



**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE
DIABETIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2 :
ETUDE CAS-TEMOINS**

Mémoire présenté par

Docteur HENDI RAJAE

Née le 21 Février 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : BIOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de :

Professeur EL BOUKHRISSI FATIMA

Session Mai 2019

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES.....	5
LISTE DES TABLEAUX	5
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES	9
I. Méthodologie de l'étude	10
II. Population de l'étude	10
1. Critères d'inclusion	10
2. Critères de non inclusion	10
III. Recueil des données	11
IV. Classifications et définitions	11
V. Procédures biologiques	12
VI. Dosage des paramètres biochimiques	12
VII. Analyse statistique	13
RESULTATS.....	14
I. Caractéristiques générales.....	15
1. Données épidémiologiques	15
2. Données clinico-biologiques	16
II. Néphropathie diabétique	19
1. Caractéristiques de l'atteinte rénale.....	19
2. Facteurs de risque de survenue de la néphropathie diabétique	21
DISCUSSION.....	26
I. RAPPELS ET ACTUALITES	27
1. Définition	27

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

2. Epidémiologie.....	27
3. Histoire naturelle et physiopathologie.....	28
II. COMPARAISON DES RESULTATS AVEC LA LITTERATURE.....	48
1. Description de la prévalence de la néphropathie diabétique	48
2. Etude analytique des facteurs de risque de la néphropathie diabétique	49
2.1. Facteurs de risques socio-démographiques	49
2.2. Facteurs de risques liés au diabète.....	50
2.3. Autres facteurs de risque	52
CONCLUSION.....	59
RESUME	61
REFERENCES	65

LISTE DES ABREVIATIONS :

AGA	: Appropriate for gestational age
AIT	: Accident ischémique transitoire
ARA II	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
AVC	: Accident vasculaire cérébral
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DT2	: Diabète de type 2
EUA	: Excrétion urinaire d'albumine
ECA	: Enzyme de conversion de l'angiotensine
FDR	: Facteurs de risque
HTA	: Hypertension artérielle
IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IDM	: Infarctus du myocarde
MAA	: Macroalbuminurie
MIA	: Microalbuminurie
MRD	: Maladie rénale diabétique
MDRD	: Modification of diet in renal disease
ND	: Néphropathie diabétique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PKC	: Protein kinase C
RAGE	: Receptor for AGE

LISTE DES FIGURES :

- Figure 1 : Distribution des patients selon la tranche d'âge.
- Figure 1: Répartition des patients diabétiques selon le sexe.
- Figure 3 : Répartition des patients en fonction des ATCD.
- Figure 4 : Répartition des patients en fonction du bilan lipidique.
- Figure 5 : Répartition selon le stade de l'insuffisance rénale chronique.
- Figure 6 : Physiopathologie de la néphropathie diabétique.

LISTE DES TABLEAUX :

- Tableau 1 : Répartition des patients en fonction de la durée d'évolution.
- Tableau 2 : Répartition des patients selon le taux d'HbA1c.
- Tableau 3 : Répartition des malades selon leur stade de la ND.
- Tableau 4 : Les caractéristiques des patients diabétiques de type 2 selon la présence ou non de la ND (Analyse univariée).
- Tableau 5 : Facteurs de risque de survenue de la néphropathie diabétique (Analyse bivariée).
- Tableau 6 : Facteurs de risque de survenue de la néphropathie diabétique Analyse multivariée par régression logistique (Modèle final).
- Tableau 7 : Évolution de la néphropathie diabétique.
- Tableau 8 : Définition de l'albuminurie : valeurs selon le mode de recueil d'urines.
- Tableau 9 : Les indications de la biopsie rénale chez les patients diabétiques.
- Tableau 10 : Principales études épidémiologiques récentes consacrées à l'étude de la néphropathie diabétique.

INTRODUCTION

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

Le diabète constitue aujourd'hui une problématique majeure de santé publique aux effets particulièrement dévastateurs dans les pays à revenu faible et intermédiaire [1]. Sa prévalence globale a augmenté de manière épidémique ces dernières années en lien avec la modification du mode de vie, des habitudes alimentaires et l'augmentation de l'obésité. En effet, le nombre de personnes diabétiques était estimé à 171 millions en 2000 alors qu'il a atteint près de 382 millions en 2013. Une projection estime que cette prévalence pourrait dépasser les 592 millions en 2035, ce qui représenterait environ 8 à 10 % de la population mondiale, et environ 548 milliards de dollars en termes de dépense de santé [2].

A l'échelle nationale, la situation est alarmante. Selon une enquête sur les facteurs de risque (FDR) des maladies cardiovasculaires menée en 2000, la prévalence du diabète était de 6,6 % dans la population âgée de 20 ans et plus [3]. Les estimations de l'OMS concernant notre pays rapportent une prévalence du diabète de 12.4% en 2017.

Les complications attribuables au diabète sont nombreuses, locales ou générales, insidieuses et chroniques. Elles sont souvent graves puisqu'elles altèrent la qualité de vie, les capacités fonctionnelles et réduisent l'espérance de vie des patients. Parmi ces complications, la néphropathie diabétique (ND) est sans doute celle qui engendre le pronostic le plus défavorable puisqu'elle expose au double risque : d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT); dont elle est la première cause au monde [4]; et la surmortalité cardiovasculaire.

Alors que l'incidence de la néphropathie due au diabète de type 1 est actuellement en baisse, celle de la néphropathie diabétique en relation avec le diabète de type 2 est en constante augmentation. La ND dans cette forme de diabète est moins spécifique que celle qui peut compliquer le diabète de type 1, il s'agit

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

d'une manifestation de la microangiopathie diabétique. Le diabète de type 2 est à l'heure actuelle la première cause de maladie rénale conduisant à des stades avancés de détérioration de la fonction rénale allant jusqu'à l'insuffisance rénale chronique terminale. Selon les pays, ce sont 30 à 50 % de ces patients qui relèvent d'un traitement de suppléance par dialyse ou d'une transplantation rénale [5-7].

L'évolution de la ND vers l'IRCT au cours du diabète de type 2 en fait un des principaux problèmes de santé publique, aux lourdes conséquences aussi bien humaines que socio-économiques.

Plusieurs facteurs interviennent dans la genèse et la progression de cette pathologie. Leur identification est nécessaire pour entreprendre rapidement des mesures préventives planifiées et ciblées dès le diagnostic du diabète ainsi que pour mettre en œuvre une prise en charge précoce, multidisciplinaire et intensive.

Dans cette étude, nous avons procédé au dépistage de la ND dans une population de diabétiques de type 2 connus et suivis à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMIM) dont l'objectif est d'évaluer la prévalence de la néphropathie dans cette population, identifier les facteurs prédictifs de sa survenue et les complications qui lui sont associées afin d'orienter les politiques de sa prévention.

MATERIEL ET METHODES

I. Méthodologie de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative à visée descriptive et analytique, menée dans le service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (Maroc), sur une période de 12 mois, allant de janvier 2017 à janvier 2018.

II. Population de l'étude :

1. Critères d'inclusion :

Ont été retenus pour l'étude les patients diabétiques de type 2, sans distinction d'âge ni de sexe. Ces derniers étaient répartis en 2 groupes:

- Un premier groupe de patients présentant une néphropathie diabétique (ND) (G1) : définie par une microalbuminurie $> 20\text{mg/l}$ ou une protéinurie $> 200\text{ mg/l}$ et/ou un débit de filtration glomérulaire $< 60\text{ mL/min/1,73m}^2$ (selon la formule MDRD).
- Un deuxième groupe de patients indemnes de néphropathie diabétique (G2) : tout patient présentant un diabète de type 2 évoluant depuis au moins 5 ans sans protéinurie ni insuffisance rénale, il s'agit du groupe témoin.

2. Critères de non inclusion :

- Diabète de type 1
- Les femmes enceintes
- 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.

III. Recueil des données :

Cette étude a été basée sur l'analyse des dossiers cliniques en recueillant les paramètres suivants :

- L'âge (exprimé en années), le sexe.
- Les antécédents personnels et familiaux d'HTA, de diabète.
- La présence de complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie) et macrovasculaires (neuropathie, comorbidités cardiovasculaires).
- L'ancienneté du diabète : calculée à partir du moment où le diabète a été diagnostiqué pour la première fois.
- Les paramètres biologiques : glycémie à jeun, HbA1c, bilan lipidique comportant le cholestérol total, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL et les triglycérides sériques, créatinine plasmatique et albuminurie.

IV. Classifications et définitions :

- Le diabète est défini selon les critères de l'American Diabetes Association (ADA) : glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L à deux reprises, ou traitement antidiabétique en cours.
- Le diabète a été considéré comme déséquilibré si le taux de l'hémoglobine A1c (HbA1c) $> 7\%$
- L'HTA a été définie par une PAS supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une PAD supérieure ou égale à 90 mm Hg ou un traitement antihypertenseur en cours.
- Dans notre série d'étude, nous avons évalué le stade de la ND par le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine effectué sur un recueil des urines

matinales et l'estimation de la fonction rénale par la clairance de créatinine par la formule de MDRD. Ainsi quatre stades ont été distingués:

- Stade 1: microalbuminurie négative (EUA<20mg/l).
- Stade 2: microalbuminurie positive (EUA : 20–200mg/l).
- Stade 3: macroalbuminurie (EUA>200mg/l).
- Stade 4: Insuffisance rénale définie par une clairance de créatinine<60ml/min.

V. Procédures biologiques :

Tous les patients ont été prélevés le matin, sur tube hépariné et EDTA, après un jeûne de 10 à 12 heures. Les examens urinaires ont été effectués sur un échantillon urinaire matinal.

VI. Dosage des paramètres biochimiques :

- Les paramètres biochimiques étudiés ont été évalués sur l'automate Cobas® 6000 de la société Roche Diagnostic.
- Ainsi nous avons dosés par des méthodes enzymatiques le cholestérol total (CT), le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (c-HDL), les triglycérides (TG) et la glycémie.
- Le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (c-LDL) a été calculé selon la formule de Friedewald :
$$c\text{-LDL} = CT - (c\text{-HDL} + TG/2,2) \text{ en mmol/l ou } c\text{-LDL} = CT - (c\text{-HDL} + TG/5) \text{ en g/l.}$$
Cette formule n'est valable que pour des valeurs de TG < 4 g/l.
- L'HbA1c et la microalbuminurie ont été dosées par immunoturbidimétrie, avec respectivement des valeurs usuelles de 4,3 à 6 % et ≤ 20mg/l.

VII. Analyse statistique :

Une fiche standardisée a servi à recueillir les données, qui ont été saisies, vérifiées, traitées et analysées avec les logiciels Excel 2013 et Épi Info™.

Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyenne±écart-type, et comparées à l'aide du test *t* de *Student*. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et comparées par le test de *khi deux*.

Ensuite une analyse bivariée par régression logistique a été utilisée pour évaluer l'association des différents facteurs à la survenue de la néphropathie diabétique.

Une analyse multivariée par régression logistique utilisant la procédure de pas à pas descendants a été ensuite effectuée en incluant, dans le modèle, les facteurs dont le p-value était inférieure ou égale à 0,20 lors des analyses bivariées. C'est ainsi que nous avons obtenu le modèle de régression logistique final regroupant les variables significatives avec leurs Odds Ratio (OR) ajustés. Durant toutes les étapes d'analyse, une valeur de p-value inférieure à 0,05 a été considérée comme significative et les intervalles de confiance ont été présentés à un niveau de confiance de 95%.

RESULTATS

I. Caractéristiques générales

1. Données épidémiologiques :

Notre population est constituée de 99 patients diabétiques de type 2. L'âge moyen est de 57.49 ± 7.90 ans, avec des extrêmes allant de 35 à 81 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle des personnes ayant plus de 50 ans (figure1). Le sexe masculin représente 57% des cas soit un sexe ratio (H/F) de 1.3 (figure2).

