

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Revue de littérature sur l'impact d'un régime pauvre en
protéines sur l'évolution de la néphropathie diabétique
chez les patients diabétiques de type 2**

Présentée et soutenue publiquement le 10 janvier 2025
à 8H au Pôle formation salle des thèses n°2

Par Maylis Périn

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Marc BAYEN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Gabrielle LISEMBARD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

Avertissement	2
Sommaire	3
Sigles	5
Introduction	6
Matériel et méthode	9
1 Bases de données et équations de recherche	9
2 Sélection des documents	10
3 Méthode de synthèse des articles	11
Résultats	12
1 Flow-chart	12
2 Résultats des études	13
2.1 Determination of optimal protein contents for a protein restriction diet in type 2 diabetic patients with microalbuminuria	13
2.1.1 Objectif	13
2.1.2 Méthode	13
2.1.3 Résultats	14
2.1.4 Limites de l'étude	15
2.2 A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy	16
2.2.1 Objectif	16
2.2.2 Méthode	16
2.2.3 Résultats	17
2.2.4 Limites de l'étude	18
2.3 Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial	18
2.3.1 Objectif	18
2.3.2 Méthode	19
2.3.3 Résultats	19
2.3.4 Limites de l'étude	20
2.4 Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial	21
2.4.1 Objectif	21

2.4.2	Méthode	21
2.4.3	Résultats	21
2.4.4	Limites de l'étude	22
2.5	Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus a randomized trial	23
2.5.1	Objectif	23
2.5.2	Méthode	23
2.5.3	Résultats	24
2.5.4	Limites de l'étude	24
2.6	Diabetic kidney disease benefits from intensive low-protein diet : updated systematic review and meta-analysis	25
2.6.1	Objectif	25
2.6.2	Méthode	26
2.6.3	Résultats	26
2.6.4	Limites de l'étude	27
	Analyse des résultats	28
1	Impact d'un régime pauvre en protéines sur la néphropathie diabétique	28
1.1	Impact sur le déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG)	28
1.2	Impact sur l'augmentation de la protéinurie	29
2	Protéinurie initiale et impact d'un régime pauvre en protéines	29
3	Teneur idéale d'un régime pauvre en protéines	30
	Discussion	31
1	Principaux résultats	31
1.1	Régime pauvre en protéines et néphropathie diabétique	31
1.2	Pérennité de l'adhésion à un régime pauvre en protéines	31
1.3	Risque pour l'état nutritionnel d'un régime pauvre en protéines	32
1.4	Durée des études	32
2	Discussion de la méthode	33
2.1	Forces de cette thèse	33
2.2	Limites de cette étude	33
3	Perspectives futures	34
	Conclusion	36
	Références	37
	Annexe 1	38

Sigles

AER	Taux d'excrétion d'albumine
DFG	Débit de filtration glomérulaire
FFD	Fédération française des diabétiques
HbA1c	Hémoglobine glyquée

Introduction

Le diabète est une problématique majeure de santé publique en France et de par le monde. En France, en 2022, plus de 4 millions de personnes souffraient d'un diabète selon les chiffres de la Fédération Française des Diabétiques (FFD). Cette pathologie ayant une croissance constante depuis plusieurs années, ce chiffre devrait être vu à la hausse dans les années à venir. [1]

Le diabète de type 2 représente 90% des diabètes tous confondus. Contrairement au diabète de type 1, celui-ci a une évolution plus insidieuse, son diagnostic est donc plus tardif et bien souvent les complications sont déjà installées lors de la première prise en charge.

L'hyperglycémie chronique entraîne une souffrance organique par atteinte des petits et des gros vaisseaux. Les organes irrigués développent donc des défaillances notamment micro-vasculaire. Cette défaillance appliquée au rein est appelée néphropathie diabétique.

La néphropathie diabétique est la principale cause d'insuffisance rénale dans le monde. Elle est définie par le collège de diabétologie comme « la présence d'une macroalbuminurie persistante (excrétion urinaire d'albumine > 300mg/24h) ainsi qu'une altération du débit de filtration glomérulaire (DFG) en présence d'un diabète ». Environ 20 à 40% des diabétiques de type 2 souffrent de néphropathie diabétique.

Cette complication micro-vasculaire est particulièrement grave, elle entraîne une altération progressive de la capacité de filtration du rein pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale terminale avec nécessité de suppléance rénale par dialyse.

Cette complication arrivée à son stade terminal, représente une altération franche de la qualité de vie du patient et un coût financier conséquent. C'est pourquoi sa prévention dès son stade le plus précoce est une préoccupation majeure des acteurs de santé publique.

Le contrôle glycémique et tensionnel sont deux aspects déjà bien connus dans la prévention de la progression de la néphropathie diabétique. En revanche, les règles hygiéno-diététiques dans lesquelles on retrouve un régime pauvre en protéines restent controversées.

De nombreuses études se sont intéressées à l'intérêt d'un régime pauvre en protéines dans la prévention de la maladie rénale [2]. Les résultats de celles-ci convergeaient pour dire que la diminution de l'apport protéique journalier permettait le ralentissement du déclin de la filtration glomérulaire et donc la prévention de l'aggravation de la néphropathie.

En revanche, cette conclusion reste controversée dans les études s'intéressant à la néphropathie diabétique, d'autant plus lorsqu'il s'agit du diabète de type 2.

Au vu de la nécessaire précocité de prise en charge de cette complication du diabète, le médecin généraliste a une place de choix pour sensibiliser et accompagner ces patients dans la prévention de la néphropathie diabétique.

L'objectif de cette thèse est donc de faire un état des lieux des connaissances scientifiques quant à l'intérêt de la prescription par les médecins généralistes d'un régime pauvre en protéines dans la prévention de la progression de la néphropathie diabétique chez les patients souffrant de diabète de type 2.

