

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 029/11

NEPHROPATHIE DIABETIQUE LORS DE LA PREMIERE CONSULTATION EN NEPHROLOGIE (A propos de 104 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/03/2011

PAR

Mlle. ELYOUSSFI SOUMIA

Née le 20 Janvier 1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Diabète - Hypertension artérielle - Microalbuminurie - Protéinurie
Néphropathie - Insuffisance rénale

JURY

Mme. BONO WAFAA.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIQ.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Néphrologie	
M. BOUARHROUM ABDELLATIF.....	JUGE
Professeur agrégé de Chirurgie Vasculaire Périphérique	
Mme. AJDI FARIDA.....	MEMBRES ASSOCIES
Professeur assistant d'Endocrinologie et maladies métaboliques	
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	
Professeur assistant de Néphrologie	

PLAN

Abréviations.....	4
Introduction	7
Rappels	10
1. Diabète	11
1-1. Généralités sur le diabète	11
1-2. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique	11
1-2-1. Diabète de type 1	13
1-2-2. Diabète de type 2	14
1-2-3. Facteurs accélérateurs	16
1-3. Moyens de dépistage de la néphropathie diabétique	16
1-4. Lésions histologiques lors de la néphropathie diabétique	19
1-5. Complications extra-rénales du diabète	19
1-5-1. Microangiopathies	19
1-5-2. Macroangiopathies.....	23
1-5-3. Autres	25
2. Maladie rénale chronique.....	28
Matériel et méthodes	32
1. Type et population de l'étude	33
2. Structure et ressources de réalisation de l'étude	33
3. Définitions et données recueillies	36
3-1. Données sociodémographiques.....	36
3-2. Antécédents	37
3-3. Paramètres cliniques	38
3-4. Paramètres paracliniques	43
3-5. Complications extra-rénales	45
3-6. Traitements prescrits	47
4. Analyse statistique	47

Résultats	49
1. Caractéristiques générales.....	50
1-1. Donnée sociodémographiques	50
1-2. Antécédents.....	53
1-3. Données cliniques.....	55
1-4. Données paracliniques	58
1-5. Traitements prescrits	60
2. Néphropathie diabétique	62
2-1. Caractéristiques de l'atteinte rénale.....	62
2-2. Facteurs de risque de survenue de la néphropathie diabétique.....	64
Discussion	66
1. Caractéristiques générales.....	67
2. Facteurs de risque de la néphropathie diabétique	81
3. Prise en charge de la néphropathie diabétique	86
3-1. Avant le stade de la microalbuminurie	87
3-2. Au stade de microalbuminurie et de protéinurie	89
3-3. Au stade d'insuffisance rénale chronique.....	91
4. Trajets de soins.....	94
4-1 Généralités	94
4-2. Chez le diabétique de type 2	95
4-3. Chez l'insuffisant rénal	96
Conclusion	98
Résumés	100
Liste des figures	104
Liste des tableaux.....	105
Références	106

Abréviations

ACFA	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
ADO	: Antidiabétique oral
AIT	: Accident ischémique transitoire
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARAI	: Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
AVC	: Accident vasculaire cérébrale
AVK	: Anti vitamine K
CHP	: Centre Hospitalier provinciale
CHR	: Centre Hospitalier régional
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
Cm	: Centimètre
Cr Cl	: Clairance de la créatinine
DAC	: acidocétose diabétique
DFG	: Débit de Filtration Glomérulaire
DID	: Diabète insulino-dépendant
DNID	: Diabète non insulino-dépendant
DMG	: Dossier médical global
ECBU	: Examen cyto-bactériologique des urines
ECG	: Electrocardiogramme
ESSB	: Etablissement de soins de santé de base
EUA	: Excrétion Urinaire d'Albumine
FDR	: Facteur de risque
FG	: Filtration Glomérulaire
FO	: Fond d'œil
GAJ	: Glycémie à jeun

GB : Globule blanc

Hb : Hémoglobine

HDL: High Density Lipoprotein

HGPO : Hyperglycémie provoquée orale

HTA : Hypertension artérielle

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

IC : Intervalle de confiance

IDMS : Spectrométrie de masse par dilution isotopique

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IMC : Indexe de masse corporelle

INDH : Initiative national pour le développement humain

IR : Insuffisance rénale

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

ISAAD : Association Initiatives Santé et Aide Au Développement

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

LDL : Low Density Lipoprotein

MAPA : Mesure ambulatoire de la pression artérielle

MDRD : Modified Diet in Renal Disease

MmHg : millimètre de mercure

MODY : Maturity-Onset Diabetes of the Young

MRC : Maladie Rénale Chronique

ND : Néphropathie Diabétique

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : odd-ratio

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique
PM : périmètre de marche
RAC : Rapport albumine créatinine
RAGE : Récepteurs spécifiques des produits de glycation avancée
RDH : Rein, diabète et hypertension artérielle
ROT : Reflexe ostéo-tendineux
SRA : Système Rénine Angiotensine
TG : Triglycérides

INTRODUCTION

Le diabète est une épidémie mondiale, comme la décrit l'organisation mondiale de la santé (OMS). Son mauvais contrôle expose à long terme à de multiples complications chroniques, la plus grave est la néphropathie diabétique, cette dernière se place au premier plan des préoccupations en néphrologie car c'est la première cause d'insuffisance rénale chronique dans le monde[1] et au Maroc (30 % selon une enquête réalisée en 2006 au service des urgences du centre hospitalier universitaire (CHU) Ibn-Sina de Rabat [2]).

La néphropathie diabétique (ND) touche 15 à 30 % des diabétiques de type 1 ou de type 2 après 10 à 15 ans d'évolution du diabète [3]. C'est une microangiopathie spécifique du diabète qui passe par trois stades: néphropathie incipiens marquée par l'apparition de microalbuminurie, la néphropathie avérée marquée par l'apparition de protéinurie et enfin l'IRC [4]. A chacun de ces stades correspond un niveau de prévention.

En général, le premier signe de néphropathie diabétique est la microalbuminurie, celle-ci se définit par l'excrétion de 30 à 300 mg d'albumine dans les urines de 24 heures ou 20 à 200µg/min ou 30 à 300 mg/g de créatinine dans un échantillon. Une valeur inférieure indique une normoalbuminurie, une valeur supérieure indique une protéinurie. La microalbuminurie est considérée chez un diabétique comme un signe de néphropathie débutante et la progression vers une protéinurie comme celui d'une néphropathie clinique ou manifeste [5].

L'émergence de ND va encore aggraver le risque cardio-vasculaire, ces dernières années, de nombreuses études ont bien démontré que la microalbuminurie, la protéinurie [6] et l'insuffisance rénale [7,8] étaient des facteurs de risque cardio-vasculaire, le malade diabétique de type 2 a plus de risque de décéder de complication cardio-vasculaire que d'arriver au stade d'urémie d'où l'intérêt de prévenir la néphropathie.

Le dépistage précoce de la ND peut retarder sa progression par un blocage du système rénine angiotensine (SRA) [9], un bon contrôle glycémique [10] et équilibre pressionnel.

Cependant les diabétiques sont souvent vues tardivement par les néphrologues, ce qui retentit sur l'évolution de la néphropathie et plus tard sur les conditions de prise en charge en traitement de suppléance rénal.

Dans cette étude, nous procédons à évaluer les circonstances motivant de la première consultation de néphrologie dans une population de 104 diabétiques connues, suivis dans des centres de santé de la région de Fès et adressés pour un suivi néphrologique au centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA-Dokkarat.

Ce travail a pour but :

- Objectif principal : Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients lors de la première consultation spécialisée de néphropathie diabétique dans le centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA-Dokkarat.

- Objectif secondaire : Déterminer les facteurs de risque de survenue de néphropathie diabétique dans cette population.

Rappels

1. le diabète

1-1.Généralité sur le diabète

Le diabète est défini par une hyperglycémie chronique : une glycémie à jeun supérieure à 1,26g/l (7mmol/l), ou une glycémie à n'importe quel moment de journée supérieure à 2 g/l (11,1mmol/l), ou encore une glycémie à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) supérieure ou égale à 2g/l, et ce à deux reprises. Les valeurs glycémiques indiquées ici correspondent à un dosage sur plasma veineux par la technique enzymatique spécifique du glucose oxydase, avec une normale comprise entre 0,70 et 1,10 g/l [11].

La classification proposée par l'OMS reposant sur l'étiologie de la maladie, les termes DID (diabète insulino-dépendant) et DNID (diabète non insulino-dépendant) ont été supprimés car la notion d'insulino-dépendance repose, au moins en partie, sur le traitement. L'OMS distingue quatre types de diabètes : le type 1 (anciennement DID), le type 2 (anciennement DNID), le diabète gestationnel, et les « autres types spécifiques de diabètes ». Le diabète de type 1 est défini par la destruction des cellules β des îlots de Langerhans conduisant habituellement à une carence complète en insuline. Il est subdivisé en type 1 auto-immun (90 % des formes) et type 1 idiopathique. Le diabète de type 2 est défini, outre l'hyperglycémie chronique, par la présence d'un défaut d'action de l'insuline (insulinorésistance) et d'un défaut de sécrétion de l'insuline. Le diabète de type 2 comprend des formes qui vont d'une insulinorésistance prédominante, associée à une carence relative en insuline, jusqu'à une insulinopénie prédominante associée à une insulinorésistance modérée. Le diabète gestationnel est défini par une intolérance au glucose à l'origine d'une hyperglycémie de sévérité variable dont l'apparition ou la découverte survient lors de la grossesse.

Le groupe « autres types spécifiques de diabète » comprend de nombreuses formes de diabète comme les MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), les diabètes liés à une insulino-résistance majeure,....

1-2. Histoire naturelle de la ND

L'histoire naturelle de l'atteinte rénale du diabète de type 1 ou de type 2 est dans de nombreux aspects similaires et la classification traditionnelle (dite de Mogensen en 1994) en 5 stades reste valable.

Ø Stade 1: néphropathie fonctionnelle

- vasodilatation rénale avec hyperdébit sanguin
- augmentation du débit de filtration glomérulaire (20 à 40 %)
- hypertrophie des glomérules avec membrane basale normale, augmentation de la taille rénale
- pression artérielle normale
- albuminurie normale

Ø Stade 2: lésions rénales histologiquement sans traduction clinique.

Peut persister toute la vie du diabétique ou n'être qu'une étape intermédiaire.

- la filtration glomérulaire reste augmentée,
- la matrice mésangiale est plus développée,
- la membrane basale commence à s'épaissir.

Ø Stade 3: néphropathie diabétique débutante avec une micro-élévation de l'excrétion urinaire d'albumine (microalbuminurie) et élévation proportionnelle et progressive de la pression artérielle: Néphropathie incipiens,

- après 10 ans,
- apparaît chez 30 % des diabétiques,

-augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine: microalbuminurie de 30 à 300 mg/24 h.

- augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mmHg (micro HTA)

Ø Stade 4: protéinurie et début de la dégradation de la filtration glomérulaire:

Néphropathie avérée,

- Augmentation du débit d'excrétion d'albumine qui dépasse les 300 mg/24h (macroprotéinurie).

- HTA et atteintes cardiovasculaires surviennent le plus souvent à cette phase.

- l'IRC commence à s'installer avec diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et augmentation de la créatinine.

- Sur la biopsie rénale : lésions caractéristiques du diabète avec des nodules de KIMMELSTIEL WILSON ou glomérulosclérose nodulaire.

- Hyalinose artériolaire (touchant les artérioles glomérulaires afférentes et efférentes)

Ø Stade 5: néphropathie avancée avec insuffisance rénale installée.

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) (DFG inférieure à 10ml/min/1,73m²) arrive 3 à 8 ans après le passage au stade de néphropathie avérée.

1-2-1. Diabète de type 1

Les cinq stades peuvent se résumer en trois grandes phases (Figure 1) :

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

Ø 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 véritablement un marqueur précoce signant l'installation irréversible de la néphropathie diabétique. Des anomalies pressionnelles minimales, parfois détectables uniquement par enregistrement ambulatoire de la pression artérielle, existent dès le stade IIIb (microalbuminurie de 70 à 200 g/min).

Ø Enfin, huit autres années en moyenne, séparent l'évolution du stade IV (macroprotéinurie) du stade de l'IRC puis terminale (stade V) [12]. La protéinurie augmente progressivement ou par poussées néphrotiques. [12]

1-2-2. Diabète de type 2

Les diabétiques de type 2 tendent également à avoir une élévation du débit de filtration glomérulaire dans la période initiale après le diagnostic du diabète. Le degré d'augmentation de la filtration glomérulaire est cependant moins important que chez certains diabétiques de type 1 où la filtration glomérulaire peut atteindre 180-200 ml/min. A la différence des diabétiques de type 1, les diabétiques de type 2 ont une prévalence plus importante (10 à 25 %) de microalbuminurie et d'hyperpression artérielle présentes d'emblée lorsque le diabète est identifié pour la première fois. Cette différence est attribuée aux effets de périodes d'hyperglycémie asymptomatique plus longues sans diagnostic formel de diabète de type 2. Plusieurs travaux récents laissent penser qu'il n'y a pas de différence sensible entre la nature et l'évolution de la glomérulosclérose diabétique quel que soit le mécanisme physiopathologique du diabète, et par conséquent la progression des complications rénales dans le diabète de type 2 suit globalement la même course évolutive qu'au cours du diabète de type 1. (Figure 2)

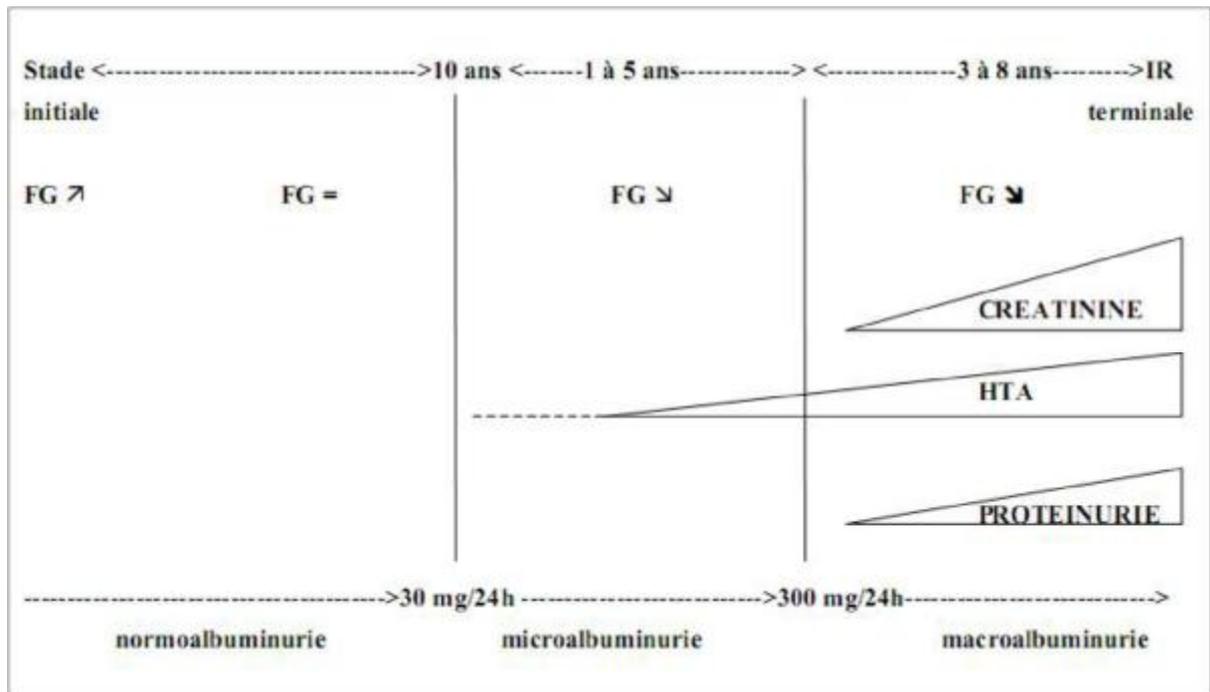


Figure 1 : évolution naturelle de la ND dans le diabète de type 1

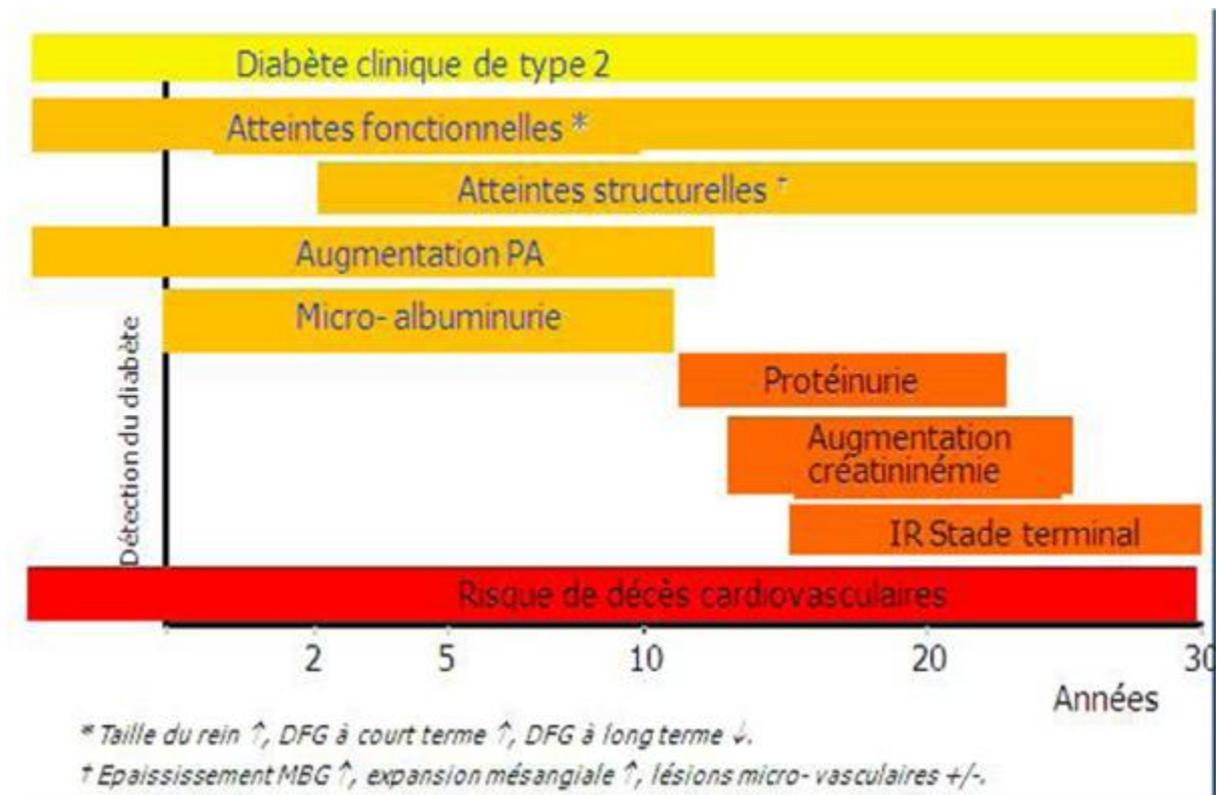


Figure 2 : Evolution naturelle de la néphropathie chez le diabétique type 2 [13].

1-2-3. Facteurs accélérateurs

L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique peut être « accélérée » par de nombreux facteurs intercurrents. Si le mauvais contrôle glycémique, l'hyperpression et le régime riche en protides semblent directement impliqués dans la physiopathologie de la néphropathie diabétique, d'autres facteurs peuvent jouer un rôle « aggravant » : le tabagisme même modéré, le surpoids, la sédentarité, l'anémie, l'hyperuricémie, la dyslipidémie, les infections urinaires hautes... Une grossesse chez une femme porteuse d'une néphropathie diabétique aggrave considérablement le cours de cette néphropathie [12].

Enfin, l'aggravation de la néphropathie diabétique peut être d'origine toxique (plantes, antalgiques...) ou iatrogène (produits de contraste iodés, certains médicaments).

1-3. Moyens de dépistage de la ND

Chez la population à haut risque de développer une maladie rénale chronique (MRC), il est recommandé de réaliser systématiquement au moins une fois par an, notamment chez tout diabétique à partir de la cinquième année d'évolution du diabète de type 1, et dès le diagnostic du diabète pour le type 2 [14, 15]:

- Ø une mesure de la pression artérielle,
- Ø une bandelette urinaire à la recherche de protéinurie et d'hématurie microscopique :
 - Si la protéinurie est positive: mesure du ratio albumine/créatinine urinaire ou protéinurie de 24h.
 - Si la protéinurie est négative ou traces : recherche de microalbuminurie chez le diabétique.
- Ø la mesure de créatininémie avec estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault et MDRD.

Méthodes :

La recherche d'une microalbuminurie doit être de préférence réalisée sur un recueil d'urines de 24 heures et exprimé en mg/24h ou en $\mu\text{g}/\text{min}$. Elle peut aussi être faite plus commodément par le dosage sur échantillon des premières urines matinales en rapportant son taux à celui de la créatininurie (mg/g).

En cas de dépistage positif, deux confirmations doivent être réalisées en raison d'une excrétion très variable dans le temps de la microalbuminurie : majorée en cas de stress, d'exercice physique, de fièvre, de mauvais contrôle glycémique et pressonnier. La confirmation se fera sur les urines de 24 heures. Figure 3

On veillera à l'absence d'infection urinaire ou de présence de sang dans les urines en particulier chez les femmes en période de menstruation ou de ménométrorragie. Il faut également éviter le prélèvement après un effort violent ou au cours d'épisode fébrile ou d'une vulvo-vaginite.

Une fois confirmée, un bilan d'orientation est nécessaire, comportant :

- Ø un bilan étiologique: réalisation d'un ECBU, au moins une fois, une échographie rénale, une immunoélectrophorèse des protéinuries afin d'éliminer une protéinurie de Bence -Jones...
- Ø un bilan cardiologique est nécessaire car la microalbuminurie est un marqueur d'un risque cardiovasculaire accru.

La surveillance de la fonction rénale s'exécutera sur la base d'une créatininémie annuelle ou éventuellement plus fréquemment en cas d'élévation de ce paramètre ou de circonstance particulière (valeurs modérément ou franchement élevées ou évolutives – introduction de nouveaux médicaments en particulier les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion- réalisation d'examen utilisant les produits de contraste).