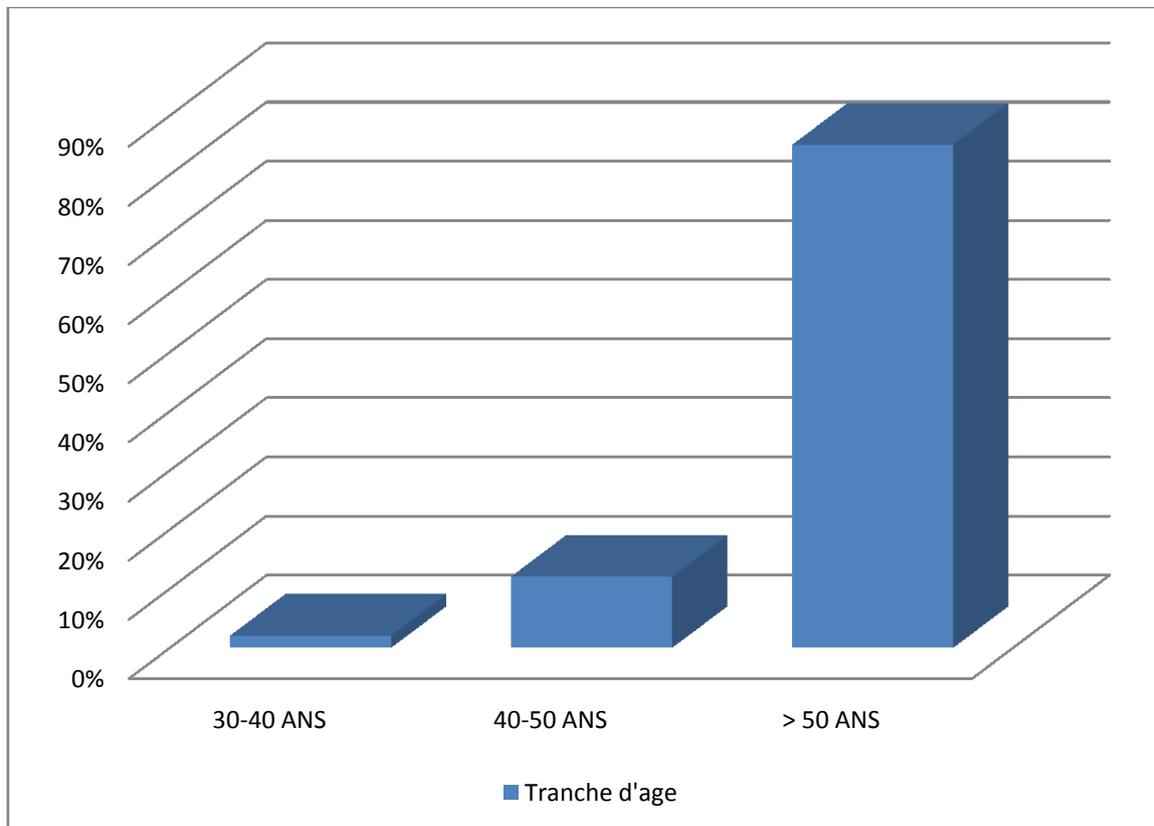


Figure 1: Distribution des patients selon la tranche d'âge

LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS

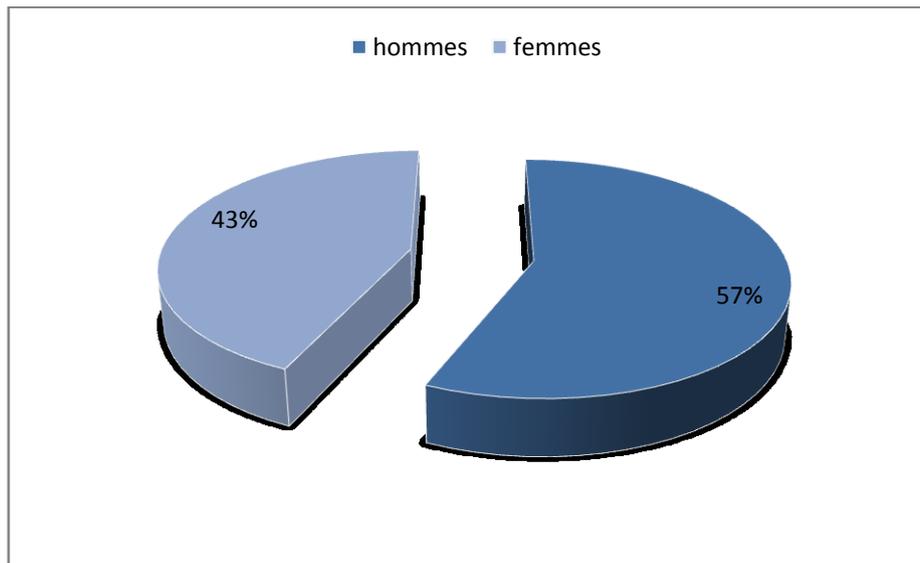


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe

2. Données clinico-biologiques :

L'ancienneté du diabète au moment de l'étude est de 11.28 ± 6.63 ans en moyenne pour l'ensemble de la population. Les patients ayant un diabète évoluant depuis plus de 10 ans représentaient plus de 52%.

Tableau 1: Répartition des patients en fonction de la durée d'évolution du diabète

Durée d'évolution (ans)	Effectif	Pourcentage
<10	48	48.5%
11-15	26	26.3%
16-20	16	16.1%
21-25	5	5.05%
>25	4	4.05%
Total	99	100%

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

Le pourcentage des patients ayant des antécédents familiaux de diabète est de 15.15 %. Une HTA ancienne traitée est rapportée chez 31.3% des cas. Des comorbidités cardiovasculaires ont été retrouvées chez 12% des patients. Une rétinopathie diabétique a été rapportée chez 13% des patients. La neuropathie diabétique est retrouvée chez 1% des patients.

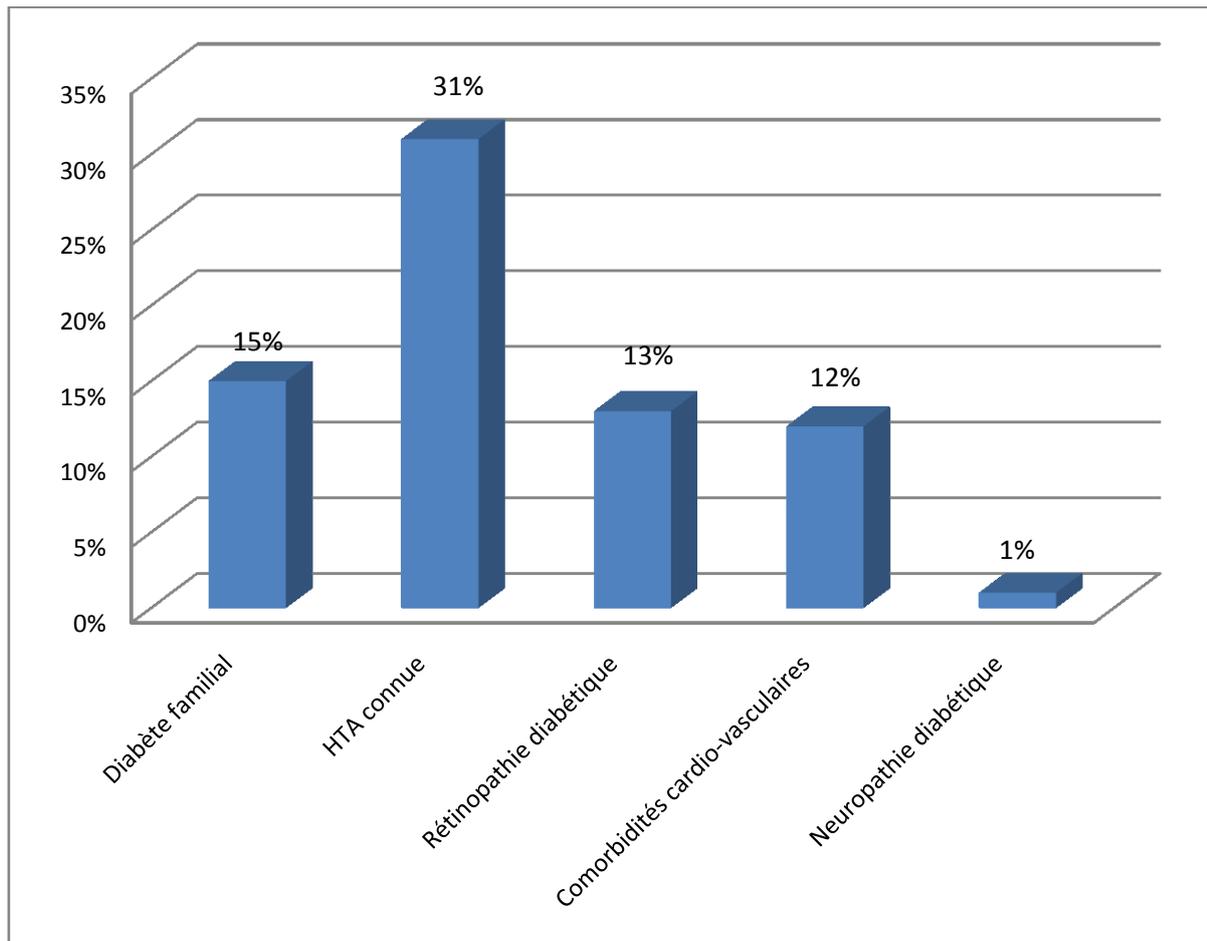


Figure 3 : Répartition des patients en fonction des ATCD

La glycémie veineuse à jeun moyenne est de 1.69 ± 0.42 g/l avec un minimum de 1.04 et un maximum de 3.94 g/l. Un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ est noté chez 74,7% de nos patients.

LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS

Tableau 2 : Répartition des patients selon le taux d'HbA1c

HbA1c	Effectif	Pourcentage
6.1 - 7%	25	25.25 %
7.1-8 %	30	30.31 %
8 %	44	44.44 %
Total	99	100 %

Le profil lipidique des patients indique que 33 % ont une hypoHDLémie et 10% une hypertriglycéridémie.

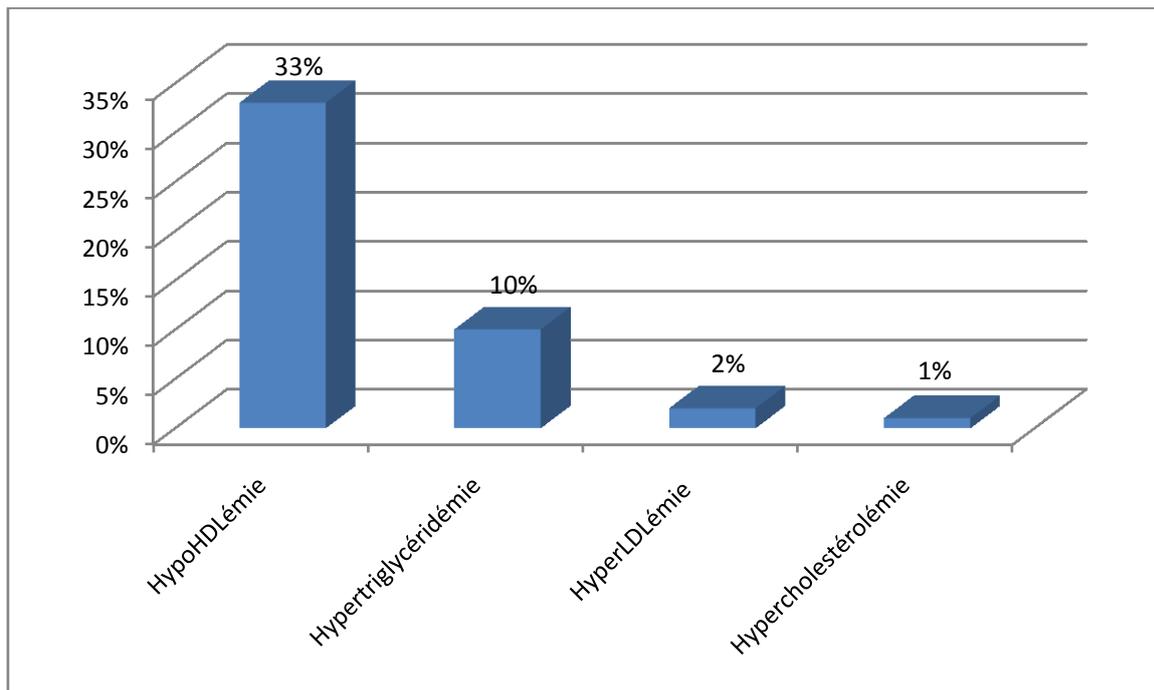


Figure 4 : Répartition des patients en fonction du bilan lipidique

II. Néphropathie diabétique

1. Caractéristiques de l'atteinte rénale

Le nombre de patients au stade de ND incipiens, c'est-à-dire ceux qui ont une microalbuminurie de 24 heures positive (20–200mg/l) sans signes d'insuffisance rénale, est de 29 cas soit 29.3% des patients.

Tableau 3: Répartition des malades selon leur stade de la ND

Type d'atteinte rénale	Pourcentage
Excrétion urinaire d'albumine négative	58
Microalbuminurie positive	29%
Macroalbuminurie	12%
Insuffisance rénale	4%

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

La figure 5 représente la répartition des patients selon le stade de l'IRC. Le stade 1 était majoritaire, englobant 78 % des patients, suivi des stades 2, 3 et 4 avec respectivement des proportions de 12.19%, 7.31% et 2.5%. Aucun patient n'a été classé stade 5.