Cette revue narrative de la littérature nous permettra de décrire exhaustivement l'état actuel des connaissances scientifiques pour guider les médecins généralistes dans la prise en charge des complications notamment rénales de leurs patients diabétiques de type 2.

Matériel et méthode

Cette thèse est une revue narrative de la littérature.

Les mots clefs retenus sont : diabetic kidney disease ; low-protein diets ; Type 2 Diabetes.

1 Bases de données et équations de recherche

Nous avons recherché les termes MeSH des mots qui nous semblaient être en adéquation avec notre sujet de recherche.

Les termes retenus sont :

- diabète de type 2
- néphropathie diabétique
- régime pauvre en protéines

Chaque terme ayant été étayé par les mots MeSH associés pour avoir une sélection la plus exhaustive possible des articles.

Ces termes nous ont permis de créer des équations de recherche.

Les termes “diabetic kidney disease” ainsi que “low-protein diets” ont été rassemblés par l’opérateur booléen “AND” puis le terme “type1 diabetes mellitus” a été ajouté avec l’opérateur “NOT”.

Nous avons ensuite utilisé ces équations dans les bases de données suivantes : Pubmed, Cochrane et Web of science.

Chaque article sorti des bases de données grâce aux équations de recherche a été analysé. La dernière recherche d'articles dans les bases de données a été réalisée le 19 septembre 2024.

2 Sélection des documents

Plusieurs étapes ont été nécessaires pour la sélection finale des articles.

Une première sélection a été réalisée grâce aux équations de recherche définies, permettant de retenir 292 articles.

Les critères d'inclusion des articles étaient les suivants : la néphropathie non terminale, les patients diabétiques de type 2 et le régime pauvre en protéines.

Chaque article a ensuite été sélectionné sur le titre, l'abstract et la lecture complète de l'article. Ces 3 étapes ont permis de s'assurer que les critères d'inclusion étaient respectés.

Les articles s'intéressant aux animaux, aux patients diabétiques insulino-dépendants, aux patients présentant une insuffisance rénale terminale et les revues de littérature ont tous été exclus.

Nous avons ensuite retiré les doublons et les articles dont le texte intégral était introuvable.

Chaque étape a été soumise à une double lecture, nous permettant une sélection finale de 6 articles.

3 Méthode de synthèse des articles

Nous avons décidé d'analyser les articles retenus en utilisant une revue narrative de revue de la littérature.

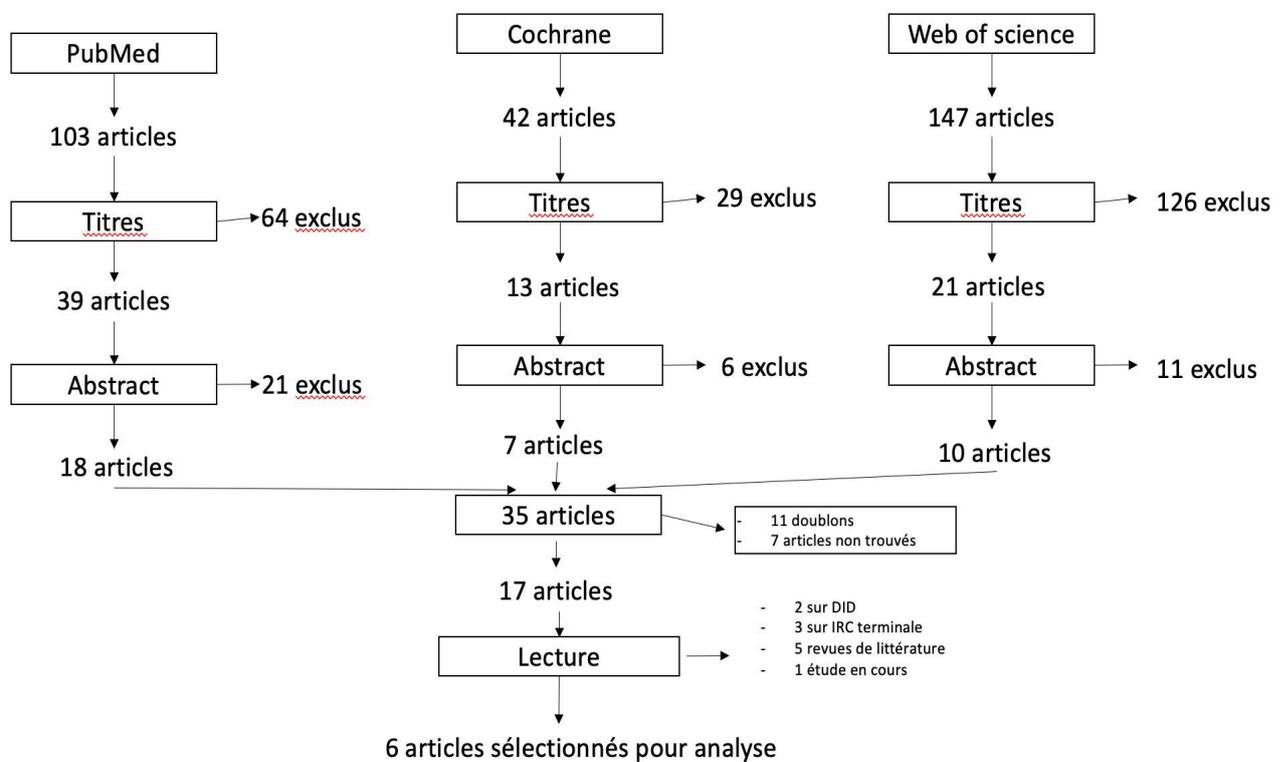
Nous rappelons que ce procédé permet un recueil des connaissances présentes dans la littérature sans méthode analytique systématique.