L'estimation du débit de filtration glomérulaire par la clairance de créatinine peut se faire par la formule de Cockcroft et Gault.

Dépistage de la néphropathie diabétique et non diabétique

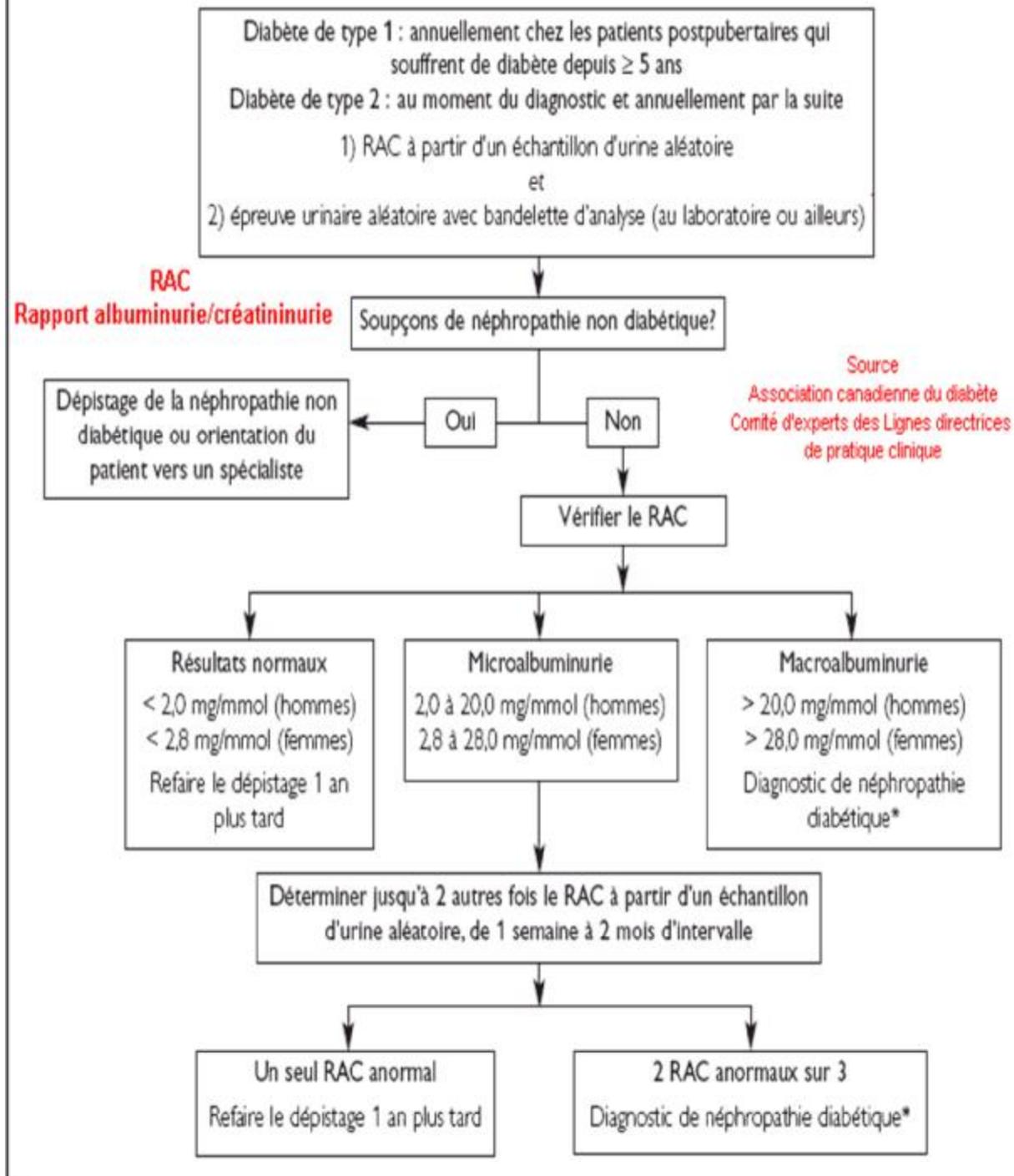


Figure 3 : Démarche de dépistage de la néphropathie diabétique

1-4. Lésions histologiques lors de la néphropathie diabétique

La biopsie rénale n'est habituellement pas réalisée chez les patients diabétiques. Elle ne trouve son indication qu'en cas de signes orientant vers une autre cause de néphropathie que le diabète chez un patient connu diabétique. Nous parlons alors de néphropathie non diabétique chez le diabétique.

Parmi les circonstances justifiant la réalisation de la biopsie rénale, citons : la présence d'une hématurie microscopique en dehors de tout contexte d'infection ; l'absence de rétinopathie diabétique malgré la présence de signes d'atteinte rénale chez le diabétique de type 1 ; l'évolution « trop rapide » de la dégradation de la fonction rénale sans identification de facteur d'aggravation ; la présence d'emblée d'une insuffisance rénale sans passer par les premiers stades de l'histoire naturelle de la néphropathie diabétique ; et l'existence de signes orientant vers une maladie systémique.

Lorsqu'elle est réalisée, la biopsie rénale peut retrouver soit une microangiopathie spécifique du diabète qui est une glomérulosclérose nodulaire (dite de Kimmelstiel Wilson) comme habituellement observé au cours du diabète de type 1, soit de lésions rénales non spécifiques secondaires aux lésions vasculaires des gros troncs de l'artère rénale ou des artérioles intraparenchymateuses [16]; soit des signes orientant vers une néphropathie indépendante du diabète.

1-5. Complications extra-rénales du diabète

1-5-1. Microangiopathies

C'est une atteinte des petits vaisseaux, elles comportent:

Ø Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une microangiopathie majeure du diabète de type 2. Comme pour le diabète de type 1, La survenue d'une rétinopathie au cours du

diabète de type 2 apparaît associée à un mauvais contrôle glycémique et à l'existence d'une hypertension artérielle en endommageant les petits vaisseaux qui approvisionnent la rétine en nutriments et en oxygène.

La rétinopathie est une cause majeure de cécité et de malvoyance. Ainsi, environ 10 % des diabétiques ont des problèmes de vision [17]. Pourtant, selon des estimations, la détection et le traitement précoce de l'atteinte de la rétine permettraient de prévenir plus de 95 % des baisses de l'acuité visuelle chez les diabétiques [18]. Donc une surveillance annuelle du fond d'œil est recommandée chez tout patient diabétique de type 2 pour permettre le diagnostic précoce de la rétinopathie.

- Classification des rétinopathies

- Rétinopathie non proliférante minime : microanévrismes
- Rétinopathie non proliférante modérée : microanévrismes, exsudats secs, nodules cotonneux « nodules dysoriques », hémorragies rétiniennes punctiformes.
- Rétinopathie non proliférante sévère (rétinopathie préproliférante) : AMIR (anomalies microvasculaires intrarétiniennes), modifications veineuses, hémorragies intrarétiniennes étendues, Rétinopathie proliférante, néovaisseaux pré-rétiniens, néovaisseaux prépapillaire.

- Complications de la rétinopathie

- Maculopathies : œdème maculaire diffus, non cystoïde ou cystoïde, œdème maculaire focal, Maculopathies ischémique
- Rétinopathie diabétique proliférante compliquée : hémorragie du vitré, décollement de rétine par traction, glaucome néovasculaire.

Ø Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est classiquement la plus précoce des complications chroniques, elle se définit par la présence de symptômes et/ou de signes

d'altération nerveuse périphérique secondaires au diabète, après exclusion des autres causes de neuropathie; elle peut donc être infra-clinique ou symptomatique. Elle touche le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome, ces atteintes étant à l'origine d'un groupe hétérogène de syndromes.

- Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique caractérise l'atteinte du système nerveux périphérique. Elle prédomine au niveau des membres inférieurs en raison de la plus grande fragilité des fibres longues sensibles peu myélinisées. La polyneuropathie diabétique est une des formes cliniques les plus fréquentes et doit systématiquement être recherchée car elle joue un rôle majeur dans l'apparition des lésions des pieds.

La neuropathie périphérique peut se manifester par la présence de paresthésies, d'allodynies ou de dysesthésies est fréquente mais les signes sont cependant très polymorphes, allant de simples fourmillements à une sensation de pied chaud ou froid jusqu'à des douleurs importantes à type d'écrasement, de broiement, de brûlure ou de sensations de décharges électriques. Les douleurs peuvent être continues. Mais le caractère nocturne des douleurs à type de crampes est très évocateur, réveillant le patient et calmées par la position debout et la marche. Ces manifestations fonctionnelles peuvent être absentes et seul l'examen physique permet de faire le diagnostic.

L'examen clinique peut révéler l'existence de :

- Trouble de la sensibilité profonde avec perturbation précoce de l'épreuve au diapason. Ce trouble est lié à une atteinte des grosses fibres. Il s'y associe une abolition des réflexes ostéo-tendineux achilléens puis rotuliens. Le sens de position du gros orteil est également perturbé. Il peut exister des anomalies de la perception du tact fin à la partie distale des membres.

- Perte de la sensibilité thermoalgique caractérisée par une atteinte des petites fibres et responsable de traumatismes indolores, entraînant dans un second temps des troubles trophiques.
- Atteinte motrice, mais il est beaucoup plus rare (fibres plus résistantes à l'hyperglycémie chronique) et accompagne le plus souvent des atteintes sensitives sévères.

Il y a d'autres formes cliniques de la neuropathie diabétique, elle peut se manifester par des mononévrites types cruralgies aux membres inférieurs ou un syndrome du canal carpien pour les membres supérieurs ou par une atteinte des nerfs crâniens (nerfs III, VI et VII).

Le traitement repose sur l'équilibre glycémique, la vitaminothérapie (B1, B6, B12) et les antalgiques neurogènes (antidépresseur, neuroleptique).

- Neuropathie végétative

Encore appelée dysautonomie diabétique ou neuropathie autonome, elle est définie par l'atteinte du système nerveux végétatif. Elle touche de nombreux systèmes et organes et entraîne le plus souvent chez le patient diabétique un handicap lourd dans sa vie quotidienne et sociale, elle se manifeste par une hypotension orthostatique, des troubles génito-urinaires (perte de sensation de plénitude vésicale et infection urinaire à répétition), dysfonction érectile, troubles digestifs (vomissement, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, ballonnement abdominal, pesanteur post prandial, trouble du transit), manifestation sudorale.

1-5-2. les macroangiopathies

Elles peuvent être révélatrices du diabète de type 2, elles comportent:

Ø HTA

L'association hypertension artérielle et diabète est particulièrement dangereuse, avec un risque élevé de complications cardiovasculaires mais peut aussi toucher les yeux, les reins et le cerveau.

Chez le diabétique de type 1, l'HTA apparait de façon parallèle à la microalbuminurie, d'abord labile, elle se pérennise lorsque la fonction rénale s'aggrave, et est presque toujours constante au stade de macroprotéinurie. Chez le diabétique de type 2, l'HTA est souvent présente dès que le diagnostic est porté en raison de l'obésité.

Le contrôle régulier de la tension artérielle est obligatoire à chaque consultation chez le diabétique en utilisant un brassard adapté. La MAPA et l'automesure peuvent s'avérer des compléments intéressants à la mesure conventionnelle en consultation. La MAPA quantifie mieux la charge tensionnelle et l'absence de baisse tensionnelle nocturne elle-même souvent liée à une hyperhydratation infra-clinique. L'automesure permet d'optimiser le schéma thérapeutique antihypertenseur et probablement améliore l'adhérence au traitement.

La cible tensionnelle doit être basse, inférieure à 135/85 mmHg. Il est même possible qu'il soit bénéfique d'obtenir des valeurs tensionnelles encore plus basses à 125/75 mmHg comme le recommande le groupe d'experts du JNC VI. Ces recommandations sont en pratique difficiles à appliquer et nécessitent une conviction certaine du praticien. De telles valeurs tensionnelles semblent être un optimum à la fois pour limiter la progression rénale et pour la prévention cardiovasculaire.

Ø Coronaropathie

La maladie coronaire du diabétique est fréquente et de prévalence supérieure à celle de la population non diabétique, même en l'absence d'autres facteurs de risque. Elle est liée à des lésions plus souvent pluritronculaires et distales, associées à des sténoses modérées fréquentes et à des anomalies de la microcirculation coronaire. Une des caractéristiques chez le diabétique est la grande fréquence (de l'ordre de 30%) de l'ischémie myocardique silencieuse, beaucoup plus élevée que chez le non-diabétique.

Le dépistage de l'ischémie myocardique repose essentiellement sur les explorations non invasives, en particulier les méthodes d'imagerie cardiaque avec tests de sensibilisation: scintigraphie myocardique de perfusion, échographie de stress utilisant un test d'effort ou un stress pharmacologique (dipyridamole, adénosine, dobutamine). [19]

Ø AVC /AIT

Un accident vasculaire cérébral (AVC) permanent ou transitoire correspond à un arrêt brutal de la circulation sanguine au niveau du cerveau, suite à une obstruction par un caillot (embolie ou plaque d'athérome) ou par rupture d'un vaisseau. La rapidité de sa prise en charge est essentielle pour diminuer le risque de décès ou de séquelles.

Ø Artérite des membres inférieurs

L'artérite des membres inférieurs correspond à une atteinte de la paroi des artères des membres inférieurs, le plus souvent en rapport avec la maladie athéromateuse (responsable de la formation de plaques au niveau de la paroi de l'artère) entraînant une obturation progressive de ces artères.

Son diagnostic repose d'une part sur l'interrogatoire à la recherche des facteurs de risque cardiovasculaires, des antécédents de traumatisme des membres inférieurs, du mode de vie, du type de la douleur, des circonstances de survenue, du

périmètre de marche et du délai de récupération. Et d'autre part sur l'examen clinique qui peut révéler une modification de l'état cutané et musculaire, une abolition ou une diminution des pouls périphérique, un souffle audible à l'auscultation (sténose > 50%). L'examen au doppler reste le moyen le plus utilisé pour affirmer le diagnostic et évaluer la sévérité des lésions et leur localisation en vue d'un geste thérapeutique.

La classification de Leriche et Fontaine permet de stadifier cette pathologie en quatre classe :

- Classe I: sans symptômes:

Découverte lors d'un examen systématique: pouls diminué ou absent, souffle

- Classe II: ischémie d'effort, claudication intermittente

Crampe musculaire déclenché lors de l'effort, le plus souvent crurale et surale, il est sévère si le PM < 100m.

- Classe III: ischémie de repos, douleur de décubitus

A type de brûlure, de siège souvent au niveau du pied mais aussi les mollet, déclenchée par la position allongée ou surélévation et associé à un œdème des membres inférieurs

- Classe IV: trouble trophiques, ulcères et gangrène

L'artériopathie des membres inférieurs n'est qu'un aspect de l'atteinte artérielle qui est souvent diffuse et fait penser aux complications cardiaques (angine de poitrine, infarctus du myocarde) ou cérébrales (accident vasculaire-cérébral) sont aussi fréquentes.

1-5-3. Autres

- Pied diabétique:

C'est une situation fréquente et source malheureusement d'amputation, on appelle le pied diabétique le carrefour des complications, autrement dit c'est la

résultante de plusieurs complication essentiellement la neuropathie diabétique et l'artérite des membres inférieurs sur lesquelles s'ajoutent l'infection. Figure 4

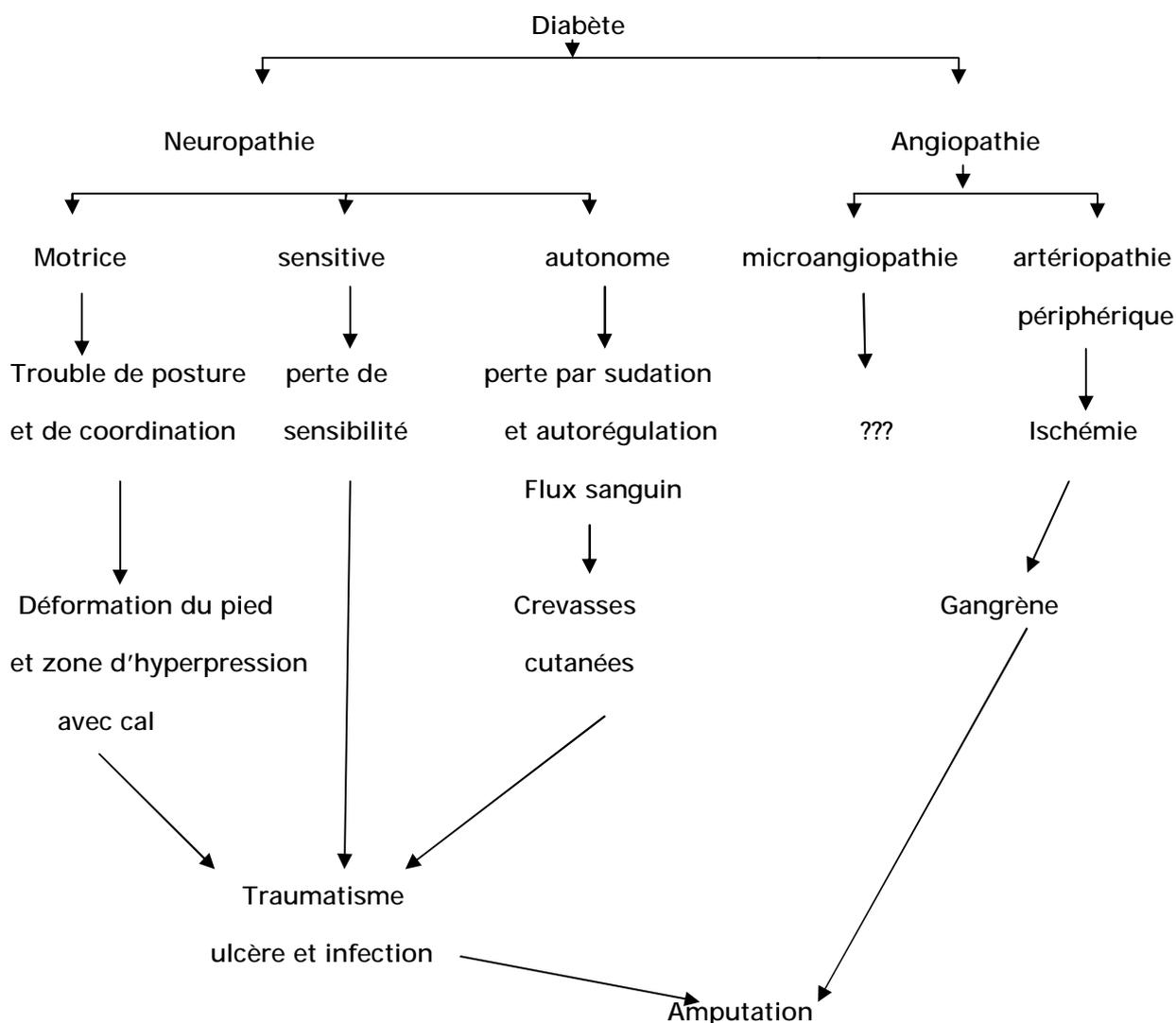


Figure 4: Association de la neuropathie à la macro et la microangiopathie diabétique [20]

Il y a trois situations qui nécessitent une intervention urgente: un pied septique sans ischémie, un pied septique avec ischémie, une perte de substance avec ischémie. Dans tous les cas, une mise en décharge totale et immédiate s'impose.

Ø Infections

Le diabète mal équilibré favorise les infections bactériennes (souvent les staphylocoques) et mycosiques qui elles-mêmes déséquilibrent le diabète. Ces infections sont particulièrement fréquentes au niveau urinaire et cutané et elles sont souvent plus sévères et plus difficiles à traiter par rapport à un sujet non diabétique.

Ø Anémie

L'anémie est une complication silencieuse de la néphropathie diabétique. Nous savons à présent que l'anémie se manifeste beaucoup plus tôt qu'on ne le pensait dans l'évolution de la néphropathie; ce n'est que récemment que les spécialistes en néphropathies et en diabète ont commencé à réaliser son importance à ce stade précoce. L'anémie est un indicateur clé d'une altération précoce de la fonction rénale. Environ un tiers des personnes atteintes de diabète pourraient développer des problèmes rénaux qui évolueront vers une altération de la fonction rénale chez la majorité d'entre elles. [21]

L'anémie commence à se manifester dès les premiers stades de l'altération de la fonction rénale, même chez les personnes qui ne sont pas encore sous dialyse. La troisième enquête NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) menée aux Etats-Unis a confirmé que des altérations de la fonction rénale sont associées à des taux d'hémoglobine plus bas et donc à une prévalence et une gravité accrues de l'anémie [22]. Cette diminution du taux d'hémoglobine est due à une altération de la production de l'érythropoïétine (une protéine qui se forme dans le rein et stimule la production des globules rouges).

De nombreuses personnes atteintes de diabète qui se sentent fatiguées attribuent cet état à leur condition (hyperglycémie, hypoglycémie, stress...) ce qui retarde le diagnostic de l'anémie.

Depuis plus de 10 ans, l'érythropoïétine permet un traitement sûr et efficace de l'anémie pour les personnes atteintes de néphropathie, mais son coût a conduit à une limitation de son utilisation dans plusieurs régions du monde.

2. Maladie rénale chronique (MRC)

Le terme « maladie rénale chronique » inclut les situations où les reins sont affectés, avec le potentiel de causer la perte progressive de la fonction rénale ou d'entraîner les complications résultant de réduction de la fonction rénale [14].

Au Maroc le diabète, l'hypertension artérielle (HTA) et les glomérulopathies constituent les 3 premières causes de l'insuffisance rénale terminale [14].

L'Insuffisance Rénale Chronique est définie par une diminution durable du débit de filtration glomérulaire en rapport avec une réduction permanente et définitive du nombre des Néphrons fonctionnels. Elle est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 3 mois [23]. Elle a été divisée en plusieurs stades définis sur la base du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à partir de la clairance calculée de la créatinine dans les recommandations américaines (K/DOQI), reprise plus récemment par la classification internationale (KDIGO) en 2005 qui comprend 5 stades (tableau I).

La clairance de la créatinine (Cr Cl) est la l'évaluation de la capacité du rein à filtrer les urines. Plus généralement, la clairance est la capacité d'un organe à épurer l'organisme d'une substance donnée mesurée par unité de temps [24]. La valeur normale de la clairance de la créatinine est de 100 à 125 ml/mn pour une surface corporelle de 1,73 m². Elle diminue avec l'âge puisqu'elle chute de 50% entre l'âge de 50 ans et l'âge de 80 ans.

