

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur **BENZAKOUR KENZA**
née le 03 Janvier 1983 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
EN NEPHROLOGIE DIALYSE**

Sous la direction de :
Professeur TARIK SQALLI HOUSSAINI

Junin 2012

Que tous mes maîtres trouvent ici le
témoignage de notre grande estime, de
notre considération et de notre
reconnaissance

PLAN

Résumés	6
Introduction	8
Rappels et actualités	10
1- Définition	11
2- Physiopathologie	13
3- Anatomie pathologique	14
4- Dépistage de la néphropathie diabétique.....	16
5- Traitement de la néphropathie diabétique	18
Matériel et méthodes	20
1- Type d'étude.....	21
2- Population d'étude.....	21
3- Recueil des données	22
4- Analyse statistique.....	25
Résultats	26
1. Caractéristiques socio-démographiques	27
2. Paramètres clinico-biologiques	28
3. Néphropathie diabétique avérée : prévalence et facteurs de risque	30
Discussion	33
Conclusion	46
Bibliographie	48

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA	: American Diabetes Association
ADO	: Antidiabétiques oraux
AGE	: Produits de glycation avancée
ALFEDIAM	: Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques
ANAES	: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
DFG	: Débit de Filtration Glomérulaire
EASD	: European Association for the Study of Diabetes
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EUA	: Excrétion Urinaire d'Albumine
FID	: Fédération Internationale du Diabète
FO	: Fond d'œil
HTA	: Hypertension artérielle
IEC	: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	: Index de masse corporelle
IR	: Insuffisance rénale
IRC	: Insuffisance Rénale Chronique
IRCT	: Insuffisance Rénale Chronique Terminale
ISAAD	: Association Initiatives Santé et Aide Au Développement
IU	: Infection urinaire
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
MRC	: Maladie Rénale Chronique
ND	: Néphropathie Diabétique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAD	: Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne
PAS : Pression Artérielle Systolique
RD : Rétinopathie Diabétique
SRA : Système Rénine Angiotensine
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

RÉSUMÉ

Introduction : La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde. Cependant, les diabétiques sont souvent vus par les néphrologues tardivement.

Le but de notre travail est de dépister la néphropathie diabétique avérée chez les diabétiques de type 2 de la région Fès Boulemane, de préciser sa prévalence et de déterminer ses facteurs de risque dans cette population.

Patients et Méthodes : Etude transversale incluant 903 patients diabétiques de type 2 vus lors de campagne de dépistage et en consultation chez des diabétiques suivis régulièrement dans les centres de santé de la région de Fès-Boulemane entre octobre 2008 et janvier 2010.

Nous avons évalué la présence de la protéinurie chez les patients par bandelette urinaire. D'autres données sont recueillies à l'interrogatoire et l'examen. Près de la moitié des patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique.

Résultats : L'âge moyen de nos patients est de $59 \pm 11,6$ ans [30, 95]. 49,5% ont une protéinurie positive lors du dépistage à la bandelette urinaire. En analyse multivariée, la ND est associée à l'âge en ajustant sur la neuropathie diabétique et la rétinopathie diabétique. Elle est également associée à la neuropathie diabétique en ajustant sur l'âge et la rétinopathie diabétique.

Conclusion: le diabète devient la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde. Le pronostic de la néphropathie diabétique et son évolution devraient être améliorés par un diagnostic et une prise en charge précoces.

INTRODUCTION

La néphropathie diabétique (ND) est la plus grave des complications microvasculaires du diabète car elle expose au double risque : d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ; dont elle est la première cause au monde [1] ; et de mortalité cardiovasculaire . Elle associe une albuminurie croissante (>30 mg/24h), une hypertension artérielle et à terme ; une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) dont l'évolution est une IRCT.

Le diabète de type 2 est le principal pourvoyeur de ND. Plus de 90% des diabétiques dans le monde ont un diabète de type 2, sa prévalence est en augmentation rapide et incessante [2] ; concept d'« épidémie de diabète de type 2 ». L'évolution de la ND au cours du diabète de type 2 fait donc un des principaux problèmes de santé publique, avec des conséquences humaines et économiques importantes.

La meilleure stratégie reste la prévention de l'IRC via le dépistage et la prise en charge de la Maladie Rénale Chronique (MRC) à un stade précoce. [3] L'idéal serait une prévention primaire de la ND par un meilleur contrôle glycémique et tensionnel chez ces patients. La prévention secondaire passe par un dépistage et un traitement précoce de la ND au stade microalbuminurique.

Dans cette étude, nous procédons au dépistage de la ND avérée dans une population d'environ 1000 patients diabétiques de type 2 connus, suivis régulièrement dans les centres de santé de la région de Fès-Boulemane.

Ce travail a pour objectif de :

Objectif principal : déterminer les facteurs de risque (FDR) de survenue de la néphropathie diabétique avérée chez les diabétiques de type 2 de la région Fès-Boulemane,

Objectif secondaire : estimer la prévalence de la néphropathie diabétique avérée dans cette population.

RAPPELS ET ACTUALITES

1. Définition

La ND est une glomérulopathie définie par des changements structurels et fonctionnels. Le changement structurel prédominant comprend une expansion mésangiale, un épaissement de la membrane basale glomérulaire et une sclérose glomérulaire. Les caractéristiques fonctionnelles incluent l'hyperfiltration au stade précoce de la maladie (notamment pour le diabète de type 1) et l'albuminurie (> 30 mg/24heures) à un stade plus avancé. Cette albuminurie entraîne un déclin progressif de la filtration glomérulaire jusqu'au stade terminal de l'insuffisance rénale.

L'histoire naturelle de l'atteinte rénale du diabète a été, initialement, décrite par Mogensen en 1994 pour le diabète de type 1 en 5 stades (Figure 1) [4], elle est toujours d'actualité:

Ø Stade 1: néphropathie fonctionnelle, à la découverte du diabète.

- vasodilatation rénale avec hyperdébit sanguin et augmentation du DFG,
- hypertrophie des glomérules avec membrane basale glomérulaire (MBG) normale,
- pression artérielle (PA) et albuminurie normales.

Ø Stade 2: néphropathie silencieuse. Lésions rénales à l'histologie sans traduction clinique. Deux à 5 ans plus tard et peut durer plusieurs années.

- la matrice mésangiale est plus développée et la MBG commence à s'épaissir,
- la FG reste augmentée.

Ø Stade 3: néphropathie diabétique débutante ou incipiens. Après 6 à 15 ans de diabète.

- épaissement de la MBG et expansion mésangiale,
- microalbuminurie permanente comprise entre 30 et 300 mg/24h,
- PA est élevée et DFG est normal.

Ø Stade 4: Néphropathie avérée. Cinq à 10 ans plus tard, protéinurie et début de la dégradation de la filtration glomérulaire.

- Sur la biopsie rénale : lésions caractéristiques du diabète avec des nodules de KIMMELSTIEL WILSON ou glomérulosclérose nodulaire,
- protéinurie permanente (> 500 mg/24h) qui augmente pour se compliquer d'un syndrome néphrotique,
- hypertension artérielle (HTA) quasi constante,
- IRC qui progresse en fonction de la qualité de la prise en charge (5 ml/an).

Ø Stade 5: L'IRCT. Cinq à 20 ans après le stade de néphropathie avérée.

- A l'histologie : glomérulosclérose, hyalinose artériolaire, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire.

- DFG < 15 ml/min,
- protéinurie massive et HTA sévère.

A la différence des diabétiques de type 1, l'évolution de la ND du diabète de type 2 est souvent plus complexe. Les diabétiques de type 2 ont une prévalence plus importante (10 à 25 %) de microalbuminurie et d'HTA présentes d'emblée lorsque le diabète est identifié pour la première fois (différence est attribuée aux périodes d'hyperglycémie asymptomatique plus longues de diabète de type 2). La dégradation de la fonction rénale peut évoluer sans microalbuminurie significative dans un tiers des cas et il existe une association de lésions diabétiques et vasculaires dans un tiers des cas.