Chaque article est analysé grâce à son objectif, sa méthode, ses résultats et ses limites.

Résultats

1 Flow-chart

La recherche des articles nous a permis de réaliser le flow-chart suivant :



2 Résultats des études

2.1 Determination of optimal protein contents for a protein restriction diet in type 2 diabetic patients with microalbuminuria

2.1.1 Objectif

Dans cet article de 2001, les auteurs partent du principe qu'il existe un consensus scientifique quant au bénéfice d'un contrôle strict de la tension artérielle ainsi que de la glycémie sur la dégradation de la fonction rénale dans la néphropathie diabétique. Ce consensus n'existant pas pour les régimes pauvres en protéines, leur objectif était de définir la quantité optimale de protéine qu'un patient atteint de diabète de type 2 doit avoir dans son alimentation journalière pour prévenir l'aggravation de la néphropathie diabétique.

2.1.2 Méthode

L'étude regroupe 8 patients âgés de 49 à 71 ans présentant un diabète de type 2.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- tension artérielle normale
- une microalbuminurie (15-200 microgrammes/min)
- pas de signe de pathologie autre que le diabète de type 2

Les patients ont été hospitalisés pour toute la durée de l'étude et ont suivi 3 régimes différents pendant 3 semaines consécutives.

La première semaine ils ont été soumis à un régime standard d'apport protéique (1.2g/kg/J).

Une fois l'équilibre glycémique atteint, les patients ont été soumis pendant une semaine à un régime pauvre en protéines à hauteur de 0.8g/kg/J de protéines puis la semaine suivante à un régime pauvre en protéines à hauteur de 0.6g/kg/J.

A la fin de chaque période, un prélèvement des urines des 24h était réalisé pour permettre les mesures suivantes : urée (utilisé pour estimer l'apport protéique), albumine, prostaglandine, 6-keto-prostaglandin F1a.

La mesure du DFG a été réalisée le premier jour de la semaine 2 et le dernier jour de la semaine 3.

2.1.3 Résultats

Le contrôle glycémique et de la tension artérielle ainsi que l'albuminémie ne montrent pas de différence après les 3 semaines de régime.

En revanche, une différence significative a été mesurée sur la fraction de filtration ainsi que l'albuminurie entre la semaine 1 et la semaine 2.

Néanmoins, la différence n'est pas significative lors du passage du régime pauvre en protéines à 0.8g/kg/J et le régime pauvre en protéines à 0.6g/kg/J.

Quant au DFG, une tendance a été vue à la baisse mais de façon non significative à la fin du régime pauvre en protéines à 0.8g/kg/J, aucune diminution supplémentaire n'a été notée à la suite du régime pauvre en protéines à 0.6g/kg/J.

Cette étude suggère donc qu'il existe un intérêt à un régime hypoprotéiné à 0.8g/kg/J chez les patients diabétiques de type 2 avec néphropathie dans la diminution de l'albuminurie. Le régime pauvre en protéines à 0.6g/kg/J ne présente quant à lui pas d'intérêt supplémentaire.

Un régime pauvre en protéines à hauteur de 0.8g/kg/J aurait un impact non significatif sur la diminution de la baisse du DFG, un régime à 0.6g/kg/J n'aurait quant à lui aucun impact sur le DFG.

2.1.4 Limites de l'étude

- **Durée de l'étude** : la durée de l'étude, 3 semaines, est faible. Cette durée pourrait fausser la véracité des résultats ou minimiser le bénéfice de ce régime ainsi que montrer une tendance vers l'amélioration qui ne serait pas pérenne dans le temps.
- **Taille de l'échantillon** : le faible nombre de patients (8) ne permet pas une généralisation des résultats, d'autant plus que l'étude n'indique pas dans quelle population les patients ont été recrutés.

2.2 A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy

2.2.1 Objectif

Cet article datant de 2005 s'intéresse aux effets d'un régime pauvre en protéines chez des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 ayant une néphropathie incipiens ou manifeste. L'objectif principal de l'étude était de déterminer si une restriction protéique modérée (0,8 g/kg/jour) pouvait ralentir la diminution du taux de filtration glomérulaire (DFG) et réduire le taux d'excrétion d'albumine (AER), indicateurs clés de la progression de la néphropathie diabétique.

2.2.2 Méthode

L'essai a été réalisé sur 63 patients (type 1 et type 2) souffrant de néphropathie incipiens ou manifeste, avec une légère insuffisance rénale (DFG initial de 80 ± 20 mL/min).

Le nombre de personnes randomisées était de 63, recrutées dans les services d'endocrinologie de 3 hôpitaux universitaires de Marseille. Chaque participant était suivi par le même médecin et la même diététicienne durant toute l'étude.

Sur les 43 personnes dont les résultats ont été analysés, 37 présentaient un diabète de type 2.

Les participants ont été répartis au hasard entre deux groupes : l'un soumis à un régime pauvre en protéines (0.8g/kg/J) et l'autre à un régime normal en protéines

(1.2g/kg/J). Tous les patients ont reçu des inhibiteurs du système rénine-angiotensine et ont bénéficié d'un contrôle strict de leur pression artérielle.

Les patients ont été suivis pendant deux ans, avec des évaluations trimestrielles incluant des examens cliniques et des analyses biologiques, ainsi que des évaluations régulières de leur régime alimentaire à l'aide d'un questionnaire alimentaire validé.

2.2.3 Résultats

Aucune différence significative n'est retrouvée concernant la diminution du DFG entre le groupe à faible teneur en protéines (-7 ± 11 mL/min) et le groupe à régime normal (-5 ± 15 mL/min). De plus, l'albuminurie n'a pas augmenté de manière significative dans les deux groupes durant la période de suivi. La consommation réelle de protéines, estimée à partir de l'excrétion urinaire d'urée sur 24 heures, n'a pas non plus différencié entre les groupes. Le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle était similaire entre les deux groupes tout au long de l'étude.