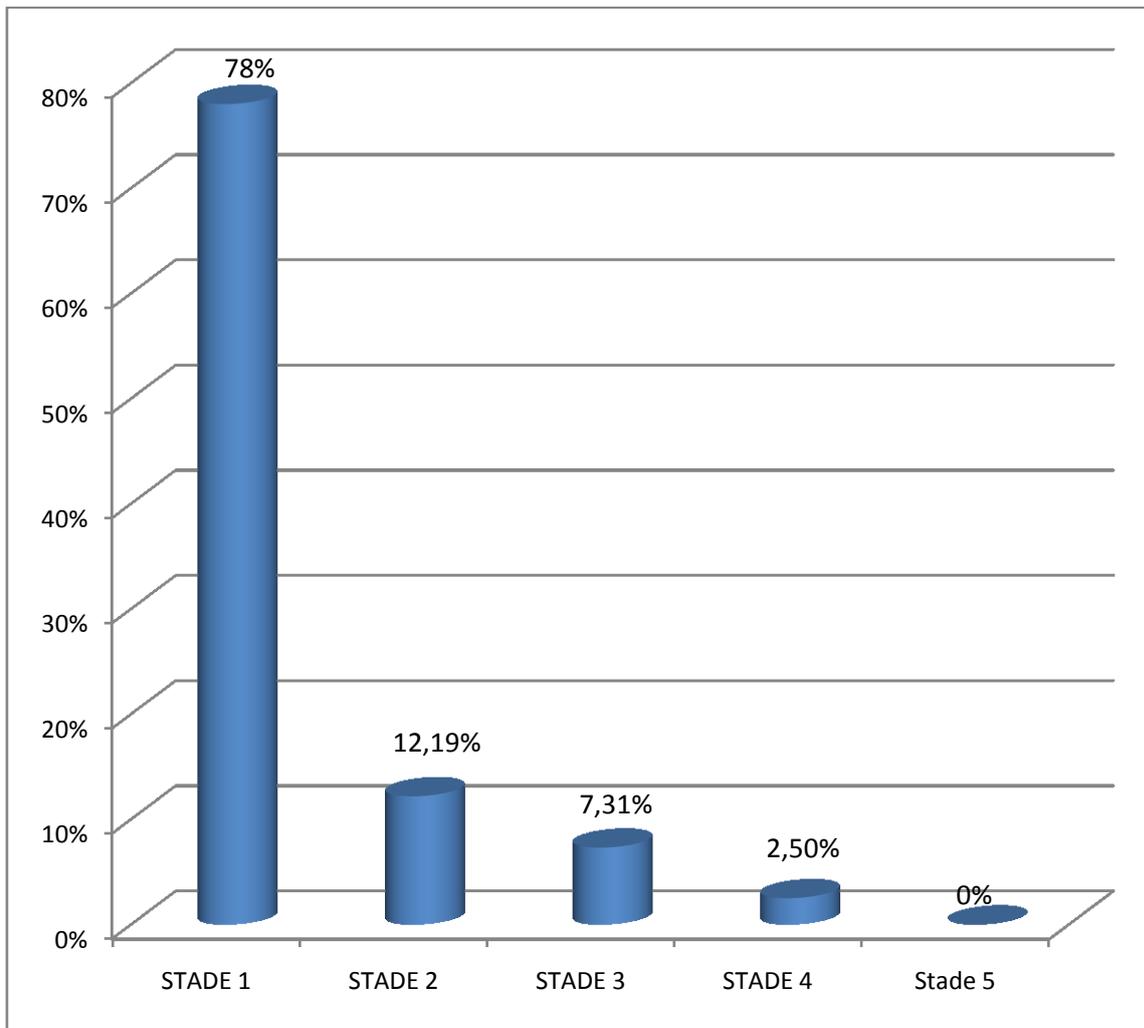


Figure 5 : Répartition selon le stade de l'insuffisance rénale chronique

2. Facteurs de risque de survenue de la néphropathie diabétique

Afin de déterminer les FDR de la ND dans notre étude, nous avons comparé les données sociodémographiques et clinico-biologiques des diabétiques de type 2 avec et sans ND. En analyse univariée, la survenue de ND dans notre série est favorisée par l'âge avancé, l'ancienneté du diabète, l'HTA, le déséquilibre glycémique, la présence d'une rétinopathie diabétique et la comorbidité cardio-vasculaire. Aucune association n'a été mise en évidence entre la survenue de la ND et le sexe, un ATCD familial de diabète, les autres complications du diabète (neuropathie diabétique) ainsi que les taux du cholestérol total, du c-HDL, du c-LDL et des TG (Tableau 4).

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

Tableau 4: Caractéristiques des patients diabétiques de type 2 selon la présence ou non de la ND (Analyse univariée)

Facteurs	Groupe 1	Groupe 2	p-value
	Avec néphropathie diabétique	Sans néphropathie diabétique	
Age (ans)	59.48 +/- 6.52	56.08 +/- 8.47	0.0335
Sexe ratio H/F	24/17	32/26	0.74
Ancienneté du diabète (ans)	13.146 +- 6.307	9.965 +/- 6.546	0.0175
ATCD familial de diabète	14.63%	15.51%	0.90
HTA connue	43.9%	22.41%	0.023
Diabète déséquilibré HbA1c>7%	87.8%	68.96%	0.028
Bilan lipidique			
- CT	1.61 +/- 0.30	1.65 +/- 0.24	0.46
- HDL c	0.45 +/- 0.12	0.47 +/- 0.12	0.41
- LDL c	1 +/- 0.25	1 +/- 0.19	1
- TG	1.46 +/- 0.76	1.24 +/- 0.55	0.097
Rétinopathie diabétique	21.95%	6.89%	0.028
Neuropathie diabétique	-	-	NS
Comorbidités cardio-vx	10 (24.4%)	2 (3.44%)	0.0017

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

L'analyse bivariée entre la ND et les différents facteurs d'exposition étudiés avait montré une association statistiquement significative entre l'existence de cette complication et l'âge avancé (OR = 1,058 ; p = 0,033), l'ancienneté du diabète (OR = 1.077 ; p = 0,023), l'hypertension artérielle (OR = 2,70 ; p = 0,025), le déséquilibre glycémique (OR = 3.24 ; p = 0,034), la rétinopathie diabétique (OR = 3.79 ; p = 0,037) et la présence d'une comorbidité cardio-vasculaire (OR = 9.03 ; p = 0.0063). Les résultats de l'analyse bivariée des facteurs de risque de la néphropathie diabétique sont représentés dans le tableau 5.

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

**Tableau 5 : Facteurs de risque de survenue de la néphropathie diabétique
(Analyse bivariée)**

Facteurs	Groupe 1 Avec néphropathie diabétique	Groupe 2 Sans néphropathie diabétique	OR	IC (95%)	P value
Age (ans)	59.48 +/- 6.52	56.08 +/- 8.47	1.058	1.0026- 1.1181	0.033
Sexe masculin	24	32	0.871	0.3884- 1.9570	0.7392
Durée moyenne d'évolution diabète (ans)	13.146 +- 6.307	9.965 +/- 6.546	1.077	1.0103- 1.1482	0.023
ATCD familial de diabète	14.63%	15.51%	0.93	0.3044 - 2.8616	0.90
HTA	43.9%	22.41%	2.70	1.1321- 6.4827	0.025
Diabète déséquilibré	87.8%	68.96%	3.24	1.0911 - 9.6207	0.034
Rétinopathie diabétique	21.95%	6.89%	3.79	1.0809 - 13.3369	0.0374
Comorbidités cardio-vx	24.4%	3.44%	9.032	1.8598- 43.8662	0.0063

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

Enfin, l'analyse multivariée par régression logistique nous a permis de mettre en évidence les associations potentielles entre la survenue de la néphropathie diabétique et les différents facteurs de risque. Le modèle final de régression logistique retenu avait montré que l'ancienneté du diabète, le déséquilibre glycémique ainsi que la rétinopathie diabétique représenteraient des facteurs de risque pour la survenue de cette complication (Tableau 6).

**Tableau 6 : Facteurs de risque de survenue de la néphropathie diabétique :
Analyse multivariée par régression logistique (Modèle final)**

Facteurs de risque	OR ajusté	IC à 95%	P value
Durée moyenne d'évolution du diabète (ans)	1.0691	1.0004-1.1424	0.0487
Diabète déséquilibré	4.1441	1.1624-14.7741	0.0284
Rétinopathie diabétique	5.7843	1.4067-23.7847	0.015

DISCUSSION

I. RAPPELS ET ACTUALITES

1. Définition

La néphropathie diabétique est une complication redoutable aux mécanismes complexes où l'hyperglycémie chronique joue un rôle majeur. Elle est de nature glomérulaire comme l'ont montré Kimmelstiel et Wilson dans leur description princeps de 1936. Ses caractéristiques sont :

- Une microalbuminurie de débit progressivement croissant, témoin de l'atteinte glomérulaire ; elle est définie par l'excrétion dans les urines de 30 à 300 mg d'albumine par jour;
- Une élévation progressive des chiffres de pression artérielle (PA) ;
- Une diminution progressive du DFG ;
- Typiquement l'absence d'anomalie du sédiment urinaire.

2. Epidémiologie

L'atteinte rénale chez le diabétique s'intègre dans le cadre des complications microangiopathiques. Elle survient chez 20 à 40 % des patients diabétiques de type 1 et chez 10 à 30 % des patients diabétiques de type 2 [8]. Elle évolue en différents stades allant de la microalbuminurie à l'insuffisance rénale terminale. De 20 à 30 % des patients diabétiques de type 1 ont une microalbuminurie 15 ans après la découverte du diabète. L'insuffisance rénale terminale survient chez 4 à 17 % des diabétiques de type 1 après 20 ans d'évolution de la maladie [9,10].

Le diabète de type 2 a une prévalence plus importante que le diabète de type 1, ce qui explique que 50 à 60 % des patients diabétiques en insuffisance rénale terminale soient des diabétiques de type 2. L'étude épidémiologique la plus importante des diabétiques de type 2 avec une néphropathie est la United Kingdom

Prospective Diabetes Study (UKPDS) [11]. Parmi les 5 097 patients suivis pendant 10 ans, la prévalence de la microalbuminurie était de 24,9 %, celle de la macroalbuminurie de 5,3 % et celle de l'insuffisance rénale (définie par une créatininémie supérieure à 175 $\mu\text{mol/l}$) de 0,8 %. Les patients présentant une insuffisance rénale avaient un taux de mortalité annuel de 19,2 %.

Ainsi, la ND est actuellement la première cause d'insuffisance rénale terminale (IRT) dans la plupart des pays occidentaux (entre 10 et 50 %) [14] ; soit 44% des patients aux Etats-Unis en 2008 [15], 11,8 à 35,5 % selon les pays en Europe en 2007 [16], et 22,9 % en France en 2008 [17]. La néphropathie diabétique est aussi la première cause de mise en dialyse.

Au Maroc, selon une étude réalisée par le ministère de la santé et la Société marocaine de néphrologie, 30 % des patients dialysés sont diabétiques soit une incidence de 6000 patients par an [13].

L'incidence annuelle de l'évolution d'un stade de ND vers un stade supérieur est de 2 à 3%, tandis que le risque de décès augmente fortement avec la gravité de l'atteinte rénale [11].

La survie en dialyse des patients diabétiques de type 2 est deux fois plus faible que celle des dialysés ayant une autre maladie rénale [12]. Ils associent en effet deux facteurs majeurs de risque cardiovasculaire: le diabète et la néphropathie diabétique.

3. Histoire naturelle et physiopathologie

3.1. Histoire naturelle de la néphropathie du diabète type 1

La néphropathie diabétique fait partie des microangiopathies qui sont caractérisées par l'atteinte de petits vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 30 μm [18]. Mogensen a décrit l'évolution des altérations fonctionnelles et morphologiques

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

rénales en cinq stades pour la néphropathie du diabète de type 1 (19). Le Tableau 7 illustre les principales caractéristiques de chaque stade qui peuvent se résumer en trois grandes phases.

