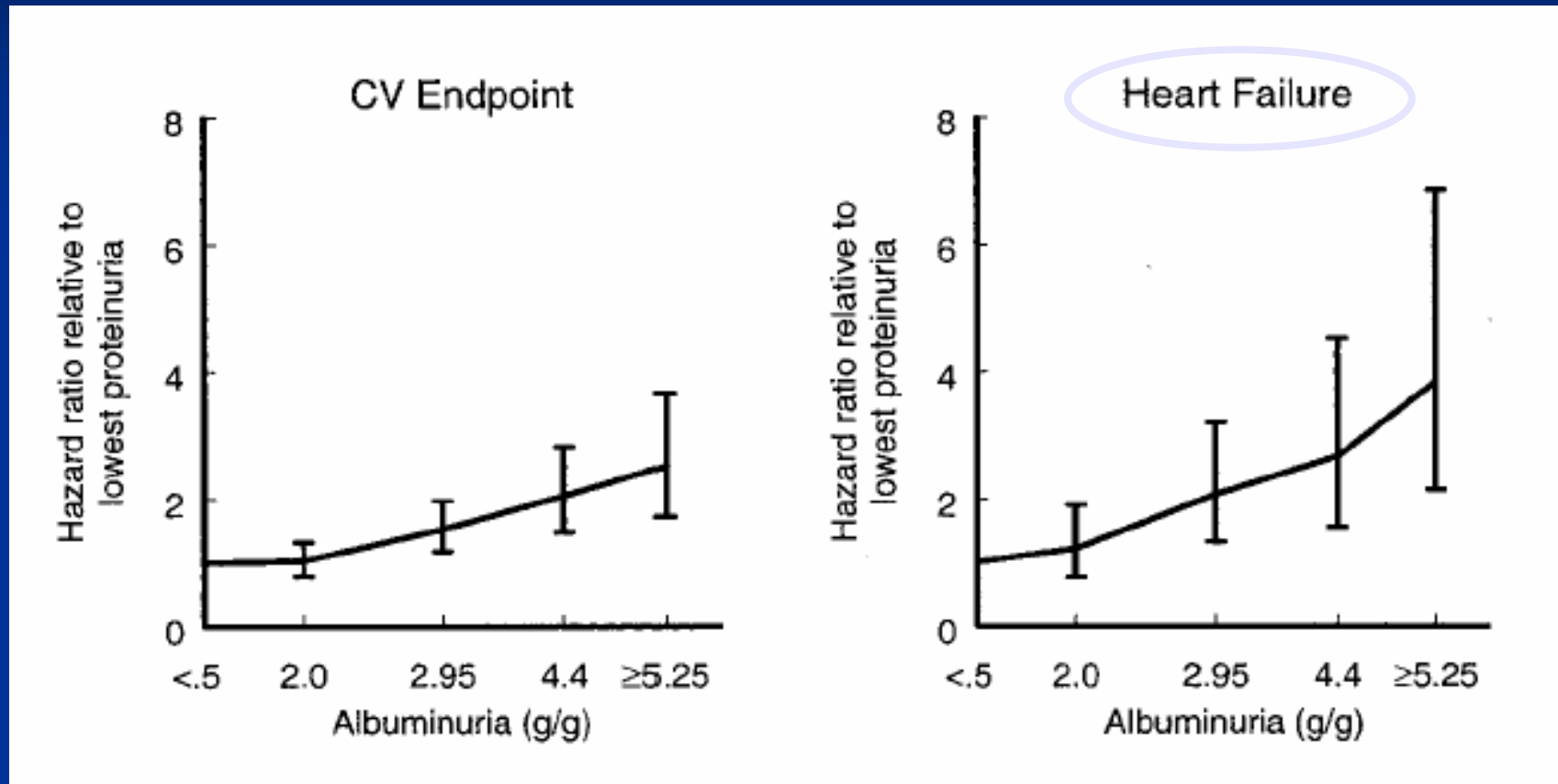
2138 patients ; suivi moyen 6.4 ans



Relative prognostic value of microalbuminuria in type 2 Diabetes

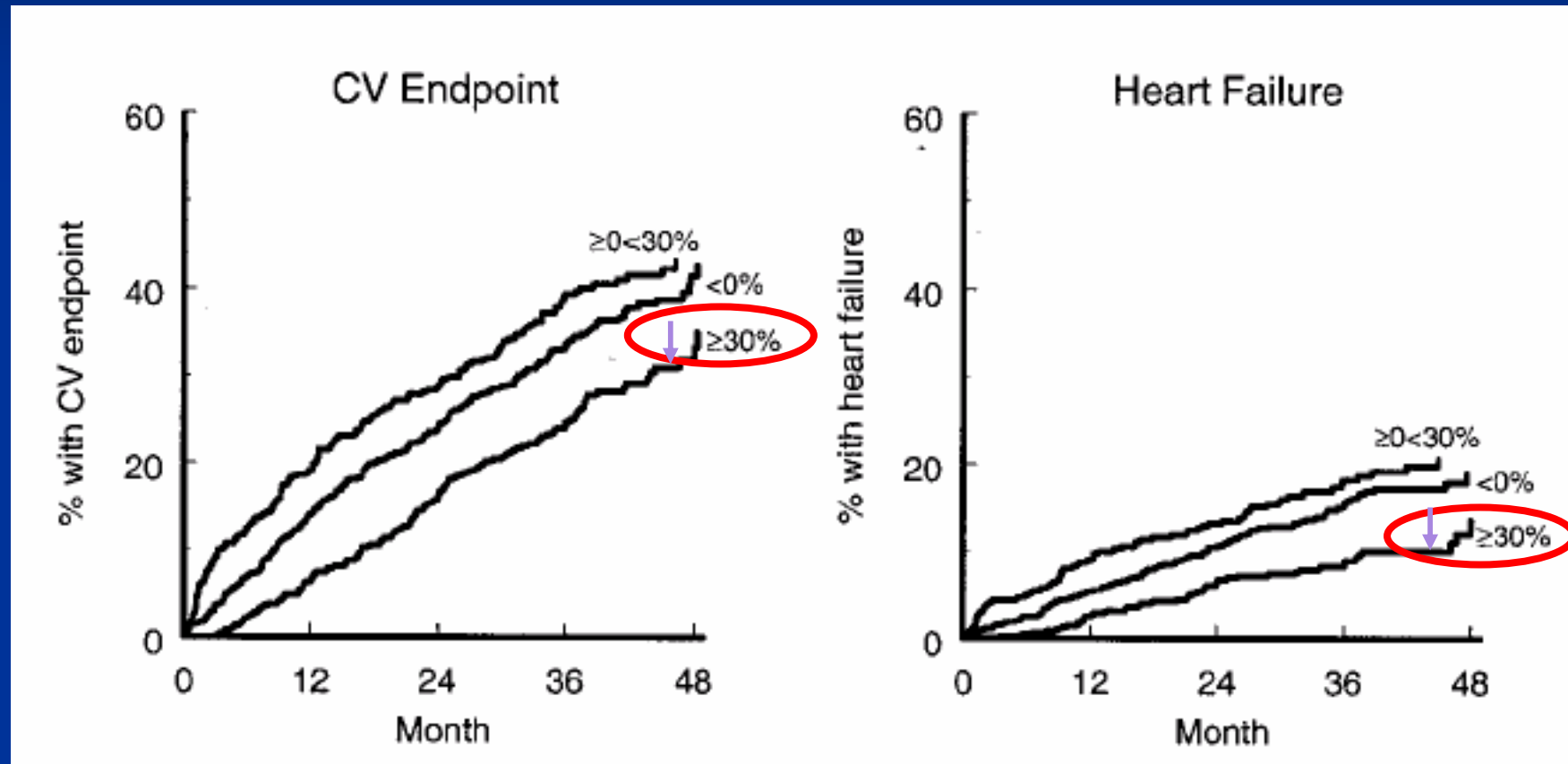


Complications cardiovasculaires en fonction de l'albuminurie initiale dans l'étude **RENAAL**



Est-ce que la réduction de l'albuminurie
est associée à une diminution du risque
de maladies cardiovasculaires ?

