

Année 2016

Thèse N° 03/16

*Centre d'études doctorales des sciences de la vie et de la santé
Formation doctorale : Recherche clinique des sciences médico-
chirurgicales*

Thèse de Doctorat

*Progression rénale et risque cardiovasculaire chez le patient
diabétique dans la région de l'Oriental Marocain*

Présentée et soutenue publiquement le 18/07/16

par

Dr Yassamine Bentata

Jury

Pr Abderrahim Azzouzi

Président

PES, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Rabat

Pr Redouane Abouqal

Directeur de thèse

PES, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Rabat

Pr Mohamed El Hassan Gharbi

Juge

PES, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Rabat

Pr Loubna Benamer

Juge

PES, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Rabat

Pr Chakib Nejjar

Juge

PES, Faculté de médecine et de pharmacie, Ecole national de santé publique, Rabat

Pr Tarik Sqalli Houssaini

Juge

Faculté de médecine et de pharmacie, Université sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès

Remerciements

A Monsieur Le Pr Redouane Abouqal
Mon directeur de thèse

C'est avec une grande émotion que je m'apprête à vous écrire ces mots de remerciements. La joie d'avoir fini ce long travail se mêle à la tristesse de mettre fin à un apprentissage qui m'a tant apporté à la fois sur le plan professionnel, pédagogique, scientifique et humain.

Je me souviens qu'en 2009, vous m'aviez vivement recommandé de poursuivre des formations approfondies en recherche et de m'inscrire à l'école doctorale. J'ai suivi vos conseils et tout au long de ces années de formation et d'accompagnement, j'ai été d'abord initiée à la recherche, puis amenée à maîtriser les concepts de base de la recherche et à persévérer dans mes actions jusqu'à leur aboutissement. Je tiens à vous remercier pour ces précieux conseils qui ont profondément contribué au développement de mes compétences professionnelles mais aussi pour la liberté d'action que vous m'avez donnée à chaque étape de ce travail doctoral et pour la confiance que vous m'avez accordée et ce sont cette confiance et cette liberté qui m'ont laissé spontanément faire ressortir le meilleur de moi-même.

J'espère avoir été digne de cette confiance et que le travail accompli est à la hauteur de vos espérances. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je suis honorée de vous avoir eu pour encadrant.

Je n'aurais jamais pu réaliser ce travail doctoral sans vos conseils, vos encouragements, votre disponibilité, votre générosité et votre soutien permanent qui m'ont permis de progresser dans cette phase délicate de « l'apprenti-chercheur ». Merci aussi d'avoir transformé cette phase délicate d'apprentissage avec toutes les difficultés rencontrées en une expérience enrichissante et stimulante.

Je ne saurais jamais exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers vous et veuillez en cette occasion recevoir mes sincères remerciements et mon profond respect.

A Monsieur Le Pr Abderrahim Azzouzi

Mon Président de thèse

A mon cher Maitre, Doyen et Président de thèse Pr Abderrahim Azzouzi

Mes remerciements les plus sincères pour votre soutien indéfectible, vos encouragements permanents et vos précieux conseils qui m'honorent et me guident à chaque étape de mon parcours professionnel.

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de présider ce jury. Veuillez trouver en ce modeste travail, l'expression de ma grande gratitude.

Mes vifs remerciements vont également

A Mr le Pr Chakib Nejjari

Vos grandes qualités professionnelles et humaines sont un véritable modèle de réussite et de fierté pour tout jeune enseignant chercheur ambitieux et dévoué.

Je vous remercie vivement d'avoir accepté et consacré du temps pour juger ce travail en dépit de vos nombreux engagements professionnels. Vous m'honorez en acceptant de juger mon modeste travail.

A Mr le Pr Mohammed El Hassan Gharbi

Je suis sincèrement honorée que vous ayez accepté de juger ce travail.

Veuillez accepter mes sincères remerciements et mon profond respect

A Mme le Pr Loubna Benameur

A Ma très chère enseignante de néphrologie Pr Loubna Benamar qui m'a fait découvrir et aimer le monde de la néphropathie diabétique et m'a accompagné lors de mes premiers pas dans la recherche médicale.

Merci pour l'honneur et l'immense plaisir que vous me faites en acceptant de juger ce travail

A Mr le Pr Tarik Sqalli

A mon cher ami, ton enthousiasme et ton dynamisme ravissent tous ceux qui te connaissent. Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail

Mes remerciements les plus sincères vont également :

Au personnel du centre de référence des maladies chroniques d'Oujda

Je remercie, pour tous les efforts déployés envers les patients diabétiques :

Le personnel Médical: médecins généralistes, endocrinologues, ophtalmologues, cardiologues et néphrologues ainsi que les jeunes résidents en formation qui participent activement aux différentes consultations spécialisées.

Le personnel paramédical: infirmiers et diététiciens

Mes sincères remerciements vont également

A mes chers parents, à mon cher époux, à mes chers enfants (Ismael et Souleimane) et à mes chères soeurs

A mes amis

Et à tous ceux qui m'ont soutenu jusqu'à l'aboutissement de ce travail

Valorisation du travail
Document annexe

*Articles publiés dans le cadre de ce travail
doctoral*

Ce travail a été réalisé sous l'encadrement du Pr Abouqal et a donné lieu à neuf articles publiés dans des revues internationales indexées. Ces articles ont été publiés sous différents formats: article original, lettre à l'éditeur et brève communication.