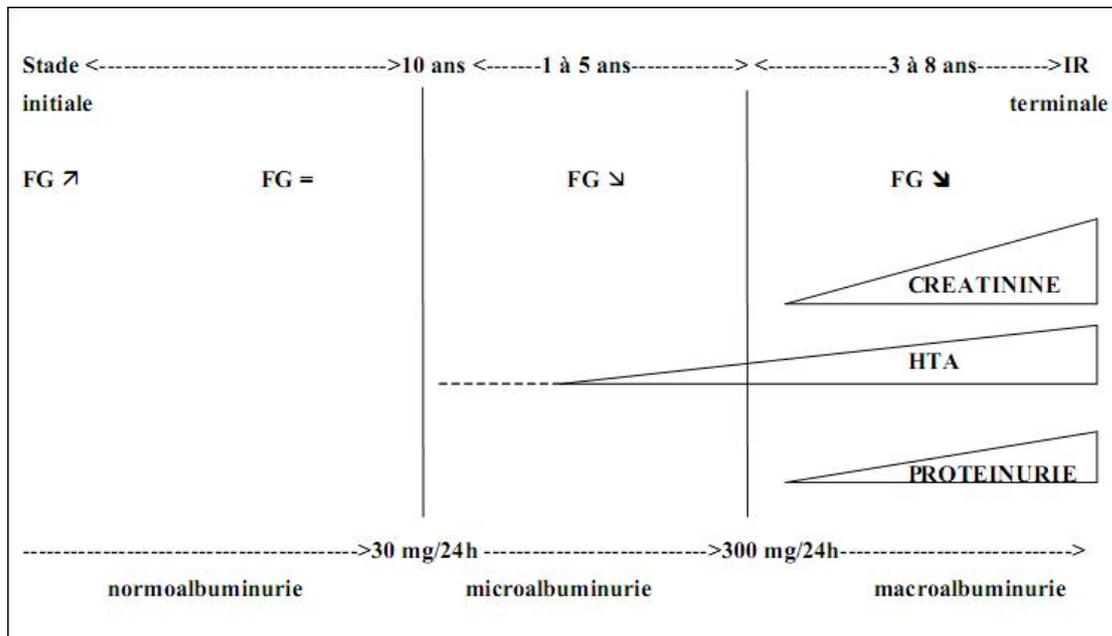


Figure 1 : évolution naturelle de la ND dans le diabète de type 1.

2. Physiopathologie :

La microangiopathie diabétique est secondaire à la toxicité d'une élévation prolongée du glucose dans la circulation.

Le glucose en excès est responsable de la genèse de produits de glycoxydation (cytokines IL6, facteurs de croissance VEGF...) ainsi que les produits de glycation avancée (AGE) [5,6], tous les deux sont responsables de :

- l'apoptose cellulaire,
- l'accumulation de matrice extracellulaire et l'expansion mésangiale,
- l'hypertrophie et la prolifération glomérulaire et tubulo-interstitielle,
- une réaction inflammatoire et fibrosante et donc d'une sclérose vasculaire accélérée,
- et l'activation du système rénine angiotensine, qui en plus de l'action des cytokines, est responsable de l'augmentation de la pression capillaire glomérulaire et de la perméabilité vasculaire entraînant une augmentation de la protéinurie.

A la base de cette physiopathologie où l'inflammation et le stress oxydatif sont fortement impliqués dans la genèse des lésions rénales, une révolution thérapeutique pour permettre la réduction de l'IRCT secondaire à la ND est en cours de validation. Il s'agit du Methyl Bardozone, un médicament appartenant à la classe des antioxydants modulateurs de l'inflammation, il est actuellement en cours d'essai (phase 3 : Etude BEACON) [7] comme traitement potentiel par voie orale de la MRC dans la ND chez les diabétiques de type 2. Dans les phases 1 et 2, il y a eu une amélioration significative du DFG par l'effet du traitement. L'étude BEACON est une étude multinationale en double aveugle, contre placebo, incluant 1600 diabétiques de type 2 avec MRC au stade 4, testant l'effet de la molécule sur la progression vers l'IRCT et le décès cardiovasculaire, les résultats sont prévus pour 2013.

3. Anatomie pathologique :

Les classifications anatomopathologiques existent dans plusieurs maladies rénales (hyalinose segmentaire et focale, néphrite lupique, néphropathie à IgA), elle manquait pour la ND. Une classification internationale de la ND dans le diabète de types 1 et 2 est établie récemment en 2010 par le comité de recherche de la société d'anatomie pathologie rénale [8].

Quatre classes hiérarchiques de lésions glomérulaires sont définies, avec évaluation séparée de la participation vasculaire et interstitielle :

- Classe I: épaissement isolé de la MBG. Changement minime et non spécifique en microscopie électronique non retrouvée dans les classes II à IV.
- Classe II : expansion mésangiale modérée (IIa ; <25% du mésangium observé) ou sévère (IIb ; >25% du mésangium observé) ; On ne retrouve pas de sclérose nodulaire (lésion de Kimmelstiel-Wilson) ni

de glomérulosclérose globale (>50% des glomérules).

- Classe III : sclérose nodulaire (lésion de Kimmelstiel-Wilson) concernant au moins un seul glomérule sans le changement décrit dans la classe IV.
- Classe IV : glomérulosclérose diabétique avancée ; glomérulosclérose globale (>50% des glomérules).

Le score de la sévérité des lésions vasculaires et interstitielles :

- le score 0 s'il n'y a pas de fibrose interstitielle ni d'atrophie tubulaire (FIAT), les scores de 1, 2 et 3 si l'aire de FIAT est respectivement <25%, 25-50% ou >50%.
- Le score 0 s'il n'y a pas d'infiltration par les lymphocytes ou les macrophages. Les scores 1 ou 2 si l'infiltrat est limité à l'aire de FIAT ou non limité respectivement.
- Les scores de 0, 1 ou 2 si, respectivement, il n'y a pas de hyalinose artériolaire, hyalinose d'une artériole ou de plus qu'une artériole.

4. Dépistage de la ND dans le diabète de type 2 :

Les recommandations internationales et nationales recommandent le dépistage systématique de la ND chez les diabétiques de type 2 vue son caractère silencieux. Les recommandations de la société marocaine de néphrologie publiées en mars 2010 [9] préconisent l'utilisation de la bandelette urinaire pour le dépistage de la protéinurie. Si elle est positive, un dosage pondéral de la protéinurie s'impose. La recherche de microalbuminurie n'est recommandée que si la bandelette urinaire est négative pour la protéinurie (Tableau I). Il faut réaliser systématiquement dès le diagnostic du diabète [3, 9, 10], ensuite une fois par an :

- Ø une mesure de la PA,
- Ø une bandelette urinaire à la recherche de protéinurie et d'hématurie microscopique complétée en fonction des résultats du dosage pondéral,
- Ø la mesure de créatininémie avec estimation du DFG par les formules de référence (mesure plus fréquente si élévation de la créatinine ou circonstance particulière comme l'introduction d'IEC ou d'ARAI)

En cas de dépistage positif, il faut répéter le dosage 2 à 3 fois ; sur les urines de 24 h ; dans les 3 à 6 mois qui suivent. Deux confirmations sont nécessaires pour définir une protéinurie ou une microalbuminurie permanente chez le diabétique, ceci en raison d'une excrétion très variable dans le temps de la microalbuminurie (majoration en cas de stress, d'exercice physique, de fièvre, de mauvais contrôle glycémique et pressionnel). Il faut éviter le dosage en cas d'infection urinaire, de présence de sang dans les urines (menstruations), d'effort violent, d'épisode fébrile ou d'une vulvo-vaginite

Devant une protéinurie positive, le diagnostic de la néphropathie diabétique est retenu devant l'absence de signes en faveur d'une néphropathie non diabétique chez le diabétique (signes extrarénaux d'une maladie générale,

syndrome tubulo-interstitiel, absence de rétinopathie et de neuropathie diabétique, hématurie microscopique ou macroscopique...)