Complications cardiovasculaires en fonction de l'évolution de l'albuminurie après les 6 premiers mois
Etude RENAAL (losartan vs placebo)



La Microalbuminurie : un prédicteur

- de l'atteinte **rénale** du D1
- du risque cardio-**vasculaire** (et rénal) du D2
- de la microangiopathie (**rétine**)
- de l'atteinte glomérulaire **ultra-structurale**
- de la dysfonction **ventriculaire** gauche
- de la dysfonction **endothéliale** généralisée
- de la dys**lipidémie** [**↑** apoB, **↓** HDL, **↑** Lp(a)]
- de l'élévation de la **PA** (*nocturne*)
- de l'**insulino**-résistance
- associé à : **↑** pr**orénine**, petite **taille**, **tabagisme**

Day/night Variations in renal patients

Mean \pm SEM (N= 26).	Daytime (6 a.m.-9 p.m.)	P value	Night time (9 p.m. - 6 a.m.)
SBP <i>mm Hg</i>	129 \pm 3	0.02	124 \pm 4
DBP <i>mm Hg</i>	80 \pm 2	0.004	76 \pm 2
MAP <i>mm Hg</i>	96 \pm 2	0.006	92 \pm 2
Heart rate <i>bt/min</i>	74 \pm 2	<0.0001	64 \pm 8
V <i>mL/hour</i>	88 \pm 8	0.001	64 \pm 6
U _{cr} V <i>mg/hour</i>	53 \pm 5	0.3	49 \pm 4
U _{Na} V <i>mmol/hour</i>	6.7 \pm 0.9	0.003	3.6 \pm 0.3
U _{pro} V <i>mg/hour</i>	161 \pm 27	0.02	128 \pm 28

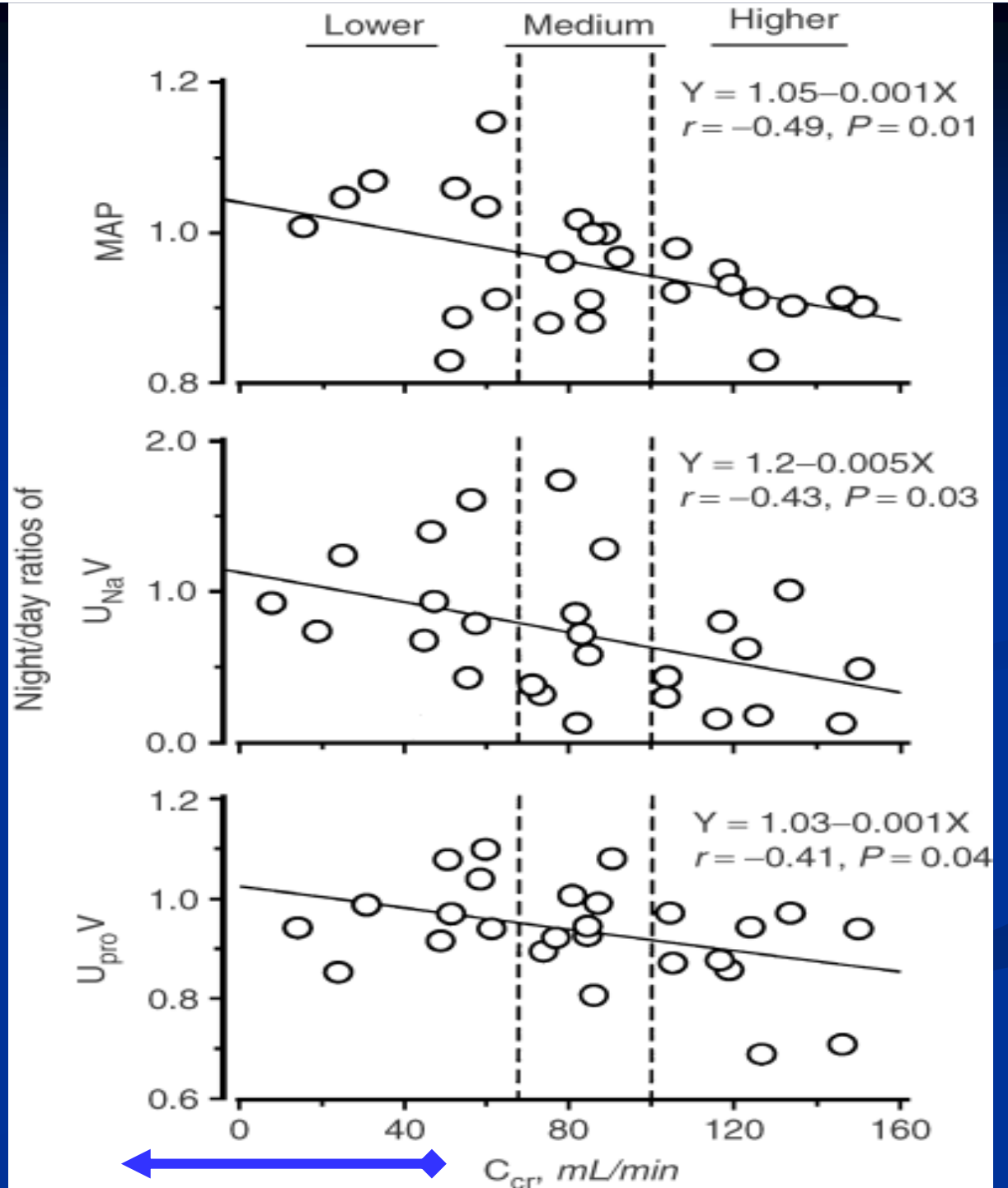
Fukuda et al Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. Kidney International 65 (2), 621-625. 2004