Ces publications relatent les différents aspects de la maladie rénale diabétique dans une cohorte de patient diabétiques de type 2 et de type 1 dans la région de l'oriental marocain.

1. Diabetic kidney disease and vascular comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus in developing country

Saudi Journal of kidney disease and transplantation. 2015 Sep;26(5):1035-43. doi: 10.4103/1319-2442.164602.

Bentata Y, Chemlal A, Karimi I, El Alaoui F, Haddiya I, Abouqal R

Article original (IF= 0.5)

2. Albuminuria in Type 2 diabetes Mellitus: From remission to progression

Renal Failure

Bentata Y, Haddiya I, Karimi I, Benabdellah N, Chemlal A, Abouqal R.

Brief communication (IF=1)

3. Does Body mass index influence the decline of kidney function in diabetic type 2 patients with diabetic nephropathy in developing countries?

Renal Failure 2014 Jul; 36(6):838-46. doi: 10.3109/0886022X.2014.899472.

Bentata Y, Latrech H, Abouqal R. **Article original (IF= 1)**

4. Does albuminuria predict renal risk and/or cardiovascular risk in obese type 2 diabetic patients?

American Journal of Cardiovascular Disease. 2014 Jan 15; 4(1):26-30.

Bentata Y, Abouqal R

Brief communication (IF=1.5)

5. Paradoxical Association Between Body Mass Index, Renal Progression and Cardiovascular Disease in Elderly Type 2 Diabetic Patients

Journal of American Geriatrics Society, 2014 Oct; 62(10):2002-4.

Bentata Y, Abouqal R.

Letter to the editor (IF=4.5)

6. Diabetes onset before or after the age of 65-does it affect the progression of renal disease in the elderly patient?

International Journal of Geriatric Cardiology

Bentata Y, Haddiya I, Karimi I, Benabdellah N, Chemlal A, Abouqal R.

Letter to the editor (IF=1.5)

7. The achievement of guideline objectives in elderly diabetic patients according to the gender

Journal of American Geriatrics Society, 2015 Sep; 63 (9):1952-3. doi: 10.1111/jgs.13629.

Bentata Y, Chemlal A, El Alaoui F, Karimi I, Abouqal R.

Letter to the editor (IF=4.5)

8. Progression of diabetic nephropathy, risk of End Stage Renal Disease and mortality in patients with Type 1 diabetes

Saudi Journal of kidney disease and transplantation. 2013 Mar; 24(2):392-402

Bentata Y, Haddiya I, Latrech H, Serraj K, Abouqal R.

Article original (IF=0.5)

9. Does smoking increase the risk of progression of nephropathy and/or cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with albuminuria and those without albuminuria?

Accepté le 02 Mai 2016 pour publication

American journal of cardiovascular disease

Bentata Y, Karimi I, Benabdellah N, El Alaoui F, Haddiya I, Abouqal R.

Article original (IF=1.5)

*Communications orales et affichées publiées
dans des revues indexées dans le cadre de
ce travail doctoral*

Nous avons également réalisé des communications orales et affichées qui ont été publiées sous forme de posters dans des revues indexées (Néphrologie & thérapeutique, Diabetes & Metabolism). Ces travaux ont été présentés lors des réunions communes de la société de néphrologie et de la société francophone de la dialyse et lors du congrès de la société française d'endocrinologie qui ont eu lieu dans différentes villes Européennes (Genève, Nantes, Saint Etienne, Lyon..)

1. L'influence du sexe sur la progression de l'atteinte rénale et le contrôle tensionnel dans le diabète de type 2

Néphrologie & Thérapeutique, Volume 10, Issue 5, September 2014, Page 394

A. Chemlal, I. Karimi, F. Alaoui Ismaili, I. Haddiya, **Y. Bentata**

2. Relation entre albuminurie, hypertension artérielle, débit de filtration glomérulaire et maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2

Communication orale

Néphrologie & Thérapeutique, Volume 10, Issue 5, September 2014, Page 395

F. Elahmadi Ismaili, A. Chemlal, I. Karimi, N. Benabdellah, I. Haddiya, **Y. Bentata**

3. L'hypertension artérielle et progression de la néphropathie diabétique chez les patients âgés diabétiques de type 2

Néphrologie & Thérapeutique, Volume 10, Issue 5, September 2014, Pages 366-367

F. El Alaoui Ismaili, I. Karimi, A. Chemlal, I. Haddiya, **Y. Bentata**

4. La maladie rénale chronique modifie-elle la relation entre indice de masse corporelle et risque cardiovasculaire dans le diabète type 2 ?

Diabetes & Metabolism, Volume 40, Supplement 1, March 2014, Page A35

H. Aynaou, **Y. Bentata**, H. Latrech

5. Profil de la néphropathie à l'admission dans une cohorte de diabétique type 2 : à propos de 339 cas

Diabetes & Metabolism, Volume 40, Supplement 1, March 2014, Page A88

H. Aynaou, Z. El Alami, **Y. Bentata**, H. Latrech

6. L'indice de masse corporelle influence-t-il le déclin du débit de filtration glomérulaire chez les patients diabétiques type 2 avec néphropathie diabétique