Une analyse de cas optimaux, incluant seulement les patients respectant strictement leur régime alimentaire, n'a pas non plus montré de différences significatives entre les groupes pour la diminution du DFG ou de l'albuminurie.

L'article ne retrouve donc pas d'intérêt à la prescription d'un régime pauvre en protéines à hauteur de 0.8g/kg/J chez les patients diabétiques de type 2 dans la prévention secondaire de la néphropathie diabétique.

2.2.4 Limites de l'étude

- **Taille de l'échantillon** : Le nombre de participants était relativement faible, avec une perte de suivi de 16 % des patients, ce qui a réduit fortement la puissance statistique de l'étude.
- **Hétérogénéité de la population** : Les patients incluaient des individus atteints de diabète de type 1 et de type 2, avec des niveaux de néphropathie variés (incipiens et manifeste), ce qui pourrait avoir introduit une hétérogénéité dans les résultats.
- **Adhésion au régime** : Il y avait une discordance entre l'estimation de l'apport en protéines à partir du questionnaire alimentaire et celle obtenue par l'excrétion urinaire d'urée. Ceci suggère que les patients n'ont peut-être pas respecté rigoureusement le régime prescrit, réduisant ainsi la capacité de l'étude à détecter un effet réel du régime pauvre en protéines.

2.3 Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial

2.3.1 Objectif

L'objectif de cet article datant de 2008 était d'évaluer les effets d'un régime pauvre en protéines sur la fonction rénale et le contrôle métabolique chez des patients atteints de diabète de type 2, avec ou sans néphropathie.

2.3.2 Méthode

Un essai clinique randomisé a été mené auprès de 60 patients diabétiques. Les participants ont été répartis en trois sous-groupes : 19 avec une normoalbuminurie, 22 avec une microalbuminurie et 19 avec une macroalbuminurie.

Après une phase de pré-intervention de 3 mois, les participants ont été assignés de manière aléatoire à l'un des deux régimes suivants : un régime pauvre en protéines (0,6-0,8 g/kg/jour) ou un régime normoprotéique (1,0-1,2 g/kg/jour) pendant 4 mois.

Les paramètres évalués incluaient les mesures de la fonction rénale (l'albuminurie, la créatinine sérique et le débit de filtration glomérulaire) ainsi que le contrôle glycémique (glycémie à jeun et hémoglobine glyquée).

2.3.3 Résultats

L'étude montre que la fonction rénale s'est améliorée chez les patients atteints de macroalbuminurie ayant suivi un régime pauvre en protéines :

- l'albuminurie a diminué de $1\ 280,7 \pm 1\ 139,7$ à $444,4 \pm 329,8$ mg/24h
- le DFG a augmenté de $56,3 \pm 29,0$ à $74,2 \pm 40,4$ mL/min

Ces changements étaient statistiquement significatifs ($p < 0,05$).

Toutefois, chez les patients avec une normoalbuminurie et microalbuminurie, il n'y a pas eu de changement significatif dans les mesures de l'albuminurie ou du DFG, quel que soit le régime suivi.

Sur le plan du contrôle glycémique, l'HbA1c a significativement diminué chez les patients atteints de microalbuminurie, qu'ils aient suivi le régime pauvre en protéines ou le régime normoprotéique. Chez les patients atteints de macroalbuminurie ayant

suivi le régime normoprotéique, une réduction significative de l'HbA1c a également été observée.

2.3.4 Limites de l'étude

- **Population hétérogène** : les groupes n'étaient pas homogènes. Le groupe avec un régime pauvre en protéines était composé de patients plus âgés et comportait un plus grand nombre de personnes souffrant d'hypertension par rapport au groupe normoprotéique, ce qui pourrait biaiser les résultats.
- **Durée de l'étude** : L'intervention s'est déroulée sur une période assez courte de 4 mois. Une étude à plus long terme serait nécessaire pour évaluer les effets durables d'un régime pauvre en protéines sur la fonction rénale et le contrôle métabolique.
- **Échantillon limité** : Le nombre de patients inclus dans l'étude est faible, ce qui limite la puissance statistique des résultats.
- **Variabilité des traitements** : Les patients ont continué à recevoir des traitements antihypertenseurs et antidiabétiques pendant l'étude, ce qui pourrait biaiser les résultats.
- **Absence de suivi nutritionnel à long terme** : Bien que l'étude ait suivi l'adhésion au régime à court terme, les auteurs notent qu'il n'est pas certain que les patients puissent maintenir ces habitudes alimentaires à long terme, alors même que c'est un aspect essentiel de la prise en charge.

2.4 Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial

2.4.1 Objectif

Cet article datant de 2009 a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un régime pauvre en protéines dans le ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2.

2.4.2 Méthode

L'étude a été menée sur 112 patients japonais atteints de diabète de type 2 et de néphropathie manifeste. Les participants ont été répartis de manière aléatoire en deux groupes : un groupe suivant un régime pauvre en protéines (0,8 g/kg/jour) et un groupe suivant un régime normoprotéique (1,2 g/kg/jour). Les participants ont été suivis pendant une période de 5 ans, durant laquelle des mesures régulières de la fonction rénale (DFG et clairance de la créatinine) ont été effectuées.

2.4.3 Résultats

Les résultats montrent que les deux régimes, pauvre en protéines et normoprotéique, n'ont pas eu d'effets significativement différents sur la progression de la néphropathie diabétique.

Les changements annuels moyens du DFG estimé étaient similaires entre les deux groupes, avec une différence de seulement -0,3 ml/min/1,73 m² (IC à 95 % : -3,9 à 4,4

; $p = 0,93$). De même, le taux de doublement de la créatinine sérique n'a pas montré de différence significative entre les groupes (34 % dans le groupe à faible teneur en protéines et 36,6 % dans le groupe à régime normal, $p = 0,80$). Le temps nécessaire au doublement de la créatinine a également été similaire entre les deux groupes.