Tableau I : Quantification d'une albuminurie

Urines	Urines 24 h		Prélèvement minuté		Échantillon matinal
Normoalbuminurie	< 30 mg/24 h	Ou	< 20 µg/min	Ou	< 2 mg/mmol créatinine
Microalbuminurie	30-300 mg/24 h	Ou	20-200 µg/min	Ou	2-30 mg/mmol créatinine
Macroalbuminurie (protéinurie)	> 300 mg/24 h	Ou	> 200 µg/min	Ou	> 30 mg/mmol créatinine

Pourquoi dépister une néphropathie diabétique ?

L'évolution de la néphropathie diabétique vers l'insuffisance rénale chronique terminale n'est pas inéluctable, les études d'intervention ont montré que le dépistage systématique, l'équilibre tensionnel glycémique strict ainsi que les mesures de néphroprotection permettent de ralentir le cours évolutif de la ND et de retarder l'échéance de l'épuration extrarénale.

Outre son importance pour l'évolution rénale, la présence d'une microalbuminurie représente également chez ces patients un excès de risque cardiovasculaire [11]. Dans le diabète de type 2, la microalbuminurie représente un facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire (survie de 25% à 10 ans en cas de microalbuminurie contre 60% en son absence).

5. Traitement de la ND :

Des règles de bonne pratique ont été établies par un rapport des experts de l'association de langue française pour l'étude du diabète et des affections métaboliques (ALFEDIAM) et de la société de néphrologie [12]. Ils comportent :

- Un équilibre rigoureux du diabète ou « traitement intensif » : c'est le concept utilisé actuellement dans toutes les nouvelles études [13,14,15,16,17]. L'Américan Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) recommandent un objectif d'hémoglobine glyquée <7% pour tous les patients et une cible plus proche de 6% pour ceux ayant un faible risque d'hypoglycémie, avec une glycémie capillaire préprandiale entre 0,9 et 1,3 g/l et une glycémie post prandiale < 1,8 g/l (recommandations 2008).
- Un équilibre rigoureux de la PA : les recommandations internationales (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative KDOQI) et française (ANAES) fixent comme objectif minimal l'obtention d'une PA inférieure à 130/80 mmHg [18,19]. Le traitement antihypertenseur de ces patients doit comporter inhibiteurs du SRA (IEC et ARA II) vue son bénéfice supplémentaire en terme de protection rénale [20,21,22,23].
- Réduire la protéinurie : l'objectif est de négativer la microalbuminurie ou la protéinurie (et si difficulté, on peut accepter une réduction de moins de 60% de la valeur basale). Cet effet est établi pour les inhibiteurs du système rénine angiotensine SRA (IEC, ARAlI, +/- antirénine) [21,22,23,24]. Les antagonistes de l'aldostérone ont également un effet antiprotéinurique seul ou en association avec les précédents. Pour les autres antihypertenseurs, seuls le vérapamil et le diltiazem ont un effet également antiprotéinurique. La

restriction en sel et/ou diurétiques augmentent l'effet antiprotéinurique des bloqueurs du SRA.

- Prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaires et des facteurs de progression de la fonction rénale : arrêt du tabac, traitement de la dyslipidémie, lutte contre l'obésité et la sédentarité, l'équilibre nutritionnel, correction de l'anémie, suivi ophtalmologique...

MATERIEL ET METHODES

1-Type d'étude

C'est une étude transversale, descriptive et analytique menée entre octobre 2008 et janvier 2010 dans les centres de santé de la région Fès-Boulemane et lors de campagnes de dépistage de la néphropathie diabétique réalisées par l'association ISAAD (Initiatives Santé et Aide Au Développement).

Un travail global a été déjà fait concernant la prévalence de la ND chez tous les diabétiques (de type 1 et de type 2) de la région Fès-Boulmane, thèse numéro 072/10 soutenue le 13/04/2010 par Dr Yassine El Fadl sous le titre de « Dépistage de la néphropathie diabétique avérée dans la région Fès- Boulmane : A propos de 1029 cas ».

Notre étude a concerné la sous population des diabétiques de type 2 de la même région.

2-Population d'étude

2-1. Critères d'inclusion

Dans cette étude, sont inclus les diabétiques 2 régulièrement suivis dans les centres de santé de la région Fès-Boulemane ayant accepté de participer à l'enquête de dépistage. Les deux types de diabétiques (type 1 et 2) ont été convoqués à cette enquête et seuls ceux de type 2 sont concernés par notre travail.

2-2. Critères d'exclusion

- Diabète de type 1
- Femmes en période de menstruation
- Insuffisance rénale chronique
- Néphropathie non diabétique connue

- Causes d'une protéinurie faussement positive : infection urinaire nouvelle ou en cours de traitement, fièvre $\geq 39^\circ$, Hématurie macroscopique, effort physique intense récent.

2-3. Nombre

Dans cette étude, le nombre de patients à inclure dans l'enquête de dépistage de la néphropathie diabétique a été calculé, par l'équipe d'épidémiologie du CHU Hassan II de Fès, à environ 1000 patients diabétiques connus, suivis régulièrement dans les centres de santé de la région de Fès-Boulemane (provinces de Sefrou, Boulemane et les préfectures de Fès Jdid, Dar Dbibagh, Fès-Medina et Zouagha, Moulay Yacoub). Ces 1000 patients se répartissent entre les milieux urbain et rural d'une part et dans les principales villes et villages de la région d'autre part. Le chiffre tient compte des caractéristiques démographiques de la région Fès-Boulmane avec une répartition proche de celle retrouvée lors du dernier recensement national de la population en 2004.

3. Recueil des données

Le dépistage a été réalisé par une équipe comportant des médecins généralistes et différents spécialistes (néphrologues, ophtalmologistes, endocrinologues ...) ainsi que des étudiants en médecine et des infirmiers.

Les campagnes de dépistage ont été organisées par l'association ISAAD (Initiatives Santé et Aide Au Développement) dans les différents centres de santé (CS) de la région Fès-Boulemane (CS Bir Anzaran de Sefrou, Boulemane, Outat El Hadj, Missouri, Imouzzar). De plus, des consultations de dépistage ont été effectuées dans les centres de santé de Fès (Adarissa, Narjis et Ain Chgag) par le médecin

responsable de chaque centre assisté par des étudiants de 5^{ème} année de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

Le circuit de dépistage était composé de stations entre lesquelles le patient se déplace muni de sa fiche de recueil de données.

Dans un premier temps, les données de l'interrogatoire sont collectées, puis les données de l'examen clinique (poids, taille, périmètre abdominal, PA) sont rassemblées. L'examen à la bandelette urinaire est ensuite réalisé sur des urines fraîches, et la glycémie capillaire mesurée au glycomètre. Enfin, l'examen ophtalmologique avec un fond d'œil est réalisé par des médecins spécialistes.

Au bout de ce circuit, tous les patients ont bénéficié d'un avis spécialisé néphrologique pour adapter la prise en charge médicale ultérieure en coordination avec les médecins traitants des différents centres de santé.

Une base de données regroupant l'ensemble des résultats recueillis est remise à l'équipe médicale locale pour faciliter le suivi ultérieur des patients.

Nous avons déterminé :

Les caractéristiques sociodémographiques (l'âge, le sexe et l'origine).

Les Antécédents (ATCD):

- L'ancienneté du diabète,
- Le traitement antidiabétique actuel,
- La présence d'une rétinopathie diabétique dans les antécédents. Par la suite, un examen ophtalmologique avec fond d'œil est réalisé par des ophtalmologistes du CHU Hassan II de Fès.
- La présence d'un pied diabétique dans les antécédents ou à l'examen du jour (douleur, froideur, hypoesthésie, pouls distaux faibles ou abolis, la qualité de la peau, les réflexes ostéo-tendineux, cyanose...)

- La présence d'une neuropathie diabétique orientée par la présence de signes évocateurs (paresthésie, hypoesthésie, déficit moteur, signes neurovégétatifs digestifs et urogénitaux). Cependant, l'examen neurologique n'a été réalisé qu'en cas de plainte du patient vue les conditions d'examen en caravane médicale.
- la notion d'hypertension artérielle (HTA) connue, son ancienneté et le traitement antihypertenseurs utilisés.
- La notion d'infections urinaires à répétition, documentée par un examen cytobactériologique des urines ou suspectée devant la présence de signes cliniques en faveur +/- fièvre.
- Le tabagisme en précisant le nombre de paquet année quand c'est possible.