Diabetes & Metabolism, Volume 40, Supplement 1, March 2014, Page A92

H. Aynaou, **Y. Bentata**, H. Latrech

7. Hypertension artérielle dans le diabète type 2 : incidence et risque rénal

Néphrologie & Thérapeutique, Volume 9, Issue 5, September 2013, Page 377

S. Mhamdi Alaoui, I. Karimi, N. Benabdellah, A. Chemlal, I. Haddiya, **Y. Bentata**

«Le 1^{er} prix de la meilleure communication orale de la société francophone de dialyse section épidémiologie a été attribué à ce travail»

8. Cardiopathie ischémique chez les diabétiques de type 2 : à propos de 51 cas

Annales d'Endocrinologie, Volume 74, Issue 4, September 2013, Page 389

Y. Hdidou, H. Aynaou, S. Rahhali, N. El Haddad, Z. Alami, Z. Bazid, T. El Houari, H. Drissi, N. EL Ouafi, **Y. Bentata**, H. Latrech

9. La maladie rénale chronique modifie-elle la relation entre indice de masse corporelle et risque cardiovasculaire dans le diabète type 2 ?

Néphrologie & Thérapeutique, Volume 9, Issue 5, September 2013, Page 272

I. Karimi, N. Benabdellah, A. Chemlal, I. Haddiya, **Y. Bentata**

10. La maladie rénale chronique modifie-elle la relation entre indice de masse corporelle et risque cardiovasculaire dans le diabète type 2 ?

Néphrologie & Thérapeutique, Volume 9, Issue 5, September 2013, Page 272

I. Karimi, N. Benabdellah, A. Chemlal, I. Haddiya, **Y. Bentata**

11. Quel est l'impact réel de l'hypertension artérielle sur la progression de la néphropathie diabétique chez les patients obèses diabétiques type 2

Néphrologie & Thérapeutique, Volume 9, Issue 5, September 2013, Page 351

I. Karimi, N. Benabdellah, A. Chemlal, I. Haddiya, **Y. Bentata**

12. Quel est le risque cardiovasculaire chez le patient diabétique type 2 avec néphropathie diabétique ?

Néphrologie & Thérapeutique, Volume 9, Issue 5, September 2013, Pages 351-352

N. Benabdellah, I. Karimi, A. Chemlal, I. Haddiya, **Y. Bentata**

13. Progression de la néphropathie diabétique dans une cohorte de patients diabétiques

Néphrologie & Thérapeutique, Volume 8, Issue 5, September 2012, Page 345

Y. Bentata, N. Benabdellah, I. Karimi, N. Khanfri, I. Haddiya

14. Profil à l'admission et évolutif de la néphropathie diabétique dans une cohorte de patients diabétiques de type 1

Néphrologie & Thérapeutique, Volume 8, Issue 5, September 2012, Page 345

Y. Bentata, I. Karimi, N. Benabdellah, N. Khanfri, I. Haddiya

*Communications orales et affichées présentées
lors des manifestations nationales et
internationales dans le cadre de ce travail
doctoral*

■ *World Congress of Nephrology:*

Cape town, South of Africa March 13 – 17/ 2015

1. Relationship between albuminuria, hypertension, diabetic kidney disease and vascular comorbidities in type 2 diabetes mellitus

A. Chemla, F. Ismailli, I. Karimi, N. Benabdellah, I. Haddiya, **Y. Bentata**

2. Does gender influence achievement of guideline objectives in diabetic kidney disease

F. Ismailli, A. Chemla, I. Karimi, N. Benabdellah, I. Haddiya, **Y. Bentata**

■ *Journées Nationales d'Hypertension Artérielle*

20^{ème} édition 2013: Fès

Risque cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 2 avec néphropathie diabétique

N. Benabdellah, A. Chemla, F. Ismailli, I. Karimi, S. Alaoui, I. Haddiya, **Y. Bentata**

21^{ème} édition 2014 : Rabat

Progression de la maladie rénale et risque cardiovasculaire chez le sujet âgé diabétique de type 2

F. Ismailli, N. Benabdellah, A. Chemla, I. Karimi, S. Alaoui, I. Haddiya, **Y. Bentata**

« Le 1^{er} prix de la meilleure communication orale a été attribué à ce travail »

22^{ème} édition 2015 : Casablanca

Le tabagisme et l'albuminurie influencent-ils le profil et le contrôle tensionnel chez les patients diabétiques de type 2?

N. Benabdellah, S. Alaoui, F. Mhamdi, A. Chemla, F. Ismailli, I. Karimi, I. Haddiya, **Y. Bentata**

■ **Congès National de Néphrologie**

1. La néphropathie diabétique dans le diabète type 1 : profil à l'admission et évolutif

N Benabdellah, I. Karimi, R. El Harraqui, I. Haddiya, **Y. Bentata**

4^{ème} Congrès Maghrébin de Néphrologie et 10^{ème} Congrès National de Néphrologie Mars 2012 Marrakech, Maroc

2. Progression de la néphropathie diabétique dans une cohorte de patients DT2

I. Karimi, N Benabdellah, R. El Harraqui, I. Haddiya, **Y. Bentata**

4^{ème} Congrès Maghrébin de Néphrologie et 10^{ème} Congrès National de Néphrologie Mars 2012, Marrakech, Maroc

3. Progression de la néphropathie diabétique dans une cohorte de patients obèses DT2

N. Benabdellah, I. Karimi, I. Haddiya, **Y. Bentata**

11^{ème} Congrès National de Néphrologie, Mars 2013 Marrakech, Maroc

4. L'albuminurie prédit-elle le risque rénal et/ou le risque cardio vasculaire chez le patient obèse diabétique type 2 ?

F. EL Alaoui Ismaili, A. Chemlal, I. Karimi, S. Bekkaoui, I. Haddiya, **Y. Bentata**

12^{ème} Congrès National de Néphrologie, 6-7 et 8 Mars 2014 Agadir, Maroc.