L'étude conclut que le régime pauvre en protéines n'a pas montré d'effet significatif sur la réduction de la progression de la néphropathie diabétique par rapport au régime normoprotéique.

2.4.4 Limites de l'étude

- **Adhésion limitée au régime** : Bien que l'étude ait prescrit un régime pauvre en protéines, la consommation réelle de protéines par les participants était légèrement supérieure à celle attendue, ce qui a pu atténuer l'effet attendu de la restriction protéique. Cela met en lumière la difficulté pour les patients de maintenir un régime alimentaire strict au long cours.
- **Échantillon limité** : Un relativement faible nombre de patients a été inclus dans l'étude ce qui limite la puissance statistique des résultats.
- **Absence de traitement par inhibiteurs du système rénine-angiotensine** : Les participants n'ont pas été traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des traitements qui sont couramment utilisés pour protéger la fonction rénale chez les patients atteints de néphropathie diabétique. L'absence de ces traitements peut avoir influencé les résultats de l'étude.
- **Population spécifique** : L'étude a été menée sur une population japonaise, ce qui limite la généralisation des résultats à d'autres populations. Il serait

nécessaire de mener des études similaires dans d'autres groupes ethniques pour confirmer les résultats.

2.5 Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus a randomized trial

2.5.1 Objectif

Les auteurs, de cet article datant de 2002, ont constaté le manque de données scientifiques quant à l'efficacité d'un régime pauvre en protéines sur la néphropathie chez le patient diabétique de type 2 alors que ces données sont bien documentées pour les patients diabétiques de type 1.

L'objectif de cette étude était donc d'explorer les effets d'une restriction protéique sur la filtration glomérulaire (DFG) et l'albuminurie chez des patients atteints de diabète de type 2.

2.5.2 Méthode

Il s'agit d'un essai randomisé en simple aveugle impliquant 160 patients atteints de diabète de type 2, répartis entre un groupe expérimental (restriction protéique) et un groupe témoin (régime alimentaire standard). Les patients étaient suivis pendant une durée moyenne de 28 mois, avec des mesures semestrielles de leur consommation protéique, de l'albuminurie et du DFG.

Les patients ont été recrutés parmi la patientèle de 46 médecins généralistes.

Les patients du groupe expérimental recevaient des conseils diététiques pour réduire leur consommation de protéines à 0,8 g/kg/jour, tandis que le groupe témoin suivait les recommandations alimentaires classiques pour diabétiques, focalisées sur la réduction des graisses saturées.

2.5.3 Résultats

Après six mois, la consommation protéique n'a que faiblement différencié entre les deux groupes (0,08 g/kg/jour) et cette différence a disparu au fil du temps. Une baisse initiale de l'albuminurie a été observée dans le groupe expérimental, mais cet effet n'a pas été maintenu. En ce qui concerne le DFG, celui-ci a diminué à un rythme plus rapide dans le groupe expérimental, bien que la différence entre les deux groupes ne soit pas statistiquement significative ($P = 0,5$).

Les analyses réalisées sur les patients ayant effectivement vu leur consommation de protéines réduite à 0,8 g/kg/jour n'ont montré qu'une faible différence de DFG par rapport aux témoins, ce qui suggère que la restriction protéique n'a eu aucun effet notable.

2.5.4 Limites de l'étude

- **Faible différence de consommation protéique** : La différence de consommation protéique entre les groupes était faible et n'a pas été maintenue sur toute la durée de l'étude, ce qui limite la capacité à évaluer pleinement l'effet de la restriction protéique.

- **Perte de suivi** : Une proportion notable de patients n'a pas complété le suivi, en raison de comorbidités ou de problèmes logistiques, ce qui pourrait introduire un biais.
- **Durée limitée de l'intervention** : Bien que l'étude ait duré en moyenne 28 mois, il est possible que des effets plus significatifs nécessitent une intervention sur une période plus longue.
- **Non-adhérence** : Certains patients ont eu du mal à adhérer à la restriction protéique, ce qui pourrait avoir influencé les résultats.

2.6 Diabetic kidney disease benefits from intensive low-protein diet : updated systematic review and meta-analysis

2.6.1 Objectif

Cette méta-analyse a pour objectif de synthétiser les preuves disponibles sur l'efficacité des régimes à faible teneur en protéines (moins de 0,8 g/kg/jour) dans la prévention de la néphropathie diabétique, en s'intéressant spécifiquement aux changements dans la filtration glomérulaire (DFG), la protéinurie, ainsi qu'aux indicateurs métaboliques comme l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et les lipides sanguins.

2.6.2 Méthode

Les auteurs ont effectué une recherche systématique dans plusieurs bases de données incluant MEDLINE, EMBASE et la Cochrane Library pour identifier des essais contrôlés randomisés pertinents. Les critères d'inclusion étaient :

- Patients atteints de néphropathie diabétique aux stades précoces de la maladie rénale chronique (DFG stades 1 à 3).
- Régime à faible teneur en protéines prescrit (< 0,8 g/kg/jour).
- Disponibilité des données sur les changements de DFG, de protéinurie ou de paramètres métaboliques.

Au total, 9 études ont été retenues, représentant 506 participants avec une durée de suivi allant de 4,5 à 60 mois.

2 études s'intéressaient uniquement aux patients diabétiques de type 2, 5 uniquement aux patients diabétiques de type 1 et 2 incluaient indifféremment des patients diabétiques de types 1 et 2.