Les Paramètres clinico-biologiques :

- Index de masse corporelle (IMC) : L'obésité est définie par un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- Périmètre ombilical (PO): L'obésité abdominale est définie par un PO supérieur à 102 cm chez l'homme et supérieur à 88 cm chez la femme.
- Pression artérielle (PA): mesurée après dix minutes de repos. Si la PA est supérieure à 140/90 mm d'Hg, une deuxième mesure est réalisée après 10 minutes. L'HTA est retenue à partir de valeurs supérieures ou égales à 130/85 mm d'Hg.
- Bandelette urinaire : Tous les patients ont bénéficié d'un examen d'échantillon d'urines fraîches (recueillies sur place) par des bandelettes urinaires multi-paramètres. Nous avons recueilli en résultats semi-quantitatifs (exprimés en nombre de croix) les paramètres suivants :
 - ✓ Protéinurie : une croix ou plus de protéinurie est considérée comme positive.

- ✓ Hématurie : Le seuil de détectabilité est de 5 à 20 érythrocytes intacts par μL .
 - ✓ Glycosurie.
 - ✓ Acétonurie.
- Glycémie capillaire : pour tous les malades. Nous n'avons pas pu réaliser une glycémie à jeun vu le délai d'attente en caravane médicale, nous avons donc réalisé pour certains des glycémies post prandiales.

4. Analyse statistique

Au plan statistique, les données ont été saisies sur Microsoft office Excel 2007. L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel libre Epi-info (version 3.5.1) en collaboration avec le laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la Faculté de Médecine de Fès.

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients a été effectuée. Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentage et de moyennes \pm Ecart type. Ainsi, des comparaisons de moyennes et de pourcentages ont été faites à l'aide des tests paramétriques classiques (test de student et test de Chi^2).

Ensuite une analyse univariée a été réalisée pour rechercher les facteurs de risque associés à la survenue de la ND. En analyse multivariée, un modèle de régression logistique a été réalisé en utilisant la procédure de pas à pas descendants. Toutes les variables ayant un $p < 0,25$ dans l'analyse univariée étaient considérées dans le modèle initial. L'âge et la rétinopathie diabétique ont été forcés dans le modèle sur la base d'une recherche bibliographique. Un seuil de signification « $p < 0,05$ » a été retenu.

RESULTATS

Dans notre étude, le dépistage a porté sur 1046 patients diabétiques (de type 1 et 2), connus et suivis régulièrement dans les centres de santé de la région Fès-Boulemane, comprenant 6 villes : Fès, Sefrou, Boulemane, Missour, Outat El Hadj et Imouzzar. Ont été retenus 903 dossiers de diabète de type 2 dans lesquels l'information sur la néphropathie diabétique répond aux critères de l'étude.

L'exclusion a été basée sur les raisons suivantes :

- Diabète de type 1 : 116 patients,
- Femmes en période de menstruation : 6 patients,
- Néphropathie non diabétique connue : 4 patients,
- infection urinaire en cours de traitement : 5 patients,
- Hématurie macroscopique : 2 patients.

1. Caractéristiques socio-démographiques :

L'âge moyen des patients diabétiques de type 2 dépistés est de $59 \pm 11,6$ ans [30, 95]. On note une prédominance féminine : 55,6 % de femmes (502), et 44,4% d'hommes (401), avec un sex-ratio de 0,8.

Pour l'origine des patients, les deux tiers sont d'origine urbaine (Tableau II).

Tableau II : Origine des malades consultants lors du dépistage

Ville (Centres de santé)	Diabétiques dépistés	n (%)	Origine	
			rurale ou urbaine	n%
Fès (Adarissa, Narjis, Ain chgag)	182	20,2 %	urbaine	65,1%
Boulemane (Boulemane)	186	20,5 %		
Sefrou (Bir Anzaran)	220	24,4 %		
Missour (Missour)	103	11,4 %	rurale	34,9%
Outat El Hadj (Outat El Hadj)	179	19,8 %		
Imouzzer (Imouzzer)	33	3,7 %		

2. Paramètres clinico-biologiques :

L'ancienneté du diabète est de $82,2 \pm 69,1$ mois [0, 360].

La plupart des malades soit 74% (638 patients) sont sous antidiabétiques oraux (ADO), 20,5% (177 patients) sont sous insuline, et 5,5% (47 patients) sont sous régime seul.

Pour les ATCD, 69 des patients se déclarent tabagiques soit 8%. La rétinopathie diabétique est retrouvée chez 21,4% des patients (120 cas/ 562). La notion d'HTA est retrouvée chez 29,4 % des patients (217 cas) avec une ancienneté de $64,6 \pm 60,1$ mois [1, 240]. Le pied diabétique est retrouvé chez 4,8 % des patients (33 cas), la neuropathie diabétique chez 22,8 % des patients (160 cas) et la notion d'infection urinaire à répétition chez 17,6 % soit 124 patients (Tableau III).

Tableau III : ATCD des nos diabétiques.

ATCD	Nombre de patients (%)
Tabagisme	69 cas (8 %)
Rétinopathie diabétique	442 cas (78,6 %)
HTA connue	217 cas (29,4 %)
Pied diabétique	33 cas (4,8 %)
Neuropathie diabétique	160 cas (22,8 %)
Infections urinaires à répétition	124 cas (17,6 %)

A l'examen physique, 61,5% des malades sont hypertendus. Ce pourcentage s'élève à 65,6% si on prend en considération l'HTA connue. La PAS est de 143 ± 26 mmHg [80, 300] et la PAD est de $79 \pm 15,8$ mmHg [30, 150].

Selon l'IMC, 16,8 % (97 patients) sont obèses et 2,1% des malades (11 patients) ont une obésité morbide. L'obésité abdominale concerne 54,1% des cas.

Concernant les données de la bandelette urinaire (Tableau IV), la protéinurie est positive chez 447 diabétiques de type 2 soit 49,5 % des cas. L'hématurie, la glucosurie et l'acétonurie sont positives respectivement chez 8,3 % (75 cas), 41,6 % (376 cas) et 4,2 % des patients (38 cas).

Tableau IV : Résultats de la bandelette urinaire chez les diabétiques.

Bandelette urinaire	Nombre de cas (%)
Protéinurie	447 (49,5 %)
Hématurie	75 (8,3 %)
Glucosurie	376 (41,6 %)
Acétonurie	38 (4,2 %)

La glycémie capillaire est en moyenne de $2,05 \pm 1$ g/l [0,5, 5,74]. 43,5% des patients (393 cas) ont une glycémie capillaire supérieure à 1,8 g/l.

3. Néphropathie diabétique avérée

Parmi les 903 patients diabétiques de type 2, 49,5 % ont une protéinurie à une croix ou plus sur leurs bandelettes urinaires. Ce chiffre est considéré comme une estimation prévalence de la macroalbuminurie et donc de la ND avérée dans la population des diabétiques de type 2 dans la région de Fès-Boulmane (Tableau V).

Tableau V : Résultats de la bandelette urinaire chez nos patients.