↑ PA

↑ Excrétion Na nocturne

↑ Excrétion albumine

Consequences de la réduction du DFG



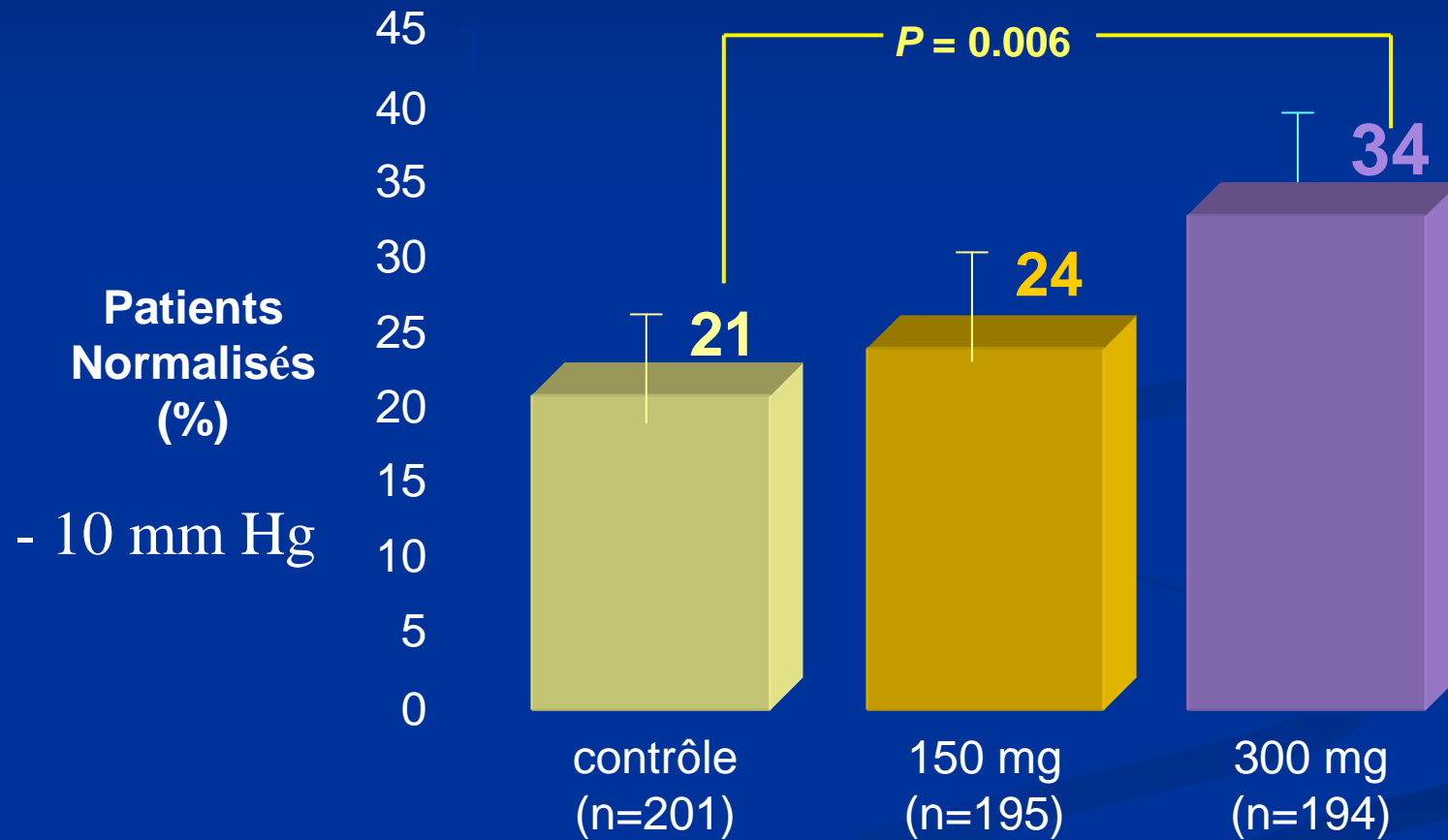
Veille Sanitaire du D2 en France

Remboursements annuels

sujets traités par ADO

	1998	2001
■ HbA1c	41.3 %	64.5 %
■ cholestérol	57.4 %	64.8 %
■ triglycérides	56.6 %	64.5 %
■ créatinine	67.0 %	71.9 %
■ microalbuminurie	10.8 %	16.3 %
■ Cst Ophtalmo	39.1 %	41.8 %
■ ECG	27.9 %	29.3 %

IRMA 2 : Critères secondaires : Normalisation du taux d'EUA* (taux d'excrétion urinaire d'albumine)