L'estimation de la clairance de la créatinine est de réalisation simple en routine et La formule de Cockcroft est la plus utilisée.

Formule de Cockcroft et Gault (ml/min)

$$\text{Clairance de la créatinine} = (140 - \text{âge}) \times \text{Poids} \times k / \text{créatinine plasmatique}$$

Âge en années, [Créat P] en $\mu\text{mol/L}$, Poids en kg.

k= 1,04 si femme et k=1,23 si homme

Créatinine en $\mu\text{mol/L}$ = créatinine en mg x 8,89

Tableau I: Classification de la maladie rénale chronique selon Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)

Stades	Définition	DFG (ml/min/1.73m ²)
Stade 1	Atteinte rénale* sans IRC	≥ 90 + souffrance rénale
Stade 2	Insuffisance rénale légère*	60-89 + souffrance rénale
Stade 3	Insuffisance rénale modérée	30-59
Stade 4	Insuffisance rénale sévère	15-29
Stade 5	Insuffisance rénale terminale	< 15

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

NB : Un patient dialysé est classé D sans stade. Selon son DFG, un patient transplanté rénal est décrit : 1T, 2T, 3T, 4T, 5T.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est la variable quantitative définissant le mieux la fonction rénale et l'outil de référence de diagnostic et de suivi de l'insuffisance rénale aiguë [25].

Le diagnostic et le suivi de la maladie rénale chronique nécessite en revanche une évaluation du DFG à partir des formules d'estimation du DFG dérivées de la créatininémie.

Afin d'améliorer la précision et la reproductibilité du dosage de la créatininémie, une standardisation des analyses en référence à la spectrométrie de masse par dilution isotopique (IDMS) est indispensable. En 2010, la préférence est donnée à des techniques raccordées directement à l'IDMS, comme le sont certaines techniques enzymatiques [26].

Dans l'attente d'un standard de référence pour le dosage de la cystatine C, l'estimation du DFG par les formules utilisant la cystatine C ne peut pas être préconisée. La formule de Cockcroft et Gault estime la clairance de la créatinine et non le DFG. Elle a été établie à partir de dosages de créatininémie non standardisée IDMS. Par ailleurs, elle sous-estime la fonction rénale du sujet âgé; elle surestime la fonction rénale du sujet obèse ; elle surestime la fonction rénale du sujet jeune ayant une diminution du DFG. Elle donne une valeur qui n'est pas indexée sur la surface corporelle [26].

Les performances de la formule issue de l'étude Modified Diet in Renal Disease (MDRD) sont supérieures à celle de la formule de Cockcroft, dans la quasi totalité des situations cliniques et des patients [25].

Comparée à la formule de Cockcroft et Gault, la formule MDRD simplifiée a été redéfinie avec la créatininémie IDMS et estime directement le DFG indexé sur la surface corporelle. Elle a une performance prédictive supérieure, en particulier chez le sujet âgé ou obèse [26]. Son principal inconvénient est sa complexité imposant de disposer de calculateur alors qu'un calcul mental ou une simple calculatrice suffisent pour la formule de Cockcroft et Gault.

Formule MDRD simplifiée :

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

- Si créatininémie en mmol/l, diviser la créatininémie par 88,4, Si créatininémie en mg/l, diviser la créatininémie par 10.
- k: une multiplication par un facteur dépendant de l'origine du patient doit, s'il y a lieu, être effectuée par le médecin qui reçoit les résultats. Le facteur k vaut 1 pour tous les sujets, sauf ceux originaires d'Afrique subsaharienne ou des Antilles pour lesquels il est en cours de validation.
- Le résultat de l'estimation du DFG est exprimé par la valeur numérique de l'estimation (unité : ml/min/1,73 m²). Au-delà de 90 ml/min/1,73 m², il existe une certaine imprécision.

NB : Chez le transplanté rénal, comparé au non-transplanté, les formules sont moins performantes. En pratique clinique, chez le patient transplanté rénal, la formule MDRD reste actuellement la formule préférable.

MATERIEL ET METHODES

1. Type et population d'étude

C'est une étude transversale descriptive et analytique incluant les diabétiques de type 1 et 2 adressées par leur médecin traitant vers le centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA-Dokkarat pour un suivi néphrologique. Elle s'est déroulée entre le 21 Avril 2010 et le 08 septembre 2010.

Les consultations de néphrologie ont été effectuées chaque mercredi dans le centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA-Dokkarat par un néphrologue de la santé public de l'hôpital Ibn Al Khatib, des médecins généralistes ou des résidents de néphrologie de CHU Hassan II de Fès, assisté par une infirmière du centre.

La réalisation de cette étude a nécessité que nous assistions tous les mercredis à ces consultations de néphrologie pour recueillir les malades diabétique adressés pour un suivi néphrologique, cela fait un nombre de 18 séances assistés. Chaque malade diabétique ancien ou nouveau a son carnet de santé où sont inscrits les bilans demandés, les autres examens complémentaires réalisés ainsi que les comptes rendu des autres spécialités notamment l'avis cardiologique, endocrinologique et ophtalmologique.

Tous les diabétiques inclus dans notre étude ont bénéficié d'un interrogatoire précis et un examen clinique détaillé y compris la bandelette urinaire réalisés sur des urines fraîches.

Le nombre de malades à inclure a été fixé à environ 100 diabétiques.

2. Structure et ressources de réalisation de l'étude [27]

La création du centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'hypertension artérielle a été parmi les priorités de la délégation du ministère de la santé de la préfecture de Fès.

Au début, en février 2005, le démarrage a été fait au sein du centre Dokkarat grâce à l'existence d'une équipe motivée, l'appui des responsables, le partenariat avec certaines associations, le soutien de certains bienfaiteurs et le volontariat des professionnels de santé (Publics/CHU/Privés). La consultation spécialisée était assurée dans le cadre du volontariat de façon bihebdomadaire assurant des consultations en diabétologie, cardiologie, néphrologie, et d'ophtalmologie de patients diabétiques référés par 17 établissements de soins de santé de base (ESSB).

Actuellement, dans le cadre de la stratégie ministérielle, et grâce à la construction d'un local par la générosité des bienfaiteurs, qui n'est autre qu'une extension du centre de santé Dokkarat, le centre de référence intégré organise selon un programme de consultation spécialisée d'un commun accord entre la délégation, l'hôpital et le SIAAP, des consultations spécialisées pour assurer la consultation spécialisée de proximité au profit des malades diabétiques référés par 34 ESSB de la préfecture de Fès. Ces consultations sont assurées par un médecin endocrinologue, Dr. El Merrakchi, responsable du centre, qui y est affectée à plein temps, et des médecins spécialistes exerçant dans une structure hospitalière (CHR, CHP, CHU).

Objectifs du centre

- Ø Prise en charge multidisciplinaire et appropriée du diabétique.
- Ø Aide à améliorer la santé cardiovasculaire de la population en contrôlant et en réduisant les risques liés au Diabète et à l'HTA.
- Ø Amélioration de l'accessibilité à des soins de qualité en matière de Diabète et d'HTA.
- Ø Prévention et dépistage précoce des complications dégénératives liées au diabète, aux fins de prise en charge précoce et adaptée.
- Ø Surveillance épidémiologique du Diabète et d'HTA,
- Ø Suivi et évaluation de la stratégie nationale de prévention et de contrôle du Diabète et l'HTA.

Activités du centre de référence intégré pour prise en charge du diabète et de l'HTA-Dokkarat

Le centre assure la consultation spécialisée (diabétologie, cardiologie, néphrologie, ophtalmologie ...) pour 12 malades pour chaque spécialité en plus d'une consultation de Nutrition sera assuré pour les diabétiques et les hypertendus selon un planning de consultation hebdomadaire.

Les ESSB concernés sont: Sahrije Gnaouia, Dokkarat, Jnanat, Lamteyine, Sidi Brahim, Bab Jdid, Bensouda, Bab Jiaf, Sidi Boujida, Bab Sifer, Dhar Lakhmiss, Bab Boujat, Soukaina, Aïn Noukbi, Dar Dbibagh, Massira, Aïn Kadouss, Aïn Haroun, Oued Fès, Bleida, Narjiss, Andalous, Oulad Tayeb, Aïn Beida, ALhajoui, Adarissa, Ville nouvelle, Sidi Hrazem, Mont fleurie, Tarik, Zouagha, Aouinat Hajjaj, Ben Sliman, Boutouil.

Parmi les actions entreprises, citons :

- Ø Education, sensibilisation et promotion de l'auto-mesure pour améliorer la qualité de la surveillance de l'équilibre glycémique des malades diabétiques
- Ø dosage d'HbA1C, et prochainement le laboratoire pourra assurer un bilan dégénératif annuel du diabétique (créatinine sérique, bilan lipidique complet: CT, HDL, LDL, TG, microalbuminurie de 24heures).
- Ø réalisation de campagne de dépistage et de sensibilisation : facteurs de risque cardiovasculaires, lutte contre le tabac, promotion d'un bon équilibre nutritionnel,
- Ø réalisation de journées portes ouvertes
- Ø élaboration de supports informationnels
- Ø assurer le programme de formation continue

Ressources

- Ø Ressources humaines: médecin endocrinologue affecté au centre, deux infirmières, un médecin biologiste affecté, deux médecins cardiologues affectés chacune deux jours par semaine, trois néphrologues de la santé public et de CHU assurent la consultation juste le mercredi, six ophtalmologue (5 du CHU et 1privée), le centre a besoin d'une nutritionniste et d'affectation officielle de néphrologues et d'ophtalmologues.
- Ø Matériel: le centre possède un appareil pour analyse d'hémoglobine glyquée, trois ECG, quatre appareils à tension, trois ophtalmoscopes.

3. Recueil des données

L'enquête a été réalisée au sein du centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA-Dokkarat.

Tous les diabétiques inclus dans notre étude ont bénéficié d'un interrogatoire précis et un examen clinique détaillé y compris la bandelette urinaire réalisés sur des urines fraîches.

Les résultats des bilans et les comptes rendus des autre médecins spécialistes sont recueillis à partir des carnés des malades, puis tous les données regroupés ainsi que la conduite thérapeutique ont été notés sur des fiches de recueil individuelles.

Une base de données qui regroupe l'ensemble des résultats a été réalisée.

3-1. Données sociodémographiques

Nous avons déterminé les caractéristiques sociodémographiques des patients: l'âge, le sexe, l'origine... que nous avons noté sur la fiche de recueil de données.

3-2. Antécédents

- Type de diabète :

La classification de l’OMS reposant sur l’étiologie de la maladie, distingue quatre types de diabètes: le type 1(anciennement DID), le type 2 (anciennement DNID), le diabète gestationnel, et les « autres types spécifiques de diabètes». Dans notre étude seuls les diabètes types 1 et 2 sont inclus.

- Durée d’évolution du diabète :

Dans notre étude l’ancienneté du diabète est calculée à partir du moment du diagnostic du diabète et exprimée en année.

- Nombre de DAC
- Antécédent personnel de néphropathie
- Antécédents familiaux de diabète et de néphropathie diabétique
- Traitement antidiabétique actuel:

L’interrogatoire précise les moyens : régime seule, ADO et /ou insuline

- Tabagisme :

L’interrogatoire a permis de rechercher systématiquement la notion de tabagisme, en précisant :

- le tabagisme actif et passif,
- le nombre de cigarettes par jour,
- la durée de consommation de tabac,
- la notion de sevrage tabagique.

- Antécédents gynéco-obstétricaux :

L’interrogatoire précise la notion de grossesse actuel ; ménopause ; antécédent de fausse couche

3-3. paramètres cliniques

▼ Examen général

- Pression artérielle :

Cette constante est mesurée à l'aide d'un tensiomètre manuel à manomètre avec stéthoscope, patient en position demi-assise, Le bras maintenu à hauteur du cœur, après dix minutes de repos. Si la pression artérielle est supérieure à 140/90 mm d'Hg, une deuxième mesure est réalisée après 10 minutes. L'hyperpression artérielle est retenue à partir de valeurs supérieures ou égales à 130/85 mm d'Hg. Pour les enfants, les chiffres de PA sont interprétés en fonction des formules d'approximation suivantes :

$$PAS=100+ (\text{âge en années}\times 2)$$

$$PAD=60+ (\text{âge} \times 2) \text{ avant 11ans}$$

$$PAD=70+ (\text{âge}\times 2) \text{ après 11ans}$$

L'HTA chez le diabétique adulte est définie par des chiffres de PAS \geq 130 mmHg et/ou PAD \geq 80mmHg. En cas de protéinurie supérieure à 1g/24h, la cible devient $<$ 125/75 mmHg.

- Poids :

Mesuré systématiquement en consultation par un pèse-personne et exprimé en kilogrammes.

- Taille :

Mesurée systématiquement à l'aide d'une toise et exprimée en centimètres. Chez l'enfant, la taille est rapportée à la courbe de déviations standards.

- Index de masse corporelle (IMC)

L'IMC est une mesure simple du poids par rapport au carré de la taille couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez les populations et les individus adultes.

- IMC entre 18,5 et 25 kg/m² est considéré comme normal chez un adulte.

- Entre 25 à 30 kg/m², on parle de surpoids (surcharge pondérale).
- Au-delà de 30 kg/m², on parle d'obésité.
- De 35 à 40 kg/m², on parle d'obésité sévère
- Au-delà de 40 kg/m², on parle d'obésité morbide.
- Périmètre ombilical :

Nous avons évalué l'obésité abdominale en mesurant le périmètre ombilical à l'aide d'un ruban de couturière, mesuré à mi-distance entre l'épine iliaque antéro-supérieure et le rebord costal sur la ligne médio-axillaire. L'obésité abdominale est définie par un périmètre ombilical supérieur à 102 cm chez l'homme et supérieur à 88 cm chez la femme.

- Signes d'infection urinaire :

L'interrogatoire recherche des signes cliniques en faveur de l'infection urinaire : dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles, fièvre, hématurie, leucocyturie et/ou présence de nitrites à l'examen à la bandelette urinaire.....

▼ Examen cardiovasculaire

L'interrogatoire et l'examen clinique recherche la notion de dyspnée en précisant son stade de NYHA, angine de poitrine, des signes d'insuffisance cardiaque droite, les signes d'artérite des membres inférieures.

▼ Examen neurologique

Il recherche des signes de neuropathie diabétique en se basant sur :

- des troubles sensitifs à type de paresthésie (picotement ; fourmillement ; anesthésie) ou de névralgie
- des troubles moteurs
- modification des réflexes ostéotendineux
- signe de neuropathie végétative : il s'agit d'une perturbation de fonctionnement du système nerveux autonome particulièrement fréquente, se déclarant essentiellement par une hypotension orthostatique (chute de la

tension artérielle quand le patient passe rapidement de la position allongée à la position debout). Nous constatons quelquefois des troubles liés à la sécrétion de la sueur, une impuissance chez les hommes, dans les deux sexes des troubles du fonctionnement de l'appareil digestif et plus précisément des intestins, de la vessie, et moins fréquemment des troubles liés à la fonction pupillaire (ouverture et fermeture des pupilles).

▼ Examens des pieds

Il est systématique chez tout patient diabétique, il comprend :

- l'examen des ongles à la recherche d'onychomycose
- recherche de trouble trophique cutané: plaies ou ulcération qui peut évoluer vers un mal perforant plantaire
- mycose des plis inter orteil
- l'examen de la sensibilité profonde par la position du gros orteil et la sensibilité superficielle sont évalués lors de l'examen neurologique

▼ Recherche de candidose buccale et vaginale chez la femme

▼ Bandelettes urinaires

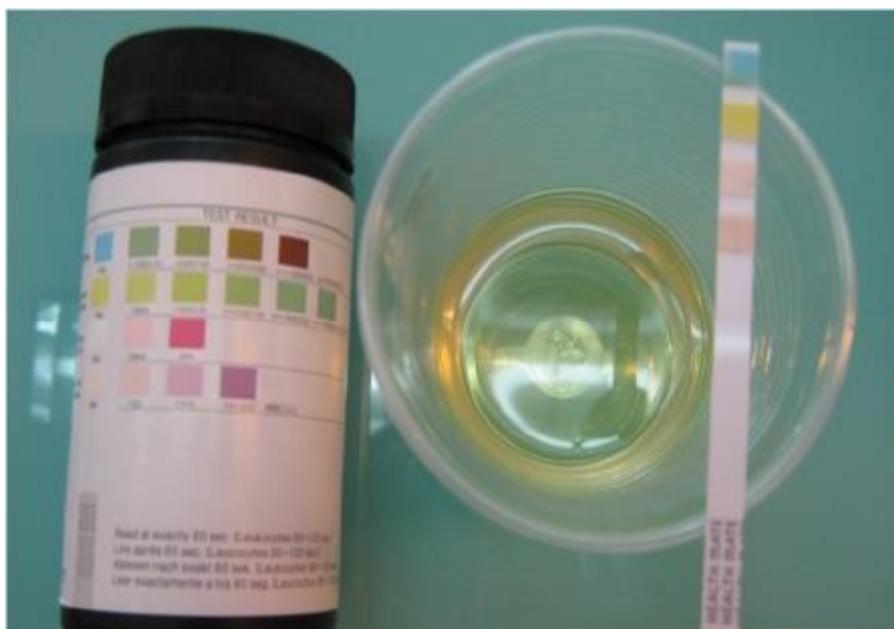


Figure 5 : Bandelette urinaire utilisée au cours de l'enquête

Au cours de notre étude, tous les patients ont bénéficié d'un examen d'échantillon d'urines fraîches (recueillies sur place) par des bandelettes urinaires multiparamètres. Ces bandelettes permettent d'analyser les paramètres suivants dont les résultats semi-quantitatifs sont exprimés en nombre de croix (+): [25]

Ø Protéinurie :

La bandelette urinaire est plus sensible à l'albumine qu'aux autres protéines (immunoglobulines, hémoglobine, mucoprotéines, protéine de Tham-Horsfall) ; Elle contribuera donc surtout au diagnostic des protéinuries glomérulaires. L'échantillon urinaire de choix est la seconde miction du matin; le seuil de détectabilité est de 0,15-0,30 g/L et ne peut donc pas révéler une microalbuminurie. On peut observer des faux positifs si les urines sont trop alcalines (pH supérieur à 7,5) ou trop concentrées, ou si elles contiennent des agents désinfectants (ammoniums quaternaires, chlorhexidine). Seules les bandelettes urinaires indiquant une croix ou plus de protéinurie sont considérées comme positives (tableau II).

Tableau II: Résultats et équivalence de la bandelette urinaire (protéinurie)

Négatif	0 mg/L
Trace	$\leq 100\text{mg/L}$
1+	$\leq 300\text{ mg/L}$
2+	$\leq 1\text{ g/L}$
3+	$\leq 3\text{ g/L}$
4+	$\geq 3\text{ g/L}$

Ø Hématurie

Une hématurie correspond à la présence de sang dans les urines d'une miction. Elle est généralement suspectée par la bandelette réactive, mais seul l'examen du culot urinaire l'authentifie. On admet qu'une hématurie physiologique est possible lorsque les hématies sont glomérulaires et que leur nombre est inférieur à 10/ μ L. [28]

Le seuil de détectabilité est de 0,15 à 0,62 mg/L, soit 5 à 20 érythrocytes intacts par μ L. La sensibilité du test (tableau III) est réduite si la densité urinaire est élevée ou en cas de traitement par Captopril ou vitamine C. Inversement, elle est à l'origine de faux positifs en présence de peroxydases bactériennes (infection urinaire) ou de substances oxydantes (hypochlorites).

Tableau III : Sensibilité et spécificité de la bandelette réactive en cas d'hématurie.

Sensibilité	75-90 %
Spécificité	82-88 %
Valeur prédictive positive	39 %
Valeur prédictive négative	> 95 %

Ø Glycosurie :

C'est la présence de sucre dans les urines. Normalement, elle est strictement nulle. Son apparition est liée à une glycémie trop importante. A partir d'une certaine valeur maximale pour la glycémie (1,8 g/l), les reins ne sont plus capables de réabsorber le glucose. Il y a alors apparition de glucose dans les urines lors de la miction.

Ø Acétonurie :

Le test de cétonurie repose sur la vérification du taux de corps cétoniques, ou acides, dans les urines. Il permet de détecter les signes avant-coureurs d'une urgence médicale, acidocétose, qui peut entraîner le coma ou le décès du malade. Tout malade ayant une cétonurie positive est adressé aux urgences pour prise en charge.

3-4. Examens paracliniques

✓ Examens biologiques

Ø Glycémie à jeun : L'hyperglycémie à jeun est définie par GAJ > 1,26g/l

Ø HbA1c :

L'hémoglobine glycosylée (HbA1C) est dosée par HPLC. Le diabète est considéré comme déséquilibré si le taux d'HbA1c est supérieur à 7%.

Ø Bilan lipidique : chol T, LDLc, HDLc, TG

La dyslipidémie a été définie par une triglycéridémie >2g/l et/ou un taux sanguin de HDLc <0,4g/l et/ou de LDLc >1g/l, et/ou une cholestérolémie >2g/l

Ø Microalbuminurie ou protéinurie de 24h (Tableau IV)

La microalbuminurie est une élévation supraphysiologique de l'excrétion urinaire d'albumine (et non une albumine de nature particulière) [29]. Elle est considérée comme pathologique au-delà de 30 mg/j.

L'excrétion urinaire d'albumine (EUA) doit être mesurée avec des méthodes de dosage quantitatif validées. Ces méthodes sont : l'immunoturbidimétrie, l'immunonéphélométrie, la RIA et l'ELISA.

Tableau IV: Quantification d'une protéinurie/albuminurie

Urines	Urines 24 h		Prélèvement minuté		Échantillon matinal
Normoalbuminurie	< 30 mg/24h	ou	<20 µg/min	ou	<2 mg/mmol créatinine
Microalbuminurie	30-300mg/24h	ou	20-200 µg/min	ou	2-30 mg/mmol créatinine
Protéinurie	>300 mg/24h	ou	>200 µg/min	ou	>30mg/mmol Créatinine

Dans notre série d'étude, nous avons évalué le stade de la néphropathie diabétique par le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine de 24 heures et l'estimation de la fonction rénale par la clairance de créatinine par la formule de Cockcroft et Gault et MDRD. Ainsi quatre stades ont été distingués: stade 1: microalbuminurie négative (EUA<30mg/24 heures), stade 2: microalbuminurie positive (EUA : 30-300mg/24 heures), stade 3: macroalbuminurie (EUA>300mg/24 heures), stade 4: Insuffisance rénale définie par une clairance de créatinine<60ml/min.