Nombre de croix sur la bandelette urinaire	Nombre des patients	Prévalence
0	354	40,4%
Trace	88	10%
1	278	31,7%
2	121	13,8%
3	27	3,1%
4	8	0,9%

Afin de déterminer les FDR de la ND avérée, nous avons comparé les données sociodémographiques et clinico-biologiques des diabétiques de type 2 avec et sans ND avérée. En analyse univariée, la survenue de ND avérée dans notre série est favorisée par l'âge avancé, la rétinopathie diabétique, la neuropathie diabétique, l'obésité et l'HTA systolique (Tableau VI). En analyse multivariée, la ND est associée à la l'âge en ajustant sur la neuropathie diabétique et la rétinopathie diabétique. Elle est également associée à la neuropathie diabétique en ajustant sur l'âge et la rétinopathie diabétique. (Tableau VII)

Tableau VI : Les facteurs de risques de la ND chez les diabétiques de type 2 en analyse univariée

Facteurs	Diabétiques type 2		
	Protéinurie positive	Protéinurie négative	P
Age	60±12[26 ;95]	57±10[26 ;88]	<u>0,0014</u>
Sexe H/F	206/228	183/261	0,07
Ancienneté du diabète	86±72[0360]	80±66[0336]	0,22
Tabac	7,9%(32)	8,2%(35)	0,4
Rétinopathie	27,9(62)	17,8%(59)	<u>0,005</u>
Pied diabétique	5,9%(19)	3,7%(13)	0,19
Neuropathie	33,8%(108)	12,8%(47)	<u><0,0001</u>
IU à répétition	18,2%(58)	17%(63)	0,3
HTA (ex+ATCD)	67%(290)	64%(286)	0,38
Obésité abdominale	49%(35)	55%(106)	0,37
Obésité IMC	12,8%(28)	23,1%(68)	<u>0,052</u>
PAS	146±27[80 ;290]	140±24[75 ;250]	<u>0,005</u>
PAD	79±16[40 ;150]	79±16[40 ;150]	0,5
Glycémie capillaire	19±07[0,6 ;5]	21±1[07 ;57]	0,23
Hématurie	8,7%(36)	7,9%(30)	0,71
Acétonurie	3,2%(14)	5,2%(23)	0,14
Glucosurie	42,4%(183)	40,5%(180)	0,61
IMC	25±45[15 ;42]	27±5[13 ;58]	<u><0,0001</u>
Périmètre ombilical	96±96[77 ;120]	97±14[15 ;156]	0,5
HTA connue	33,2%(114)	26,6%(101)	0,05

Tableau VII: Les facteurs de risques de la ND chez les diabétiques de type 2 en analyse multivariée

Facteurs	Modèle initial			Modèle final		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95 %	p
Age	1,0188	0,99-1,04	0,1308	<u>1,0188</u>	<u>1,00-1,03</u>	<u>0,03</u>
Neuropathie diabétique	<u>2,4370</u>	<u>1,32-4,49</u>	<u>0,0044</u>	<u>2,5376</u>	<u>1,49-4,30</u>	<u>0,0006</u>
Rétinopathie	0,9238	0,50-1,70	0,8001	1,5255	0,96-2,40	0,06
Ancienneté du diabète	1,0017	0,99-1,00	0,2994			
HTA connue	1,1717	0,68-2,01	0,5631			
Obésité selon IMC	0,7627	0,39-1,47	0,4215			
PAS	1,0045	0,99-1,01	0,2822			
Pied diabétique	1,3567	0,48-3,77	0,5586			
Sexe	1,4039	0,84-2,33	0,1915			

DISCUSSION

On estime à 246 millions le nombre de personnes diabétiques dans le monde avec une augmentation majeure à moyen terme à 380 millions en 2025 (+ 43% en Amérique du Nord et + 21% en Europe) et à 438 millions en 2030 [25].

Selon une projection régionale et mondiale, le nombre des diabétiques en Afrique passera de 12,1 millions en 2010 à 23,9 millions en 2030. Dans la région Afrique du nord – Moyen orient, ils seront 26,6 millions en 2010 et 51,7 en 2030.

Au Maroc, le diabète touche près de 2 millions de personnes. Une étude menée par le ministère de la santé en 2000 chez l'adulte montre que la prévalence du diabète était 6,6% similaire pour les deux sexes [26]. Cette prévalence était plus élevée dans les zones urbaines, et augmentait avec l'âge.

Sur ces prévisions, plus de 80% sont des diabétiques de type 2. Cette « épidémie » de diabète de type 2 est liée aux modifications du mode de vie et à l'allongement de l'espérance de vie. La prévalence du diabète de type 2 augmente parallèlement au vieillissement, à la sédentarisation, à l'urbanisation et au développement de l'obésité.

Le diabète se complique de microangiopathies et de macroangiopathies. La ND est la plus grave des complications microangiopathiques du diabète, car elle expose au double risque d'insuffisance rénale terminale et de mortalité cardiovasculaires. Le diabète de type 2 est le principal pourvoyeur de ND. Dans de nombreux pays, le diabète est la principale cause d'IRCT, représentant plus de 40% des patients incidents (Malaisie, Etats-Unis, Japon, Corée, Nouvelle-Zélande, Israel) [27, 28]. La survie en dialyse de ces patients est deux fois plus faible que celle des patients ayant une autre maladie rénale. L'évolution de la ND au cours du diabète de type 2 en fait donc un des principaux problèmes de santé publique, avec des conséquences humaines et économiques importantes.

Dans la région de Fès-Boulemane, la ND et l'HTA représentent les causes les plus fréquentes de l'IRCT. Sur une cohorte de 374 hémodialysés chroniques colligée en 2009, ces deux étiologies représentent 36% des causes de mise en dialyse [29].

Au Maroc, nous ne sommes pas encore en mesure de faire des prévisions précises sur la prévalence de la ND dans le diabète de type 2.

Notre étude, menée sur un échantillon représentatif de la population de la région Fès-Boulemane, a permis d'estimer la prévalence de la ND avérée. Cette prévalence de 49,5 % est effroyablement plus élevée par rapport aux données de la littérature.

Nous nous sommes basée dans le dépistage sur les résultats de la bandelette urinaire. Les avantages de ce moyen sont sa faisabilité dans les conditions d'une caravane médicale et son faible coût. Cependant, sa sensibilité pour le diagnostic de la ND est diminuée du fait des faux négatifs (le groupe de diabétiques à bandelette urinaire négative contiendrait des sujets microalbuminuriques qu'on méconnaît) et des faux positifs (certaines causes de la fausse augmentation de la protéinurie comme l'infection urinaire ne sont pas éliminés et le caractère permanent de la protéinurie n'est pas confirmé par un dosage pondéral répété).

De ce fait, la prévalence de la ND avérée est peut être surestimée dans notre travail et le stade de microalbuminurie est complètement méconnu.

Compléter l'enquête par un dosage pondéral de la protéinurie et/ou de la microalbuminurie aurait permis une meilleure estimation de la prévalence de la ND dans la population de l'étude.

Les grandes études interventionnelles menées chez les diabétiques actuellement, s'intéressent surtout aux stades précoces de la ND et aux moyens pour prévenir l'apparition ou l'aggravation de la microalbuminurie chez les

diabétiques de type 2 [31,32,33]. Tout de même, dans le contexte de notre pays où les moyens financiers et la couverture sociale manquent, dépister la ND au stade macroalbuminurique permettrait d'éviter le diagnostic de la ND pour une première fois au stade d'IRCT.

Chez le diabétique, l'atteinte rénale une fois retenue, le second problème qui se pose est l'imputabilité du diabète dans sa survenue. Ce sont des patients souvent hypertendus et qui peuvent avoir des néphropathies autres que diabétiques. Nous avons, d'ailleurs, orienter tous les patients ayant une protéinurie positive à la BU vers une consultation spécialisée avec le bilan nécessaire.

Dans notre série, la ND s'est avérée positive chez 49,5% des diabétiques de type 2. Dans la plupart des séries de la littérature le pourcentage de patients macroalbuminuriques est de loin plus faible que le nôtre, 5% et 3,7% respectivement dans les deux grandes études en effectif et en durée de suivi concernent les diabétiques de type 2 ; l'étude ADVANCE (Action in Diabetes And Vascular Disease) [31] et l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [32]. Dans d'autres séries, les résultats sont semblables, en Allemagne [33], la protéinurie a été retrouvée chez 52 patients (9,0%) dans une série de 581 diabétiques. En Iran [34], ce chiffre est moins important, Sur 400 diabétiques, 23 avaient macroalbuminurie (5,8%). Par ailleurs, le pourcentage de patients microalbuminuriques dépasse celui des macroalbuminuriques dans les différentes séries (Tableau VIII). Ces résultats sont inquiétants pour notre population, si la macroalbuminurie est si fréquente, est ce que toute notre population d'étude serait porteuse de ND ? Ou bien, nous avons dans cette étude un pourcentage considérable de faux positifs et de protéinurie transitoire? D'autres études sont nécessaires pour une meilleure estimation de la ND. Cependant une différence remarquable avec les études ADVANCE et UKPDS est

qu'elles ont concerné un diabète nouvellement diagnostiqué, alors que dans notre étude, le diabète est ancien avec une durée de suivi moyenne de $6,85 \pm 5,76$ ans.