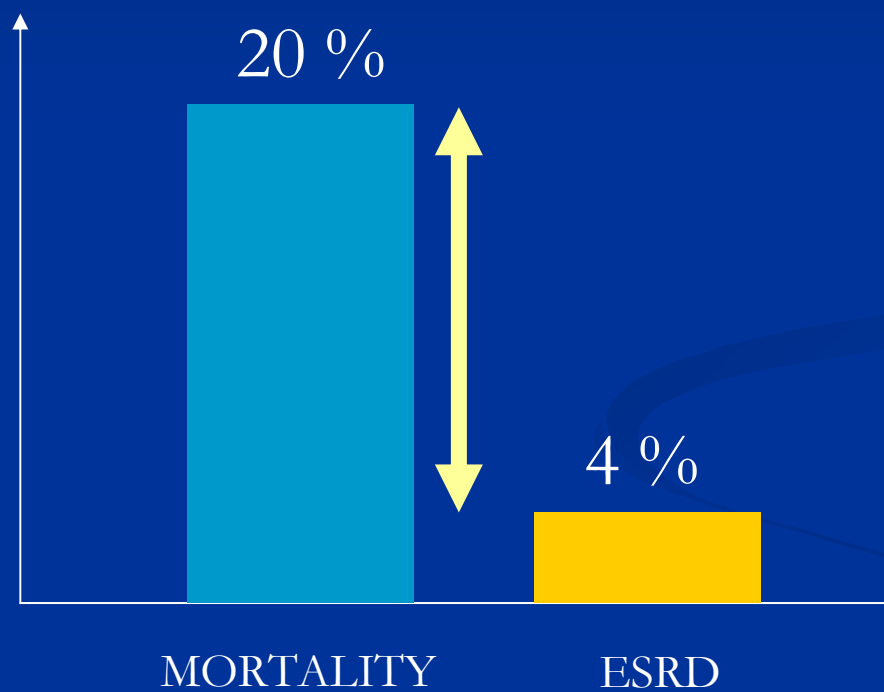


* Retour à $EUA < 30 \text{ mg/j}$ à 24 mois

Parving H-H, et al. *N Engl J Med* 2001;345:870-878

irbésartan

Annual Rates



Synthèse : Place de la Microalbuminurie

- Prévention Secondaire
- Niveaux de preuve dans le D1/D2
- Niveaux de PA < 130/80 ?
- Microalbuminuries cibles 50-70 %?
- Intérêt dans l'HTA essentielle (Sd X)
- Autres Néphropathies (GNC, HTAG...) et IRC
- Surveillance des IRC non protéinuriques ?