Ø Fonction rénale : urée et créatinine sanguines et estimation de la clairance de la créatinine par formule de Cockcroft et Gault ou MDRD (voir rappels).

Ø Ionogramme sanguin :

- kaliémie: une hyperkaliémie est définie par une kaliémie>5mmol/l alors qu'une hypokaliémie se définit par un taux de kaliémie>3,5mmol/l.
- natrémie: une hypernatrémie se définit par un taux de natrémie>150mmol/l alors qu'une hyponatrémie se déclare à partir d'un taux de natrémie<135mmol/l

- calcémie: une hypocalcémie est définie par un taux de calcémie < 88mg/l alors que l'hypercalcémie est définie par une calcémie > 105mg/l.

Ø Autres:

- Hémoglobine : l'anémie est définie par un taux d'Hb < 12 g/dl chez l'adulte de sexe féminin et Hb < 13 g/dl chez le sexe masculin.
- Hyperuricémie : définie par une uricémie supérieure ou égale à 70mg/l
- Syndrome néphrotique : association de protidémie < 60g/l, albuminémie < 30g/l et protéinurie de 24h > 3g/j.

Ø Examen cyto bactériologique des urines : L'infection urinaire est définie par un taux de GB > 10.000/mm³ et une bactériurie > 100.000 éléments/mm³.

✓ Autres examens

Les résultats des autres examens complémentaires disponibles ont également été relevés. Il s'agit essentiellement de :

- Ø Electrocardiogramme
- Ø Echographie rénale
- Ø Fond d'œil ± angiographie
- Ø Echographie-Doppler des vaisseaux du cou ou membres inférieures.

3-5. Complications extra-rénales

Ø HTA

Dans notre série l'interrogatoire précise la notion d'HTA connue, sa date de découverte, le nombre d'antihypertenseurs utilisés et leur classe, ainsi que le niveau de contrôle de l'HTA.

Ø AVC/AIT

L'interrogatoire précise la notion d'hémiplégie ou hémiparésie transitoire ou définitive

Ø Coronaropathie

Dans notre étude nous avons retenus l'existence d'une coronaropathie sur les signes cliniques (angine de poitrine+dyspnée) et /ou électrique (trouble de repolarisation)

Ø Artérite des membres inférieurs

Dans notre enquête le dépistage de l'artérite des membres inférieurs repose sur l'existence de claudication intermittente en précisant le périmètre de marche, et l'abolition des pouls distaux des membres inférieurs.

Ø Rétinopathie diabétique

L'interrogatoire précise si le patient bénéficie de consultations ophtalmologiques et éventuellement la durée de suivi et le rythme de ces consultations, puis vérifier les résultats du fond d'œil qui sont notées sur le cahier du malade et préciser la durée d'évolution de maladie.

Ø Neuropathie diabétique

Dans notre étude nous avons recherché à l'interrogatoire des signes évocateurs d'une neuropathie diabétique notamment les paresthésies, les névralgies, la modification des reflexes ostéotendineux et les signes en faveur d'une neuropathie végétative représentée essentiellement par l'hypotension orthostatique puis noté la durée d'évolution de maladie.

Ø Pied diabétique

Dans notre enquête, l'estimation du risque podologique s'est basée sur l'examen clinique à la recherche des pouls distaux faibles ou abolis, la qualité de la peau notamment l'existence d'ulcération ou de plaies cutanées, les réflexes ostéotendineux qui parfois sont abolis comparativement aux réflexes des membres supérieurs et la perception douloureuse qui s'apprécie à l'aide d'une aiguille en dehors des zones d'hyperkératose.

3-6. traitement prescrits

▼ Mesures hygiéno-diététiques

Nous avons relevé :

- Les régimes :
 - Le régime hyposodique se définit par un apport en sel <6g/24 heures.
 - Le régime hypoprotidique se définit par un apport protidique d'environ 0,8g/kg/j.
 - Les autres prescriptions diététiques ont également été relevées : régime hypolipidique, apports hydriques...
- L'activité physique
- La fiche de prescription comporte également une indication d'arrêt du tabac pour les diabétiques tabagiques actifs.

▼ Antihypertenseurs

Nous avons précisé le nombre d'antihypertenseurs prescrits en déterminant leurs classes (diurétique, IEC, ARAI, Inhibiteur calcique...). Les doses ont été exprimées en maximale et minimale

▼ Autre

Nous avons précisé la notion de prise ou non de médicaments hypolipémiants, de l'aspirine ou d'AVK...

4. Analyse statistique

Au plan statistique, les données ont été saisies sur Microsoft office Excel 2007. Une 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, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients a été effectuée. Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentage et de moyennes \pm Ecart type. Les pourcentages ont été comparés en utilisant le test de Chi² et les moyennes en utilisant le test de Student. Les différences ont été considérées comme significatives pour un p inférieur à 0,05.

Une analyse multivariée a ensuite été réalisée pour rechercher les facteurs de risque associés à la survenue de la ND.

RESULTATS

1. Caractéristiques générales

Dans notre étude, l'enquête a porté sur 104 patients diabétiques, connus et suivis régulièrement dans les centres de santé de la région Fès et adressés vers le centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA-Dokkarat pour un suivi néphrologique durant la période de l'étude.

1-1. Données sociodémographiques

Ø Age :

L'âge moyen des patients est de $56,7 \pm 12,4$ ans avec une médiane de 57 ans et des extrêmes allant de 13 à 80 ans.

L'âge moyen des femmes est de $55,7 \pm 11,2$ ans avec une médiane de 56 ans et des extrêmes allant de 13 à 80 ans. Chez les hommes, l'âge varie entre 15 à 80 ans avec une moyenne de $58,96 \pm 16$ ans et une médiane de 59 ans.

Ø Sexe :

Dans notre série, nous notons une prédominance féminine: 76,9% de femmes (80 patientes), et 23,1% d'hommes (24 patients), avec un sex-ratio de 0,3. (Figure 6)

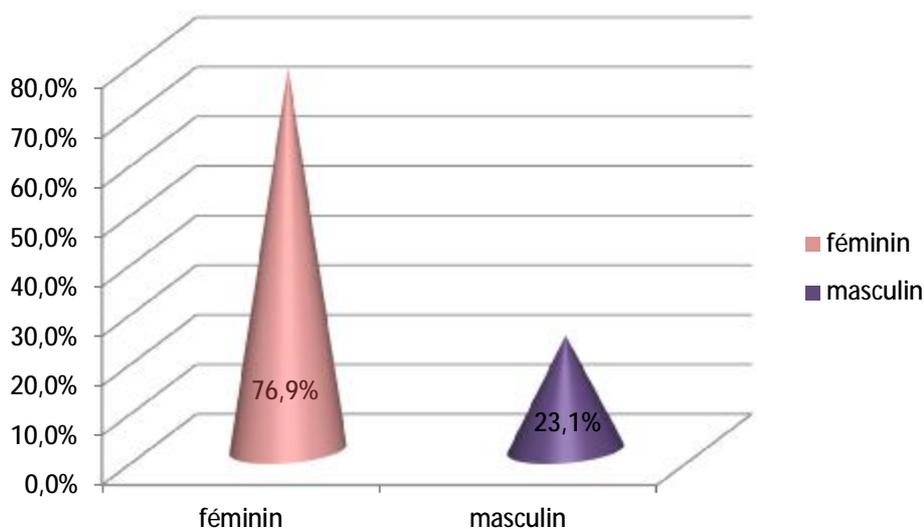


Figure 6 : Répartition des diabétiques selon le sexe.

Ø Profession:

45,2% (47 patients) sont des femmes au foyer, 36,5% (38 patients) sont des hommes diabétiques sans profession, 8,7% (9 patients) sont retraités et seuls 9,6% (10 patients) sont actifs (figure 7).

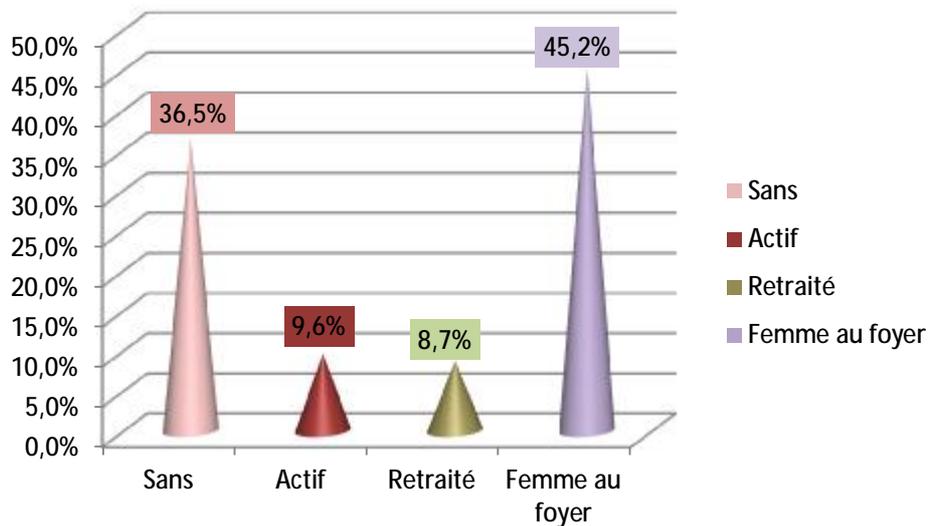


Figure 7 : Répartition des malades en fonction de la profession

Ø Couverture sanitaire:

Seuls 26% des diabétiques sont bénéficient d'une couverture sanitaire (mutualistes) soit 27 malades.

Ø Niveau socioéconomique :

La majorité des patients déclarent avoir un niveau socioéconomique bas : 78 patients (75%).

Ø Niveau d'instruction :

La majorité des diabétiques consultants au centre sont des analphabètes (76 patients) avec un taux de 73,1%, et seuls 4 patients ont un niveau universitaire (figure 8).

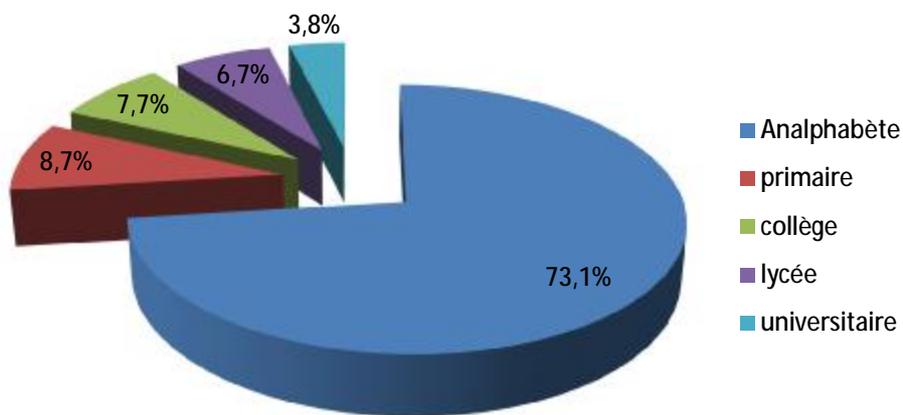


Figure 8 : Répartition des diabétiques en fonction du niveau d'instruction

Ø Médecins référents

Presque tous les malades référés au centre sont adressés par des médecins généralistes des ESSB de Fès (101 malades) avec un taux de 97,12%. Trois autres patients ont été adressés respectivement par un endocrinologue, un cardiologue et un médecin néphrologue (figure 9).

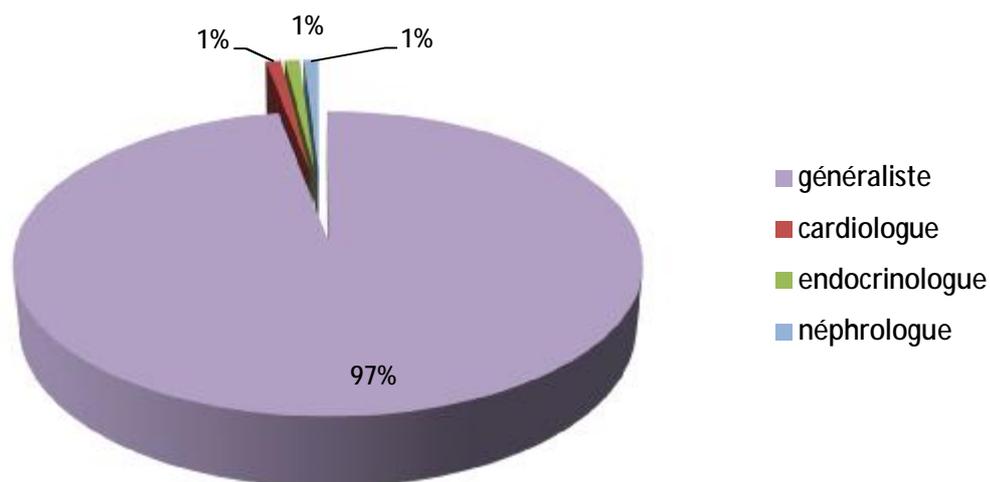


Figure 9 : Répartition des malades par spécialité du médecin référent

1-2. Antécédents

Ø Caractéristiques du diabète :

La plupart des malades sont des diabétiques type 2 ; 89,42% (93 patients) et seulement 10,58% sont des diabétiques type 1 (11 patients) (figure 10).

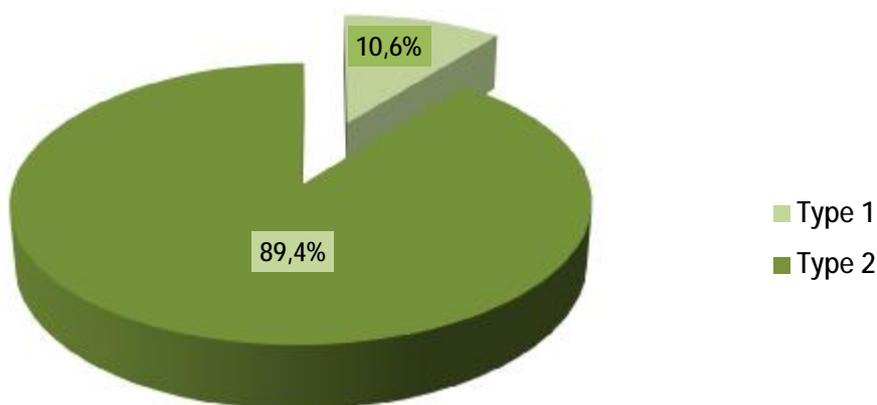


Figure 10 : Répartition des patients selon le type de diabète.

- Diabète type 2

Pour les diabétiques de type 2 ; 50,5% (47 patients) sont sous antidiabétiques oraux (ADO), 30,1% (28 patients) sont sous insuline, 12,9% sont sous association ADO-insuline (12 patients), alors que 6,4% des malades (6 patients) sont sous régime seul.

L'ancienneté du diabète est de 1 à 24 ans avec une moyenne de $9,12 \pm 6,2$ ans.

14% des malades ont fait une acidocétose diabétique (13 patients) dont 84,6% (11 patients) une seule fois et 15,4% (2 patients) à deux reprises.

76,34% des malades ont des antécédents familiaux de diabète (71 malades) dont 16,9% avec néphropathie diabétique (12 patients)

Seul un malade (1%) a un antécédent personnel d'une autre néphropathie non diabétique d'origine indéterminée.

- Diabète type1

Tous les diabétiques de type 1 sont sous insuline. L'ancienneté du diabète est de $7,51 \pm 5$ ans (1 mois à 14 ans).

36,36% des malades ont fait une acidocétose diabétique (4 patients) dont 50% une seule fois, 25% deux fois et 25% plusieurs fois.

72,7% des malades ont des antécédents familiaux de diabète (8 malades) dont 25% ont fait une néphropathie diabétique (2 patients).

Ø Tabagisme :

8,65% des malades déclarent être des tabagiques actifs (9 patients) avec un cumul de 2 à 80 paquets-année avec une moyenne de $26,11 \pm 23,9$. 55,6% de ces tabagiques déclarent être sevrés (5 patients) et correspondent à 4,81% de l'ensemble des diabétiques, tandis que 44,44% (4 patients) continuent à fumer (ce taux correspond à 3,85% de l'ensemble des diabétiques).

10,58% (11 malades) sont des tabagiques passifs (figure 11).

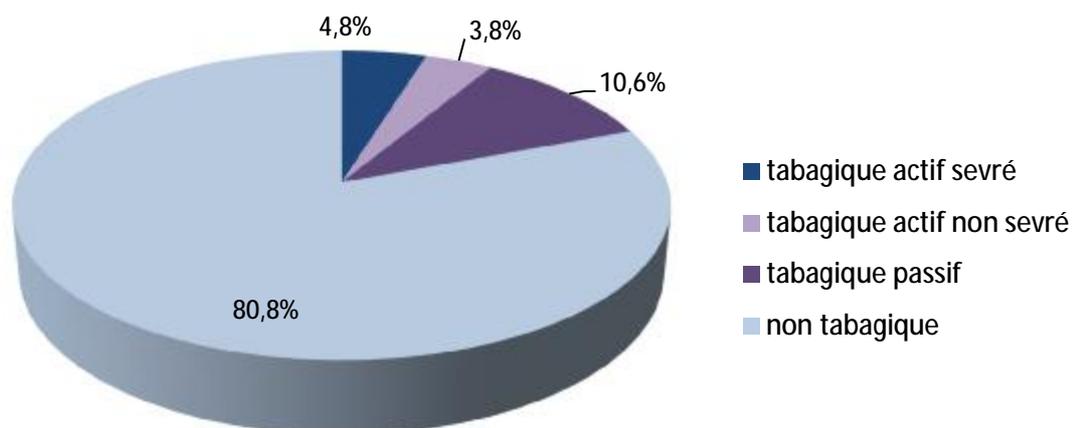


Figure 11 : Répartition des malades en fonction du statut tabagique

Ø Antécédent gynéco-obstétricaux :

Notre série d'étude comporte 80 diabétiques de sexe féminin (76,92%) dont 82,5% (66 patientes) sont ménopausées et 48,75% (39 patientes) ont un antécédent de fausse couche. 17,5% des patientes sont en période d'activité ovarienne mais aucune femme n'est enceinte au moment de la consultation.

1-3. Paramètres cliniques

Ø Pression artérielle :

L'HTA est connue chez 85 malades, soit 81,73%, avec une ancienneté allant de 0 à 30 ans et une moyenne de $4,98 \pm 5,3$ ans. Le nombre d'anti-hypertenseurs varie de 0 à 4 antihypertenseurs avec une moyenne de $1,25 \pm 0,82$.

A l'examen physique, 79,81% (83 patients) sont hypertendus. La PAS est de $142,2 \pm 19,8$ mmHg avec un minimum de 110 mmHg et maximum de 190 mmHg et la PAD est de $83,1 \pm 12,9$ mmHg avec un minimum de 50 mmHg et un maximum de 120 mmHg. Les deux enfants de notre étude ont une pression artérielle normale.

Ø Obésité :

- Selon l'index de masse corporelle

Selon l'IMC, l'obésité est retrouvée chez 79,81 % (83 cas) des diabétiques dont 2,88 % (3 cas) ont une obésité morbide. Figure 12

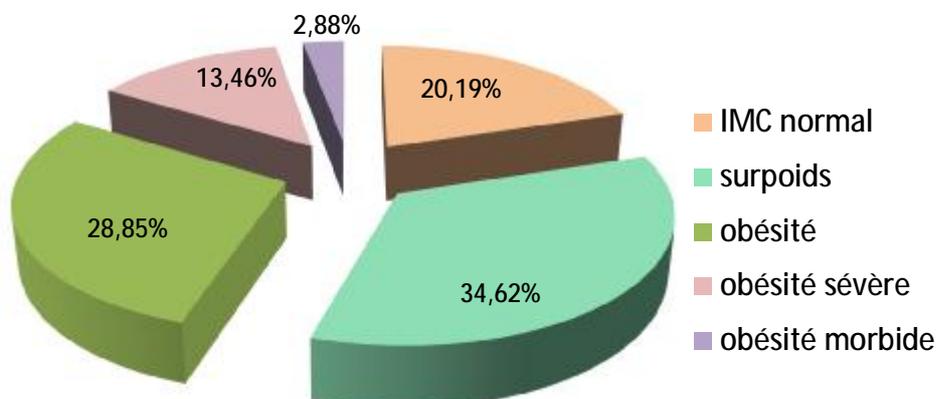


Figure 12 : Classification de l'obésité chez nos patients

- Obésité abdominale

Dans cette étude, ce paramètre n'est utilisé que chez les patients de plus de 18 ans. Il montre une obésité abdominale chez 82,35 % des diabétiques (84 cas) les deux sexes.

Ø Signes urinaires:

Dans notre série d'étude, 17,31% des malades rapportent des signes d'infection urinaire (18 cas) et un seul malade présente une hématurie macroscopique. Tous les diabétiques sont apyrétiques lors de l'examen.

Ø Bandelette urinaire:

La bandelette urinaire a objectivé des traces d'albumine chez 6,73% des diabétiques (7 cas), et l'absence d'albuminurie détectable à la bandelette urinaire chez le reste des patients. Une hématurie microscopique a été notée chez 2,88% des malades (3 cas). La glycosurie est positive chez 41,35% des patients (43 cas) alors que l'acétonurie est positive chez 2,88% des malades (3 cas).

55,77% des diabétiques ont une bandelette urinaire normale (58 cas).

Ø Examen cardiovasculaire:

Une coronaropathie était connue chez 8 patients, soit 7,69%, avec une durée d'évolution allant de 1 an à 5 ans et une moyenne de $2,63 \pm 1,77$ ans.

Nous avons retrouvé que 42,31% (44 patients) sont des dyspnéiques à l'effort. La répartition selon la classification de la NYHA est comme suit: 11,36% stade I (5 cas), 52,27% stade II (23 cas), 36,36% stade III (16 cas) et 0% stade IV. Parmi ces dyspnéiques 13,64% (6 cas) souffrent d'un angor stable.

21,15% des malades présentent un œdème des membres inférieurs sans protéinurie néphrotique (22 patients), 5,77% ont un œdème du visage (6 cas).