Dans le travail du CHU de Rabat, la ND avérée concerne 78,6% des diabétiques consultants, cette incidence aussi élevée est expliquée par le fait que ce travail a concerné des patients adressés en consultation spécialisée de Néphrologie et donc obligatoirement porteur de ND [35].

Tableau VIII : Prévalence de la protéinurie chez les diabétiques de type 2.

Etudes	Nombre de cas	Microalbuminurie (%)	macroalbuminurie(%)
Notre série	903	-	49,5 %
Rabat [35]	728	11,5%	79,8% *
Iran [34]	400	33%	5,8 %
Allemagne [33]	581	27,2%	9,0 %
UKPDS [32]	4209	14,9%	5%
ADVANCE [31]	11140	26,8%	3,7%

* macroalbuminurie et/ou insuffisance rénale

L'âge de nos patients est de $58,8 \pm 12,1$ ans. Ils sont en moyenne plus jeunes que ceux de la série Allemande où il est de $61 \pm 9,5$ ans et pourtant la prévalence de la macroalbuminurie dans notre série est 4 fois supérieure (49,5% versus 12%). Les données de la série Iranienne s'approchent des nôtres, l'âge moyen est de $54,4 \pm 10,9$ ans avec une prévalence de 40%.

Pour le sexe, la ND avérée dans notre série est plus fréquente chez la femme que chez l'homme (55,6% versus 44,4%). La même chose est retrouvée dans la série de Rabat et de l'Iran, Par contre, une prédominance masculine est notée dans la série Allemande avec un sexe ratio de 1,5. (Tableau IX).

Tableau IX : Prévalence de la ND avérée en fonction du sexe.

Séries	Sexe H/F	Sex-ratio	ND (%) selon le sexe H/F
Notre série	44,4% /55,6%	0,8	53/46,4
Rabat [35]	44,5% /55,5%	0,8	73/65
Iran [34]	29% /71%	0,4	-
Allemagne [33]	60,6% /39,4%	1,5	12,2/3,9

Selon l'histoire naturelle de la ND, l'ancienneté du diabète conditionne l'apparition des complications microangiopathiques et macroangiopathiques [36,37,38]. Dans notre travail, le diabète est moins ancien que la série de l'Iran et de l'Allemagne et pourtant la ND est plus fréquente (Tableau X). Est-ce que c'est le diabète de type 2 qui reste longtemps méconnu dans notre population d'étude (absence de dépistage dans les populations à risque) ou que c'est la mauvaise prise en charge thérapeutique et apparition précoce des complications dégénératives.

Tableau X : Prévalence de la ND en fonction de l'ancienneté du diabète

Séries	Ancienneté du diabète (ans)	ND (%)
Notre série	6,85±5,76	49,5%
Rabat [35]	13,8±9	79,8%
Iran [34]	8,9±7,4	5,8%
Allemagne [33]	9,5±8,3	9,0 %

Le lien entre le tabagisme et néphropathie a été de plus en plus étudié au cours des 15 dernières années. Les données suggèrent un lien entre le tabagisme et le risque de développer un diabète de type 2 et il est probable que le tabagisme augmente le risque de complications microvasculaires, notamment de néphropathie, chez les personnes atteintes de diabète [39]. Le taux de sécrétion d'albumine est plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs [40].

Les tabagiques déclarés sont moins nombreux que dans la série allemande (8% versus 13,9%) malgré la grande disparité de prévalence de la ND avérée entre les 2 séries. Ceci pourrait être expliqué par une sous-notification du tabagisme ainsi que par le cannabisme non déclaré qui remplace parfois la prise de tabac.

En ce qui concerne les complications du diabète, la rétinopathie diabétique dans notre série concerne 21,4% des patients, elle est significativement plus fréquente chez les sujets ayant une ND avérée (25% versus 17%), mais elle reste théoriquement basse. Dans la littérature, la rétinopathie diabétique est présente chez 70% des patients avec néphropathie diabétique dans le diabète de type 2 [41,42], cette concordance dépasse 90% chez les diabétiques de type 1. Dans notre travail, ce pourcentage est beaucoup moins malgré la corrélation avec la ND avérée

et ceci du fait qu'on n'a pas réalisé pour tous les consultants un FO vu les conditions des caravanes de dépistage.

Pour la neuropathie diabétique, sa fréquence est diversement appréciée selon les critères pris en compte pour la définir, elle varie de 0 à 93 % selon les études [43,44,45] et cette fréquence augmente avec l'âge et l'ancienneté du diabète. Les raisons de cette disparité sont multiples: les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques à la neuropathie diabétique, la prévalence dépend des critères diagnostiques utilisés et de l'utilisation ou non des tests électro-physiologiques dont la sensibilité est variable, les vitesses de conduction nerveuse diminuent physiologiquement avec l'âge. La prévalence de la neuropathie diabétique dans notre série est de 22,8% reste largement sous-estimée du fait des conditions de l'examen clinique neurologique en caravane médicale et de l'absence d'utilisation d'examens paracliniques pour l'explorer.

Pour l'HTA, elle était connue chez 29,4% des cas. Le chiffre augmente à 65,1% si on considère les résultats de l'examen clinique, ce grand écart est en rapport avec une HTA sous diagnostiquée chez presque 36% des consultants. Sur le plan national, l'étude réalisée par le ministère de la santé marocain en 2000 a permis d'estimer la prévalence de l'HTA dans la population adulte marocaine à 33,6% [46]. L'association à l'HTA est retrouvée chez 53,8 % des sujets diabétiques nouvellement diagnostiqués (1802 cas) selon une étude menée par Abir et al au Maroc [47].

Les études cliniques randomisées démontrent bien que le contrôle glycémique, de la PA et de la dyslipidémie prévient aussi bien les complications microvasculaires que celles macrovasculaires dans le diabète [48-51], et pourtant seuls 356 des patients soit 39,4% avaient une PA optimale inférieure à 130/85 mmHg lors du dépistage.

L'obésité humaine a été reconnue comme une maladie en 1997 par l'OMS. Pandémie multifactorielle dont la prévention est un problème de santé publique dans les pays développés. En se basant sur l'IMC, une étude menée par le ministère de santé au Maroc en 2009 indique que 13,2 % de la population présentent une obésité [53-56]. Dans notre série l'obésité et le surpoids sont retrouvés respectivement chez 19 % et 40,4% des diabétiques de type 2. Elle serait en moyenne moins importante en comparaison avec la série allemande ($26,5 \pm 5,26$ versus $30,8 \pm 5,3$).

Dans plusieurs travaux, un IMC élevé est associé à une augmentation du risque de maladie rénale chronique chez les diabétiques. En plus, une perte de poids chez les diabétiques permet de réduire la protéinurie et d'améliorer la fonction rénale [57,58]. Cependant, la contribution de l'obésité au risque de néphropathie (indépendamment du diabète et du contrôle glycémique) n'a pas été bien démontrée dans ces études. Paradoxalement, dans notre série, l'IMC est plus élevé chez les diabétiques ayant une protéinurie négative dans notre série sans que cette différence ne soit significative. Même remarque pour l'obésité abdominale, elle est présente chez 49% de ceux ayant une protéinurie positive contre 55% de ceux avec une protéinurie négative.

Une autre complication fréquente du diabète est le pied diabétique. Le pied est la principale cible des complications neurologiques, infectieuses et surtout macrovasculaires du diabète [59], Dans la population générale, 50 % des amputations des membres inférieurs sont effectuées chez des patients diabétiques [60]. Dans notre série, on note une faible fréquence de cette complication (5,7%). Cela s'explique probablement par le peu de temps consacré à l'examen clinique dans les conditions des caravanes médicales. Dans le travail du CHU de Rabat [35], le pied diabétique est retrouvé chez 15,3%. Pour le lien entre la présence d'un pied

diabétique et la ND, Peu d'études y sont intéressés. Une étude menée en Espagne en 2005 n'a pas trouvé de relation chez les diabétiques de type 2 entre l'excrétion urinaire de l'albumine et la maladie vasculaire périphérique.