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

Tableau 7 : Évolution de la néphropathie diabétique

Stade et Chronologie	Principales modifications anatomiques	Filtration glomérulaire	Excrétion urinaire d'albumine	Tension artérielle	Réversibilité sous contrôle glycémique strict
Stade I Syndrome hypertrophie : hyperfonction dès le début du diabète	Hypertrophie glomérulaire : augmentation de la taille des reins	Augmentée de 20 à 50 %, 150 ml/min	Normale (parfois élevée de façon transitoire)	Normale	Oui
Stade II Néphropathie silencieuse : les 6 premières années	Début d'épaississement de la membrane basale	Reste augmentée chez certains, retour à la normale chez d'autres	Normale (peut s'élever en situation de stress, d'effort)	Normale	Réduction de l'hyperfiltration

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

Stade III Néphropathie incipiens : 7 à 15 ans d'évolution	Expansion mésangiale (matrice)	Diminution progressive vers des valeurs supranormales	Microalbuminurie IIIa : 20 à 70 µg/min IIIb : 70 à 200 µg/min Augmentation de 20 %/an	IIIa : normale IIIb : souvent modérément élevée. Augmentation de 3 mmHg/an	Stabilisation de la microalbuminurie et de la filtration glomérulaire
Stade IV Néphropathie clinique : 15 à 20 ans	Début d'occlusion glomérulaire puis hypertrophie des glomérules sains restants : inflation du tissu interstitiel	Diminution de 10 ml/min/an	Macroalbuminurie > 200 µg/min, voire syndrome néphrotique	Élevée, secondaire à la néphropathie: augmentation de 5mmHg/an	Pas de réversibilité ni de stabilisation à ce stade

LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS

Stade V	Occlusion	Inférieure à	Diminution	Élevée	Aucune
IRT :	glomérulaire	10 ml/min	progressive de la		
25 à 30 ans	généralisée :		protéinurie		
Ou plus	tissu interstitiel				
	fibreux				

Durant les 10 premières années du diabète, les stades I et II sont infracliniques. Tous les sujets diabétiques sont concernés, nous ne savons pas encore faire la distinction entre ceux qui évoluent et ceux qui n'évoluent pas vers le stade III.

Les dix années suivantes correspondent au stade III, tournant évolutif majeur, caractérisé par l'apparition d'une microalbuminurie permanente. Cette microalbuminurie n'est donc pas un marqueur de risque mais un marqueur précoce signant l'installation de la MRD.

Des anomalies tensionnelles minimales, parfois détectables uniquement par enregistrement ambulatoire de la pression artérielle apparaissent. L'équilibre glycémique strict et/ou certains traitements antihypertenseurs seraient susceptibles de stabiliser la progression de la néphropathie comme le laissent espérer de nombreuses études en cours.

Enfin, après huit ans en moyenne, la fonction rénale se dégrade (stade IV d'insuffisance rénale) pour atteindre le stade V de l'IRCT. Au cours de l'évolution, la protéinurie augmente progressivement ou par poussées néphrotiques puis diminue en raison de la baisse du nombre de glomérules fonctionnels.

Sur le plan clinique, on décrit plutôt la néphropathie incipiens (stade de microalbuminurie), puis la néphropathie avérée (protéinurie ou insuffisance rénale).

3.2. Histoire naturelle de la néphropathie du diabète de type 2

L'évolution de la ND du diabète de type 2 est souvent plus complexe. La dégradation de la fonction rénale peut évoluer sans microalbuminurie significative chez un tiers des patients. Le délai d'apparition et de progression d'une microalbuminurie est très variable d'un sujet à l'autre.

Il peut survenir une glomérulosclérose identique à celle du diabète de type 1. Mais les études ont montré que chez les patients diabétiques de type 2 l'atteinte glomérulaire n'était en rapport avec une glomérulopathie diabétique que dans un tiers des cas. Une glomérulopathie non spécifique est mise en évidence dans un tiers des cas, et le dernier tiers résulte de l'association de lésions diabétiques et vasculaires. Il existe donc une hétérogénéité lésionnelle.

La rétinopathie est absente dans 30 % des cas chez les diabétiques de type 2 présentant une néphropathie diabétique [20,21,22].

Le niveau d'insulinorésistance périphérique et l'histoire familiale cardiovasculaire favorisent l'apparition de la néphropathie diabétique pour les diabétiques de type 2.

3.3. Hypothèses physiopathologiques expliquant la néphropathie diabétique :

La physiopathologie de la ND n'est pas entièrement élucidée. Bien qu'elle soit classiquement considérée comme la conjoncture de deux grands axes portant respectivement sur les rôles de la glucotoxicité et du stress oxydatif sur les modifications de l'hémodynamique intra-rénale. Il a été montré que les lésions rénales du diabète ne sont pas seulement expliquées par ces éléments. Les connaissances actuelles mettent en évidence l'importance des déterminants génétiques et environnementaux qui vont déclencher une cascade physiopathologique complexe (Figure 1). Cela expliquerait probablement le fait que tous les patients diabétiques n'expriment pas une néphropathie après un temps suffisamment long d'évolution.

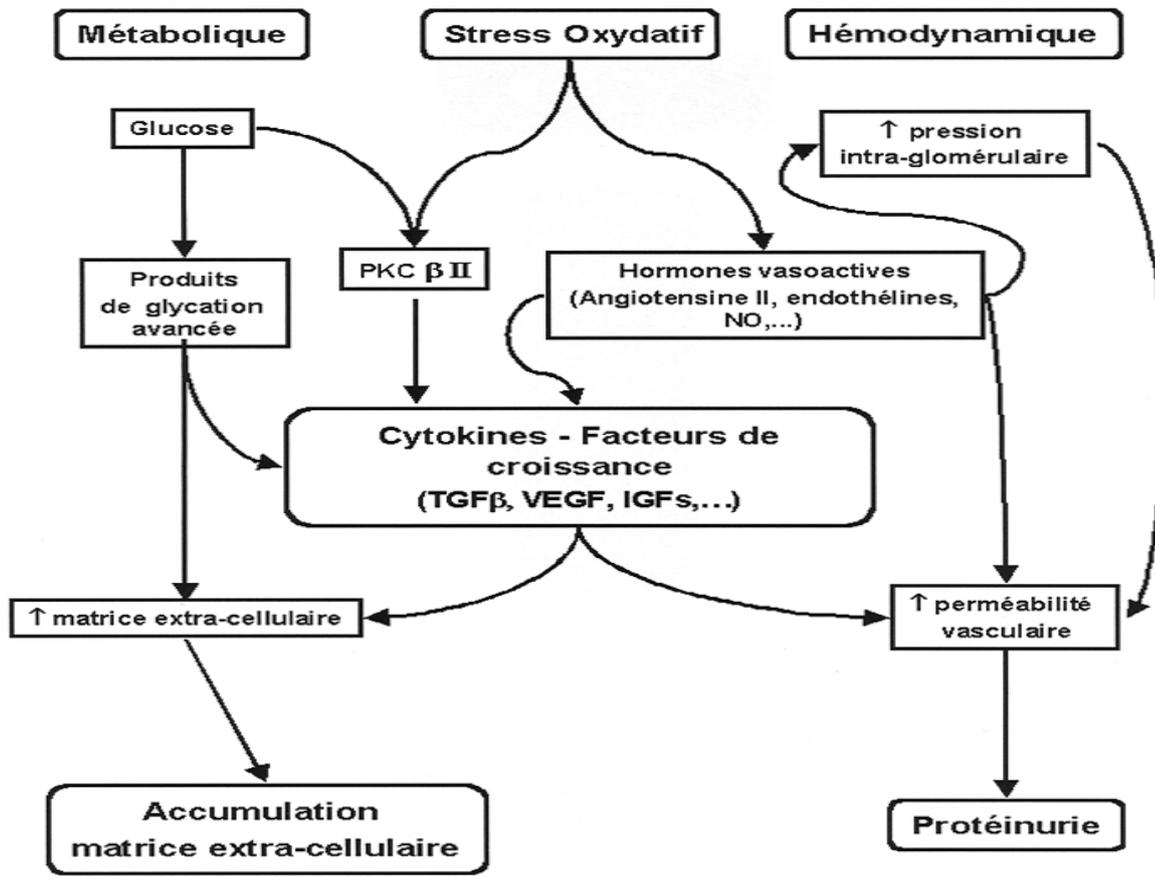
Rôle de l'hyperglycémie et du stress oxydatif

Le concept de glucotoxicité recouvre plusieurs mécanismes :

1. La glycation non-enzymatique des protéines conduisant aux produits de glycation avancée (AGE); les protéines ainsi modifiées voient leurs propriétés altérées (perte d'élasticité et résistance à la dégradation pour les protéines de structures, diminution de l'activité pour les enzymes,...)
2. L'alimentation de la voie des polyols par l'excès de glucose avec formation de sorbitol, puis de fructose qui exercent un effet de stress osmotique.
3. La glycolyse incomplète qui fournit des substrats à la voie des hexosamines dont les produits finaux stimulent, entre autres, la production du TGF- β via la protéine-kinase C (PKC).
4. L'auto-oxydation du glucose en céto-aldéhydes avec production de radicaux libres qui, conjointement, endommagent les protéines [23].

Le plus grand progrès de ces dernières années dans la compréhension des mécanismes moléculaires qui conduisent à la microangiopathie diabétique est certainement la reconnaissance du rôle central du stress oxydatif. Celui-ci résulte d'un déséquilibre entre production et dégradation des radicaux libres oxygénés [24]. Les liens avec la glucotoxicité sont étroits : les produits de glycation avancée se lient à des récepteurs spécifiques (RAGE) qui stimulent la production de radicaux libres, l'auto-oxydation du glucose a déjà été évoquée ci-dessus. Mais le site de production principale de radicaux libres semble être la mitochondrie lorsqu'elle est soumise à une surcharge en donneurs d'électrons provenant d'un "cycle de Krebs dopé par l'hyperglycémie" [25].

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**



IGF : Insulin-like growth factor ou somatomédine-C ; NO : monoxyde d'azote ;
 PKC β II : Protéine kinase beta II ; TGF β : Transforming growth factor beta ; VEGF :
 Vascular Endothelial Growth Factor

Figure 6 : Physiopathologie de la néphropathie diabétique

Hémodynamique intra-rénale

L'hyperfiltration glomérulaire est un élément clé dans l'évolution de la ND. La filtration glomérulaire dépend du tonus des artérioles afférentes et efférentes des glomérules et de la contractilité des cellules mésangiales. Chez les diabétiques, la vasodilatation de l'artériole afférente et la vasoconstriction relative de l'artériole efférente concourent à augmenter la pression intraglomérulaire et à favoriser le passage transmembranaire de l'albumine. Plus tard dans l'évolution de la ND, une fois le stade de la protéinurie atteint, s'installent des mécanismes auto-entretenus

de dégradation de la fonction rénale, avec une réduction progressive de la masse néphronique à nouveau responsable d'une hypertension glomérulaire dans les néphrons résiduels. L'axe rénine-angiotensine joue un rôle central dans le contrôle de la pression intraglomérulaire par l'effet vasoconstricteur préférentiel qu'exerce l'angiotensine II sur le tonus de l'artériole efférente.

Facteurs génétiques

De nombreux arguments suggèrent une origine génétique à la néphropathie diabétique. En effet, si l'incidence cumulée de la rétinopathie diabétique augmente de façon proportionnelle au degré et à la durée d'exposition à l'hyperglycémie pour atteindre les 100 % après 20 à 30 ans de diabète, seuls 20 à 30 % de ces mêmes patients développeront une ND. Ceci indique que l'hyperglycémie est une condition nécessaire et suffisante à l'éclosion d'une rétinopathie, mais pas au développement de la ND.

L'intervention de facteurs de prédisposition génétique, permet de mieux saisir la susceptibilité individuelle de chaque patient vis-à-vis de cette complication. Une analyse mathématique du mode de transmission intrafamilial de la ND a abouti à la conclusion que le modèle le plus vraisemblable pour expliquer cette prédisposition familiale consiste en la transmission d'un trait monogénique capable de moduler l'effet de l'hyperglycémie. Depuis la publication de cette hypothèse, des dizaines de gènes candidats ont été testés avec des résultats souvent contradictoires. Force est maintenant de constater que l'espoir d'identifier un polymorphisme génétique unique qui permettrait de prédire le risque de ND est vain. La conception actuelle serait plutôt qu'une constellation d'effets de différents variants génétiques conditionne cette prédisposition familiale. Parmi ces facteurs, citons le polymorphisme des gènes codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine

(ECA) qui s'est avéré être un facteur de risque génétique confirmé, mais dont la contribution au «risque absolu» de ND reste faible [26].

Particularités du diabète de type 2

L'hyperglycémie est le facteur de risque principal des complications vasculaires associées au diabète de type 1. Par contre dans le cas du diabète de type 2, la situation est plus complexe.

Ainsi, s'intriquent, à des degrés divers, les effets néfastes de l'hyperglycémie, de l'insulino-résistance, de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie.