5. Profil clinique et biologique à l'admission des patients DT2 lors de la première consultation en néphrologie

F. EL Alaoui Ismaili, A. Chemlal, I. Karimi, I. Haddiya., **Y. Bentata**

12^{ème} Congrès National de Néphrologie, Mars 2014, Agadir, Maroc.

6. Facteurs de risque de déclin de la fonction rénale dans le DT2

Chemlal, F. EL Alaoui Ismaili, I. Karimi, R. Elharraqui, S. Bekkaoui, I. Haddiya, **Y. Bentata**

12^{ème} Congrès National de Néphrologie, Mars 2014, Agadir, Maroc

7. L'indice de masse corporel influence-t-il le déclin du débit de filtration glomérulaire chez les patients DT2 avec néphropathie diabétique

F. EL Alaoui Ismaili, A. Chemlal, S. Bekkaoui, I. Karimi, R. Elharraqui, S. Bekkaoui, I. Haddiya, **Y. Bentata**

12^{ème} Congrès National de Néphrologie, Mars 2014, Agadir, Maroc

8. L'atteinte des objectifs thérapeutiques recommandés en fonction du sexe dans le DT2

I. Karimi, F. Elalaouiismaili, N. Benabdellah, A. Chemlal, R. ElHarraqui, I. Haddiya, Y. Bentata,

13^{ème} Congrès National de Néphrologie, Février 2015 Marrakech, Maroc.

*Listes des Tableaux, Figures et
Abréviations*

Liste des tableaux :

Tableau 1: Critères biologiques du diagnostic de diabète

Tableau 2: Définition de la l'albuminurie selon le mode de recueil d'urines

Tableau 3: Histoire naturelle de la ND de type 1 selon Mogensen

Tableau 4: Stades histologiques de la néphropathie diabétique

Tableau 5: Les effets du traitement du diabète sur les résultats cardiovasculaires

Tableau 6: Paramètres cliniques et biologiques des patients DT2 admis lors de la première lors de la première consultation de néphrologie

Tableau 7: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission des patients DT2 en fonction des trois stades d'albuminurie

Tableau 8 : Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients DT2 à en fonction des trois stades d'albuminurie

Tableau 9: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission des patients DT2 avec atteinte rénale et en fonction de la présence ou non de l'HTA

Tableau 10: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients DT2 avec atteinte rénale et en fonction de la présence ou non de l'HTA

Tableau 11: Facteurs de risque de progression rapide de la maladie rénale diabétique chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois en analyse univariée

Tableau 12: Facteurs de risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois en analyse univariée

Tableau 13:Facteurs de risque indépendants de survenue de progression rapide de la maladie rénale diabétique chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois en analyse multi variée

Tableau 14: Facteurs de risque indépendants de survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois en analyse multi variée

Tableau 15: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission entre les quatre groupes de patients DT2 en fonction du stade d'évolution d'albuminurie

Tableau 16: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs entre les quatre groupes de patients DT2 en fonction du stade d'évolution de l'albuminurie

Tableau 17: Comparaison des paramètres cliniques des patients DT2 en fonction du taux moyen d'HbA_{1C} de fin de suivi

Tableau 18: Comparaison des paramètres cliniques des patients DT2 en fonction du taux moyen d'HbA_{1c} de fin de suivi

Tableau 19: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission entre les patients DT2 en fonction de la présence du tabagisme et de l'albuminurie

Tableau 20: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à la fin du suivi entre les patients DT2 en fonction de la présence du tabagisme et de l'albuminurie

Tableau 21: Paramètres cliniques et biologiques des patients DT2 ayant un suivi néphrologique de 60 mois lors de la première consultation de néphrologie

Tableau 22: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission en fonction de l'indice de masse corporelle des patients DT2 ayant un suivi néphrologique de 60 mois

Tableau 23: Paramètres cliniques et biologiques des patients DT2 observés après 60 mois de suivi néphrologique

Tableau 24: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs entre les trois groupes de patients DT2 en fonction de l'IMC

Tableau 25: Relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFGe chez les patients DT2 avec poids normal en analyse de régression uni variée (generalized estimating equations)

Tableau 26: Relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFGe chez les patients DT2 avec surpoids en analyse de régression univariée (generalized estimating equations)

Tableau 27: Relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFGe chez les patients DT2 avec obésité en analyse de régression uni variée (generalized estimating equations)

Table 28: Relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFGe chez les patients DT2 avec poids normal, surpoids et obésité en analyse de régression univariée (generalized estimating equations)

Tableau 29: Relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFGe chez les patients DT2 avec poids normal, surpoids et obésité en analyse de régression multi variée (generalized estimating equations)

Tableau 30: Paramètres démographiques, cliniques et biologiques des patients obèses DT2 lors de la première consultation de néphrologie

Tableau 31: Comparaison des paramètres démographiques, cliniques et biologiques des patients obèses DT2 en fonction du stade de l'albuminurie

Tableau 32: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients obèses DT2 en fonction du stade de l'albuminurie

Tableau 33: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques des patients DT2 en fonction de l'âge du diagnostic du diabète