- Polychimiothérapie antihypertensive et métabolique

Conclusion

UNDER 

- Diagnosis
- Management
- Referral

Mais, ça s'améliore.....!!!



Présentation CME CHU Grenoble

**Le Dépistage et la Surveillance de la Fonction Rénale :
Pourquoi et Comment un Centre de Santé Rénale ?**

Pr Philippe ZAOUÏ

POLE Digestif Uro-Néphro-Endocrinologie (DUNE) & AGDUC



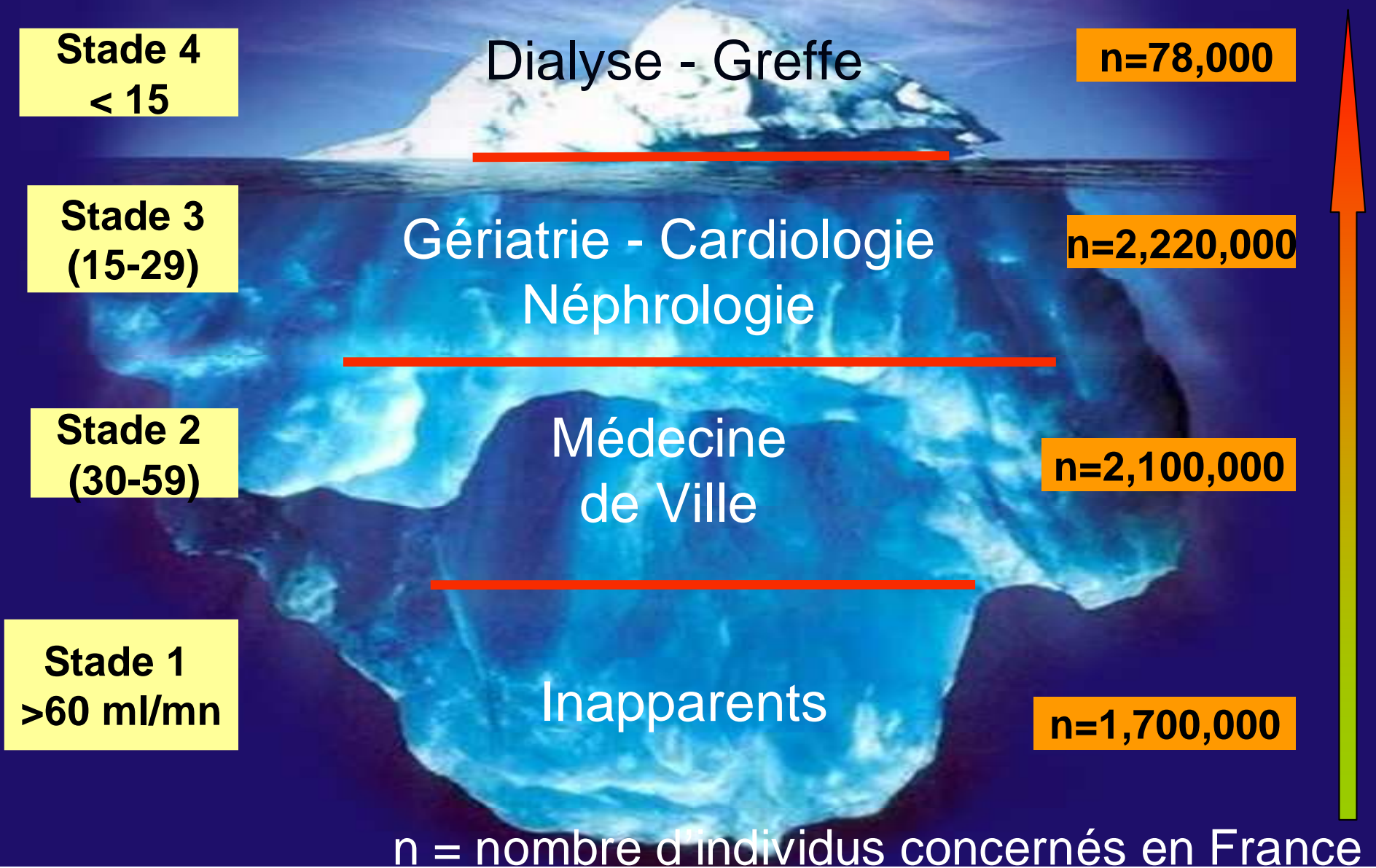
AGDUC
Association Grenobloise
pour la Dialyse
des Urémiques Chroniques