6,73% des diabétiques souffrent de claudication intermittente (7 cas) avec un périmètre de marche allant de 20m à 1000m et une moyenne de $638,57 \pm 437,5$ m.

L'ancienneté des symptômes remontait à $3,25 \pm 2,25$ ans avec des extrêmes de 1 à 7 ans.

L'électrocardiogramme (ECG) a été réalisé chez 73 patients. L'analyse des résultats a trouvé que 28,77% de ces diabétiques (21 cas) ont un tracé pathologique fait de bloc de branche (un cas), ACFA (quatre cas), extrasystole auriculaire (trois cas), HVG (trois cas), trouble de repolarisation (deux cas), abrasion de l'onde R en V1-V4 (huit cas).

Ø Examen neurologique :

Nous avons recherché l'existence de trouble sensitifs chez nos patients. Ainsi, 51,92% (54 malades) présentent des paresthésies dont 42,59% (23 malades) avec une paresthésie aux membres supérieurs, 25,93% (14 malades) aux membres inférieurs et 31,48% (17 malades) aux deux membres.

Un seul malade est hémiparésique suite à un AVC survenu un mois auparavant, ce qui correspond à un taux de 1%.

Les reflexes ostéo-tendineux sont normaux chez 50% (52 cas), abolis chez 25% (26 cas), diminués chez 15,38% (16 cas) et vifs chez 9,62% (10 cas).

35,58% des diabétiques (37 cas) ont une hypotension orthostatique, 1,92% des malades (2 cas) ont une dysfonction érectile et 3,85% des malades (4 cas) ont une gastroraphie.

Ø Examen des pieds:

21,15% des diabétiques ont un intertrigo inter-orteils (22 cas). Le même taux est retrouvé lors de la recherche de l'onychomycose et 7,69% des diabétiques ont une ulcération cutanée (8 cas). La durée d'évolution des signes de pied diabétique variaient, au moment de l'examen, de 1 mois à 1 an avec une moyenne de $0,65 \pm 0,48$ an.

Aucun cas de mal perforant plantaire n'a été retrouvé lors de l'examen clinique des pieds.

Ø Recherche de candidose :

15% des patientes ont une candidose vaginale (12 cas), tous les malades n'ont pas de candidose buccale.

1-4. Paramètres paracliniques

Ø Bilan glycémique:

Parmi les 72 patients qui ont réalisé une glycémie à jeun, 75% (54 cas) ont un résultat $>1,26\text{g/l}$.

Parmi les 71 diabétiques qui ont réalisé une HbA1c, 76,06% (54 cas) ont un résultat $>7\%$.

Ø Fonction rénale:

Parmi 54 diabétiques qui ont réalisé un dosage de l'urée sanguine, 9,26% (5 cas) ont un résultat $>0,5\text{g/l}$. De plus, parmi 79 diabétiques qui ont réalisé une créatininémie, 10,13% (8 cas) ont un résultat $>13\text{mg/l}$.

Nous pouvons estimer la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault ou MDRD seulement chez les diabétiques qui ont fait une créatininémie. L'analyse des résultats a montré que 13,92% (11 cas) ont une insuffisance rénale selon Cockcroft et 25,32% (20 cas) selon la formule de MDRD. Nous avons précisé le degré d'insuffisance rénale chez ces diabétiques et nous avons trouvé que 9 patients ont une insuffisance rénale chronique modérée soit 11,25%, un patient a une IRC sévère et un autre patient a une IRCT. Un seul patient diabétique a été adressé à la consultation de néphropathie diabétique au stade d'insuffisance rénale chronique terminale déjà hémodialysé.

Ø Uricémie : parmi 24 malades qui ont réalisé une uricémie, 12,5% (3 cas) ont un résultat $>70\text{mg/l}$

Ø Protidémie : seulement 7 malades ont fait un dosage de la protidémie dont un seul présente un taux $<60\text{g/l}$.

Ø Ionogramme:

La natrémie a été faite chez 11 malades dont les résultats sont normaux.

La kaliémie a été faite chez 30 malades dont cinq cas (16,67%) ont une hyperkaliémie. Aucune hyperkaliémie menaçante n'a été notée.

La calcémie a été réalisée chez 8 malades dont un seul présente une hypocalcémie. Un autre patient présente une hypercalcémie.

Ø Hémoglobinémie:

Elle est dosée chez 17 malades dont trois ont une anémie (17,65%).

Ø Excrétion urinaire d'albumine :

Seuls 77 patients ont réalisé une microalbuminurie de 24 heures (soit 74,04%). 49 patients parmi eux ont une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24h lors de la première consultation (soit 63,64%) dont quatre cas, il s'agit d'une protéinurie macroscopique.

Ø ECBU:

Seuls 49,04% des malades ont bénéficié d'un examen des urines (51 cas). L'infection urinaire a été signalée chez 14 malades avec un taux de 27,45%.

Ø Bilan lipidique:

Les résultats du bilan lipidiques sont rapportés dans le tableau ci-dessous (tableau V). Deux-tiers des patients ont un taux de LDL-cholestérol supérieur à 1g/l et aucun patient ne présente une hypocholestérolémie ou une hypotriglycéridémie.

Tableau V: Résultats du bilan lipidique chez nos patients

Paramètre	Bilans réalisés		Résultat élevé		Résultat normal	
	Nombre	Taux	Nombre	Taux	Nombre	Taux
Chol T	64	61,54%	17	26,56%	47	73,44%
LDLc	60	57,69%	39	65%	21	35%
HDLc	59	56,73%	12	20,34%	47	79,66%
TG	59	56,73%	11	18,64%	48	81,36%

Ø Fond d'œil:

L'examen de la rétine a été réalisé chez 68,27% de ces malades (72 cas). 39,44% (29 patients) parmi eux ont une rétinopathie diabétique avec une durée probable d'évolution allant de 0 à 12 ans et une moyenne de $1,5 \pm 2,4$ ans. Nous avons noté également que cinq patients ont été traités par laser lors de la découverte de la rétinopathie. Aucun cas de cécité n'a été noté chez notre population.

Ø Echographie rénale:

Elle a été réalisée seulement chez 4,81% des diabétiques (5 cas). Les résultats sont normaux chez tous ces malades en dehors d'un seul cas qui présente des kystes rénaux simples bilatéraux.

1-5. Traitement prescrit

Ø Mesures hygiéno-diététiques :

Dans le cadre des mesures hygiéno-diététiques, une activité physique régulière a systématiquement été préconisée en dehors des situations de complications cardiovasculaires. Dans ce dernier cas, un avis spécialisé de cardiologie a été sollicité. Un régime alimentaire adapté et le sevrage tabagique (le cas échéant) ont été préconisés (tableau VI).

Tableau VI : Prescription des mesures hygiéno-diététiques

Type de régime	Le nombre de malade	Le taux
Régime hyposodique	85	81,73%
Régime hypolipidique	42	40,38%
Régime hypoprotidique	5	4,81%
Arrêt du tabac pour les tabagiques non sevrés	4	3,85%

Ø Traitement antihypertenseur :

75% des diabétiques sont sous traitement antihypertenseur (78 cas). Sept 7 patients hypertendus ne reçoivent aucun traitement antihypertenseur (6,73%). Le reste des patients, soit 18,27% (19 cas), sont des diabétiques normotendus (figure 13).

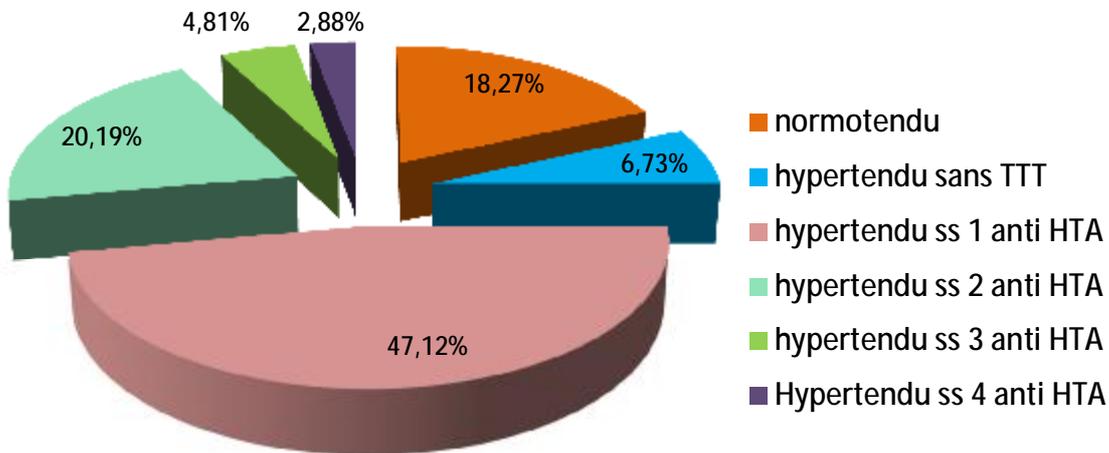


Figure 13 : Répartition des malades en fonction du nombre d'anti HTA

- Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC):

54,81% des diabétiques sont sous IEC (57 cas) dont 77,59% (45 cas) prennent une dose minimale et 8,62% (5 cas) prennent une dose maximale. Nous n'avons pas de renseignement sur la dose pour 7 malades (12,07%).

- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II):

2,88% (3 cas) des diabétiques sont sous dose maximale d'ARA II.

- Bêtabloqueurs :

7,69% des diabétiques (8 cas) sont sous bêtabloqueurs dont 75% (6 cas) sont sous dose minimale ; 12,5% sous dose maximale (1 cas) et 12,5% (1 cas) sous une dose non précisée.

- Inhibiteur calcique:

22,12% des diabétiques (23 cas) sont sous inhibiteurs calciques dont 30,43% (7 cas) sont sous dose maximale et 69,57% (16 cas) sous dose minimale.

- Diurétiques :

20,19% des diabétiques (21 cas) sont sous diurétiques. 16 patients sont sous diurétique thiazidique soit 76,19% ; 4 patients sont sous diurétique de l'anse soit un taux de 19,05% et un seul malade est sous anti-aldostérone.

Les diabétiques qui sont sous diurétique thiazidique (le plus souvent dans le cadre d'une association fixe avec un IEC ou un ARA II) prennent des doses variables de ce médicament : 8 patients prennent une dose maximale soit un taux de 50%, 5 patients sont sous dose minimale soit 31,25% et pour le reste des malades (3 cas) nous n'avons pas de dose précise.

- Ø Hypolipémiant :

32,92% des diabétiques soit 34 cas sont sous traitement hypolipémiant par statines. La majorité des patients sont sous dose minimale (94,12%) et deux patients sont sous dose maximale (5,88%).

- Ø Aspirine :

31,73% (33 cas) des malades prennent de l'aspirine à visée anti-agrégante plaquettaire avec des doses variables : 9,09% prennent 75 mg/j, 57,58% prennent 100 mg/j et 33,33% prennent 160 mg/j.

- Ø AVK : Deux patients sont sous Sintrom® devant une ACFA.

2. Néphropathie diabétique

2-1. Caractéristiques de l'atteinte rénale

Nous pouvons le préciser seulement chez les malades qui ont réalisé une microalbuminurie de 24 heures et ceux qui ont une altération de la fonction rénale selon la formule de Cockcroft et MDRD (80 cas). Seront donc exclus les diabétiques qui n'ont pas ces bilans (24 cas).

Les résultats sont rapportés sur les tableaux VII et VIII et sur la figure 14.

Le nombre de patients au stade de ND incipiens, c'est-à-dire ceux qui ont une microalbuminurie de 24 heures positive (30-300mg/24h) sans signe d'insuffisance rénale, est de 38 cas soit 47,5% des patients.

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

Type de l'atteinte rénale	Nombre de malades	Pourcentage
Excrétion urinaire d'albumine négative	27	33,75%
Microalbuminurie	38	47,5%
Macro-protéinurie	4	5%
Insuffisance rénale	11	13,75%

Tableau VIII: Taux des différents stades de l'insuffisance rénale

Type de l'IR	Nombre de malade	Pourcentage
IRC modérée	9	81,82%
IRC sévère	1	9,09%
IRC terminale	1	9,09%

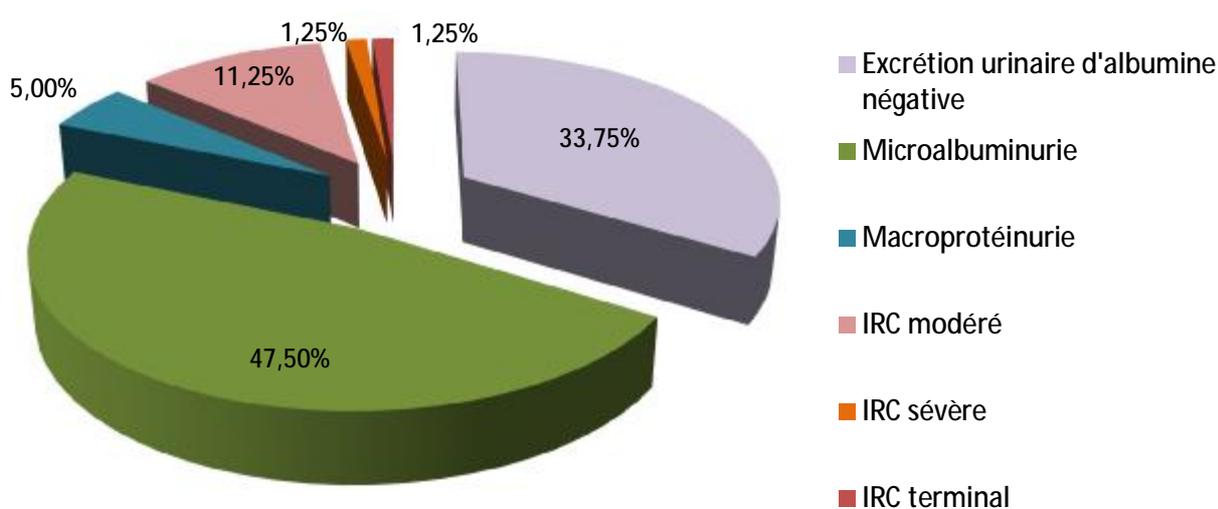


Figure 14: Répartition des diabétiques en fonction du type de l'atteinte rénale

2-2. Facteurs de risque de survenue de la néphropathie diabétique

La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque chez une personne diabétique multiplie les risques de développer une ND.

Afin de déterminer les facteurs de risque associés à la néphropathie diabétique dans notre étude, nous avons comparé les groupes de malades avec ou sans microalbuminurie de 24 heures.

En analyse univariée, il existe une différence significative entre les patients hypertendus et les patients ayant une pression artérielle normale. De plus, le déséquilibre glycémique tend à favoriser la microalbuminurie sans atteindre le seuil de significativité. Enfin, la rétinopathie diabétique n'a pas d'influence sur la survenue de microalbuminurie (tableau X).

En analyse multivariée (tableau XI), aucune association n'est retrouvée entre les facteurs testés et la présence de microalbuminurie.

Tableau IX: Facteurs de risque de néphropathie diabétique en analyse univariée

Paramètres	Microalbuminurie négative	Microalbuminurie positive	p
Age (ans)	57,56 ±11,71	56,08 ± 8,78	NS
Sexe M/F	6M/21F	8M/30F	NS
Couverture sanitaire	29,6% (8 cas)	28,9% (11 cas)	NS
Tabagisme	7,4% (2 cas)	7,9% (3 cas)	NS
Diabète familial	70,4% (19cas)	81,6% (31cas)	NS
HTA	96,30% (26 cas)	73,77% (28 cas)	<u>0,02</u>
PAS (mmHg)	141,9± 18,8	142,6± 19,9	NS
PAD (mmHg)	85,2 ±12,5	82,1 ±12,9	NS
IMC (kg/m ²)	28,77± 4,16	29,94±5,78	NS
Périmètre ombilical (cm)	103,96±8,92	105,74±11,09	NS
Coronaropathie	7,4% (2 cas)	10,5% (4 cas)	NS
Neuropathie	63% (17cas)	63% (24 cas)	NS
Rétinopathie	45,5% (10 cas)	50% (14 cas)	NS
Artérite des MI	3,7% (1 cas)	5,3% (2 cas)	NS
Pieds diabétiques	3,7% (1 cas)	5,3% (2 cas)	NS
Anémie	3,7% (1cas)	5,3% (2cas)	NS
Dyslipidémie	52,4% (11)	80% (24)	NS
Diabète déséquilibré	61,90% (13 cas)	72,3% (23 cas)	0,21
Infection urinaire	21,4% (3 cas)	33,3% (8 cas)	NS

Tableau X : Facteurs de risque de ND en analyse multivariée

Facteur	OR	IC 95%	P
HTA	1,65	0-1.01	0,96
Rétinopathie	0,98	0,22-4,26	0,9810
Diabète déséquilibré	0,88	0,18-4,33	0,87

DISCUSSION

L'évaluation des complications dégénératives du diabète a fait l'objet ces dernières années de plusieurs études menées par des chercheurs de spécialités très diverses et dans différentes régions du monde.

En ce qui concerne notre étude, nous nous sommes intéressés aux complications rénales induites par le diabète type 1 et 2 en prenant comme base d'étude une population diabétique de Fès adressée pour la première fois en consultation néphrologique par les ESSB au centre de référence intégré de prise en charge du diabète et de l'HTA à Dokkarate.

1. Néphropathie diabétique:

Ø Epidémiologie de la ND :

La néphropathie diabétique représente la complication à long terme la plus grave du diabète et son incidence est en augmentation. Cette augmentation est attribuée au vieillissement de la population, à des facteurs socioculturels (obésité, sédentarité et mode alimentaire) et à la diminution de la mortalité cardio-vasculaire permettant à la néphropathie diabétique de s'exprimer cliniquement [30].

La prévalence de la ND dans le diabète de type 1 est d'approximativement 20 à 30% dans des séries historiques publiées pour la plupart il y a une quinzaine d'années [31]. La prévalence de la ND chez des patients diabétiques de type 2 issus de la population générale est quant à elle étonnement variable allant de 2 à 46 % [32].

Les études de cohortes de patients diabétiques de type 2 suivis de façon prospective établissent une incidence cumulée de ND de l'ordre de 6 à 12 % à dix ans et de 2 à 41 % vingt ans après le diagnostic du diabète [32].

A l'échelle maghrébine, la prévalence de la ND en Algérie est de 13% à 14,5% dans le diabète de type 2 et de 11,6% dans le type 1 [33]. Au Maroc, nous ne

sommes pas encore en mesure de faire des prévisions précises sur la prévalence de la néphropathie diabétique dans le diabète de type 2 [34].

Notre étude, menée sur un échantillon de la population de Fès, ne permet pas de préciser la prévalence de la ND à cause du biais de sélection. En effet, l'existence d'une néphropathie diabétique chez 51% de nos patients est plus élevée par rapport aux données de la littérature.

Le nombre de néphropathies diabétiques à l'admission en consultation de néphrologie au centre de Dokkarate a été de 104 patients en 4 mois. Ce nombre serait certainement plus élevé si la capacité d'accueil du centre le permettait, si tous les patients diabétiques des ESSB avaient bénéficié d'une recherche systématique de microalbuminurie de 24 heures. A ce nombre, s'ajoutent tous les cas de néphropathie diabétique suivis dans les autres structures sanitaires de la ville (CHU, CHP, CHR et CS) et dans les cabinets privés.

Nous nous sommes basés pour la comparaison sur des séries libanaise, tunisienne et marocaines (Marrakech, Rabat et Casablanca) (tableau XI).

Ø Diagnostic de la néphropathie diabétique

Dans notre étude, nous avons précisé le stade de la néphropathie par le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine sur 24 heures et l'estimation de la fonction rénale par la clairance de la créatinine selon formule de Cockcroft et Gault.

Une fois l'atteinte rénale confirmée, le problème qui se pose en théorie est l'imputabilité du diabète dans sa survenue, chez des patients ayant d'autres facteurs de risque tels que l'âge, le tabagisme, l'HTA, et la dyslipidémie.

Ø Caractéristiques générales :

Durant notre période d'étude, nous avons colligé 104 patients diabétiques connus et suivis de façon régulière dans les centres de santé de la ville de Fès et

adressée vers le centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA.

Le tableau XI résume les différentes caractéristiques de nos patients avec celles des séries de comparaison.

Le nombre de nos patients inclus rejoint celui de la majorité des autres séries pour donner plus de valeur comparative.

Nous avons essayé de comparer les différents paramètres sociodémographiques, cliniques et biologiques de nos patients avec les autres séries sus citées. Les paramètres étudiés sont connues dans la littérature comme étant des facteurs de risques de survenue de la ND.

Tableau XI : Caractéristiques des patients dans les différentes séries de comparaison

Paramètres	Notre série	Rabat [35]	Casa [36]	Marrakech [37]	Tunisie [38]	Liban [39]
Année	2011	2008	2010	2009	2010	2008
Nombre de patients	104	728	100	218	60	113
Age (ans)	56,7 ± 12	-	-	56	-	56,4 ± 11
Sexe féminin (%)	76,9%	55,5%	-	-	36,6%	59,4%
Diabète de type2 (%)	89,42%	-	-	-	90%	93,6%
Ancienneté du diabète (ans)	8,96 ± 6	13,8 ± 9	7,3	8,4	12,6 ± 6,7	-
ND incipiens	47,5%	11,5%	-	-	15%	-
Insuffisance rénale	13,75%	68,9%	-	-	56%	-
Diabète familial	76%	-	-	-	41%	-
ND familiale	13%	-	-	-	5%	-
HTA	81,73%	79,3%			60%	53,2%
Tabagisme	8,35%	-	-	-	-	35%
Obésité	45,19%	-	-		-	43,8%
Rétinopathie diabétique	37,5%	73,8%	37%	-	70%	-
Neuropathie diabétique	60,58%	58,1%	65%	-	61%	-
Pied diabétique	5,77%	15,3%	-	-	-	-
Coronaropathie	7,69%	32,5%	24,5%	13,7%	-	-
Artérite des MI	7,69%	-	25,1%	12,3%	-	-
Diabète déséquilibré	76,06%	68,7%	-	86%	-	66,6%
Dyslipidémie	66,67%	52,4%	-	42%	-	-
Hyperuricémie	12,5%	43,9%	-	-	-	-
Infection urinaire	27,45%	23,1%	-	-	-	-

L'âge moyen dans notre série d'étude est de $56,70 \pm 12,43$ ans. Ce chiffre rejoint celui du Liban ($56,4 \pm 11,7$ ans) et de Marrakech (56 ans).