Tableau 34: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs chez les patients DT2 en fonction de l'âge de diagnostic du diabète

Tableau 35: Paramètres cliniques et biologiques des patients âgés DT2 lors de la première consultation en néphrologie

Tableau 36: Paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients âgés DT2

Tableau 37: Paramètres cliniques et biologiques à l'admission des patients âgés DT2 en fonction de l'indice de masse corporelle

Tableau 38: Paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients âgés DT2 en fonction de l'indice de masse corporelle

Tableau 39: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission des patients âgés DT2 en fonction de l'âge de survenue de diabète

Tableau 40: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à la fin du suivi des patients âgés DT2 en fonction de l'âge de survenue du diabète

Tableau 41: Paramètres démographiques, cliniques et biologiques d'admission des patients âgés DT2 en fonction du sexe des patients

Tableau 42: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à la fin du suivi des patients âgés DT2 en fonction du sexe

Tableau 43 : Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à l'admission en fonction de l'âge des patients

Tableau 44: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à la fin du suivi des patients âgés

Tableau 45 : Comparaison des paramètres entre début et fin de suivi au sein de chaque groupe

Tableau 46: Paramètres démographiques, cliniques et biologiques d'admission des patients DT1 avec néphropathie diabétique

Tableau 47: Paramètres démographiques, cliniques et biologiques d'admission des patients DT1 avec néphropathie diabétique

Tableau 48: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission entre les deux groupes de patients DT1 en fonction de l'évolution ou non vers l'IRCT

Tableau 49: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission des patients DT1 en fonction de la survenue ou non du décès

Liste des figures :

Figure 1 : Changement du DFG estimé chez les patients n'ayant pas présenté une progression rénale rapide en fonction de l'IMC

Figure 2 : Changement du DFG estimé chez les patients ayant présenté une progression rénale rapide en fonction de l'IMC

Figure 3 : Relation entre indice de masse corporelle et progression rapide de la maladie rénale chez les patients âgés DT2

Figure 4 : Evolution de l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients DT1 n'ayant pas présenté pas une IRCT au cours du suivi (n=45)

Figure 5 : Evolution du DFG estimé par la formule MDRD chez les patients DT1 n'ayant pas présenté pas une IRCT au cours du suivi (n=45)

Liste des abréviations

Ag II : Angiotensine II
AVC : Accident vasculaire cérébral
ARAI : Antagonistes de l'angiotensine II
CG : Cockcroft and Gault
CV : Cardiovasculaire
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé
DT1 : Diabète type 1
DT2 : Diabète type 2
EUA : Excrétion urinaire d'albumine
FCV : Facteur de risque Cardiovasculaire
IMC : Indice de masse corporelle
IRC : Insuffisance rénale chronique
IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
HbA_{1c} : Hémoglobine glyquée A_{1c}
HDL- Cholestérol : High Density Lipoprotéines cholestérol
HTA : Hypertension artérielle
LDL- Cholestérol : Low Sensity Lipoproteine cholestérol
VLDL- Cholestérol : Very Low Sensity Lipoproteine cholestérol
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI : Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative
PAS : Pression artérielle systolique
PAD : Pression artérielle diastolique
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
MRC : Maladie rénale chronique
MRD : Maladie rénale diabétique
MCV : Maladie cardiovasculaire
ND : Néphropathie Diabétique
SRA : Système Rénine Angiotensine
RCV : Risque Cardiovasculaire

Sommaire

I. Introduction	26
II. Objectifs de l'étude	30
III. Revue de la littérature	32
A. Le diabète	33
1. Prévalence	33
2. Définition	34
3. Classification	35
4. Complications	37
B. La néphropathie diabétique	38
1. Définition	38
2. Diagnostic	38
3. Epidémiologie	41
4. Histoire naturelle	41
4.1 - Diabète type 1	41
4.2 - Diabète type 2	44
5. Physiopathologie	45
5.1 - Altérations hémodynamiques	45
5.2 - Altérations métaboliques	46
6. Histologie	47
7. Predisposition génétique	48
8. Facteurs de progression	48
8.1 - Hyperglycémie chronique	48
8.2 - Débit d'excrétion urinaire d'albumine	49
8.3 - Activation locale du système rénine angiotensine	49
8.4 - Hypertension artérielle	50
8.5 - Dyslipidémie	52
8.6 - Tabagisme	53
8.7 - Obésité	53
9. Dépistage	55
10. Traitement	55
10.1 - Mesures hygiéno-diététique	56
10.2 - Equilibre glycémique	56
10.3 - Contrôle de la PA	57
10.4 - Agents bloqueurs du système rénine angiotensine	57
11. Prévention	58
12. Evolution	59
C. La maladie cardiovasculaire et diabète	60
1. Epidémiologie	60
2. Physiopathologie	60
3. Facteurs de risque	61
3.1 - L'Hyperglycémie chronique	61
3.2 - L'HTA	63
3.3 - L'Obésité	63
3.4 - La Dyslipidémie	64
3.5 - La maladie rénale	65