2.6.3 Résultats

Les patients ayant un régime pauvre en protéines (< 0,8 g/kg/jour) ont montré un ralentissement significatif du déclin du DFG par rapport aux groupes témoins. Le régime faible en protéines était fortement associé à une diminution significative de la protéinurie (différence moyenne standardisée : -2,26 unités, P < 0,001).

En ce qui concerne la protéinurie, une réduction marquée a été observée chez les patients suivant un régime pauvre en protéines, en particulier ceux au stade précoce

d'insuffisance rénale (stades 1 à 3) où une diminution statistiquement significative a été notée ($P = 0,03$).

En plus de la fonction rénale, les patients ont également bénéficié d'une légère diminution de l'HbA1c (-0,42 %) et des niveaux de cholestérol (-0,22 mmol/L), ce qui indique des améliorations dans le contrôle glycémique et lipidique.

2.6.4 Limites de l'étude

- **Hétérogénéité des études** : La diversité des méthodes de mesure du DFG et de la protéinurie ainsi que la variabilité des durées d'intervention et des populations étudiées ont contribué à une certaine hétérogénéité dans les résultats.
- **Adhésion au régime** : L'adhésion des patients au régime pauvre en protéines a souvent été incomplète, ce qui a pu limiter les effets observés.
- **Durée limitée de certaines études** : Certaines études avaient une durée relativement courte, ce qui pourrait biaiser, à long terme, les effets réels de la restriction protéique.
- **Données nutritionnelles incomplètes** : Certaines études n'ont pas fourni de détails complets sur l'apport calorique et l'utilisation éventuelle de compléments nutritionnels, ce qui peut influencer les résultats liés à l'état nutritionnel des patients.

Analyse des résultats

1 Impact d'un régime pauvre en protéines sur la néphropathie diabétique

1.1 Impact sur le déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG)

Sur les 5 études randomisées, seul Koshimura et al. (2001) retrouve un résultat significatif dans le ralentissement du déclin du DFG lors du passage d'un régime protéique normal à un régime pauvre en protéines à 0.8g/kg/J. [3]

Les autres études concordent quant à l'absence de différences significatives dans l'évolution du DFG entre les groupes ayant suivi un régime pauvre en protéines et ceux ayant suivi un régime protéique normal.

En revanche, la méta-analyse retrouve une différence significative dans l'intérêt d'un régime pauvre en protéines pour ralentir la diminution du DFG pour les patients présentant une néphropathie diabétique, notamment au stade précoce de l'insuffisance rénale (stade 1 à 3).

1.2 Impact sur l'augmentation de la protéinurie

Tous les résultats des études randomisées concordent dans l'absence de différences significatives dans l'excrétion urinaire d'albumine entre les groupes de régime protéique différents.

En revanche, les résultats des analyses statistiques de la méta-analyse trouvent un intérêt à un régime pauvre en protéines dans la diminution de l'albuminurie [4].

2 Protéinurie initiale et impact d'un régime pauvre en protéines

Le stade initial de protéinurie pourrait impacter le bénéfice d'un régime pauvre en protéines.

Velasquez Lopez et al. (2008) ont retrouvé un intérêt dans la diminution du déclin du DFG et l'augmentation de l'albuminurie chez les patients ayant déjà une macroalbuminurie (excrétion d'albumine > 300mg/g). En revanche aucune similarité n'a été notée pour les patients présentant une micro ou normo-albuminurie.[5]

Dussol et al. (2005) quant à eux, ne retrouvent pas de différences significatives en ce qui concerne la réduction de l'albuminurie et le déclin du DFG quel que soit le stade de néphropathie initiale des patients. [6]

3 Teneur idéale d'un régime pauvre en protéines

Koshimura et al. (2001) s'est intéressé à la teneur idéale d'un régime pauvre en protéines, partant du principe qu'un tel régime pourrait être bénéfique dans le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale chez les patients présentant une néphropathie.

L'étude conclut à un intérêt d'un régime pauvre en protéines à hauteur de 0.8g/kg/J sans intérêt supplémentaire lors d'un régime à 0.6g/kg/J. [3]

Discussion

1 Principaux résultats

1.1 Régime pauvre en protéines et néphropathie diabétique

Bien que le régime pauvre en protéines (<0.8g/kg/J) a montré son efficacité dans le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale débutante, celui-ci n'aurait donc que peu d'impact sur la progression de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2.

1.2 Pérennité de l'adhésion à un régime pauvre en protéines

Toutes les études s'accordent à dire que le respect d'un régime pauvre en protéines est difficile à tenir pour les patients. Nous retrouvons cet aspect dans les limites de tous les articles. La quasi-totalité des articles étudiés ici expliquent que leurs résultats sont en partie biaisés car le régime pauvre en protéines n'a pas été respecté par les participants.

Tous se posent la question de la faisabilité d'un tel régime au long cours.

1.3 Risque pour l'état nutritionnel d'un régime pauvre en protéines

Plusieurs études soulignent le risque potentiel de dénutrition chez les patients suivant un régime pauvre en protéines.

Koshimura et al. (2001) qui s'est intéressé à cette question lors de la réalisation de son étude ne retrouve pas de risque accru de dénutrition chez ses patients ayant suivi un régime pauvre en protéines à hauteur de 0.8g/kg/J.

A noter qu'aucune étude analysée ici n'a inclus de participants ayant un âge supérieur à 70 ans, il pourrait donc exister un risque de dénutrition chez les patients âgés présentant un diabète de type 2 soumis à un régime protéique < 0.8g.kg/J, d'autant plus si ceux-ci présentent une néphropathie.

1.4 Durée des études

Malgré une étude réalisée sur plusieurs années, les études analysées ici ont été davantage réalisées sur des périodes relativement courtes.

Il serait donc intéressant de réaliser ce type d'étude sur des périodes plus longues pour pouvoir rechercher les effets d'un tel régime au long cours.