Nous notons également une prédominance féminine dans notre étude, ce qui rejoint les résultats de la grande majorité des autres études. Cependant, on observe dans la plupart des études ayant motionné la variation de la prévalence de la ND en fonction du sexe, que la ND survient surtout chez les patients de sexe masculin. Notre série d'étude n'a montré aucune association entre la prévalence de la ND et le sexe.

Nous avons remarqué que notre population étudiée concerne une couche sociale indigente sur les plans socioéconomique et instructif. Cela explique d'une part une mauvaise observance thérapeutique et une négligence de survenue des complications du diabète vu que la majorité des patients de notre série (73,08%) sont des analphabètes. D'autre part, une insuffisance en matière de prise en charge est notée parce que trois-quarts des patients déclarent avoir un niveau socioéconomique bas et seulement 26% ont une couverture sanitaire.

Ceci souligne l'intérêt de la création du centre intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA Dokkarat. C'est une expérience pilote qui améliore les conditions de prise en charge du diabétique. Le centre assure pour tous les patients diabétiques suivis dans les ESSB de Fès des consultations spécialisés gratuites, certains bilans tels que le dosage d'HbA1c. Prochainement, le laboratoire pourra assurer un bilan dégénératif annuel du diabétique (créatinine sérique, bilan lipidique complet: CT, HDL, LDL, TG, microalbuminurie de 24h). Des séances d'éducation diététique sont également organisées. Le centre facilite aussi les procédures de transfert vers l'hôpital provincial (Al Ghassani), l'hôpital régional (Ibn Khatib), et le centre hospitalier universitaire Hassan II pour les patients ayant une complication du diabète et nécessitant une hospitalisation pour une prise en charge adéquate. Depuis octobre 2010, le centre développe aussi des dossiers médicaux centralisés

où sont notées toutes les informations nécessaires pour arriver à un bon suivi du patient diabétique. Ces avantages sont offerts pour les diabétiques adressés par leurs médecins généralistes des 34 ESSB selon les règles établies par le centre, ce qui rejoint le chiffre retrouvé des médecins référents au centre.

Grâce à l'interrogatoire, nous avons pu déterminer certaines caractéristiques du diabète telles que le type, l'ancienneté et les antécédents familiaux.

Pour diagnostiquer le type de diabète nous nous sommes basés sur :

- l'âge de survenue du diabète,
- l'ancienneté du diabète,
- le mode de début,
- le traitement utilisé et en cours,
- et la présence d'un amaigrissement initial ou d'une prise de poids.

Cet ensemble d'arguments nous a permis de préciser, dans la plus part des cas, et malgré l'absence d'études génétiques et immunologiques (dosage des anticorps anti-îlots de Langerhans) le type de diabète.

Dans notre série, nous notons une prédominance du diabète type 2 (89,42%) par rapport au diabète de type 1 (10,58%). Cette répartition correspond à celle observée dans d'autres séries nationales (>70%) [40] et internationales (90 à 94%) [41, 42]. Cependant lorsque ce paramètre est analysé en milieu hospitalier, le diabète insulino-dépendant (DID) paraît prédominant. Ce fait est lié aux hospitalisations fréquentes des DID dues aux multiples décompensations acidocétosiques et aux infections intercurrentes qui en émaillent l'évolution [43, 44, 45]. La même répartition est retrouvée dans les séries de Liban et de Tunisie.

Selon l'histoire naturelle de la ND, l'ancienneté du diabète conditionne l'apparition des complications. La protéinurie apparaît après dix ans d'évolution du diabète [46], et 20 % des diabétiques type 2 arrivent au stade d'IRCT [47]. Les

patients insuffisants rénaux ont généralement une ancienneté du diabète plus importante que chez le groupe sans IR [30].

Pour le diabète de type 1, la durée d'évolution du diabète est estimée facilement depuis le premier jour d'apparition des symptômes cliniques. Pourtant, le diabète type 2 peut passer inaperçu pendant plusieurs années et on se trouve d'emblée en présence d'un déséquilibre glycémique et quelques fois des complications.

Dans notre étude, l'ancienneté de la découverte du diabète est de $8,96 \pm 6,1$ ans. Ce chiffre rejoint les séries du Liban et de Marrakech mais reste diminué par rapport aux séries Rabat ($13,8 \pm 9$ ans) et de Tunisie ($12,6 \pm 6,7$ ans). Le diabète est plus ancien chez les diabétiques de type 2, avec une moyenne de $9,12 \pm 6,2$ ans alors que dans le diabète de type 1 l'ancienneté du diabète est de $7,51 \pm 5$ ans.

Nous avons noté également que 76% des diabétiques ont un diabète familial et 13% des patients ont une néphropathie diabétique connue dans leurs familles. Ces chiffres sont nettement plus élevés par rapport à ceux de la Tunisie (41% et 5%). Ceci illustre l'intérêt d'adopter une stratégie de dépistage du diabète dans les familles de diabétiques et de recherche systématique de néphropathie chez cette population à risque comme le préconise la société marocaine de néphrologie dans ses recommandations de dépistage des néphropathies publiées en 2006 [14]. De nombreuses campagnes de dépistage de néphropathies sont menées ces dernières années à l'échelle de la région Fès-Boulemane par les structures sanitaires régionales (SIAAP...) en collaboration avec la société civile. Elles adoptent ce principe de dépistage ciblé pour plus d'efficacité.

Concernant le type de l'atteinte rénale, notre étude a montré que 47,50% des malades ont une néphropathie diabétique incipiens et 13,75% ont une insuffisance rénale. Ces chiffres sont paradoxaux en comparaison avec les séries de Rabat et de Tunisie. Cela signifie que, heureusement, le centre de référence intégré pour la prise

en charge du diabète et de l'HTA –Dokkarat reçoit les malades diabétiques à un stade précoce de leur atteinte rénale. Les données de la liste d'attente de mise en dialyse à Fès et les cas reçus en consultation au centre hospitalier universitaire Hassan II montrent cependant que beaucoup de cas de néphropathie diabétique restent décelés à des stades avancés.

Nous parlons de ND incipiens sur deux valeurs de microalbuminurie de 24 heures positives (30-300mg/24 heures) sur deux échantillons d'urine. L'excrétion urinaire d'albumine négative chez 33,75% de nos diabétiques s'explique par le fait que les diabétiques sont référés avec une seule microalbuminurie de 24 heures positive et que la deuxième mesure demandée au centre est revenue négative. Pourtant, 24 patients ont été adressés au centre sans bilan ce qui témoigne de l'incompréhension de la stratégie du centre par un certain nombre de médecin référents des ESSB. En effet, le centre de référence ne devrait pas se substituer aux ESSB pour les actions de dépistage. Il devrait, au contraire, focaliser son action sur le suivi et la prise en charge des cas déjà dépistés.

Notre étude vient compléter un autre travail de thèse soutenu en 2010 à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès [48]. En effet, une étude transversale avait porté sur le dépistage de la ND avérée dans la région Fès-Boulemane. Elle a été menée entre octobre 2008 et janvier 2010 dans les centres de santé de et lors de campagnes de dépistage de la néphropathie diabétique réalisées par l'association ISAAD (Initiatives Santé et Aide Au Développement) [48].

Les actions de dépistage, menées dans le cadre de la stratégie du ministère de la santé et avec l'aide de l'initiative nationale pour le développement humain (INDH), viennent pour dépister toute atteinte rénale chez un diabétique afin de minimiser le risque de survenue des complications majeurs et le recours au traitement de suppléance rénal.

Notre étude vient en parallèle avec ces actions de dépistage pour parler du centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA-Dokkarat qui adopte une stratégie de prise en charge globale de ces diabétiques.

Concernant la pression artérielle, l'étude nationale réalisée par le ministère de la santé en 2000 a permis d'estimer la prévalence de l'hyperpression artérielle dans la population adulte marocaine à 33,6% (30,2% pour les hommes et 37% pour les femmes) [49]. Selon une étude transversale réalisée en 2008 chez des sujets consultant dans les cabinets de médecine générale répartis sur tout le territoire du Maroc, d'Algérie et de Tunisie, le diabète est retrouvé chez 15,8% des patients [50]. L'association de l'HTA est retrouvée chez 53,8 % des sujets diabétiques nouvellement diagnostiqués selon une étude récente menée au Maroc [51].

D'où l'importance de la complémentarité de la prise en charge HTA-diabète-maladie rénale avec une approche multidisciplinaire intégrant des médecins endocrinologues, cardiologues, néphrologues et généralistes. La Direction d'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies du Ministère de la Santé a élaboré des plans nationaux stratégiques en vue de l'intégration des activités de prévention, de dépistage et de prise en charge du diabète, de l'hypertension artérielle et de la maladie rénale chronique, en un seul programme national 2008-2012 (programme R.D.H). Figure 15 [52]

Cette prise en charge intégrée se basera sur les plans élaborés précédemment tels que le plan national stratégique de prévention et de contrôle du diabète 2010-2015[88]. Ce dernier a pour objectifs de renforcer la prévention primaire, d'améliorer la qualité de la prise en charge du diabétique et de ses complications, de renforcer la stratégie de complication, de mettre en place un système de suivi et d'évaluation, et de promouvoir et de développer la recherche et la stratégie du partenariat. [53]

Plan national de prévention et de lutte
Contre les maladies cardio-vasculaires

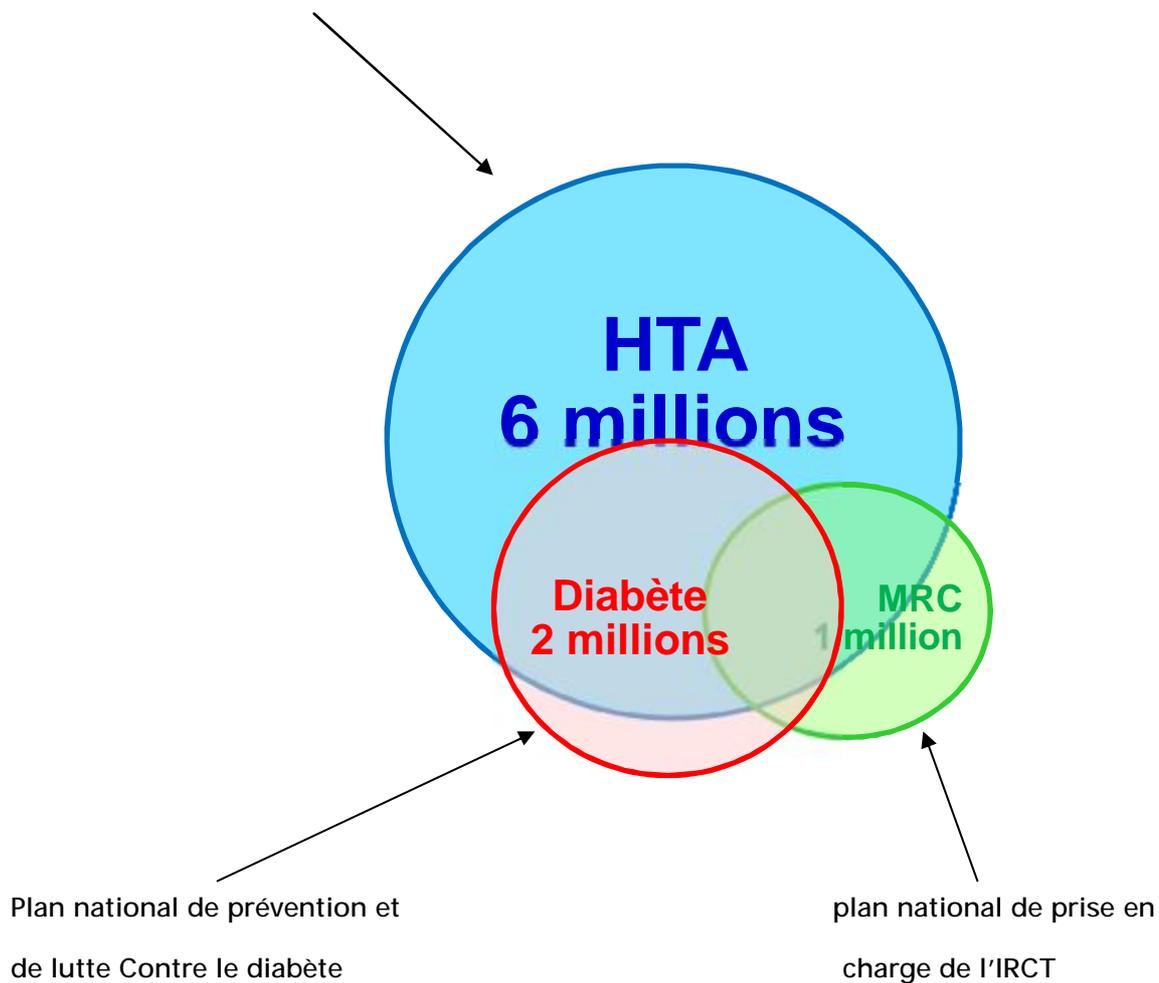


Figure15: HTA, Diabète et MRC: Plans nationaux & populations concernées

Chez les diabétiques de notre série, et si on considère les résultats de l'examen clinique, la prévalence de l'HTA est de 81,73% chez les diabétiques. La moyenne de la PAS est de $142 \pm 19,8$ mmHg. Ce chiffre rejoint celui de la série de Rabat (79,3%), pourtant, il est plus élevé par rapport à la série libanaise (53,2%) et la série Tunisienne (60%).

D'autre part, le tabagisme actif a été retrouvé seulement chez 8,35% des patients. Ce chiffre est nettement plus bas par rapport à la série Libanaise. Ceci pourrait être expliqué par une sous-notification du tabagisme surtout pour les femmes ainsi que par le cannabisme non déclaré qui remplace parfois la prise de tabac. Une stratégie de réduction des facteurs de risque cardio-vasculaire et rénal ne peut se concevoir sans une place importante accordée à la sensibilisation et à l'aide au sevrage tabagique. Des médecins référents en tabacologie sont ainsi formés à assurer ce rôle dans les différents CHU et délégations du ministère de la santé en général et à Fès en particulier.

L'obésité humaine a été reconnue comme une maladie en 1997 par l'OMS. Celle-ci définit «le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ». Sa prévention est un problème de santé publique aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. Elle peut avoir des répercussions importantes sur la santé de l'individu. Cette maladie multifactorielle est considérée aujourd'hui par abus de langage comme une pandémie, bien qu'il ne s'agisse pas d'une maladie infectieuse. L'IMC est la mesure du surpoids et de l'obésité la plus utilisée au niveau de la population car il s'applique aux deux sexes et à toutes les tranches d'âge adulte. Il doit toutefois être considéré comme une indication approximative car il ne correspond pas nécessairement à la même masse grasseuse selon les individus. En se basant sur l'IMC, une étude récente menée au Maroc indique que 13,2 % de la population présente une obésité avec une prédominance urbaine (17,4%) [54]. Cette

prévalence est encore plus importante dans la sous-population des diabétiques. Dans notre série, l'obésité est retrouvée chez 45,19% des patients. Ce chiffre rejoint celui retrouvé dans la série libanaise (43,8%).

L'obésité abdominale quant à elle est retrouvée chez 82,35% des diabétiques de notre série. Le périmètre abdominal permet de mesurer un paramètre prédictif de maladie cardiovasculaire. Il reflète la masse grasse abdominale. D'après une récente étude publiée en 2006 [55], l'obésité abdominale est un facteur de risque cardiovasculaire important. En effet, cette étude, réalisée dans 52 pays, a comparé les différentes caractéristiques médicales entre des personnes qui avaient présenté un infarctus du myocarde non mortel (15 152 sujets) et des personnes qui n'ont jamais eu de maladie cardiovasculaire (14 820 sujets). Il a été prouvé chez l'adulte que le tour de taille était une mesure indirecte de l'adiposité centrale, elle même fortement corrélée avec le risque de maladie cardiovasculaire et un mauvais profil lipidique ainsi qu'un hyperinsulinisme.

Notre sujet de thèse traite l'une des complications les plus graves du diabète, pourtant, les autres complications sont souvent liées à la ND. Ces complications extra-rénales sont principalement la rétinopathie, la neuropathie, la coronaropathie, l'artérite des membres inférieurs et le pied diabétique.

La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez l'adulte, cette cécité frappe vingt fois plus les patients diabétiques que la population générale [56].

Les principaux facteurs de risque de survenue d'une rétinopathie diabétique sont l'ancienneté du diabète mais aussi le mauvais contrôle glycémique et tensionnel [56]. Selon les estimations de l'OMS en 2010 [57], La rétinopathie diabétique touche 100% de la population diabétique de type 1 après 10 ans d'évolution de leur diabète et 33% des diabétiques de type 2 après 20 ans. Parmi ceux-ci, un tiers aura une rétinopathie potentiellement cécitante. Enfin un tiers des diabétiques ayant des complications cécitantes deviendra définitivement aveugle.

Notre étude a pu évaluer l'existence ou non de rétinopathie diabétique chez 72 malades qui ont réalisé un examen de fond d'œil. L'étude a montré un chiffre de 37,5% qui rejoint le chiffre retrouvé à Casablanca (37%). Pourtant, il est nettement diminué par rapport à celui des séries de Rabat (73,8%) et de Tunisie (70%). Cette discordance entre notre étude et ces différentes séries est comparable avec l'ancienneté du diabète, c'est-à-dire que les patients qui diabétiques depuis longtemps ont plus de risque de développer une rétinopathie diabétique.

Il faut mentionner aussi que chez les diabétiques de type 1, la rétinopathie est constante au stade de ND confirmée, et son absence doit faire remettre en cause le diagnostic de ND. Chez les diabétiques avec rétinopathie et ND, la biopsie rénale (lorsqu'elle est exceptionnellement réalisée) montre qu'il existe presque toujours des lésions du type nodules de Kimmelstiel-Wilson. Par contre, la rétinopathie est une complication beaucoup plus fréquente que la néphropathie. Les sujets porteurs d'une rétinopathie n'ont pas tous une atteinte rénale. L'évolution de la rétinopathie proliférative serait plus rapide au début de la prise en charge par hémodialyse. La transplantation stabilise les lésions minimales, mais n'empêche pas l'évolution de la rétinopathie proliférative. Chez les diabétiques de type 2, 30 à 40% évoluent vers la ND sans rétinopathie [58].

Par ailleurs, afin de diagnostiquer la neuropathie diabétique nous nous sommes basés sur :

- l'interrogatoire qui révèle la notion de paresthésies des membres inférieurs et/ou supérieurs ;
- et/ou la modification des réflexes ostéo-tendineux qui peuvent être diminués ou abolis ;
- et/ou l'existence de signes de neuropathie végétative dont le maître symptôme est l'hypotension orthostatique
- et/ou l'existence d'une vessie neurogène.

Notre étude a révélé que 60,58% des diabétiques présentant une neuropathie diabétique dont le diagnostic reste subjectif. Ce chiffre rejoint ceux des séries de Rabat (58,1%), de Casablanca (65%) et de Tunisie (61%).

D'autre part, le diagnostic de la maladie coronaire a été porté sur l'existence de douleur angineuse avec dyspnée ou de trouble de repolarisation sur l'ECG.

Notre étude a montré que 7,69% des diabétiques présentent des signes de coronaropathie. Ce chiffre est nettement diminué par rapport à ceux retrouvés à Rabat (32,5%), à Casablanca (24,5%) et à Marrakech (13,7%). Cette différence peut être expliquée par la subjectivité du diagnostic dans notre étude et par la possibilité de survenue d'une ischémie silencieuse chez le malade diabétique, c'est-à-dire que ce chiffre pourrait être plus élevé si nos patients avaient bénéficié d'une épreuve d'effort.

En outre, le pied est la principale cible des complications neurologiques, infectieuses et vasculaires du diabète [59]. Dans la population générale, 50 % des amputations des membres inférieurs sont effectuées chez des patients diabétiques, et la gangrène des extrémités est 40 fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non diabétique [60]. Le dépistage du pied diabétique est systématique et repose d'abord et avant tout sur l'examen clinique au moins annuel des pieds de tout diabétique. Peu d'études se sont intéressées au lien entre la présence d'un pied diabétique et la gravité de la ND.

Dans notre série, nous notons une faible fréquence de cette complication dans les antécédents ou à l'examen clinique actuel (5,77%). Dans la série de Rabat, le pied diabétique est retrouvé chez 15,3% des patients.

Enfin, le diagnostic de l'artérite des membres inférieurs est subjectif car il repose dans notre série sur la recherche de claudication intermittente avec une estimation du périmètre marche et la recherche des pouls périphériques. Notre étude a ainsi retrouvé que 7,69% des patients ont une artérite des membres

inférieurs. Ce chiffre est diminué par rapport aux séries de Casablanca (25,1%) et de Marrakech (12,3%).

Le moyen le plus efficace et le plus pratique de recherche d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) serait la mesure de l'index de pression systolique (IPS) à la cheville. Cette mesure réalisée par Doppler de poche est facile à apprendre et à reproduire. Un $IPS < 0,90$ permet le diagnostic de l'AOMI avec une sensibilité de 95% et une spécificité voisine de 100%. Le CHU Hassan II de Fès sera bientôt équipé de cet appareil dont l'utilisation devrait être généralisée aux différents centres accueillant des diabétiques.

Lors de l'analyse du bilan biologique de notre série d'étude, nous avons retrouvé que 76,06% des patients ont un diabète déséquilibré et 66,67% ont une dyslipidémie. Ces chiffres rejoignent ceux retrouvés dans les séries de Rabat et Marrakech.

L'infection urinaire a été retrouvée chez 27,45% de nos patients diabétiques. Ce chiffre est proche à celui retrouvé au CHU Ibn-Sina Rabat (23,1%).

Nous avons retrouvé également une hyperuricémie chez 12,5% des patients. Ce chiffre est nettement diminué par rapport à celui retrouvé à Rabat (43,9%). Cela s'explique par le fait que le centre reçoit les diabétiques précocement avant le stade d'urémie.

2. Facteurs de risque de la ND

La compréhension de la physiopathologie permet de mieux apprécier la question des facteurs de risque de survenue de la ND. Ils peuvent être divisés en:

- Facteurs non modifiables : hérédité, âge, durée de diabète, altération de la fonction rénale ;
- Facteurs modifiables : hyperglycémie, HTA, dyslipidémie et tabagisme [61].