De nombreuses études ont montré que l'hyperglycémie est le principal facteur de risque de développement des complications du diabète. En plus, l'amélioration du contrôle glycémique améliore l'évolution des complications microvasculaires. Ceci est illustré par de nombreux travaux dont l'UKPDS, où 4000 diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués sont inclus en deux groupes, le premier avec un contrôle glycémique intensif (HbA1C à 7%) et le deuxième avec un traitement conventionnel (HbA1C à 7,9%), le résultat est une réduction significative des complications microvasculaires indépendamment du type de traitement.

Dans notre travail, nous n'avons pas pu réaliser un dosage de l'hémoglobine glycosylée (pour des raisons d'organisation de la caravane médicale, afin d'inclure le maximum de patients), tout de même, 40,3% des consultants ont une glucosurie positive à la BU, 4% ont une acétonurie et 43,2% ont une glycémie capillaire supérieure à 1,8 g/l. Ces chiffres peuvent témoigner d'un mauvais contrôle glycémique dans notre population d'étude. On remarque également dans notre travail que les patients ayant une néphropathie diabétique avérée, seuls 19% d'entre eux sont sous insuline ou insuline plus antidiabétique oral alors que le reste est sous antidiabétique oral seul ou régime seul (respectivement 72,2% et 5,5%), ces pourcentages sont semblables par rapport à ceux n'ayant pas une ND avérée (Tableau XI) . Habituellement, la survenue de complications et de comorbidités requière une intensification du traitement du diabète et notamment le recours à l'insuline. Une révision de l'équilibre glycémique des patients est sans doute nécessaire. D'ailleurs, dans l'étude menée en Allemagne, dans le groupe macroalbuminurique, 67,3% sont sous insuline seul ou associé aux ADO, 30,8% sont

sous ADO seuls et 1,9% sont sous régime seul, alors que la prévalence de la macroalbuminurie dans cette population n'est que de 9%.

Tableau XI : Traitement antidiabétique suivi dans la population de l'étude

Traitement du diabète	ND avérée -	ND avérée +
Insuline seul ou ADO+insuline	318 (76,1%)	304 (72,2%)
Insuline seul	80 (19%)	94 (22%)
Régime seul	20 (4,8%)	23 (5,5%)

Plusieurs études, en comparant les diabétiques de type 2 avec et sans ND cliniquement évidente, ont identifié un nombre de facteurs associés à la ND [61-68] :

- La susceptibilité génétique : un déterminant important aussi bien de l'incidence que de la sévérité de la ND. On rapporte le cas de familles indiennes où le diabète de type 2 était présent dans deux générations différentes, le risque de développer une protéinurie était de 14% si les deux parents ne sont pas diabétiques, de 23% si l'un des deux est diabétique et de 46% si les 2 parents sont diabétiques. Plusieurs études ont examiné le rôle du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la survenue de ND dans le diabète de type 2 sans conclusions définitives.
- L'âge: L'âge est souvent associé au risque d'albuminurie avec l'augmentation de la durée du diabète.

- La race: l'incidence et la sévérité de la ND dans le diabète de type 2 sont augmentées chez les noirs ; 3 à 6 fois en comparaison aux caucasiens (facteurs socio-économiques, le régime alimentaire et l'obésité).
- La durée du diabète.
- L'obésité
- Le tabagisme
- L'HTA : les études prospectives ont bien montré l'association entre la survenue et la progression de la ND d'une part et l'augmentation de la PA d'autre part.
- Le contrôle glycémique : de nombreuses études ont montré que l'hyperglycémie est le principal facteur de risque de développement des maladies microvasculaires et macrovasculaires dans le diabète.
- La contraception orale : une étude suggère le lien entre l'utilisation de la contraception orale et le risque de ND.

La relation entre la rétinopathie diabétique et la ND a fait l'objet de plusieurs études [65-68]. Elle est moins prévisible dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1. Dans une étude concernant 35 diabétiques de type 2 avec une protéinurie positive, 27 patients soit 77% ont une ND sur la biopsie rénale. La RD est présente chez 15 des 27 (56%), et chez aucun des 8 autres sans ND. Ainsi, les valeurs prédictives positive et négative sont respectivement de 100% et 40%. D'autres études ont montré que près de 30% de patients diabétiques de type 2 protéinuriques sans RD, n'ont pas de ND à la PBR. De ce fait, les diabétiques de type 2 ayant une protéinurie et une RD, il s'agirait plus probablement d'une ND. En l'absence de RD, la fréquence d'une néphropathie non diabétique est plus élevée.

L'association entre la ND et la neuropathie diabétique est moins étudiée vue la divergence des critères de définition utilisés de cette dernière dans les études.

Dans notre travail, en analyse univariée, la ND avérée est favorisée par l'âge avancé, la rétinopathie diabétique, la neuropathie diabétique, l'obésité et l'HTA systolique. En analyse multivariée, elle est associée à la l'âge en ajustant sur la neuropathie diabétique et la rétinopathie diabétique. Elle est également associée à la neuropathie diabétique en ajustant sur l'âge et la rétinopathie diabétique (Tableau XII).

C'est des résultats qui concordent avec la littérature, certains facteurs ne sont pas retrouvés dans notre travail vue probablement la méthodologie et notamment l'absence de bilan biologique réalisé : protéinurie, microalbuminurie, HbA1C, bilan lipidique...

Tableau XII : Facteurs de risque de survenue de la ND selon le type de diabète

Etudes	FDR	
	En analyse univariée	En analyse multivariée
Notre série	Age, RD, neuropathie diabétique, obésité selon IMC, PAS	Age, la RD, neuropathie diabétique
Rabat [35]	Age, sexe masculin, HTA, ancienneté du diabète, RD, absence de couverture sanitaire.	âge, PAS, RD
Iran [34]	Durée de diabète, HDL-C, sexe masculin, tabagisme	Sexe masculin, durée de diabète, HDL-C
Allemagne [33]	Age, sexe masculin, durée de diabète, périmètre abdominal, PAS, HbA1c, taux de créatinine, DFG, taux de cholestérol, LDL-C, uricémie	PAS, HbA1c, durée de diabète, taux de créatinine, périmètre ombilical, tabagisme

CONCLUSION

La néphropathie diabétique (ND) est une maladie en pleine croissance, aux lourdes conséquences aussi bien humaines que socioéconomiques. Juguler cette «épidémie» représente un défi de santé publique aux multiples facettes vu la référence tardive au néphrologue compliquant sa prise en charge.

On s'accorde à considérer que la néphropathie diabétique peut être prévenue. La vraie prévention, dite primaire, ne pourra s'envisager que lorsqu'on saura identifier les sujets « à risque » ; en d'autres termes, ceux qui sont susceptibles d'avoir un jour une néphropathie.

La présente étude a pu montrer que la prévalence de la ND avérée dans un échantillon marocain des personnes diabétiques de type 2 est largement plus élevée que celle indiquée dans d'autres études. Ainsi une véritable prévention secondaire de la néphropathie diabétique chez tous les patients s'impose avec l'adoption par l'état d'un programme de dépistage et de prise en charge précoce et systématique.

REFERENCES

- [1] Held PJ, Port FK, Blagg CR, Agodoa LY. The United States renal data system's 1990 annual data report: an introduction. *Am J Kidney Dis* 1990;16(Suppl. 2):1—106.
- [2] Simon D, Eschwege E. données épidémiologiques sur le diabète de type 2. *Bull Epidémiol Hebd* 2002 ; (n° 20/21) :86.
- [3] Guide pour dépistages et la prise en charge de la maladie rénale chronique, recommandation N°1 de la société marocaine de néphrologie. Mars 2006.
- [4] Mogensen CE. How to protect the kidney in dialbetic patients with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997;46: 104-11.
- [5] Boulanger E, Wautier JL, Dequiedt P, Schmidt AM. Glycation, glycoxydation and diabetes mellitus. *Nephrol ther* 2006; 2(suppl 1):S8-S16.
- [6] Boulanger E, Dequiedt P, Wautier JL. Advanced glycosylation end products (AGE): new toxins? *Néphrologie* 2002;23:351-9.
- [7] Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock DG. Bardoxolone Methyl and Kidney Function in CKD with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2011
- [8] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:556.