De ce fait, la présentation clinique est plus complexe et peut, par exemple, prendre la forme d'une néphroangiosclérose hypertensive ou d'une néphropathie ischémique. De plus, ils'agit de patients plus âgés qui sont donc déjà exposés à une sénescence rénale naturelle, à laquelle s'ajoutent parfois des effets iatrogènes délétères (comme, par exemple, l'administration de produits de contraste à la faveur d'un geste d'angioplastie coronarienne). Enfin, les sujets diabétiques de type 2 (particulièrement de sexe féminin) sont exposés à un risque accru d'infections urinaires qui, dans certains cas, peuvent conduire à un tableau de pyélonéphrite chronique.

3.4. Signes et symptômes de la néphropathie diabétique

Dans la phase très précoce de la MRD, les signes et les symptômes sont absents ou minimes. La polyurie, volontiers accompagnée par une polydipsie, se distingue difficilement d'un déséquilibre glycémique et d'une polyurie osmotique. La nycturie est plus volontiers évocatrice d'un trouble de concentration urinaire mais là encore, l'interprétation est difficile. La microalbuminurie est le premier signe d'atteinte rénale diabétique qui doit être recherché activement chez tout patient diabétique.

Dans tous les cas, tout diabétique doit être considéré comme un patient à risque rénal majeur et doit bénéficier d'un suivi rénal.

Au stade de néphropathie diabétique avérée, la symptomatologie devient plus riche et comporte à des degrés divers :

- Des œdèmes plus ou moins marqués des membres inférieurs par rétention hydrosodée.
- Une hypertension artérielle de niveau variable comportant une composante volémique.
- Des signes cliniques non spécifiques de type fatigue ou fatigabilité à l'effort, perte d'appétit, rares nausées ou vomissements surtout matinaux, pâleur, crampes nocturnes des membres inférieurs, prurit ou démangeaisons.
- Une nycturie plus fréquente, une polydipsie nocturne.
- La présence d'une protéinurie de type macroalbuminurie.
- Une altération débutante de la fonction rénale marquée par une augmentation de la créatininémie et une baisse modérée du débit de filtration glomérulaire (mesuré ou estimé) associée à d'autres anomalies biologiques telle une augmentation de l'urée, la présence d'anomalies électrolytiques (hyponatrémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, acidose métabolique, etc.) et parfois une anémie débutante.

Au stade d'IRC sévère, la symptomatologie précédemment décrite est nettement majorée. Elle traduit l'évolution de l'IR vers le syndrome urémique et nécessite alors une prise en charge néphrologique plus spécifique permettant la préparation à la prise en charge en traitement de suppléance rénale.

3.5. Dépistage de la néphropathie diabétique

En raison de son importance dans le diagnostic précoce de la ND et des possibilités thérapeutiques existantes, le dépistage de la microalbuminurie doit être réalisé systématiquement tous les ans chez tous les diabétiques de type 1 à partir de la 5^{ème} année de diabète, et chez tous les diabétiques de type 2, tous les ans dès la découverte du diabète [27]. Environ 7% des patients diabétiques type 2 présentent déjà une microalbuminurie en raison d'une période souvent cliniquement silencieuse de plusieurs années.

Le dépistage initial puis annuel comporte au minimum :

- La mesure soigneuse de la PA,
- Le dépistage de la protéinurie par bandelette urinaire, puis un dosage pondéral en laboratoire. En l'absence de positivité à la bandelette, un dosage de microalbuminurie sera réalisé.
- 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'ARAII).

3.6. Estimation de l'albuminurie

La micro-albuminurie est le tournant crucial de la néphropathie diabétique [28]. C'est le stade 3 décrit par Mogensen, souvent réversible, et surtout c'est la première phase accessible au clinicien grâce à un examen simple de biochimie urinaire. Le dosage de la microalbuminurie se fait par des techniques d'immunoturbidimétrie, ou d'immunonéphélométrie.

La micro-albuminurie peut être réalisée au mieux sur un recueil des urines de 24 heures. Elle peut aussi être effectuée sur un échantillon d'urines prélevé au réveil pour limiter les variations liées à l'activité physique. Il est aussi possible d'exprimer

la micro-albuminurie par un ratio « albumine/créatinine » urinaire. Ainsi, les valeurs de définition de la microalbuminurie ont été proposées selon le type d'échantillon urinaire défini dans le Tableau 8.

La variabilité intra-individuelle de l'excrétion urinaire d'albumine est importante : de 25 à 60 % selon les études [29,30]. Dans ce contexte, l'American Diabetes Association (ADA), la National Kidney Foundation (NKF) et la National Kidney Disease Education Program (NKDEP) recommandent une mesure de l'albuminurie plus d'une seule fois. Deux ou trois examens à 3-6 mois d'intervalles doivent être positifs avant de confirmer le diagnostic de microalbuminurie permanente.

En cas de néphropathie avérée macro-albuminurique, le dosage de la protéinurie remplacera celui de la micro-albuminurie et la mesure de la créatininémie sera plus fréquente (trimestrielle ou semestrielle).

Tableau 8 : Définition de l'albuminurie : valeurs selon le mode de recueil d'urines

	Albuminurie normale	Microalbuminurie	Protéinurie
Urines des 24 heures (mg/24 h)	<30	30-300	>300
Échantillon urinaire matinal (mg/L) ou échantillon urinaire minuté (µg/min)	<20	20-200	>200
ACR (mg/g)	Homme < 20 Femme <30	Homme 20-200 Femme 30-300	Homme > 200 Femme > 300
ACR (mg/mmol)	Homme < 2.5 Femme <3.5	Homme 2.5-25 Femme 3.5-35	Homme > 25 Femme > 35

3.7. Estimation de la fonction rénale

Les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire à partir de la créatininémie sont diverses, discordantes, et peu précises au-dessus de 60 ml/min/1,73 m².

La formule de Cockcroft & Gault inclut le poids dans les variables calculées. Elle peut donc sous-estimer la clairance rénale chez certaines personnes âgées ou cachectiques ou la surestimer chez les patients obèses ou œdématisés, les enfants

ainsi que les femmes enceintes. Plus précise, l'équation MDRD a le défaut de sous-estimer les fonctions rénales normales ou hautes.

La formule MDRD simplifiée est recommandée par la Société de Néphrologie [36], avec idéalement un dosage de créatininémie par la méthode de référence qui est la spectrométrie de masse par dilution isotopique (IDMS) :

Formule MDRD simplifiée :

$DFG = 175 \times (\text{créatininémie en mg/ dl})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme})$

Cette sous-estimation est en partie corrigée avec la nouvelle formule «CKD-EPI» [37] dont l'utilisation n'est pas encore validée en routine.

3.8. Biomarqueurs dans la maladie rénale diabétique : actualités et perspectives :

Cystatine C

La mesure de la cystatine C pourrait aider à identifier les groupes à risque de déclin de la fonction rénale fondée sur la reconnaissance de l'hyperfiltration [33].

Marqueurs de dysfonction tubulaire

L'albuminurie sur échantillon est actuellement le gold standard pour détecter et monitorer la MRD et le risque cardiovasculaire dans le diabète. Cependant, l'albuminurie a une certaine limite et les recherches actuelles essaient d'identifier de nouveaux biomarqueurs offrant une plus grande sensibilité ainsi qu'une détection plus précoce permettant de démarrer plus rapidement un traitement.

La transferrine et le collagène de type IV semblent être des marqueurs de détection précoce de dysfonction glomérulaire au stade normoalbuminurique. De même, les dommages tubulaires apparaissent parfois avant les lésions glomérulaires, et les marqueurs tels que *N-acetyl-β-D glucosaminidase* (NAG),

kidneyinjury molecule-1 (KIM1) et *neutrophilgelatinaseassociatedlipocalin* (NGAL) pourraient être intéressants [34] bien que les études soient contradictoires [35].

Les marqueurs d'inflammation détectables au stade préclinique de la MRD pourraient être également intéressants tels les cytokines et *appropriate-for-gestational-age* (AGA). À l'heure actuelle, malgré la recherche de nouveaux biomarqueurs, aucun n'a encore été validé ni décrit comme supérieur à l'albuminurie, qui reste la référence en routine clinique. Par ailleurs, aucun de ces marqueurs n'a été décrit en lien avec les néphropathies diabétiques non albuminuriques.

Quand biopsier les patients diabétiques ?

La biopsie rénale chez un patient diabétique est indiquée quand la présentation de la maladie rénale est atypique et pourrait être attribuée à une autre néphropathie. Ces indications sont résumées dans le Tableau 9. En règle générale, la présence d'une rétinopathie et d'une microalbuminurie chez un patient diabétique de type 1 permet d'admettre le diagnostic de ND sans biopsie. Cependant, dans certains cas, notamment pour les diabétiques de type 2, la rétinopathie étant absente dans plus de 30 % des cas, la question se pose devant l'existence d'une protéinurie abondante d'une autre atteinte glomérulaire. La biopsie rénale doit alors être réalisée.

De même, la progression rapide de la protéinurie ou de l'insuffisance rénale peut inciter à pratiquer une biopsie qui permet d'éliminer une autre glomérulopathie (glomérulonéphrite extramembraneuse, maladie de Berger, etc.) ou une atteinte interstitielle ou tubulaire aigüe (favorisée par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de produit de contraste iodé) associée.

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

Laglomérulopathie diabétique est caractérisée histologiquement par une expansion acellulaire du mésangium oblitérant progressivement la lumière des anses capillaires, un épaissement des membranes basales glomérulaires et une artériosclérose diffuse. Ces trois lésions sont caractéristiques du diabète.

Tableau 9 : Les indications de la biopsie rénale chez les patients diabétiques

Absence de rétinopathie diabétique

Présence d'une hématurie et/ou présence d'un sédiment urinaire actif

Moins de cinq ans d'évolution du diabète

Apparition brutale d'une protéinurie

Hypertension artérielle réfractaire

Syndrome néphrotique initial

Déclin rapide de la fonction rénale

Suspicion d'une autre néphropathie : vascularite, amylose, glomérulonéphrite primitive

Marqueur biologique de maladie de système (ANCA, ACAN, test de Farr, complément bas, ASLO, cryoglobuline, VHB, VIH, VHC, etc.)

30 % de réduction du DFG dans les deux à trois mois après introduction d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine

ANCA : anticorps neutrophile cytoplasmique ; ACAN : anticorps antinucléaire ; ASLO : antistreptolysines O ; VHB : virus de l'hépatite B ; VIH : virus de l'immunodéficience acquise ; VHC : virus de l'hépatite C ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

Prévention de l'insuffisance rénale terminale

- L'attitude de prévention de la néphropathie diabétique diffère en fonction du stade où l'on se trouve :
 - **Période normo-albuminurique (prévention primaire)** : on maintiendra l'équilibre glycémique dans les normes recommandées. Toute HTA devra être contrôlée.
 - **Période micro-albuminurique (prévention secondaire)** : même en l'absence d'une hypertension artérielle, la constatation d'une micro-albuminurie supraphysiologique permanente impose de mettre en place un traitement par des agents néphroprotecteurs agissant sur le système rénine-angiotensine (IEC ou Sartans). Le contrôle glycémique devra être maintenu et toute HTA devra être traitée. La restriction protéique à ce stade n'a pas démontré de protection évidente.
 - **Période de macro-albuminurie (prévention tertiaire)** : les traitements par IEC ou Sartans sont maintenus, voire associés au besoin à d'autres hypotenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques). Un régime appauvri en sel (< 6 g/jour) peut être nécessaire, en particulier si la natriurèse est élevée. On conseille aussi de réduire l'apport alimentaire en protéines notamment animales à 0,8 g/kg de poids idéal/jour. L'existence d'une hyperuricémie ou d'une anémie nécessitera les traitements appropriés.
- Enfin, on se méfiera de tous les médicaments potentiellement néphrotoxiques (AINS en particulier) et des examens d'imagerie comportant l'injection de produits de contraste iodés. On en discutera les indications et des mesures de précaution (alcalinisation et hydratation) seront systématiquement mises en place.

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

- Dans tous les cas, il est aussi conseillé d'agir contre les facteurs de risque moins directs comme le tabagisme ou les dyslipidémies. L'apparition d'une néphropathie avérée, macro-albuminurique et/ou hypercréatinémique, rend souhaitable le recours aux spécialistes. L'avis du diabétologue permettra d'organiser le bilan des autres complications et d'orienter la thérapeutique antidiabétique à laquelle la néphropathie apporte de nouvelles contraintes dans les choix et les posologies.
- Le recours au néphrologue est aussi requis pour une prise en charge optimale de cette période pour contenir au mieux le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale.