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

Ainsi, s'intriquent, à des degrés divers, les effets néfastes de l'hyperglycémie, de l'insulinorésistance, de l'hyperpression artérielle et de la dyslipidémie pour ne citer que les principaux. 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, il s'agit de patients plus âgés qui sont donc déjà exposés à une sénescence rénale naturelle, à laquelle s'ajoutent malheureusement souvent 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 [35].

L'analyse des facteurs de risque potentiels modifiables montre que :

- l'HTA est un facteur de risque de la progression de l'insuffisance rénale [15]. Dans l'étude de Keller et al ; 80% des patients avaient une HTA au moment du diagnostic du diabète de type 2.
- l'impact de l'équilibre glycémique sur le développement de la ND a été démontré [14].
- les séries de la littérature ont montré que l'anémie est plus fréquente et plus précoce chez le diabétique et l'IR est un facteur favorisant sa survenue [26]. Elle représente un facteur de progression des complications diabétiques. Ses étiologies sont multiples : l'état inflammatoire, la malnutrition, une maladie auto-immune associée au diabète et le déficit en érythropoïétine. A n'importe quel stade de la ND, sa prévalence et sa sévérité sont importantes par rapport

aux patients non diabétiques [62]. Dans notre série, elle est retrouvée chez 17,65% des cas, ce chiffre est largement sous estimé par rapport à celui retrouvé au CHU de Rabat (59,5%) à cause d'un défaut de diagnostic (l'hémoglobine est mesuré seulement pour quelque malades)

- la dyslipidémie est un facteur modifiable de progression de la néphropathie [63]. Chez le diabétique, il y a une athérogénèse importante.
- l'hyperuricémie est considérée comme un marqueur de dysfonctionnement rénal plutôt qu'un FDR de progression de l'atteinte rénale [64].

Dans notre étude, l'HTA paraît en analyse univariée comme un facteur protecteur contre la survenue de néphropathie diabétique (microalbuminurie). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la première classe de traitement antihypertenseur prescrite chez le diabétique hypertendu est celle bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone par les IEC ou les ARA II qui ont par ailleurs un effet anti-protéinurique.

Parmi les 60 patients recevant un bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone dans notre série, 57 patients reçoivent un IEC et 3 patients reçoivent un ARA II. Cette différence ne s'explique pas par des données médicales mais par le prix plus bas des IEC par rapport aux ARA II.

Nous remarquons aussi une tendance à développer plus de rétinopathie diabétique, de dyslipidémie, de déséquilibre diabétique, d'anémie et d'infections urinaires chez le groupe de patients ayant une ND incipiens. Les valeurs obtenues restent cependant au dessous du seuil de signification statistique.

En analyse multivariée, nous avons testé 3 facteurs de risque potentiellement associés à la survenue de microalbuminurie. En plus de l'HTA, nous avons testé le déséquilibre glycémique (proche de la significativité en analyse univariée). La rétinopathie diabétique, bien que ne ressortant pas comme facteur de risque en

analyse univariée, a été utilisée comme « variable forcée » en analyse multivariée car c'est un facteur très souvent retrouvé dans les séries de la littérature. Au final, notre analyse multivariée n'a permis de retrouver aucun facteur de risque associé à la survenue de néphropathie diabétique débutante au stade de microalbuminurie.

Cette discordance avec les données de la littérature est due probablement à l'effectif insuffisant de la population choisie. Un échantillon de patients diabétiques plus représentatif serait souhaitable pour aborder cette question relative au diabète qui a une prévalence élevée à l'échelle nationale (6,6% pour les sujets de 20 ans et plus selon une enquête réalisée à l'échelle nationale en 1996 [65]) et internationale. L'étude que nous avons menée gagnerait donc à être poursuivie pour inclure plus de patients et aboutir à la détermination des facteurs de risque de néphropathie diabétique chez la population des diabétiques de Fès.

Durant la période de l'enquête, le centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA-Dokkarat était en voie d'organisation et les consultations de néphrologie étaient réalisées uniquement les Mercredis. Cela explique l'insuffisance de l'effectif de notre population d'étude. Depuis octobre 2010, les consultations spécialisées de néphropathie diabétique ont lieu 4 fois par semaine.

Le but réel de notre étude est de montrer l'expérience pilote de ce centre et de la faire connaître à l'échelle nationale.

L'avantage de ce centre est la disponibilité de toutes les spécialités dont a besoin le malade diabétique, la gratuité des consultations voire même de quelques bilans et la meilleure organisation concernant les rendez-vous ce qui rend les portes ouvertes à tous les diabétiques suivis dans les ESSB de Fès pour favoriser une meilleure prise en charge et une observance thérapeutique plus respectée.

Actuellement et pour faciliter l'intégration de tous les diabétiques de la wilaya de Fès à ce réseau de prise en charge globale offert au centre, le laboratoire

d'épidémiologie de la faculté de médecine de Fès a établi un protocole de dépistage du diabète en collaboration avec le SIAAP, le service de néphrologie du CHU de Fès et le centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA-Dokkarat.

C'est une campagne de dépistage du diabète de type 2 dont l'objectif principal est de détecter des nouveaux cas de diabétiques chez des sujets âgés de plus de 35 ans et apparemment en bonne santé et de décrire les FDR comportementaux.

Le recueil des données sera réalisé par des infirmiers bien formés sur les objectifs de la campagne afin de standardiser la collecte des données et de l'examen clinique. Les informations recueillies seront remplies sur des questionnaires individuels standardisés pour chaque sujet bénéficiaire de la campagne. L'examen clinique consiste à faire des mesures anthropométriques, des examens par bandelette réactive sur les prélèvements capillaires et les urines.

L'action de dépistage concernera les collectivités fermées (détenus, résidents des maisons des bienfaisance, artisans), les résidents de quartiers défavorisés, et la population rurale (Ain Beida, sidi Harazem).

La campagne de dépistage a été démarrée le 24/02/2011 dans le centre de santé Jnanat pour découvrir de nouveaux cas de diabétique chez la population qui habite Jnan Chami et Jnan Boutaa. L'action se continuera pour couvrir la population concernée de la wilaya de Fès. Le but ce premier semestre de 2011 est de voir 6300 consultants afin de dépister de nouveaux diabétiques de type 2 et de les intégrer dans le réseau de soins du centre intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA pour une prise en charge adaptée, organisée et gratuite.

3. Prise en charge de la ND

La prise en charge néphrologique de nos patients a consisté à instaurer des moyens thérapeutiques et un régime (hypoprotidique, hyposodé...) dont le but est de diminuer l'albuminurie (EUA), de contrôler la PA, d'équilibrer le diabète, et de traiter la dyslipidémie.

Les bloqueurs du système rénine angiotensine sont des agents néphroprotecteurs en dehors de leur effet antihypertenseur. Elles permettent de diminuer l'EUA, de ralentir la progression de l'IR et de diminuer les événements cardiovasculaires et le risque de décès [66,15].

Plusieurs études cliniques ont montré que les agents inhibant le système rénine-angiotensine diminuent le risque de développement ou de progression de la néphropathie par un effet bénéfique sur le rein grâce à la diminution de la pression artérielle et de l'excrétion urinaire d'albumine [40]. Le bénéfice du blocage du système rénine angiotensine dans la néphropathie diabétique incipiens (stade 3 : microalbuminurie) ou avérée (stade 4 : protéinurie) est prouvé par de nombreuses études [67]. Son utilisation à un stade plus précoce reste controversée.

Il est précisé dans les recommandations de l'AFSSAPS/HAS que « les IEC et les ARAII ont montré un effet néphroprotecteur chez les patients diabétiques, dès le stade de la microalbuminurie. Pour cette raison, il est recommandé de choisir en première intention, parmi les antihypertenseurs, un IEC ou un ARA II, chez les diabétiques hypertendus dès lors qu'ils sont porteurs d'une microalbuminurie ».

A côté du blocage du SRA, d'autres moyens pourraient être combinés pour diminuer la protéinurie dans la néphropathie diabétique. C'est le cas de la pentoxifylline qui a montré son efficacité dans la réduction de la protéinurie en association avec le Captopril [68].

L'avosentan, antagoniste de l'endothéline, a également montré son efficacité dans la réduction de la protéinurie en cas de néphropathie diabétique avérée [68]. Il

est cependant associé à un risque de surcharge hydro-sodée et de cardiopathie congestive [68].

Le contrôle de l'HTA est une priorité dans la prise en charge thérapeutique de tout diabétique. Les associations médicamenteuses synergiques sont la règle pour obtenir un équilibre pressionnel optimal.

Une bithérapie à base d'un bloqueur du système rénine angiotensine et d'un diurétique est souvent utilisée. Certains auteurs proposent une association IEC-ARA2 lorsque l'EUA n'est pas réduite [69]. Dans notre étude, tous les patients hypertendus ont été mis sous un bloqueur du système rénine angiotensine.

Un meilleur équilibre glycémique permet de ralentir l'évolution vers l'IRCT [70] et assure une meilleure survie en dialyse [71,72]. L'HbA1C reste un bon moyen de suivi de l'équilibre glycémique en cas de néphropathie diabétique même au stade d'insuffisance rénale légère ou modérée. Sa place dans l'insuffisance rénale chronique avancée est cependant très discutable [73].

Chez l'enfant, la prise en charge du diabète permet d'éviter ou du moins de retarder les complications au fil des années avec une hémoglobine glyquée inférieure à 7%. Ceci est possible chez tous les jeunes diabétiques à condition de bénéficier d'une éducation adéquate à l'autogestion de la maladie [74].

3.1. Avant la microalbuminurie

Ø Contrôle glycémique optimal

Un contrôle glycémique intensif, avec comme objectif une HbA1C de 7%, réduit de manière significative le risque de survenue d'atteinte microvasculaire (surtout la néphropathie) et d'évènements liés au diabète. Certaines études placent même l'objectif d'HbA1C à 6,5% [63].

Ø Régime hypoprotidique

Il faut s'efforcer de corriger les rations spontanément hyperprotidiques (1,5 à 2 g/kg/j) vers des rations de l'ordre de 0,8 à 1 g/kg/j. L'American Diabetes Association (ADA) recommande une ration à 0,8 g/kg/j chez les adultes diabétiques de type 1. L'aspect qualitatif des protéines intervient également au profit des protéines végétales plutôt qu'animales.

Ø Traitement antihypertenseur

Au-delà de 200 mg/24 h d'albuminurie, et pour certains dès 70 mg/24 h, l'HTA est pratiquement constante. A ce stade, en l'absence de traitement antihypertenseur rigoureux, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale se fait en moyenne en 8 années (5 à 15 ans) [12].

L'étude UKPDS (1148 patients) a montré qu'un contrôle pressionnel strict (PA<144/82 mmHg) était capable de réduire de 37 % le risque de survenue d'une complication microangiopathique comparativement à un contrôle pressionnel plus "laxiste" (154/87 mmHg) [72,73].

Un contrôle pressionnel strict est recommandé pour prévenir la microangiopathie rénale [75].

Les recommandations [15] donnent de nouveaux plafonds pressionnels pour les diabétiques. La pression artérielle ne doit pas excéder 130/80 mmHg (PAM=100mmHg) alors que pour les malades qui ont une insuffisance rénale avec protéinurie supérieure à 1g/24h, elle ne doit pas dépasser 125/75 mm Hg (PAM=92 mmHg).

Ø Règles hygiéno-diététiques

Le tabagisme est un facteur de risque bien établi de microalbuminurie (risque × 2,8 par rapport à des non-fumeurs diabétiques) [12]. Le sevrage apparaît donc comme une mesure fondamentale. Le surpoids, la sédentarité et les dyslipidémies, doivent également être combattus.

3.2. Aux stades de microalbuminurie et de protéinurie

La prévention secondaire peut se définir comme l'ensemble des moyens permettant d'empêcher ou de freiner efficacement l'évolution du stade III aux stades suivants.

Ø Règles hygiéno-diététiques :

Les mesures hygiéno-diététiques citées plus haut doivent être maintenues. La mise en œuvre d'un régime hypoprotidique et désodé doit être encouragée et ses modalités appréciées au cas par cas [76].

L'éviction du tabac, un néphrotoxique puissant, est recommandée [76]. Son aggravant a été montré dans de nombreuses études épidémiologiques.

La recherche d'une exposition professionnelle aux solvants organiques doit faire partie de l'enquête néphrologique.

Ø Equilibre glycémique :

Chez les patients présentant une atteinte rénale (microangiopathie avec microalbuminurie ou protéinurie), l'obtention d'un équilibre glycémique est nécessaire afin de stabiliser la néphropathie ou de ralentir son évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Ø Traitement antihypertenseur antiprotéinurique

a- Pourquoi traiter l'HTA ?

Chez les patients normotendus diabétiques de type 2 avec microangiopathie rénale et microalbuminurie, on ne dispose d'une étude prospective randomisée contre placebo ayant montré que l'administration d'IEC (Enalapril) chez 108 patients, était capable d'empêcher à la fois le développement d'une protéinurie (macroalbuminurie) et d'une altération de la fonction rénale avec un suivi sur 7 ans [77,78].

Une autre étude randomisée contre placebo chez 103 patients a montré sur un suivi de 5 ans, la capacité de l'Enalapril de diminuer significativement de 66 % le

risque d'évolution de la microalbuminurie à la protéinurie vraie (7,7 % des patients dans le groupe Enalapril ; 23,5 % des patients dans le groupe placebo) [79].

Les résultats de l'étude UKPDS 39 ont montré une capacité similaire du Captopril et de l'Aténolol chez les diabétiques de type 2 hypertendus d'empêcher le passage de la microalbuminurie à la protéinurie (macroalbuminurie) [71,72].

Chez les patients avec protéinurie (macroalbuminurie), l'obtention d'un équilibre pressionnel strict, pourrait être capable de ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale [80].

Les sartans (ARA II) ont fait l'objet d'études prospectives récentes : L'essai de Parving [81] a inclus 590 patients hypertendus présentant une microalbuminurie; Ils ont reçu de l'Irbesartan (150 ou 300 mg) ou un placebo pendant 2 ans. L'Irbesartan à la dose de 300 mg réduit significativement le risque de survenue d'une néphropathie : risque relatif 0,30 (intervalle de confiance : 0,14- 0,61;p=0,004) [82].

Une étude randomisée a comparé chez 250 patients diabétiques de type 2, hypertendus et présentant une atteinte glomérulaire débutante, l'effet d'un IEC l'Enalapril et d'un sartan, le Telmisartan. Au bout de 5 ans, il n'a pas été noté de différence entre les 2 groupes pour l'évolution du DFG, de l'excrétion d'albumine et de la pression artérielle [75].

b- Quels antihypertenseurs choisir ?

Dès le stade de la microalbuminurie, la normalisation pressionnelle et la réduction du débit urinaire d'albumine reposent sur l'utilisation d'un médicament bloquant le système rénine-angiotensine (soit un IEC) soit ARA II), si nécessaire associés à d'autres antihypertenseurs dont des diurétiques thiazidiques en premier lieu [15].

Au stade de la protéinurie, la normalisation pressionnelle, $PA \leq 125/75$ mmHg et la réduction de la protéinurie reposent sur une polythérapie comprenant un

médicament bloquant le système rénine angiotensine, (soit un IEC soit un ARA II) et un diurétique.

c- Stratégie thérapeutique

Le groupe de travail de l'Afssaps-HAS [76] recommande l'obtention d'un contrôle pressionnel strict chez l'hypertendu microalbuminurique en recourant à la stratégie médicamenteuse proposée pour l'hyperpression commune.

3.3. Traitement au stade de l'insuffisance rénale chronique

Au stade d'insuffisance rénale chronique (avec une créatininémie supérieure à 22 mg/l), le traitement devient multidisciplinaire avec un rythme des consultations variant en fonction du rythme de décroissance de la fonction rénale et de l'adhésion du malade à son traitement.

Ø Recommandations

Les recommandations de bonne pratique clinique de l'ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplantation Association) [81] en ce qui concerne ces patients sont résumées dans le tableau XII.

Ø Principes du traitement

Il faut s'abstenir de nuire et de précipiter l'évolution ; pour cela, chacun des points suivants doit être systématiquement discuté.

- Les produits de contraste ne doivent être utilisés que dans des situations critiques (dilatation endoluminale, pontage d'une coronaire ou d'une artère rénale).
- Il faut définitivement abandonner l'usage des biguanides (Metformine) lorsqu'il existe une insuffisance rénale et s'orienter vers les sulfamides hypoglycémiantes à demi-vie courte (Glipizide) en tenant compte de la diminution fréquente des besoins en médicaments hypoglycémiantes. En réalité, on aura souvent intérêt à

instaurer une insulinothérapie en tenant compte de l'allongement de la durée d'action des insulines.

- Il faut s'assurer que le patient n'a pas reçu récemment un IEC, alors qu'il serait porteur d'un athérome sténosant d'une artère ou de ses branches.
- Il convient de s'assurer que le diagnostic de la néphropathie a bien été établi et que les 3 bases du traitement préventif ont bien été correctement mises en œuvre : équilibre glycémique optimal, régime de restriction protéique (0,7 g/kg/j) et traitement antihypertenseur.
- Prévenir l'ostéodystrophie rénale adynamique, plus particulière à l'urémique diabétique [12] et traiter, dès qu'elles apparaissent, l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie.
- Se préoccuper activement de l'insuffisance coronarienne indolore chez le diabétique: électrocardiogramme (ECG), épreuve d'effort couplée à l'injection de thallium radioactif, coronarographie en cas de doute [12].
- C'est à ce stade aussi que l'on commence les vaccinations contre l'hépatite B et que le traitement de suppléance sera évoqué en équipe et avec le patient ;
- On surveillera attentivement les autres organes ciblés du diabète (oeil, nerfs périphériques), la dysautonomie, et les pieds pour limiter le polyhandicap de ce futur dialysé ou transplanté [12]

Tableau XII : Recommandations cliniques pour la prise en charge du patient insuffisant rénal, adapté d'après Rossert et al [81].

Paramètres	Recommandations
1. Contrôle de la Pression artérielle	Si protéinurie \leq 1g/l cible \leq 130/85 mm Hg (PAM \leq 100 mm Hg) Si protéinurie \geq 1g/l cible \leq 125/75 mm Hg (PAM \leq 92 mm Hg)
2. Blocage du système rénine angiotensine	Dans tous les cas de néphropathie incipiens ou avérée l'utilisation d'un traitement par IEC ou sartans est indiquée. NB : il est probablement utile d'augmenter la dose jusqu'à obtention d'une protéinurie minimale ; la pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être suivies de façon rapprochée à l'initiation et lors des changements de dose; une augmentation de la créatininémie < 30 % peut être tolérée.
3. Restriction protéique	Réduire la ration protéique quotidienne à 0,8 g/kg (idéalement 0,6 g/kg si DFG < 25 ml/min) avec l'aide d'une diététicienne spécialisée et suivre le statut nutritionnel régulièrement (en s'aidant éventuellement du dosage de l'albumine);en cas de dénutrition, élargir à nouveau le régime.
4. Bicarbonate sérique	Maintenir \geq 22 mmol/l
5. Anémie	Supplément de fer pour maintenir la ferritine > 100 μ g/l et la saturation de transferrine > 20 %. Erythropoïétine pour maintenir l'hémoglobine > 11 g/l (cible habituelle 12-12,5g/l)
6. Métabolisme phosphocalcique	Utilisation de chélateurs non-aluminiques du phosphore si > 45 mg/l Utilisation de la vitamine D active si PTH > 2,5 fois la norme et phosphore < 45 mg/l Conseils diététiques Suivre régulièrement la calcémie, la phosphatémie, le produit phosphocalcique et la PTH
7. Dyslipidémie	Conseils diététiques, augmentation de l'exercice physique et traitement hypolipémiant par statine ou fibrate (hypertriglycéridémie isolée) si : LDL > 1 g/l; HDL < 0,40 g/l ; triglycérides > 1,8 g/l
8. Veines	Essayer de préserver la veine céphalique en vue de la création d'une fistule artério-veineuse
9. Infections	Rechercher les hépatites B et C. Vacciner contre l'hépatite B, Encourager la vaccination anti-pneumococcique et anti-influenza
10. Information, Conseil, éducation à la santé	Soutien psychologique, information socio-économique, éducation en vue de l'arrêt du tabac Préparation à la prise en charge en EER

4. Trajets de soins [83]

Nous terminons notre travail de thèse par une proposition visant à intégrer les différentes initiatives adoptées dans la prise en charge des patients présentant une néphropathie diabétique ou à risque de la développer. La notion de trajet de soins offre ainsi l'avantage de préciser le rôle de chaque intervenant dans la prise en charge des patients et d'impliquer le patient lui-même de façon active dans son « plan » de soins et de suivi.

Un tel trajet de soins peut être piloté par le centre de référence intégré de prise en charge du diabète et de l'HTA. Les associations partenaires pourront apporter une aide complémentaire dans la mise en place d'un tel trajet de soins par leur aide logistique et le soutien financier.

4-1. Généralités

Le trajet de soins est un nouveau concept de soins destiné aux patients avec une maladie chronique. Il organise et coordonne la prise en charge, le traitement et le suivi de ces patients.

Le trajet de soins peut être destiné à des sous-groupes de patients avec une insuffisance rénale chronique ou un diabète de type 2. A l'avenir, il est possible que d'autres maladies chroniques entrent en ligne de compte pour les trajets de soins.

Il se base sur une collaboration entre 3 parties: le patient, le médecin généraliste et le médecin spécialiste. Le trajet de soins commence après la signature du "contrat trajet de soins" par ces 3 parties pour une durée prédéfinie.

Le médecin généraliste est la figure centrale dans l'élaboration d'un "plan de suivi" individuel, en étroite collaboration avec le patient, le médecin spécialiste (qui a un rôle de soutien en tant que spécialiste de la maladie) et les autres dispensateurs

de soins pour avoir une bonne coordination et un bon suivi du déroulement de la maladie.

Les trajets de soins permettent au médecin de mieux suivre les malades pour améliorer la qualité des soins, de mieux collaborer avec le patient et son entourage, et de collaborer facilement avec le médecin spécialiste et les autres dispensateurs de soins.

Ils permettent au patient de mieux comprendre sa maladie ainsi que la nécessité d'un plan de suivi individuel, de recevoir un suivi rigoureux et planifié du déroulement de sa maladie, de renforcer sa motivation et celle de son entourage pour suivre son plan de suivi et atteindre ses objectifs individuels, d'accéder plus facilement au matériel spécifique, à la diététique, la podologie et l'éducation ou à certains médicaments.