2 Discussion de la méthode

2.1 Forces de cette thèse

- **Bases de données reconnues de la littérature scientifique** : les bases de données utilisées, Pubmed, Web of Science et Cochrane, sont des bases de données reconnues dans le monde scientifique, ce qui renforce la robustesse des données relevées dans les différents articles.
- **Sélection des articles par double lecture** : chaque article a été soumis à une double lecture pour diminuer les biais de sélection.
- **Sélection rigoureuse des articles** : chaque article a été soumis aux critères d'inclusion et d'exclusion définis en amont.
- **Approche narrative** : le choix de cette approche permet une analyse plus approfondie de chaque article incluant des données qualitatives qui ne sont pas analysées dans les études quantitatives.
- **Analyse précise de chaque article** : chaque article a ensuite été analysé selon l'objectif, la méthode, les résultats pour en sortir une conclusion.

2.2 Limites de cette étude

- **L'absence de données statistiques** : le choix d'analyse par revue narrative de la littérature exclu des données statistiques pouvant renforcer les résultats trouvés.

- **Taille de l'échantillon** : peu d'études ont été recrutées pour ce travail, chacune d'elle incluait un faible nombre de participants, il est donc difficile de généraliser les résultats.
- **Temporalité limitée** : la recherche d'article s'est terminée en septembre 2024, ce qui exclut de potentielles études sorties après cette date pouvant nous donner de nouvelles données pour la recherche.
- **Biais d'inclusion et d'exclusion** : bien que chaque article ait été soumis à une double lecture, il est toujours possible que certains articles aient été exclus sur des critères subjectifs.
- **Articles non disponibles** : malgré nos recherches certains articles restaient introuvables et n'ont pas pu être inclus dans l'analyse.

3 Perspectives futures

Après analyse de ces différentes études, nous pouvons dire que les résultats tendent vers l'absence d'intérêt d'un régime pauvre en protéines pour la prévention de l'aggravation d'une néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2. De plus, chaque étude s'est vue confrontée à la difficulté du respect du régime pauvre en protéines par les participants.

Les résultats sont donc à mettre en perspective de cette difficulté.

Mais cette donnée est non négligeable car elle permet de nous questionner sur la faisabilité et la pérennité d'un tel régime chez nos patients en médecine de ville.

En revanche, la méta-analyse étudiée dans cette thèse met en lumière l'intérêt d'un régime pauvre en protéines. Nous pouvons donc nous poser la question de l'existence d'un intérêt différent d'un tel régime pour les patients diabétiques de type 1 et de type 2.

Pour appuyer les résultats de cette thèse, il serait intéressant de réaliser une étude d'ampleur plus importante et sur une durée plus longue.

Conclusion

D'après les résultats sortis de cette analyse, il n'existerait donc pas d'intérêt pour les médecins généralistes à prescrire un régime pauvre en protéines pour prévenir la progression de la néphropathie chez leur patient diabétiques de type 2.

Références

- [1] Chiffres du diabète en France n.d. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france> (accessed October 27, 2024).
- [2] Mandayam S, Mitch WE. Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *NEPHROLOGY* 2006;11:53–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00528.x>.
- [3] Narita T, Koshimura J, Meguro H, Kitazato H, Fujita H, Ito S. Determination of optimal protein contents for a protein restriction diet in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *TOHOKU J Exp Med* 2001;193:45–55. <https://doi.org/10.1620/tjem.193.45>.
- [4] Li Q, Wen F, Wang Y, Li S, Lin S, Qi C, et al. Diabetic Kidney Disease Benefits from Intensive Low-Protein Diet: Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* 2021;12:21–36. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00952-5>.
- [5] 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;23:141–7.
- [6] Dussol B, Iovanna C, Raccah D, Darmon P, Morange S, Vague P, et al. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr* 2005;15:398–406. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2005.07.003>.