II. COMPARAISON DES RESULTATS AVEC LA LITTERATURE

1. Description de la prévalence de la néphropathie diabétique:

Dans notre série, la prévalence de la ND chez les patients diabétiques de type 2 est de 49,5%. Ce taux est proche de celui rapporté par la plupart des études épidémiologiques à savoir : 58% en France en 2007, 47% au Maroc en 2006 (Marrakech) et 49% en Tunisie en 2008 passant à 51% en 2009 [44,40,39,47]. Par ailleurs, ce taux demeure très élevé par rapport à celui rapporté en Chine [86], en Iran [87] et en Algérie [51], qui décrivaient respectivement des prévalences de 22.7%, 25.7% et 14.5%.

Ces écarts peuvent être attribués à la méthodologie de travail qui varie selon les études. C'est le cas des méthodes de dosage de l'albuminurie et des techniques de recueil des urines. Dans notre étude, le diagnostic de ND a été posé sur la base d'une albuminurie évaluée à partir d'un échantillon urinaire matinal. D'autres études se sont basées sur l'albuminurie de 24 heures et d'autres ont utilisé le ratio «albumine/créatinine». La fiabilité de la concentration d'albumine dans un échantillon matinal est imparfaite du fait de la variation du débit urinaire. Les urines du matin peuvent être plus concentrées, donnant ainsi des résultats par excès. De ce fait, la prévalence de la ND peut être surestimée dans notre travail.

Le nombre de dosage urinaire d'albumine effectué constitue une autre source de divergence. Dans notre étude, les urines ont été analysées une seule fois (et non deux fois à deux occasions différentes), ce qui peut surestimer la prévalence de la microalbuminurie et de la macroalbuminurie quand on sait que la protéinurie peut être transitoire dans certaines conditions.

Néanmoins, plusieurs travaux récents suggèrent l'existence de polymorphismes dans l'expression des gènes impliqués dans l'étiopathogénie de la microalbuminurie [88,89]. Cela pourrait aussi expliquer, en partie, les écarts de prévalence de la ND entre les régions et les races.

2. Etude analytique des facteurs de risque de la ND :

Les facteurs de risque contribuant à la survenue de la ND sont multiples et complexes. Nous avons essayé à travers une revue de la littérature de comparer les différents paramètres sociodémographiques, cliniques et biologiques de nos patients avec d'autres séries. Le tableau 10 résume les résultats des principales études épidémiologiques récentes consacrées à l'étude de la ND.

2.1. Facteurs de risque socio-démographiques

- **Age**

La tranche d'âge la plus touchée par la ND dans notre population d'étude était celle de plus de 50 ans. L'âge moyen de nos patients diabétiques était de 59.48 +/- 6.52 ans. Ce résultat est proche de celui des travaux de Taleb et coll. au Liban [53], de Makulo et al. à Kinshasa [54], et de Bouattar et al. au Maroc (Rabat) [55], où la moyenne d'âge était respectivement de 56,4 ans, 58 ans et 63,4 ans.

Les patients DT2 atteints de ND étaient significativement plus âgés que les patients sans ND (OR = 1.058, p=0.033). Cette corrélation entre l'âge et la ND a été rapportée par d'autres études [41, 45, 46, 49]. Elle est probablement liée à l'augmentation de la prévalence du DT2 avec l'âge [56], et au retentissement rénal des comorbidités telles que l'hypertension artérielle et l'athérosclérose qui gagnent la place dans les âges avancés [90, 91].

Certains auteurs n'ont trouvé aucune corrélation statistique entre l'âge et la néphropathie diabétique[50,52]. Ces divergences seraient probablement liées aux

différences de répartition de l'âge dans les différentes populations étudiées et au mode de recrutement des patients.

- **Sexe**

Des études antérieures ont montré que le sexe masculin était un facteur de risque pour la ND [57]. Ceci peut être rattaché à la prédominance du diabète sucré chez les hommes [60, 61, 62]. Cette inégalité de sexe face au risque de ND pourrait s'expliquer par le fait que les hommes représentent la catégorie de la population socialement active qui s'expose facilement à certains facteurs environnementaux comme l'usage de tabac, ce qui pourrait augmenter le risque relatif de détérioration de leur fonction rénale.

Dans notre étude, La répartition des patients selon le sexe montrait une prédominance masculine dans les deux groupes étudiés (58.8% dans le groupe ND+ versus 55.17% dans le groupe ND-), ainsi qu'à l'échelle de la population étudiée (57%). Ce constat a été déjà rapporté par Charfi et coll. en 2010 en Tunisie (63,4%) [58] et par Ignatius et coll. au Nigeria en 2009 (52%) [59]. Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre la ND et le sexe masculin dans notre série (OR = 0.871, IC {0.3884-1.9570},p=0.73). Ce constat a été rapporté par Lutale et al. et par Afkhami et al.[50,52]. Ceci peut être expliqué par un biais de sélection lié au caractère rétrospectif de l'étude; par la taille de l'échantillon qui était réduite dans le groupe ND+. Pour avoir une puissance statistique plus importante, un complément de patients dans ce dernier groupe pourrait être intéressant.

2.2. Facteurs de risques liés au diabète

- **Prédisposition familiale**

Certaines études suggèrent que les sujets diabétiques ayant des antécédents familiaux de ND ou de diabète, sont plus susceptibles de développer une ND que

ceux n'ayant pas de tels antécédents [63, 64]. Cette hypothèse n'a pas été affirmée par notre étude (OR = 0.93, IC {0.3044 – 2.8616}, p=0.90). Nos résultats vont dans le sens des résultats publiés dans la littérature [65, 66].

Certains auteurs ont proposé que c'est essentiellement dans le DT1 que cette prédisposition génétique familiale a été clairement démontrée, l'association étant moins étayée dans le DT2.

- **Ancienneté du diabète**

La durée d'évolution du diabète chez nos patients DT2 atteints de néphropathie était de 13.14 +/- 6.307 ans. Conformément aux données de la littérature [38, 39, 41, 47], nous avons démontré en analyse univariée comme en analyse multivariée, que l'ancienneté du diabète intervient activement dans l'apparition d'une ND chez les DT2. Ceci pourrait s'expliquer par un diagnostic tardif du diabète de type 2 qui évolue souvent silencieusement et lentement.

Selon l'histoire naturelle de la néphropathie diabétique, l'apparition des complications du diabète notamment la ND est conditionnée par l'ancienneté de son évolution. La protéinurie apparaît après dix ans d'évolution du diabète et 20% des diabétiques type 2 arrivent au stade d'IRCT. Les patients insuffisants rénaux ont généralement une ancienneté du diabète plus importante par rapport aux patients sans insuffisance rénale [67]. Ghosh S et al, n'ont trouvé aucun lien entre l'ancienneté du diabète et la ND [82]. Cette différence pourrait s'expliquer par le retard de diagnostic du diabète lié aux difficultés rencontrées pour un dépistage systématique dans les pays à faible revenu.

- **Equilibre glycémique**

Dans notre série, le déséquilibre glycémique (taux de l'HbA1c > 7%) a été identifié comme étant un facteur de risque de la ND en analyse bivariée comme en

analyse multivariée. Cette relation a déjà été décrite dans une étude marocaine portant sur 339 patients. Cette étude a rapporté qu'un déséquilibre glycémique, avec une HbA1c moyenne à 8,32%, est lié à la progression de la ND [74]. Récemment l'étude ADVANCE a montré l'effet d'une baisse de l'HbA1c de 0,67 % dans la prévention de l'apparition ou de l'aggravation de la néphropathie diabétique et de l'IR chez les diabétiques de type 2 [75]. De ce fait, des objectifs glycémiques sont recommandés, avec une glycémie à jeun inférieure à 1,26g/l et une HbA1c entre 6 et 6,5%.

2.3. Autres facteurs de risque

- **Hypertension artérielle**

Nos résultats illustrent l'effet délétère de l'HTA sur la ND. Sa présence multiplie le risque de survenue de la ND par 2.7 (OR = 2.7, p=0.025). Ce lien apparaît clairement dans de nombreuses études [68, 42, 46, 69]. Il est admis que l'HTA constitue un facteur accélérateur majeur de la ND [39, 41, 44, 46] en particulier chez les DT2 [41], d'où l'intérêt de sa prise en charge précoce et rigoureuse chez tout diabétique. Cette prise en charge repose sur le respect des objectifs tensionnels en prescrivant en première intention un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II [70]. Selon Chihaoui et al., en Tunisie, la ND était plus fréquente (p < 0,05) chez les sujets hypertendus mal contrôlés sans régulation nocturne de la PA, qui a été retrouvée chez 79,6 % des patients [71]. D'autre part, plusieurs études ont montré que les risques cardiovasculaires et de survenue de ND diminuent parallèlement avec la réduction des chiffres de la PA [72, 73].

- **Dyslipidémie**

Chez les DT2, la corrélation de la dyslipidémie avec la ND est décrite par certains auteurs [38, 41, 42, 46, 48], avec une accentuation du risque cardiovasculaire. En fait, la néphropathie diabétique est associée à une dyslipidémie particulière caractérisée par une baisse du taux de HDL cholestérol et une augmentation de la synthèse hépatique de lipoprotéines de type LDL et VLDL. Ces perturbations lipidiques, sont expliquées par l'hypo-albuminémie et par la fuite rénale des HDL et de l'Apo A1 [41].

Le rôle bénéfique des statines a bien été démontré. Sasaki et coll [76] ont examiné l'effet de 12 semaines de traitement avec la Pravastatin chez 9 patients avec diabète de type2. Le rapport albumine/créatinine urinaire a diminué sous traitement chez ces patients avec microalbuminurie ou protéinurie. Shiji et coll [77] ont également confirmé la réduction de l'albuminurie chez les diabétiques de type2 traités par Pravastatin.

Aucune corrélation entre le bilan lipidique et la survenue de ND n'a été démontré par notre étude ni par celle de Dabbabi [38]. Ces résultats contradictoires aux données de la littérature pourraient s'expliquer par une amélioration des paramètres lipidiques chez nos patients suite à la prise d'un traitement hypolipémiant (statines).

- **Rétinopathie diabétique**

De nombreuses études ont montré que l'atteinte rénale chez le diabétique est significativement associée aux autres localisations de la micro-angiopathie diabétique et plus particulièrement la rétinopathie diabétique [39]. Dans l'étude prospective RENAAL, 65% des patients diabétiques de type 2 avec néphropathie patente avaient une rétinopathie diabétique. La clairance de la créatinine est

significativement plus basse chez ces patients, représentant ainsi un facteur de risque indépendant pour l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale [85]. Il convient cependant de faire remarquer que nos résultats ont appuyé cette hypothèse. En analyse bivariée, la rétinopathie était un facteur de risque de survenue de la ND (OR = 3.79, $p=0.037$). En analyse multivariée, elle demeure fortement associée à la ND. Sa présence multiplie par 5.7 le risque de survenue de la ND (OR = 5.78, $p = 0.015$). Une étude menée au Cameroun a confirmé cette association ($p < 0,001$) [78].

- **Neuropathie diabétique**

L'association entre la ND et la neuropathie diabétique est moins étudiée vue la divergence des critères utilisés pour définir la neuropathie diabétique dans les études. Elle n'était pas significative dans notre série, contrairement à une étude de l'université du Colorado [79] qui avait montré que l'EUA était associée de manière significative à la présence de neuropathie ($p<0,001$) et de maladie cardiovasculaire ($p<0,001$). L'absence de corrélation entre la neuropathie périphérique et la ND dans notre étude peut être expliquée d'une part par les critères subjectifs utilisés pour retenir le diagnostic de cette complication dégénérative et d'autre part par la possible distorsion des pourcentages liée à la petite taille de la population.

- **Comorbidités cardio-vasculaires**

Les comorbidités cardio-vasculaires sont particulièrement fréquentes à la fois chez les diabétiques de type 1 et de type 2, mais sont généralement plus sévères chez les patients diabétiques de type 2. Les études qui se sont intéressées à cette association sont divergentes et peu nombreuses. Dans notre série, la présence de comorbidités cardio-vasculaires était fortement corrélée à la ND en analyse

univariée et bivariée. Ce résultat rejoint celui des données de la littérature [38,39,40,41].

- **Autres facteurs de risque décrits dans la littérature**

Certaines publications suggèrent une association significative entre la ND et d'autres facteurs de risque qui n'ont pas été évalué chez nos patients en raison d'un manque de données lié au caractère rétrospectif de notre étude.

- **Tabagisme**

Plusieurs auteurs ont démontré que la microalbuminurie est statistiquement plus fréquente et plus importante chez les diabétiques fumeurs [83, 84]. Une étude récente a étendu ces résultats aux patients néphropathiques, hypertendus, bien contrôlés et bénéficiant d'une insulinothérapie optimisée. Elle a retrouvé, après une année de suivi, une aggravation de la néphropathie chez 53 % des patients fumeurs contre seulement 11% des non fumeurs. Le tabac semble donc représenter un facteur de risque important de déclenchement ou d'aggravation d'une ND. Il est donc fondamental, outre le contrôle de la tension artérielle et de la glycémie, de limiter la consommation tabagique chez les patients diabétiques.