Pour entrer en ligne de compte pour un trajet de soins, le patient doit remplir certaines conditions à définir selon le contexte médical et socio-économique. Il y a des critères qui sont spécifiques selon qu'il s'agit d'un trajet de soins insuffisance rénale chronique ou diabète de type 2 et d'autres critères communs.

4-2. Chez le diabétique type 2

Le trajet de soins diabète de type 2 doit être basé sur les recommandations de bonne pratique pour le diabète de type 2 et servir de guide pour établir un suivi individuel.

Chaque patient a son dossier médical global où sont enregistrées les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des examens complémentaires.

Le trajet de soins offre au diabétique type 2 une éducation diabétologique, des consultations diététiques et podologiques ainsi que du matériel (avec l'appui des associations en cas de besoin).

L'éducation est une composante de soins essentielle pour les patients qui suivent un trajet de soins diabète. Les éducateurs en diabétologie sont des médecins généralistes, diabétologues, des diététiciens, des podologues, infirmiers, ou des kinésithérapeutes.

Au début de la maladie, l'éducation consiste surtout à donner des informations et des explications concernant la maladie, les aspects alimentaires, les conséquences sur l'espérance de vie ainsi qu'à encourager à un changement de mode de vie. En cas de passage à l'insulinothérapie, des aspects techniques concernant l'autogestion et les injections d'insuline viennent s'y ajouter.

Le médecin généraliste peut prescrire également au patient qui suit un trajet de soins diabète un glucomètre, des lancettes et des tiges de contrôle de glycémie avec possibilité de renouvellement. Ce matériel pourra être fourni ou partiellement financé par les associations partenaires à condition de mentionner sur la prescription que le patient suit un trajet de soins diabète et de préciser que l'éducation a commencé sur le formulaire de l'éducateur en diabétologie.

Le trajet de soins diabète donnera droit aussi à des consultations chez un diététicien et un podologue agréés. Et ce, sur prescription du médecin généraliste.

L'accès à certains médicaments spécifiques (insuline, ADO, antihypertenseurs et statines) pourra être fourni, dans la limite des moyens, par les ESSB. En cas de besoin, une aide associative peut être envisagée pour les patients indigents.

4-3. Chez l'insuffisant rénal :

Le suivi pour le trajet de soins insuffisance rénale sera basé sur les recommandations de bonne pratique pour insuffisance rénale chronique et servira de guide pour établir un suivi individuel.

Chaque patient aura son dossier médical global où sera enregistré le diagnostic rénal, les paramètres cliniques et certains paramètres paracliniques (hémoglobine, créatinine avec sa clairance, parathormone...).

Le médecin généraliste devra mentionner sur la prescription que le patient suit un trajet de soins insuffisance rénale chronique pour que ce dernier puisse bénéficier de ses droits qui sont:

- l'accès à certains médicaments spécifiques (IEC, ARAII, calcium, fer...) sera adapté pour ces patients.
- des consultations chez un diététicien avec un rythme défini en fonction du stade de l'insuffisance rénale,
- un tensiomètre validé,
- des consultations spécialisées à un rythme indiqué par le degré d'insuffisance rénale.

Selon cette vision, une fois la néphropathie diabétique dépistée par les ESSB, elle devra aboutir à une prise en charge par accès au trajet de soins piloté par :

- le centre de référence intégré de prise en charge du diabète et de l'HTA si l'atteinte rénale est découverte à un stade précoce ;
- le centre ISAAD des maladies rénales, en construction à l'hôpital Al Ghassani à Fès, si l'atteinte rénale est découverte à un stade plus tardif d'insuffisance rénale chronique. Ce centre aura pour vocation d'aider les patients à ralentir la progression de la maladie rénale, d'éviter certaines complications et de préparer, le cas échéant, la mise sous traitement de suppléance dans les meilleures conditions.

CONCLUSION

La néphropathie diabétique (ND) est une pathologie en pleine croissance, aux lourdes conséquences aussi bien humaines que socioéconomiques. Elle représente un problème majeur de santé publique vu la référence tardive au néphrologue compliquant sa prise en charge.

La présente étude portant sur l'expérience novatrice à l'échelle nationale du centre de référence intégré de prise en charge du diabète et de l'hypertension artérielle à Dokkarate a pu montrer que la néphropathie incipiens est le stade de ND le plus fréquent dans l'échantillon des personnes diabétiques reçues en consultation de néphrologie. La création de ce centre pourrait être la main d'or pour les diabétiques de la délégation de la santé de la ville de Fès.

A ce stade précoce la microalbuminurie est réversible grâce au traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, au contrôle glycémique et la restriction protidique.

Cette expérience montre tout l'intérêt de la collaboration des différents acteurs de santé (ESSB, hôpitaux, CHU, centre de référence) dans la prise en charge des maladies chroniques non transmissibles. Elle gagnerait à être étendue et généralisée.

RESUMES

Résumé

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde. Sa détection précoce basée sur la microalbuminurie est impérative afin d'éviter l'évolution vers la protéinurie clinique et l'insuffisance rénale.

Matériel et méthodes : Etude transversale incluant tous les diabétiques vus lors de leur première consultation spécialisée de néphrologie au sein du centre de référence intégré pour la prise en charge du diabète et de l'HTA entre Avril et septembre 2010.

Nous avons évalué la présence de néphropathie diabétique chez les patients par la microalbuminurie de 24 heures et l'estimation de la clairance de créatinine selon les formules de Cockcroft et Gault et MDRD. Nous avons également recherché les différentes complications du diabète.

Résultats : L'âge moyen de nos 104 patients est de $56,73 \pm 12,4$ ans. Le sex-ratio est de 0,3. 89,42 % des malades sont des diabétiques de type 2. Parmi les 104 patients diabétiques, 51% ont une néphropathie diabétique dont la majorité sont des néphropathies incipiens.

Les complications extra-rénales étaient présentes avec des fréquences variables : rétinopathie diabétique (37,5%), neuropathie diabétique (60,6%), coronaropathie (7,7%), artérite (7,7%) et pied diabétique (5,8%).

A la recherche de facteurs de risque de néphropathie diabétiques, nous remarquons une tendance à développer plus de rétinopathie diabétique, de dyslipidémie, de déséquilibre diabétique, d'anémie et d'infections urinaires chez le groupe de patients ayant une ND incipiens. Les valeurs obtenues restent cependant au dessous du seuil de signification statistique.

Abstract

Diabetic nephropathy is the first cause of terminal chronic renal insufficiency in the world. Her early detection based on the microalbuminuria is imperative to avoid the evolution towards the clinical proteinuria and renal insufficiency.

Methods: Transverse study including all diabetic patients seen during their first nephrology specialized consultation between April and September 2010 in Dokkarat integrated reference center for the coverage of the diabetes mellitus, hypertension and renal disease in Fez.

Diabetic nephropathy was detected by 24 hours microalbuminuria and creatinine clearance estimation according to Cockcroft and Gault and MDRD formulas. We also looked for various diabetes complications.

Results: Our 104 patients mean age was 56.73 ± 12.4 years. Sex-ratio was 0.3. Diabetes mellitus was type 2 in 89.4 % of the patients. Among our patients, 51 % had a diabetic nephropathy mainly at the stage of incipiens renal disease.

Extra-renal complications were present with variable frequencies: diabetic retinopathy (37.5%), diabetic neuropathy (60.5%), coronaropathy (7.7%), arteritis (7.7%) and diabetic foot (5.8%).

Search for risk factors of diabetic nephropathy showed a tendency to develop more diabetic retinopathy, dyslipidemia, diabetic imbalance, anemia and urinary tract infections in the group of patients with incipiens diabetic nephropathy. The values however remain below the threshold for statistical significance.

ملخص

يعتبر اعتلال الكلية السكري السبب الرئيسي للمرحلة النهائية لمرض الكلى المزمن في العالم. إن الكشف المبكر المعتمد على الزلالية البولية ضروري لتجنب التطور إلى البروتينية السيريرية والفشل الكلوي. الأساليب: دراسة مستقبلية لأربع ومائة حالة من مرضى السكري الذين استشاروا الطبيب المختص في أمراض الكلى للمرة الأولى بمركز الإحالة المتكامل لمرض السكري وارتفاع ضغط الدم " الدكارات" بين أبريل وسبتمبر 2010 قمنا بتقييم إمكانية وجود اعتلال الكلية السكري عند المرضى بواسطة البول الزلالي الدقيق مدة لأربع وعشرين ساعة وتصفية الكرياتينين، كما سعينا أيضا للبحث عن مختلف مضاعفات مرض السكري.

النتائج: كان متوسط عمر المرضى 12.43 ± 56.73 عاما. نسبة الجنس هي 89.42% من 0.3 المرضى هم من مرضى السكري من النوع الثاني من بين جميع مرضى السكري. 51% يعانون اعتلال الكلى السكري.

كانت المضاعفات الأخرى للسكري حاضرة بنسب متفاوتة: ارتفاع ضغط الدم (81.73%) اعتلال الشبكية السكري (37.5%) اعتلال العصبى السكري (60.58%) مرض الشريان التاجي (7.69%) التهاب الشرايين (7.69%) والقدم السكري (5.77%).

إبان البحث عن عوامل الخطر لاعتلال الكلى السكري لاحنا تطور نسب اعتلال الشبكية السكري، وعدم توازن كل من الدهون والسكري، وفقر الدم والتهابات المسالك البولية عند مرضى اعتلال الكلى السكري الأولى. ومع ذلك تل هذه النسب تحت عتبة الدلالة الإحصائية.

Liste des figures

- Figure 1 : Evolution naturelle de la ND dans le diabète de type 1.
- Figure 2 : Evolution naturelle de la néphropathie chez le diabétique type 2.
- Figure 3 : Démarche de dépistage de la néphropathie diabétique.
- Figure 4: Association de la neuropathie à la macro et la microangiopathie diabétique.
- Figure 5 : Bandelette urinaire utilisée au cours de l'enquête.
- Figure 6 : Répartition des diabétiques selon le sexe.
- Figure 7 : Répartition des malades en fonction de la profession.
- Figure 8 : Répartition des diabétiques en fonction de leurs niveaux d'instruction
- Figure 9: Répartition des malades par spécialité du médecin référents.
- Figure 10 : Répartition des patients selon le type de diabète.
- Figure 11 : Répartition des malades en fonction du statut tabagique.
- Figure 12 : Classification de l'obésité chez nos patients.
- Figure 13 : Répartition des malades en fonction du nombre d'anti-hypertenseurs.
- Figure 14: Répartition des diabétiques en fonction du type d'atteinte rénale.
- Figure15: HTA, Diabète et MRC: Plans nationaux & populations concernées

Liste de tableaux

- Tableau I : Classification de la maladie rénale chronique selon KDIGO.
- Tableau II : Résultats et équivalence de la bandelette urinaire (protéinurie).
- Tableau III : Sensibilité et spécificité de la bandelette réactive en cas d'hématurie.
- Tableau IV : Quantification d'une protéinurie/albuminurie.
- Tableau V : Résultats du bilan lipidique chez nos patients
- Tableau VI : Prescription des mesures hygiéno-diététique
- Tableau VII : Répartition des malades selon leur stade de la ND
- Tableau VIII : Taux des différents stades de l'insuffisance rénale
- Tableaux IX : Les facteurs de risque de la néphropathie diabétique en analyse
Univarié
- Tableaux X : les facteurs de risque de la ND en analyse multivariée
- Tableau XI : Caractéristiques des patients dans les différentes séries de
comparaison
- Tableau XII : Recommandations cliniques pour la prise en charge du patient
insuffisant rénal, adapté d'après Rossert et al

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: 1—106.
2. Bouattar T, Hanin H, Rhou H, Benamar L, Ouzeddoun N, Bayahia R, et al. Le profil de l'insuffisance rénale chronique vu au service des urgences de l'hôpital Ibn-Sina de Rabat. *Nephrol Ther* 2007;3:283 [abstract].
3. Hannedouche T. Néphropathie diabétique : signes et diagnostic. *Nephrohus Learning* ; Octobre 2007. www.nephrohus.org
4. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in patients with type2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145– 51.
5. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative, *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 46–75.
6. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in non-diabetic and non-insulindependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033–9.
7. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B,Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307–15.

8. Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Clouse ME, Culleton B, et al. Kidney function is inversely associated with coronary artery calcification in men and women free of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Kidney Int* 2004;66: 2017–21.
9. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 35: 1952–61.
10. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103—17.
11. Grimaldi A, Heurtier A, Bosquet F et al. Le diabète, un problème de santé publique. *Guide pratique du diabète, 2^{ème} édition actualisée 2006, chapitre1, page 1-10.*
12. Cordonnier D. Corticelli P, Maynard C, Halimi S, Pine N. Néphropathie diabétique. *Encyclopédie Médicochirurgicale, 18-066-P-10 (1994).*
13. Girerd X, Sophie D, Heurey JT. *Guide pratique de l'hypertension artérielle. Collection Médiaguides. 3^{ème} édition, 2004.*
14. Groupe de travail de la société marocaine de néphrologie (SMN). *Guide pour le dépistage et la prise en charge de la maladie rénale chronique. Recommandation N°1 de la SMN. Mars 2006. www.nephro-maroc.ma*

15. Commission d'information et de communication de la société marocaine de néphrologie. Rein et Diabète. Document de la 5^{ème} Journée Mondiale du Rein 11 Mars 2010. www.nephro-maroc.ma
16. Dussol B, Berland Y. Que nous apprennent les grands essais cliniques de prévention cardiovasculaire et rénale chez le malade diabétique de type 2 hypertendu, *Nephrol Ther.* 2006 May; 2(2): 51-74.
17. Massin P. Uniformiser le dépistage et les soins : Complications du diabète au long cours. *La revue du praticien* 2001;51 :1776-82.
18. Rabasa L, Avignon F, Monnier L et al. L'impact socio-économique du diabète sucré de type 2. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1999;11:587-95.
19. Abaci A., Oguzhan A., Kahraman S. et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation*, 1999, 99: 2239-42
20. Fredenrich A, Bouillanne J, Batt M, Artériopathie diabétique des membres inférieurs. 2004; 1: 117-32
21. Viberti GC, Marshall S, Beech R, Brown V, Derben P, Higson N, Home P, Keen H, Plant M, Walls J. Report on renal disease in diabetes. *Diabetic Med* 1996; 13: S6-12.
22. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anaemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-1408.

23. Jacob C, Couchoud C, Shajaei M, Bouchet JL, Dousseaux MP. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'IRC chez l'adulte. ANAES recommandations professionnelles, sept 2004. www.anaes.fr
24. Larousse médical, 2004.
25. Flamant M, Boulanger H, Azar H, Vrtovsni F. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire : quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique ? Presse Med Mar 2010;39(3):303-11
26. Frédéric C, Cécile C, Bertrand D et al. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Néphrologie & Thérapeutique (2009) 5, 302—305
27. Merrakechi A. Stratégie du centre de référence intégré Dokkarat-Fès dans la prise en charge du diabète, de l'HTA et des maladies rénales. Document interne 2010.
28. Ökten A, Kaya G, Karagüzel G, Gedik Y, Özdemir M. Prevalence of Diabetic Nephropathy in Turkish Children with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Tr. J of Medical Sciences 1999; 29: 169-173.
29. Halimi J M, Hadjadjj S, Aboyans V et al. Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine : recommandations pour la pratique clinique. Néphrologie & Thérapeutique (2007): 384-391.

30. 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.
31. Coutant R, Limal M, les complications de diabète de type 1 chez l'enfant : état de lieux. *Arch Pédiatr* 2001 ; 8 Sppl2 :337-9.
32. Weekers L, Krzesinski JM, La néphropathie diabétique. *Rev Med Liège* 2005; 60 : 5-6 : 479-486.
33. Belhadj M, Daoud A, Khalifa S, Malek R. Le diabète en Algérie. Présentation au deuxième congrès maghrébin d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition. Fès, 24-27 novembre 2005, 34-40.
34. Gharbi MH, Ajdi F. Epidémiologie du diabète sucré au Maroc. Présentation au deuxième congrès maghrébin d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition. Fès, 24-27 novembre 2005 : 33.
35. Bouattar T, Ahid S, Benasila S, et al. Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution. *Néphrologie et thérapeutique* 2008;5 :181-7.
36. Joubij M, Mahdaoui L, El Aziz S, Chadli A, El Ghomari H, A Farouqi. Profil cardiovasculaire des diabétiques de l'Hôpital de jour du CHU Ibn Rochd de Casablanca : à propos de 100 cas. *Diabetes Metab* 2010; 36-52
37. Bertal Filali K, Oulad Sayad N, Diouri A. Prise en charge de l'HTA chez le diabétique. *Diabetes Metab.* 2009 ; 35, A42

38. Charfi N, Kallel N, Grine S, Mnif Feki M, Abid M. Aspects cliniques et évolutifs de la néphropathie diabétique à propos de 60 cas. *Diabetes Metab* 2010; 36:A55
39. Taleb N, Salti H, Al Mokaddam M, Merheb M, Salti I, Nasrallah M. Prevalence and determinants of albuminuria in a cohort of diabetic patients in Lebanon. *Ann Saudi Med* 2008, 28(6):420-5.
40. Belkhadir J, El Alaoui Z. Approche épidémiologique du diabète en milieu marocain. *Médecine du Maghreb* 1993 n°37.
41. Taleb N, Salti H, Al Mokaddam M, Merheb M, Salti I, Nasrallah M. Prevalence and determinants of albuminuria in a cohort of diabetic patients in Lebanon. *Ann Saudi Med* 2008, 28(6):420-5.
42. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes in the United States. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 1997.
43. Belkhadir J. Aspects diagnostics et évolutifs du diabète. *Maghreb Médical*, 1990, 237 : 14-18.
44. Belkhadir J., Bensouda J.D. Le diabète en milieu marocain. *Maghreb Médical*, 1990, 234 : 12-15.
45. El Alaoui Z. Diabète En Milieu Marocain. Thèse en Médecine, Faculté de médecine Rabat, 1992, n° 296.

46. 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.
47. 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.
48. Yassine El Fadl, Dépistage de la néphropathie diabétique avérée dans la région de Fès-boulemane à propos de 1029 cas, thèse de N°072/2010. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
49. Tazi MA, Lahmouz F, Abir-Khalil S et al. Enquête nationale sur les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires. *Journal of hyperpression* 2003;53—54:1—22.
50. Nejjari C. Etude ETHNA «Epidemiological Trial of Hyperpression in North Africa» 28 000 patients Maroc Algérie, Tunisie. Symposium international, Skhirat, 7 Novembre 2009.
51. Khalil A S, Summary slides, Symposium international, Skhirat, 7 Novembre 2009.
52. Programme Rein - Diabète - Hypertension artérielle (R.D.H): intégration des activités de prévention et de prise en charge Novembre 2010.
53. Plan national stratégique de prévention et de contrôle du diabète 2010-2015, Ministère de la santé. 15 Jan 2010. www.sante.gov.ma

54. 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. www.sante.gov.ma
55. Gyárfás I, Keltai M, Salim Y. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries in a case-control study based on the INTERHEART study. *Orv Hetil.* 2006 Apr 16; 147(15): 675-86.
56. Hennen G. *Endocrinologie : Science médical, série Claude Bernard*, 2001, 150.
57. Organisation mondiale de la Santé (OMS). [Http://www.who.int/en/](http://www.who.int/en/), consulté le 13/02/2011.
58. Société francophone de dialyse. Néphropathie diabétique, www.sfdial.org, consulté le 13/02/2011.
59. Pellegrino C. Le pied diabétique. *Revue de l'ACOMEN* 1999, 5 (4) : 388.
60. Heutier A, Bosquet F, Cornet P, Masseboeut N, Popelier M, Sachon C. *Guide Pratique du Diabète*, 2^{ème} édition 2003. Le pied diabétique, p247.
61. Yong TY, Phillips PJ, Coates T. Neglected nephropathy. Reprinted from *Australian family physician*. 2006; 35: 398-402.
62. Cameron JJ, Whiteside C, Katz J et al. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35, 629-37. Choix du traitement de l'insuffisance rénale terminale chez les diabétiques

63. Pirson Y, Jadoul M, Goffin E, Malaise J, Vandeleene B et Squifflet JP. Choix du traitement de l'insuffisance rénale terminale chez les diabétiques, Flammarion médecine-sciences — actualités néphrologiques 2002.
64. La prise en charge des diabétiques urémiques. Règles de bonne pratique cliniques. Rapport des experts de l'ALFEDIAM et de la Société de Néphrologie. *Diabetes Metabol*, 1999; 25: 21-27
65. Epidémiologie du diabète en Algérie, Maroc et Tunisie : Deuxième Congrès Maghrébin d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition. (Fès, 24-27 novembre 2005)
66. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870—8.
67. Lemley KV. When to initiate ACEI/ARB therapy in patients with type 1 and 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*. 2010 Oct;25(10):2021-34
68. Roozbeh J, Banihashemi MA, Ghezlou M, Afshariani R, Salari S, Moini M, Sagheb MM. Captopril and combination therapy of captopril and pentoxifylline in reducing proteinuria in diabetic nephropathy. *Ren Fail*. 2010 Jan; 32(2):172_8.
69. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005;67:799—812.

70. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular, complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103—17.
71. UKPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998 ; 317 : 713-720.
72. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
73. Freedman BI, Shihabi ZK, Andries L, Cardona CY, Peacock TP, Byers JR, Russell GB, Stratta RJ, Bleyer AJ, Relationship between Assays of Glycemia in Diabetic Subjects with Advanced Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2010 Mar 19;31(5):375-379.
74. Boutayeb N. Prise en charge et suivi de l'enfant diabétique. Thèse N° 086/09. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
75. Bloom garden ZT. Blood pressure and diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2010;33(3):e30-5.
76. AFSSAPS, HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation): recommandation professionnelle, novembre 2006. www.has.fr

77. Ravid M, Savin H, Jutrin I et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and proteinuria in type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581.
78. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ach Intern Med* 1996; 12: 286-289.
79. Ahmad J, Siddiqui M, Ahmad H. Effective post-ponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1576-1580.
80. Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Diseases* 1996; 27: 167-194.
81. Rossert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2002 : 17: 19-28.
82. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
83. Trajets de soins pour le diabétique et l'insuffisant rénal. www.trajesdesoins.be consulté le 20/01/2011.