Annexe 1

Articles	Types d'étude	Objectif principal	Méthodes	Critères d'inclusion	Résultats	Limites
A Randomized Trial of Low-Protein Diet in Type 1 and in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Incipient and Overt Nephropathy	étude randomisée	déterminer si une restriction protéique modérée (0,8 g/kg/jour) peut ralentir la diminution du taux de filtration glomérulaire et réduire le taux d'excrétion d'albumine	- 63 patients avec ND incipients ou manifeste - recrutement service endocrinologie hôpitaux de Marseille - IEC pour suivi strict de la TA - 2 groupes : régime protéique 0,8 et 1,2 - évaluation 3 mois : bio, examen clinique, questionnaire alimentaire - suivi : 2 ans	- DFG 80 +/- 20 mL/min - HTA bien contrôlée	- régime pauvre en protéines : DFG 74 +/- 1 mL/min - régime normal en protéines : 5 +/- 15 mL/min - DFG : pas de différence significative - albuminurie : différence non significative - consommation de protéine non différente entre les 2 groupes - GAJ et TA identique entre les 2 groupes - analyse de cas optimaux : pas de différence DFG et albuminurie	- petit échantillon/faible puissance : 16% perdus de vue - hétérogénéité dans les DFG de départ - adhésion au régime
Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial	étude randomisée	évaluer les effets d'un régime pauvre en protéines sur la fonction rénale et le contrôle métabolique chez des patients atteints de diabète de type 2, avec ou sans néphropathie	- 60 patients - 3 sous-groupes : normo, micro, macro albuminurie - plus 2 groupes aléatoires : régime pauvre en protéines (0,6-0,8) ou normo (1-1,2) - suivi pendant 4 mois - mesures : albuminurie, créatinine, DFG / GAJ, HbA1c		- amélioration du DFG et diminution de l'excrétion d'albumine chez les patients ayant une macroalbuminurie - pas d'amélioration du DFG chez normo/microalbuminurie - pas de significativité chez les autres patients - HbA1c diminué chez les patients microalbuminuriques dans les 2 régimes - HbA1c diminué chez les patients macroalbuminuriques avec régime normoprotéique	- hétérogénéité de la population - durée de l'étude - échantillon faible - traitements de base différents pour les patients - absence de suivi du respect des régimes
Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial	étude randomisée	évaluer l'efficacité d'un régime pauvre en protéines dans le ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2	- 112 patients - 2 groupes : régime pauvre en protéines (0,8g/kgJ) et normoprotéiques (1,2g/kgJ) - suivi pendant 5 ans - mesures : DFG et clairance de la créatinine - 160 patients parmi patients de 46 MG	- DTZ - néphropathie diabétique manifeste	- pas d'effets significativement différents entre les 2 régimes - DFG identique 0,3 mL/min/1,73 m ² (IC à 95% : -3,9 à 4,4 ; p = 0,93) - taux et temps de doublement de la créatinine sérique est identique entre les 2 groupes	- adhésion difficile au régime pauvre en protéines - petit échantillon - pas d'IEC/ARAZ : possible influence population japonaise : généralisation compliquée
Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial	essai randomisé en aveugle	explorer les effets d'une restriction protéique sur la filtration glomérulaire et l'albuminurie chez des patients atteints de diabète de type 2	- 2 groupes : régime pauvre en protéines, régime normoprotéique - suivi : 28 mois environ - mesures : consommation de protéine/DFG/albuminurie - groupe du régime pauvre en protéines : conseil avec diététicienne - normal : conseils classiques pour diabétiques		- pas d'influence flagrante du régime pauvre en protéines sur la ND - consommation protéique peu différente entre les 2 groupes - baisse initiale de l'albuminurie non pérenne - diminution DFG plus rapide dans groupe pauvre en protéines sans significativité	- faible différence de consommation protéique - plusieurs perdus de vue : baisse de puissance - durée courte de suivi : 28 mois - adhésion difficile au régime pauvre en protéine
Determination of optimal protein contents for a protein restriction diet in type 2 diabetic patients with microalbuminuria	étude randomisée	définir la quantité optimale de protéine qu'un patient atteint de diabète de type 2 doit avoir dans son alimentation journalière pour prévenir l'aggravation de la néphropathie diabétique	- 8 patients DTZ - 46-71 ans - mesures : albuminurie, excrétion prostaglandines (prélèvement urinaire 24h), DFG - 3 semaines, 3 régimes protéiques différents (1,2g/kg, 0,8g/kg, 0,6g/kg) - mesures : DFG, protéinurie, lipides, HbA1c - MEDLINE, Embase, Cochrane - essais randomisés contrôlés - 500 participants au total - durée de suivi : 4,5 à 60 mois - 8 études - 2 études : DTZ - 5 études : DT1 - 2 études : DT1 et 2	- TA normale - micro-albuminurie - pas d'autre maladie qu'une ND	- contrôle glycémique, TA et albuminémie : pas de différence significative - fraction de filtration et albuminurie : différence significative entre régime 1,2 et 0,8 - DFG : différence non significative - pas d'amélioration dans le régime à 0,6g/kgJ	- hétérogénéité des études donc des résultats - adhésion incomplète du régime pauvre en protéine - durée limitée des études - données nutritionnelles incomplètes
DIABETIC KIDNEY DISEASE BENEFITS FROM INTENSIVE LOW-PROTEIN DIET: UPDATED SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	revue systématique et méta-analyse	synthétiser les preuves disponibles sur l'efficacité des régimes à faible teneur en protéines (moins de 0,8 g/kg/jour) dans la prévention de la néphropathie diabétique				

GAJ, glycémie à jeun; TA, tension artérielle; HTA, hypertension artérielle; DFG, débit de filtration glomérulaire; DT1, diabète de type 1; DT2, diabète de type 2; HbA1c, hémoglobine glyquée; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion; ARAZ, antagonistes de récepteurs de l'angiotensine 2; MG, médecins généralistes

Tableau comparatif des articles

AUTEUR : Nom : PERIN **Prénom :** Maylis

Date de Soutenance : 10/01/2025

Titre de la Thèse : Revue de littérature sur l'impact d'un régime pauvre en protéines sur l'évolution de la néphropathie diabétique chez les patients diabétiques de type 2

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Médecine Générale

DES : Médecine Générale

Mots-clés : diabetic kidney disease, low-protein diets, Type 2 Diabetes.

Résumé : La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans le monde. Cette complication liée au diabète peut être prévenue par certaines règles hygiéno-diététiques telles que le contrôle tensionnel ou glycémique. De nombreuses études ont également prouvé l'efficacité d'un régime pauvre en protéines dans la prévention de la néphropathie diabétique chez les patients diabétiques de type 1. Concernant les patients présentant un diabète de type 2, cet intérêt n'a pas été retrouvé et reste encore incertain.

Matériel et Méthodes : nous avons réalisé une revue de littérature comprenant 6 articles sélectionnés sur Pubmed, Cochrane et Web of science suite à la réalisation d'équation de recherche.

Résultats : 5 études randomisées et 1 méta-analyse ont été retenues pour cet article. Les études ont été réalisées sur un petit nombre de patients et sur une durée relativement courte. Seule une étude trouve une différence significative entre le régime pauvre en protéine et le régime normo-protéique sur l'avancée de la néphropathie diabétique. Toutes les études notaient une difficulté dans le respect du régime pauvre en protéine.

Conclusion : il n'existerait pas d'intérêt à la prescription d'un régime pauvre en protéine chez les patients diabétiques de type 2 pour prévenir l'évolution de la néphropathie diabétique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur GLOWACKI

Asseseurs : Monsieur le Professeur BAYEN

Directeur : Madame le Docteur Gabrielle LISEMBARD