- [9] 5ème Journée Mondiale du Rein, 11 Mars 2010, Rein et Diabète , document de la société marocaine de néphrologie. www.nephro-maroc.ma
- [10] ANAES. Therapeutic methods for slowing the progression of adults chronic kidney insufficiency. ANAES. Nephrol Ther 2005;1(suppl3): S259-S314
- [11] Abbott KC, Sanders LR, Bakris GL. Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Implications for renal survival. Arch intern Med 1994 ; 154 :146-53.
- [12] La prise en charge des patients diabétiques urémiques. Règles de bonne pratique cliniques. Diabetes Metab 1999 ; 25 : 1-72.
- [13] The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of Intensive Therapy on the Microvascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. JAMA 2002; 287: 2563-9.
- [14] Joss N, Ferguson C, Brown C, Deighan CJ, Paterson KR, Boulton-Jones JM. Intensified treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. QJM. 2004 Apr;97(4):219-27.
- [15] Peter Gæde, M.D., Pernille Vedel, M.D., Ph.D., Nicolai Larsen, M.D., Ph.D., Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2003; 348:383-393

[16] Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

[17] Dr Craig J Currie PhD, John R Peters FRCP, Aodán Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. The Lancet 2010, 375 (9713):481 – 489.

[18] Aram V. Chobanian, George L. Bakris, Henry R. Black, William C.ushman, Lee A. Green The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 298: 2560- 72.

[19]. Aparicio M. Place of dietary protein restriction in the treatment of diabetic nephropathy. Nephrol Ther. 2006 Jan;2 Suppl 1:S32-8.

[20] Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. Nat Clin Pract Nephrol. 2007 Aug;3(8):428-38.

[21] Edmund J. Lewis, Lawrence G. Hunsicker, Raymond P. Bain, and Richard D The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. N Engl J Med 1993; 329:1456-1462.

[22] Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet. 2000 Jan 22;355(9200):253-9.

[23] Bakris GL, Weir ML. Effects of Blood Pressure Level on Progression of Diabetic Nephropathy . RENAAL Study. Arch Intern Med 2003; July 14,163(13)

[24] Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. The ONTARGET Investigators. N Engl J Med 2008; 358:1547-1559 April 10, 2008

[25] Henriksen. O, Senior Economist Global Public Affairs, Novo Nordisk, Danemark, la quatrième édition de l'Atlas du Diabète publié par la Fédération internationale du diabète (FID) 22 octobre 2009.

[26] Tazi MA, Lahmouz F, Abir-Khalil S, Chaouki N, Arrach ML, Charquaoui S, et al. Enquête nationale sur les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires. Journal of hyperpression 2003;53—54:1—22.

[27] Recensement général de la population et de l'habitat, Haut commissariat au plan, Maroc 2004. www.hcp.ma.

[28] Grimaldi. A, Heurtier. A, Bosquet. F, Cornet. P, Masseboeuf. N, Popeller. M, Sashon. C. Le diabète un problème de santé publique, guide pratique du diabète, 2ème édition actualisée 2006, chapitre1, page N°1.

[29] EL YOUNI R. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée dans la région Fès Boulemane. Thèse N° 130/2009. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

[30] William C. Cushman, M.D., Gregory W. Evans, M.A. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2010 Mar 14.

[31] Anushka Patel, M.D., Ph.D., Stephen MacMahon, D.Sc., Ph.D., John Chalmers. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 358;24. June 12, 2008.

[32] Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D. UKPDS. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes N Engl J Med 359;15. October 9, 2008.

[33] Meisinger. C, Heier. M, Landgraf. R, Hapich. H. Albuminuria, cardiovascular risk factors and disease management in subjects with type 2 diabetes: a cross sectional study H-Erich Wichmann^{1, 5} and Wolfgang Piehlmeier³, 2008, 8:226.

[34] Nakhjavani. M, Esteghamati. A, Esfahanian. F, Aghamohammadzadeh N, Hamidi S, Alipasha and Abbasi M. Albuminuria and its correlates in an Iranian type 2 diabetic population Lipids in Health and Disease 2008, 7:28

[35] T. Bouattar, S. Ahid, S. Benasila, R. Abouqal, R. Bahahya, L. Benamer. Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution. *Nephrol Ther* 2009(5) :181_187.

[36] Selby JV, Fitz Simmons SC, Newman JM, Katz PP, Sepe S, Showstac kJ. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. Implications for prevention and control. *JAMA* 1990;263:1954—60.

[37] Ayodele OE, Alebiosu CO, Salako BL. Diabetic nephropathy: a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *J Natl Med Assoc* 2004; 96:1445—54.

[38] Lin CH, Yang WC, Tsai ST, Tung TH, Chou P. A community-based study of chronic kidney disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75:306—12.

[39] *Diabetes voice*, Juin 2005 Volume 50 Numéro spécial p19.

[40] Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Cederholm J; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. Smoking is associated with increased HbA1c values and microalbuminuria in patients with diabetes. Data from the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes Metab* 2004; 30: 261-8.

[41] Huang F, Yang Q, Chen L, et al. Renal pathological change in patients with type 2 diabetes is not always diabetic nephropathy: a report of 52 cases. *Clin Nephrol* 2007; 67:293.

[42] Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289:3273.

[43] J.F. GAUTIER, B. CAHAGNE, G. EDAN, N. BALARAC, S. HALIMI, H. ALLANNIC. NEUROPATHIE DIABÉTIQUE PÉRIPHÉRIQUE. Conseils d'administration et scientifique de l'ALFEDIAM 1997

[44] Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Liuzzi FJ Stansberry KB, Cohen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care*, 1992, 12, 1926-1975.

[45] Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Metab*, 1977, 3, 97-107, 173-182, 245-256.

[46] Tazi MA, Lahmouz F, Abir-Khalil S, Chaouki N, Arrach ML, Charquaoui S, et al. Enquête nationale sur les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires. *Journal of hypertension* 2003;53—54:1—22.

[47] Khalil A S, Summary slides, Symposium international, Skhirat, 7 Novembre 2009.

[48] UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ* 1998, 317:703-713.

[49] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998, 351:1755-1762.

[50] Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997, 20:614-620.

[51] Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003, 348(5):383-393.

[52] Ministère de la Santé, Direction de l'Épidémiologie et, de Lutte contre les Maladies. Organisation de la prise en charge, des maladies chroniques au niveau des ESSB. Rabat le 28 Avril 2009.

[53] Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004; 44:792.

[54] Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:871.

[55] Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1695.

[56] de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:235.

[57] Morales E, Valero MA, León M, et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:319.

[58] Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:1115.

[59] Pellegrino C. le pied diabétique , Service Imagerie Médicale – CHU – Nice; *Revue de l'ACOMEN*, 1999, vol.5, n°4 ;p 388.

[60] Heutier A, Bosquet F, Cornet P, Masseboeut N, Popelier M, Sachon C. *Guide Pratique du Diabète*, 2ème édition 2003. Le pied diabétique ; p247.

[61] B Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. *Kidney Int* 2004; 66:2095.

[62] Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352:213.

[63] Krolewski AS. Genetics of diabetic nephropathy: evidence for major and minor gene effects. *Kidney Int* 1999; 55:1582.

[64] Trevisan R, Viberti G. Genetic factors in the development of diabetic nephropathy. *J Lab Clin Med* 1995; 126:342.

[65] Parving HH, Gall MA, Skøtt P, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41:758.

[66] Christensen PK, Larsen S, Horn T, et al. Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Kidney Int* 2000; 58:1719.

[67] Huang F, Yang Q, Chen L, et al. Renal pathological change in patients with type 2 diabetes is not always diabetic nephropathy: a report of 52 cases. *Clin Nephrol* 2007; 67:293.

[68] Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289:3273.