D. Le diabète du sujet âgé.....	66
1. Epidémiologie.....	66
2. Particularité de l'atteinte rénale.....	67
3. Particularité de l'atteinte cardiaque.....	67
4. Facteurs de risque rénal et cardiovasculaire.....	68
VI. Matériel et méthodes.....	70
1. Type et lieu de l'étude.....	71
2. Population cible.....	71
3. Critères d'inclusion.....	71
4. Critères d'exclusion.....	72
5. Méthodologie.....	73
6. Comité d'éthique.....	74
7. Définitions.....	74
8. Analyse statistique.....	79
V. Résultats.....	80
<u>Partie 1 :</u>	
Facteurs de progression de la maladie rénale diabétique et risque cardio-vasculaire dans une cohorte de patients DT2.....	82
A. Profil à l'admission et progression de la MRD et de la MCV dans une cohorte de 637 patients DT2.....	83
1. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission.....	83
2. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission en fonction des trois stades d'albuminurie.....	85
3. Progression de la MRD et de la MCV en fonction des trois stades d'albuminurie	87
4. Progression de la MRD et de la MCV en fonction de l'antécédant de l'HTA.....	88
4.1 Paramètres cliniques et biologiques à l'admission.....	88
4.2 Progression de la MRD et de la MCV.....	90
5. Facteurs de risque de progression rénale rapide et de MCV	91
5.1 Analyse univariée.....	91
a. Facteurs de risque de la progression rénale rapide.....	91
b. Facteurs de risque de la MCV.....	92
5.2 Analyse multi variée.....	93
a. Facteurs de risque de la progression rénale rapide.....	93
b. Facteurs de risque de la MCV.....	94
B. Albuminurie et progression de la MRD et risque cardiovasculaire dans une cohorte de 524 patients DT2.....	95
1. Profil clinique et biologique d'admission.....	95
2. Progression de la MRD et risque CV.....	97

C.	Equilibre glycémique et progression de la MRD et risque cardiovasculaire dans une cohorte de 666 patients DT2.....	99
1.	Paramètres à l'admission en fonction des trois groupes d'équilibre glycémique.....	99
2.	Paramètres biologiques annuels en fonction des trois groupes d'équilibre glycémique.....	101
3.	Facteurs de risque du mauvais contrôle glycémique.....	102
D.	Tabagisme et progression de la MRD et risque cardiovasculaire dans une cohorte de 671 patients DT2.....	103
1.	Paramètres cliniques et biologiques d'admission en fonction des quatre groupes tabagisme/albuminurie.....	103
2.	Paramètres cliniques et biologiques d'évolution en fonction des quatre groupes tabagisme/albuminurie.....	105
E.	Indice de masse corporelle, progression de la MRD et risque cardiovasculaire dans une cohorte de 292 patients DT2	106
1.	Paramètres cliniques et biologiques à l'admission.....	106
2.	Paramètres cliniques et biologiques en fonction des trois stades d'IMC.....	108
3.	Paramètres évolutifs des patients.....	109
4.	Paramètres évolutifs en fonction des trois stades d'IMC.....	110
5.	Facteurs de risque du déclin du DFG.....	111
5.1	Analyse de régression univariée.....	111
a.	Groupe de patients à poids normal.....	111
b.	Groupe de patients en surpoids.....	112
c.	Groupe de patients en obésité.....	113
d.	Les trois groupes	114
5.2	Analyse de régression multivariée.....	116
6.	Progression annuelle du DFG.....	118
6.1	Groupe de patients n'ayant pas présenté de progression rénale rapide.....	118
6.2	Groupe de patients ayant présenté une progression rénale rapide.....	120
F.	Albuminurie et progression de la MRD et risque cardiovasculaire dans une cohorte de 144 patients obèses DT2	122
1.	Paramètres cliniques et biologiques à l'admission.....	122
2.	Paramètres cliniques et biologiques en fonction des trois stades d'albuminurie.....	124
3.	Progression de la MRD et risque CV en fonction de des trois stades d'albuminurie	125
G.	Age de diagnostic du diabète et progression de la MRD et risque cardiovasculaire dans une cohorte de 666 patientsDT2	126
1.	Paramètres cliniques et biologiques à l'admission en fonction de l'âge des patients au moment de diagnostic du diabète.....	126
2.	Progression de la MRD et risque CV en fonction de l'âge des patients au moment du diagnostic du diabète.....	128

Partie 2 :

Facteurs de progression de la maladie rénale diabétique et risque cardio-vasculaire dans une cohorte de patients âgés DT2.....	130
A. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission	131
B. Progression de la MRD et risque CV.....	133
C. IMC et progression de la MRD et risque CV.....	134
1. Paramètres à l'admission en fonction des quatre stades d'IMC.....	134
2. Progression de la MRD et risque CV en fonction des quatre stades d'IMC.....	136
D. Age du diagnostic du diabète et progression de la MRD.....	138
1. Paramètres cliniques et biologiques en fonction de l'âge de diagnostic du diabète.....	138
2. Progression de la MRD et MCV en fonction de l'âge de diagnostic du diabète.....	140
3. Facteurs de risque de la MRD et de la MCV.....	141
E. Atteinte des objectifs thérapeutiques recommandés en fonction du sexe dans une cohorte de 368 patients âgés DT2.....	142
1. Paramètres cliniques et biologiques d'admission en fonction du sexe des patients.....	142
2. Progression de la MRD et de la MCV en fonction du sexe des patients.....	144
F. MRD et risque CV chez le sujet DT2 âgés et très âgés dans une cohorte de 368 patients âgés DT2	145
1. Paramètres cliniques et biologiques d'admission	145
2. Progression de la MRD et de la MCV.....	146

Partie 3 :