- **Obésité**

Il ressort aussi de la littérature que la surcharge pondérale ou l'obésité ont un effet négatif sur la ND avec un risque accru d'atteinte rénale [41, 42, 44, 46]. D'autres études ont rapporté par ailleurs qu'une perte de poids chez les diabétiques permet de réduire la protéinurie et d'améliorer la fonction rénale [80,81]. L'explication de cette association rejoint celle du déséquilibre glycémique, à savoir : l'inactivité, le régime alimentaire inapproprié, l'éducation inadéquate du diabétique rendu difficile par le bas niveau d'instruction de la majorité des patients.

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

**Tableau 10 : Principales études épidémiologiques récentes consacrées à l'étude de
la néphropathie diabétique**

Auteurs / Région	Nombre de diabétiques	Indicateur utilisé	Prévalence de la ND	Facteurs de risque associés à la ND
Sabouret P. France 2007 [44]	1 328 DT2 Hypertendus	MIA: bandelette urinaire spécifique MIA+ MIA-	MIA : 58,1 % MAA : 3,4 %	HTA (p=0,002) HbA1c (p=0,003) Obésité (p=0,351) Cl cr<60 (p=0,055) ATCD Familiaux /Personnels (p=0,004) ATCD Angor/IDM (p=0,092) ATCD AVC/AIT (p=0,872) ATCD AOMI (p=0,796)
Garcia C. Paris 2006 [46]	98 DT (56DT2) (18N+, 78N-) Après 5 ans de suivi	EUA>30mg/24h EUA(A0) EUA(A5)	ND : 17%	Age (p<0,01) IMC élevé (p<0,03) Importance EUA (p<0,01) PA nocturne (p=0,0008) Ancienneté diabète : NS Hb A1c : NS

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

Errajraji A. Maroc 2006-2007 [40]	113 diabétiques	MIA OU MAA + à 2 tests 53 ND+ 60 ND-	ND : 47%	Cardiopathie Ischémique : p<0,01 Artériopathie MI p<0,05 AVC p<0,03
Navne et Agarwal 2008-2009 [42]	300 DT2 Nouvellement diagnostiqués		2MAU + à 6 mois d'intervalle ND : 17,34%	Age : p<0,01 IMC : p <0,01 Sexe : NS HTA : p<0,001 HbA1c : p<0,01 Dyslipidémie : p<0,001 ATCD Familial Diabète : p>0,05
Kacem A. Tunis 2008 [39]	150 DT2 (74 ND+, 76 ND-)		ND : 49%	IMC (p=NS) Durée évolution diabète (p=0,006) Mauvais contrôle glycémique (p=0,02) Rétinopathie (p=0,02) Maladie coronaire (p<0,001)

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

<p>Bouزيد C. Tunis 2006-2008 [41]</p>	<p>689 DT2</p>	<p>IR+ : Cl cr<60ml/mn</p>	<p>MIA : 13% MAA : 10% IR+ : 19,8%</p>	<p>Age (p<0,00001) Ancienneté DT2 (p=0,0001) HTA (p<0,0001) Ancienneté HTA (p<0,001) IMC(p=0,02) Hyper TG(p =0,06) Dyslipidémie (p=0,01) Insuffisance coronarienne (p<0,0001) AVC (p=0,001)</p>
<p>Dabbabi W. Monastir 2008 [38]</p>	<p>100 DT2</p>	<p>MIA EUA : 30-300mg/24h</p>	<p>ND : 76%</p>	<p>Coronaropathie (p=0,04) Taux Hb A1c (p=0,17) Taux c-HDL (p=0,79) Taux Triglycérides (p=0,22) Taux c-LDL (p=0,34)</p>
<p>Demnati C. Tunis (2009) [47]</p>	<p>279 (211 DT2)</p>		<p>ND : 51,65%(DT2) Versus 31,8%(DT1)</p>	<p>Type 2 du diabète (p=0,01) Ancienneté du diabète P=0,02 si > 15-19 ans P=0,001 si > 20 ans</p>

CONCLUSION

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

La ND était présente chez environ 50% des patients diabétiques suivis à l'HMMI de Meknès. Cette prévalence est élevée par rapport aux études marocaines, probablement en relation avec la méthodologie de travail et le caractère rétrospective de l'étude. Les FDR de survenue de cette complication, identifiés chez nos patients, étaient : l'âge, l'ancienneté du diabète, le déséquilibre glycémique, l'HTA, la rétinopathie et les comorbidités cardiovasculaires. Ces résultats alarmants ne font qu'inciter à promouvoir la qualité de la prise en charge des patients diabétiques à la fois thérapeutique et préventive.

Dans les pays en voie de développement et à faible niveau de revenus, la seule clé pour prévenir, ou au moins ralentir l'apparition de cette complication est la prévention axée sur un contrôle strict des chiffres glycémiques et de la tension artérielle ainsi qu'une lutte agressive contre les autres facteurs de risque cardiovasculaires associés.

Le développement du champ de l'éducation thérapeutique, notamment pour les patients à risque, semble une meilleure stratégie pour des solutions à long terme.

Dans la perspective de parfaire ce travail, il serait utile de mener une étude multicentrique couvrant différentes régions du Maroc avec un échantillonnage adéquat afin d'approfondir l'analyse des relations de la néphropathie diabétique et ses différents facteurs de risque.

RESUME

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) a connu une progression importante durant les dernières décennies. C'est une maladie chronique en pleine extension dans le monde. L'évolution insidieuse de la maladie est à l'origine de plusieurs complications invalidantes dont les complications cardio-vasculaires et la néphropathie diabétique (ND). La détection précoce de ces complications est impérative pour prévenir ou au moins retarder l'évolution vers l'insuffisance rénale.

L'objectif de ce travail consiste à déterminer la prévalence de la ND au sein d'une population diabétique de type 2 et d'identifier les facteurs de risque prédictifs liés à cette complication.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive et analytique portant sur les patients diabétiques de type 2 suivis dans le service d'endocrinologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. L'étude s'est étalée sur une période de 12 mois allant de Janvier 2017 à Janvier 2018. Les patients ont été répartis en deux groupes selon la présence ou l'absence de la néphropathie diabétique. Les données ont été recueillies à travers la consultation des dossiers médicaux. Le diagnostic de néphropathie a été retenu sur le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine effectué sur un recueil des urines matinales. Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et les complications dégénératives ont été relevées et comparées entre les 2 groupes enquêtés ND+ et ND-. L'analyse statistique des données a été faite grâce aux logiciels Excel 2013 et Épi Info™. La régression logistique, en analyse multivariée, a permis d'étudier les facteurs associés à la ND chez ces patients.

RESULTATS

Au total, 99 patients DT2 ont été inclus dans l'étude soit 41 cas (ND+) et 58 témoins (ND-). L'âge moyen des patients était de 57 ± 7.90 ans avec une prédominance masculine (56.5 %). 29.3% des patients porteurs de ND avaient une macroalbuminurie, alors que 70.7% avaient une microalbuminurie. La prévalence de l'insuffisance rénale était de 9.75 %. L'analyse bivariée a mis en évidence des associations statistiquement significatives entre la néphropathie diabétique et l'âge avancé ($p = 0,033$), l'ancienneté du diabète ($p = 0.023$), l'hypertension artérielle ($p = 0,025$), le déséquilibre glycémique ($p = 0,034$), et l'existence d'une autre complication dégénérative du diabète : une rétinopathie diabétique ($p = 0.037$) et une comorbidité cardiovasculaire ($p = 0.006$). La fréquence de la dyslipidémie était comparable dans les 2 groupes sans différence significative. En analyse multivariée avec régression logistique, la ND était corrélée avec l'ancienneté du diabète ($p = 0.048$), le déséquilibre glycémique ($p = 0.028$) et l'existence d'une rétinopathie diabétique ($p = 0.015$).

DISCUSSION

Les facteurs de risque retrouvés dans notre étude (âge, ancienneté du diabète déséquilibre glycémique, HTA, rétinopathie et les comorbidités cardiovasculaires) sont similaires à ceux des études antérieures réalisées dans les différentes régions du monde. L'HTA et l'équilibre glycémique restent les principales cibles thérapeutiques. Seul le contrôle optimal de ces facteurs permet de prévenir et de retarder la progression de la ND et de réduire le risque cardio-vasculaire. Toutefois, le fait que tous les diabétiques ne développent pas de néphropathie diabétique suggère l'existence d'autres facteurs (génétiques) de susceptibilité que les futures études devraient déterminer.

CONCLUSION

La néphropathie diabétique reste une maladie greffée d'une lourde morbi-mortalité. Un rôle plus actif de la part de l'état, des organisations non gouvernementales et des professionnels de la santé est requis afin de prévenir le déclin de la fonction rénale dans la ND liée au diabète type 2. Cependant, la réalisation de cet objectif est difficile à atteindre dans un pays en voie de développement où les moyens socioéconomiques entravent la prise en charge adéquate de ces patients.

REFERENCES

**LES FACTEURS DE RISQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE
DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : ETUDE CAS-TEMOINS**

- [1]. Aouiha M, Kaushik R. Diabète : la pandémie silencieuse et son impact en Afrique subsaharienne ; African Changing Diabetes Leadership, Johannes bourg. Novo Nordisk, 30 septembre et 1 octobre, 2010.
- [2]. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., and King H.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: pp. 1047–1053
- [3]. Direction d'Épidémiologie et de Lutte contre les Maladies, Ministère de la santé, Maroc. Enquête nationale sur les facteurs de risques cardiovasculaires 2000. DELM, Bulletin épidémiologique N°53–54, 1er et 2ème trimestre 2003.
- [4]. 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 December;16(6 Suppl 2):i-ii, 1–106.
- [5]. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report : Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda,MD : National Institutes of Health, National Intitute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases ; 2013.
- [6]. Cordonnier D-J, Zmirou D, Benhamou P-Y, et al. Epidemiology, development and treatment of endstagerenal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. The case of mainland France and ofoverseas French territories. Diabetologia 1993 ; 36 :1109–12.
- [7]. Couchoud C, Lassalle M. Incidence de l'insuffisance renale chronique terminale traitee chez les personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France en 2013. Bull ÉpidémiolHebd 2015 ; 34–35 : 632–7.

- [8]. de Préneuf H. Néphropathies diabétiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-055-A-10, 2011.
- [9]. Orchard T.J., Dorman J.S., Maser R.E., Becker D.J., Drash A.L., Ellis D., et al: Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. Diabetes 1990; 39: pp. 1116-1124
- [10]. Newman D.J., Mattock M.B., Dawney A.B., Kerry S., McGuire A., Yaqoob M., et al: Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. HealthTechnol.Assess. 2005; 9:
- [11]. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E., Bilous R.W., Cull C.A., and Holman R.R.: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int. 2003; 63: pp. 225-232
- [12]. Van Dijk P.C., Jager K.J., Stengel B., and Briggs J.D.: Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). Kidney Int. 2005; 67: pp. 1489-1499
- [13]. Oulahiane A, Anaddam S, Ouleghzal H, Elhaddad N, Moussaoui S ,Yaagoubi, N. Belmejdoub, G. Gestion du diabète en cas d'insuffisance rénale chronique.Néphrologie& Thérapeutique, 2012, 8(3) : 135-140.
- [14]. Middleton R], et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. Nephrol Dial Transplant 2006;21:88-92.
- [15]. Villar E, Zaoui P. Diabète et maladie rénale chronique : ce que nous apprend l'épidémiologie. NephrolTher 2010 ;6(7):585-90.