AIRG -Association
des Insuffisants Rénaux
de Grenoble



Estimation du déficit rénal dans la population française extrapolée
par l'ANAES à partir des données américaines:
(NHANES III 1988-1994 - NKF CKD guidelines 2002)



Une prise en charge trop tardive

■ Le constat de juin 2003 :

- Nouveaux dialysés sans suivi néphrologique : > 20 %
- Début de dialyse en urgence : 38.8%

■ Conséquences :

- Première méthode de traitement: hémodialyse 81%
- Longue durée d'hospitalisation initiale: 30 jours
- Coûts supplémentaires: env. 40 000 € par patient
- Perte d'autonomie, aux dépens des méthodes de dialyse ambulatoires
 - Dialyse à domicile, Dialyse péritonéale: 4 fois moins
 - Autodialyse: 2 fois moins
- Morbi-mortalité accrue des premiers mois de dialyse
 - Excès de risque cardiovasculaire: x 4

Les Objectif

- La Maladie Rénale Chronique :
de la population adulte
- **90.000** individus sur le bassin grenoblois

Coûts Annuels :

- MRC 3000 €
- Dialyse 60.000 €

(population 1 M²)

Innovations
thérapeutiques

comment ?

*Age moyen
de début MRC = 40 ans*

Repérer /
Stabiliser

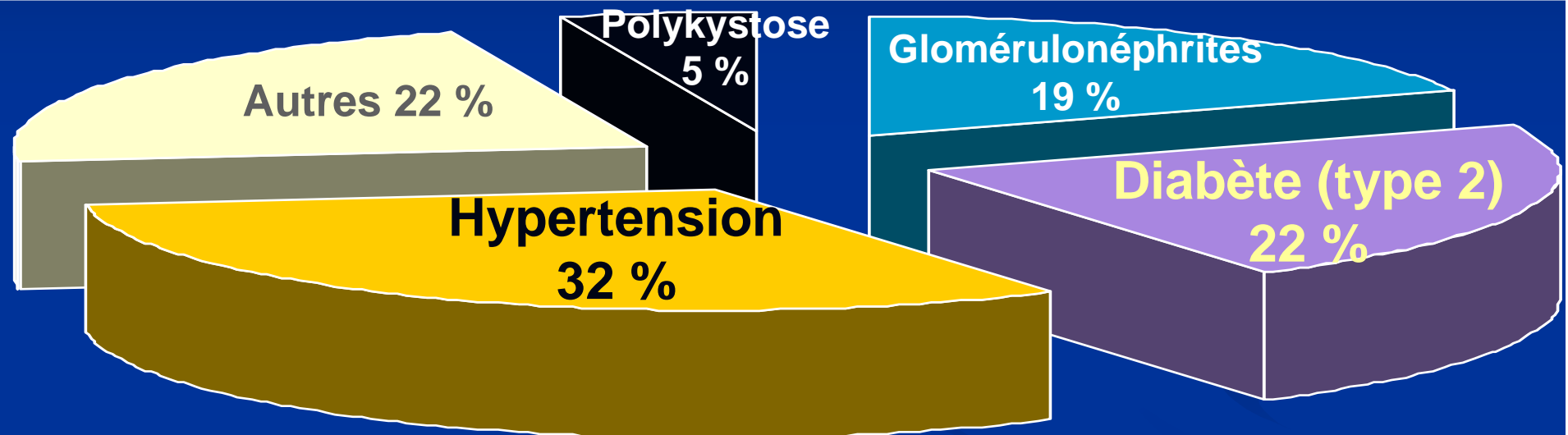
Éviter les complications
(cardiovasculaire)