Progression de la néphropathie diabétique et mortalité dans une cohorte de 72 patients DT1.....	148
A. Paramètres cliniques à l'admission.....	149
B. Paramètres biologiques à l'admission	150
C. Facteurs de risque de l'IRCT.....	151
1. Facteurs de risque en analyse univariée.....	151
2. Facteurs de risque en analyse multivariée.....	153
D. Progression de l'albuminurie.....	153
E. Progression du DFG estimé.....	155
F. Facteurs de risque de mortalité.....	156
1. Facteurs de risque en analyse univariée.....	156
2. Facteurs de risque en analyse multivariée.....	158
VI. Discussion.....	159
VII. Conclusion.....	178
Références	180
Résumé.....	200
Résumé en Français.....	201
Résumé en Anglais.....	203

I. Introduction

La prévalence du diabète connaît une augmentation explosive, elle était de 30 millions en 1985 et serait de 592 millions en 2035 [1]. Cette prévalence ne cesse d'augmenter dans le monde y compris dans les pays du pourtour méditerranéen qui étaient relativement épargnés jusqu'à présent. L'augmentation de cette prévalence est expliquée en grande partie par le vieillissement de la population, l'obésité et le changement de mode de vie incluant sédentarité et alimentation [2]. Une telle augmentation de l'incidence du diabète s'accompagne d'une augmentation parallèle des complications micro et macro vasculaires propres au diabète et qui en font toute sa gravité.

La néphropathie diabétique (ND) est la plus grave des complications microangiopathiques du diabète, d'une part pour son haut risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) et d'autre part pour le haut risque cardiovasculaire qui lui est associée [3]. L'incidence de la ND augmente parallèlement au nombre de patients diabétiques, particulièrement pour le diabète de type 2 (DT2).

Le diabète est la principale cause d'IRCT et de mise en dialyse à travers le monde constituant un problème majeur de santé publique et engendrant des conséquences humaines et économiques considérables aux pays concernés [4-6]. La ND est aussi celle dont l'incidence progresse le plus vite d'environ 10 à 15% par an [7].

Le terme de néphropathie diabétique (ND) est un terme spécifique à l'atteinte rénale du diabète alors que la maladie rénale diabétique (MRD) est un terme intermédiaire incluant à la fois l'atteinte rénale spécifique au diabète et celle liée à l'hypertension artérielle et à l'athérosclérose chez le patient diabétique. L'histoire naturelle de la ND consiste en la progression de la micro albuminurie vers la macro albuminurie. L'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine est ainsi considérée comme un marqueur précoce de la ND alors que le déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG) ne survient en général que plusieurs années après le début de la protéinurie avérée [8]. Dans le DT2, l'albuminurie est aussi un puissant marqueur de maladie cardiovasculaire (MCV) reflétant une dysfonction endothéliale globale et plaçant le patient DT2 à très haut risque cardiovasculaire [9,10].

La population des sujets diabétiques est très hétérogène sur le plan du risque rénal et le risque de ND est plus élevé dans le DT1 que dans le DT2 [1]. En effet, la ND survient chez 20 à 40% des patients diabétiques de type 1 (DT1) et chez 10 à 30% de patients DT2.

La ND évolue en différents stades et seul un faible pourcentage de ces patients progresse vers l'IRCT [11]. 4% à 17% des patients DT1 progressent vers l'IRCT vingt ans après le début de la maladie et le risque d'évolution vers l'IRCT reste identique pour les deux types de diabète [12].

Le déclin moyen du DFG dans la ND est de 5 ml/min/année et varie considérablement de 2 à 20 ml/min/année et d'un patient à l'autre [13, 14]. Plusieurs facteurs jouent un rôle majeur dans le déclin de DFG mais l'hypertension artérielle, la protéinurie et l'hyperglycémie restent les principaux facteurs de risque de cette progression [15, 16].

L'hypertension artérielle est deux fois plus présente chez le patient diabétique que dans la population générale [17]. Dans le DT1, l'HTA est généralement présente chez les patients avec micro ou macro albuminurie et reste peu fréquente chez les patients DT1 normo albuminuriques [18]. En revanche dans le DT2, l'HTA est présente bien avant le diabète et sa prévalence varie de 50% à 90% [19-21]. Cette prévalence augmente parallèlement à la sévérité de la MRD pour atteindre 90% au stade d'IRCT [22].

L'obésité est un autre facteur de risque qui a été largement étudié au cours des dernières années et dont le rôle exact dans le déclin du DFG chez le patient diabétique reste encore imprécis. Cependant, dans la population générale, l'obésité est fortement associée à un risque élevé de survenu du diabète, d'HTA, de maladie rénale chronique et de MCV.

Le tabagisme est aussi un important facteur de progression de la maladie rénale diabétique incluant la ND et de la MCV. Il augmente le taux de progression de la micro albuminurie vers la macro albuminurie et favorise ainsi la progression de la ND vers l'IRCT [23]. Le mécanisme physiopathologique reste complexe et difficile à élucider car la cigarette comprend des milliers de composés chimiques. La nicotine, le principal composé exerce des effets biologiques variés qui peuvent jouer un rôle important dans l'athérosclérose et l'angiogenèse contribuant ainsi à l'altération vasculaire [24].