- [16]. Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Gronhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005;67:1489-99.
- [17]. Couchoud C, Villar E, Frimat L, Fagot-Campagna A, Stengel B. L'insuffisance rénale chronique terminale associée à un diabète : fréquence et conditions d'initiation du traitement de suppléance, France, 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2008.
- [18]. Halimi J.M.: Rein et diabète. *Rev Med Intern* 2004; 25: pp. S339-S341
- [19]. Mogensen C.E.: Glomerular filtration rate and renal plasma flow in normal and diabetic man during elevation of blood sugar levels. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 28: pp. 177-182
- [20]. Lewis E.J., Hunsicker W.R., Berl T., Pohl M.A., Lewis J.B., et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: pp. 851-860
- [21]. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H., et al: RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: pp. 861-869
- [22]. Rossing K., Christensen P.K., Hovind P., Tarnow L., Rossing P., and Parving H.H.: Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2004; 66: pp. 1596-1605
- [23]. Reach G, Altman J-J, Slama G, et al.: Causes and mechanisms of diabetic microangiopathy and neuropathy. The "glucose hypothesis" and its

- consequences. In : *Vascular complications of diabetes* (Eds Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P), Pradel, Paris, 1994, 53–62.
- [24]. Brownlee M.: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001, 414, 813–820.
- [25]. Defraigne J.O.: Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète ? *Rev Med Liège*, 2005, 60, 472–478.
- [26]. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al.: Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia*, 1998, 41, 47–53.
- [27]. Therapeutic methods for slowing the progression of adult chronic kidney insufficiency. *ANAES. NephrolTher* 2005; 1: pp. S259–S314
- [28]. Tabaei B.P., Al-Kassab A.S., Ilag L.L., et al: Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diab Care* 2001; 24: pp. 1560–1566
- [29]. Mattix H.J., Hsu C., Shaykevich S., and Curhan G.: Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: pp. 1034– 1039
- [30]. Deeb A., Zaoui P., Le Penven S., Tartry D., Lantelme P., Ducher M., et al: Are triplicate urine samples necessary to assess albuminuria? *Nephron Clin Pract* 2012; 122: pp. 80–85
- [31]. Rognant N., Lemoine S., Laville M., Hadj-Aïssa A., and Dubourg L.: Performance of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; 34: pp. 1320–1322

- [32]. Magee G.M., Bilous R.W., Cardwell C.R., Hunter S.J., Kee F., and Fogarty D.G.: Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A metaanalysis. *Diabetologia* 2009; 52: pp. 691–697
- [33]. Macisaac R.J., Tsalamandris C., Thomas M.C., Premaratne E., Panagiotopoulos S., Smith T.J., et al: The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes. *Diabet Med J* 2007; 24: pp. 443–448
- [34]. Nielsen S.E., Reinhard H., Zdunek D., Hess G., Gutiérrez O.M., Wolf M., et al: Tubular markers are associated with decline in kidney function in proteinuric type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: pp. 71–76 Cross Ref
- [35]. Chou K.M., Lee C.C., Chen C.H., and Sun C.Y.: Clinical value of NGAL, L-FABP and albuminuria in predicting GFR decline in type 2 diabetes mellitus patients. *PLoS One* 2013; 8: pp. e54863.
- [36]. Groupe de travail de la Société de Néphrologie. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Nephrol Therap* 2009;5:302–5.
- [37]. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
- [38]. DabbabiW, Khochtali I, Kacem M, Mokhtar A, Mahjoub S. Néphropathie et risque cardio-vasculaire. *DiabetesMetab* 2009 ; 35 :A40–1.

- [39]. Kacem A, Ben Ahmed I, Berriche O et al. Prévalence et facteurs prédictifs de la néphropathie diabétique chez le diabétique type 2. *DiabetesMetab* 2008 ; 34 : H94.
- [40]. Errajraji A, Ouhdouch F, Diouri A. Néphropathie diabétique et risque cardio-vasculaire en cas de DT2. *DiabetesMetab* 2009; 35: 55.
- [41]. Bouzid C, Smida H, Kacem A et al. Insuffisance rénale chez les diabétiques de type 2. Fréquence et facteurs associés. *Tun. Med.* 2011; 89: 10-15.
- [42]. Agarwal N, Sengar NS, Jain PK, Khare R. Nephropathy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetics with Special Stress on the Role of Hypertension. *J of the assoc. of physicians of india* 2011;59: 145-147.
- [43]. Benzakour K, Mbarki H, El Youbi R et al. Dépistage de la protéinurie chez les diabétiques adultes dans la région Fès-Boulmane au Maroc. *Rev Epidémiol de Santé Publique* 2009 ; 57 : 14.
- [44]. Sabouret P, Laville M, Krempf M, Om S, Denolle T. Enquête microalbuminurie : évaluation nationale de la prévalence de la micro-albuminurie et de l'attitude thérapeutique chez l'hypertendu diabétique de type 2 en cardiologie de ville en France. *Arch Mal Coeur* 2007; 100: 635-636.
- [45]. Assogba AGF, Couchoud C, Benedicte S et al. Les complications rénales du diabète: dépistage, prise en charge médicale et tendances 2001-2007, selon les études Entred. *DiabetesMetab* 2010 ; 36 : A40-1
- [46]. Garcia C, Mayaudon H, Bordier L, Leberre JP, Dupuy O, Bauduceau B. Responsabilité de la pression artérielle nocturne dans l'apparition d'une néphropathie diabétique chez les diabétiques. *Arch Mal coeur et vaisseaux* 2007 ; 8 : 668-672.

- [47]. Demnati C, Khiari K, Hadj Ali I, M'Chirgui N, Lakhoua Y, Ben Abdallah N. Fréquence de la microangiopathie chez les diabétiques de type 1 et de type 2. *DiabetesMetab* 2010 ; 36 : A54-5.
- [48]. Marmouch H, Baba A, Hamza N, Khochtali I, Mahjoub S. Dyslipidémie et microangiopathie du diabétique de type 2. *Diabetes&Metabolism* 2010 ; 36 : A55.
- [49]. Idriss Kannou S, Kanoun F, Hsairi H, Machgoul M, Bahri M, Ben Khalfi F. Prévalence des complications dégénératives du diabète sucré dans un échantillon de malades suivis en ambulatoire. *Tun Med* 2002; 80: 380-386.
- [50]. Lutale J, Hrafnkell T, Zulfiqarali A, et al. Microalbuminuria among Type 1 and Type 2 diabetic patients of African origin in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Nephrology* 2007; 8: 2-10.
- [51]. Belhadj M, Daoud A, Khalfa S, Malek R. Le diabète en Algérie. Présentation au deuxième congrès maghrébin d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition. Fès, 24-27 novembre 2005, 34-40.
- [52]. Afkhami-ardehani M, Modarresi M, Amirchaghmaghi E. Prevalance of microalbuminuria and its risk factors in type 2 diabetic patients. Available: <http://www.indianjnephrolog.org>; downloaded 29th October 2009.
- [53]. Lin CH, Yang WC, Tsai ST, Tung TH, Chou PA. Community-based study of chronic kidney disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan. *Diabetes Res ClinPract* .2007; 75 (3):306-12.

- [54]. Makulo R, Lepira B, Nseka M, Bieleli E. Profil des patients référés pour maladie rénale diabétique : cas de deux hôpitaux de Kinshasa. *Louvain Méd* 2008;127:69–73.
- [55]. Bouattar T, Ahid S, Benasila S, et al. Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution. *NéphrolThér*2009;5:181–7.
- [56]. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990—1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1824—33.
- [57]. Bourcigoux N., Charbonnel B. Diabète insulino-dépendant: étiologie, physiopathologie, diagnostic, complications, pronostic, traitement. *Revue du Prat* 1997; 47: 1583–92.
- [58]. Nakhjavani M, Esteghamati A, Esfahanian et al. Albuminuria and its correlates in an Iranian type 2 diabetic population. *Lipids Health Dis.* 2008; 7:28.
- [59]. Meisinger C, Heier M, Landgraf R, Happich H et al. Albuminuria, cardiovascular risk factors and disease management in subjects with type 2 diabetes: a cross sectional study. *BMC Health Serv Res.* 2008; 8: 226.
- [60]. Gaultier Y., Carite R., Rio A., Laredo, ~lorlainB., Thomas J. Le diabète du Sénégalais en milieu hospitalier, étude de 178 cas. *Méd AfNoire* 1979; 26: 941–8.
- [61]. KandjinguK., Bieleli E., Bidingije~l., Ditu~l., Tschiani K.A. Etude clinique du diabète sucré à Kinshasa. *Méd Af Noire* 1985; 32: 53–61.

- [62]. Monteiro B., Gninafoulvi., Amoussou K.J. Contribution à l'étude épidémiologique du diabète sucré de l'adulte au Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou (CNHU) Bénin. MédFUNoire 1991; 38: 263-9.
- [63]. Cowie CC, Port FK, Rust KF, Harris MI. Differences in survival between Black and White patients with diabetic end-stage renal disease. Diabetes Care 1994;17:681-7.
- [64]. Nelaj E, Gjata M, Lilaj I, et al. Factors of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes and incipient nephropathy. Hippokratia2008;12:221-4.
- [65]. Hadjadj S, Duengler F, Torremocha F. Maternal history of type 2 diabetes is associated with diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. Diabetes Metab2007;33:37-43.
- [66]. Freedman BI, Bowden DW, Sale MM, et al. Genetic susceptibility contributes to renal and cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus. Hypertension 2006;48:8-13.
- [67]. Charfi N, Kallel N, Grine S, Mniffeki M, Abid M. Aspects cliniques et évolutifs de la néphropathie diabétique à propos de 60 cas. DiabetesMetab. 2010; 36: A55.
- [68]. Cordonnier D, Corticelli P, Maynard C, Halimi S, Pinel N. Néphropathies diabétiques. EMC Endocrinologie-Nutrition. 10-366-M-10.
- [69]. Suzuki H, Kanno Y, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S. Decline of renal function is associated with proteinuria and systolic blood pressure in the morning in diabetic nephropathy. Clin Exp Hypertens. 2005;27:129-38.

- [70]. American diabetes association. Standards of Medical Care in Diabetes—2009 Diabetes care 2009; 32 (Suppl 1): S28.
- [71]. Ben-Hamouda-Chihaoui M, Kanoun F, Ftouhi B, et al. Évaluation de l'équilibre tensionnel par la mesure ambulatoire de la pression artérielle et étude des facteurs associés à un mauvais contrôle tensionnel chez 300 diabétiques de type 2 hypertendus traités. Ann CardiolAngeiol (Paris) 2011;60:71-6.
- [72]. De preneuf H. Néphropathies diabétiques. EMC, Néphrologie, 18-055A-10, 2011.
- [73]. Alder AL, Stevens RJ, Manly SE et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003; 63: 225-232.
- [74]. Aynaou H, El Alami Z, Bentata Y, Latrech H. Profil de la néphropathie à l'admission dans une cohorte de diabétique type 2 : à propos de 339 cas. Diabetes Metab 2014;40(Special issue 1):A 88 [Abstract P255].
- [75]. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72.
- [76]. Sasaki T, Kurata H, Nomura k, Utsunomiya K, Ikeda Y. Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus. *JpnJMed*, 1990, 29, 156-163.
- [77]. Shoji T, Nishizawa Y, Toyokawa A, Kawagishi T, Okuno Y, Morii H. Decreased albuminuria by pravastatin in hyperlipidemic diabetics. Nephron, 1991, 59, 664-665.

- [78]. Sobngwi E, Mbanya JC, Moukouri EN, Ngu KB. Microalbuminuria and retinopathy in a diabetic population of Cameroon. *DiabetesRes Clin Pract* 1999;44:191-6.
- [79]. Savage S, Estacio RO, Jeffers B. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes care* 1996 ;19(11): 1243-8
- [80]. 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.
- [81]. 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.
- [82]. Ghosh S, Lyaruu I, Yeates K. Prevalence and factors associated with microalbuminuria in type 2 diabetic patients at a diabetes clinic in Northern Tanzania. *Afr J Diabetes Med* 2012;20:43-6.
- [83]. Hanset M. L'insuffisance rénale chronique. Le dépistage par le médecin généraliste. *Rev Med Brux* 2007; 28: 465-8.
- [84]. Khochtali I, Baba A, Marmouch H, Hamza N, Kacem M, Mahjoub S. Tabac et microalbuminurie chez le diabétique type 2. *DiabetesMetab*2010; 36: A40- 109..
- [85]. Parving HH, Mogensen CE, Thomas MC, Brenner BM, Cooper M.E. The RENAAL study investigators. Poor prognosis in proteinuric type 2 diabetic patients with retinopathy: insights from the RENAAL study. *Q J Med* 2005; 98: 119-26.

- [86]. Chan JC, Cheung CK, Swaminathan R, Nicholls MG, Cockram CS. Obesity, albuminuria and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Postgrad Med J*. 1993 March;69(809):204–10.
- [87]. Mehrnoosh Zakerkish, Hajieh Bibi Shahbazian, Heshmatollah Shahbazian, Seyed Mahmoud Latifi, Armaghan Moravej Aleali. Albuminuria and Its Correlates in Type 2 Diabetic Patients. *IJKD*. 2013;7:268–76.
- [88]. Young BA, Katon WJ, Von Korff M, Simon GE, Lin EH, Ciechanowski PS, et al. Racial and ethnic differences in microalbuminuria prevalence in diabetes population: the pathways study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:219–28.
- [89]. Mangili R. Genetic predictors and markers of diabetic nephropathy. In: Hasslacher C, editor. *Diabetic Nephropathy*. Heidelberg Germany: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. p. 103–14.
- [90]. Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F et al.: Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int*. 1992 April;41(4):758–62.
- [91]. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al.: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003 January;63(1):225–32.