Préparer précocement
à la suppléance
(dialyse + greffe)

*Age moyen de
suppléance 67 ans*

Les maladies causales conduisant à la suppléance rénale

Néphro



Médecine de Ville

Un lien Ville - CHU - AGDUC : Le Centre de Santé Mounier

- Proposition commune AIRG-AGDUC-Clinique de Néphrologie CHU
- Accréditation 08/2007 Conformité 03/08
- Fonctionnement AGDUC
- Soutiens CPAM – DGS....
- Mise en conformité des locaux
- Début de fonctionnement : AVRIL 2008

Un lien Ville - CHU - AGDUC : Le Centre de Santé Mounier

- Messagerie – site internet
- Consultations pluridisciplinaires IRC
- Formations – Informations : MG - patients
- Site de prélèvements biologiques
- Aspects psycho-sociaux et diététiques
- Assurances – protection sociale AIRG

Education thérapeutique et Auto-surveillance



CSR AGDUC-CHU-AIRG

Objectifs du Centre Mounier

1. **Ralentir**
la progression de la maladie rénale chronique
2. **Prévenir et Traiter**
les complications à un stade précoce
3. **Diminuer**
le nombre de patients pris en charge trop tardivement
4. **Coordonner**
la prise en charge précoce
5. **Préparer**
l'avenir du patient et préserver son autonomie
6. **Orienter**
les patients vers la méthode la plus adaptée
7. **Diffuser**
les informations actualisées sur les maladies rénales et les nouveaux traitements

Bénéfices pour les patients

- dossier médical personnel sécurisé (CNIL)
- planning de suivi annuel personnalisé et coordonné :
 - Consultations / Conseils multi-professionnels (néphrologues, MG, pharmaciens, Infirmières, diététiciennes)
 - Suivi et Appropriation des examens biologiques
- Séances d'information/éducation
- Libre choix des professionnels de Santé
- Limitation du repli hospitalier (suivi ambulatoire)

Bénéfices pour les professionnels de Santé

- Accès protégé au dossier médical / biologique
 - partagé
 - unique
 - sécurisé (CNIL)
- Mise à jour des recommandations de prise en charge
 - Planning de suivi :
 - Critères d'inclusion des patients
 - Confirmation du diagnostic
 - Evaluation des causes de MRC
 - Recherche de facteurs de progression/complication évitables
 - Limitation des perdus de vue / redondances
- Journées de formation annuelles
- Référentiels de prise en charge

Impact

Objectifs SROS

- 1° dialyse en urgence < 30% des prises en charge (← 38.8%)
- ↑ info DVA
- ↑ recrutement programmé et repli CHU indépendant des urgences
- ↓ comorbidités cardiovasculaires
- Préparation de la dépendance (↓ DMS)

Objectifs CHU

- Ouverture du CHU sur la ville / activité négligée
- Création poste IDE/ARC
- Missions d'intérêt général PH
- Transfert de consultations
- Allègement HDJ / protocoles & greffes
- Autres exemples : TIRCEL, NEPHROPAR, NEPHRONOR.....