La MCV constitue la première cause de mortalité chez les patients diabétiques et 70% de la mortalité cardiovasculaire est liée à la maladie cardiaque [25]. La coronaropathie est la complication macro angiopathique la plus redoutable et constitue la première cause de morbi-mortalité. Dans le DT2, l'HTA est un facteur puissant de risque cardiovasculaire et 75% des complications cardiovasculaires sont attribuables à l'HTA [26, 27].

Les sociétés savantes internationales ont élaboré des recommandations pour optimiser la prise en charge des patients diabétiques et contrôler rigoureusement les facteurs de risque de développement et de progression rénale et cardiovasculaire. L'atteinte des objectifs

thérapeutiques recommandés par ces sociétés, pilier de la prise en charge du patient diabétique, est conditionnée en grande partie par l'adhésion des patients aux prescriptions médicales. Cependant, le niveau socio-économique, l'âge et le sexe du patient peuvent altérer l'adhésion au traitement et par conséquent l'atteinte des cibles thérapeutiques [28, 29].

La prévalence du DT2 est élevée chez le sujet âgé et au moins 20% des patients diabétiques sont âgés de plus de 65 ans [30]. Les patients âgés diabétiques ont une fréquence plus élevée d'HTA, de MRD et de coronaropathie que les patients âgés non diabétiques. Le risque de ces complications augmente avec l'âge, la durée d'évolution du diabète et le déséquilibre glycémique. Les conséquences humaines, sociales et économiques de cette explosion épidémique du diabète du sujet âgé sont particulièrement lourdes en raison des complications multiples de la maladie.

Tout au long de ce travail, nous essayerons de répondre aux différentes hypothèses émises au début de l'étude :

Quel est le profil à l'admission de la MRD?

Quel est le profil évolutif de la MRD ?

Quels sont les facteurs de progression de la MRD?

Quels sont les facteurs de risque de survenue d'accidents cardiovasculaires chez le patient diabétique ?

Quel est le lien entre indice de masse corporelle, progression de la MRD et risque cardiovasculaire chez le sujet diabétique?

Quelles sont les particularités rénales et cardiovasculaires chez le sujet diabétique âgé?

Quelles sont les particularités rénales et cardiovasculaires chez le sujet diabétique obèse?

Quelles sont les particularités rénales et cardiovasculaires chez le sujet diabétique albuminurique?

II. Objectifs de ce travail

▪ **L'objectif général de ce travail**

Décrire le profil de la maladie rénale diabétique, étudier ses facteurs de progression et déterminer le risque cardiovasculaire dans une cohorte de patients diabétiques

▪ **Les objectifs spécifiques de ce travail :**

- Est de déterminer le lien entre albuminurie, hypertension artérielle, maladie rénale diabétique et maladie cardiovasculaire dans une cohorte de patients DT2.
- Est de déterminer la prévalence de la rémission, de la régression, de la persistance et de la progression de l'albuminurie et d'étudier son influence sur la progression de la maladie rénale diabétique et la survenue des événements cardiovasculaires dans une cohorte de patients DT2
- Est de déterminer l'influence du control glycémique sur la progression de la maladie rénale diabétique et de la maladie cardiovasculaire dans une cohorte de patients DT2
- Est de déterminer le lien entre indice de masse corporelle, débit de filtration glomérulaire estimé et survenue d'événements cardiovasculaires dans une cohorte de patients DT2
- Est de déterminer le lien entre albuminurie, risque rénal et risque cardiovasculaire dans une cohorte de patients obèses DT2
- Est de déterminer l'impact de la cigarette sur la progression de la maladie rénale diabétique et la survenue d'événements cardiovasculaires dans une cohorte de patients DT2
- Est de déterminer le lien entre indice de masse corporelle, débit de filtration glomérulaire estimé et survenue d'événements cardiovasculaires dans une cohorte de patients âgés DT2
- Est de déterminer le profil clinique et biologique d'admission et évolutif dans une cohorte patients âgés DT2 en fonction de l'âge de diagnostic du diabète
- Est de déterminer l'influence du sexe sur l'atteinte des objectifs recommandés dans une cohorte de patients âgés DT2 avec maladie rénale diabétique
- Est de déterminer la progression de la néphropathie diabétique et d'identifier les facteurs de risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale et de mortalité dans une cohorte de patients DT1

III. Revue de la littérature

A. Le diabète

1. Prévalence du diabète

1.1 - Diabète type 2

La prévalence du DT2 connaît une augmentation explosive depuis quelques décennies, elle était de 30 millions en 1985, 171 millions en 2000, 382 millions en 2013 et serait de 592 millions en 2035 [1]. Cette prévalence correspond approximativement à 10% de la population mondiale soit 10% de la population mondiale est exposée au risque de complications micro et macro-vasculaires engendrant ainsi un cout économique considérable aux pays concernés.

Cette maladie n'épargne pas les pays en voie de développement où le DT2 atteint parfois une prévalence de 20 à 30% en raison des prédispositions génétiques couplées à la modification rapide du mode de vie. 75% des patients diabétiques vivent dans les pays en voie de développement [31].

Aux Etats unis et en Europe du nord, on estime actuellement que 20 à 30 millions de sujets sont porteurs d'un diabète sucré ce qui représente 7% à 8% de la population de ces deux continents.

En Afrique, la prévalence du diabète était de 14 millions en 2011 et serait de 28 millions en 2030[32]. En Afrique du nord la prévalence du diabète varie considérablement d'un pays à l'autre et au sein du même pays d'une région à l'autre mais elle reste toutefois plus forte en zones urbaines [33]. En Afrique du Nord et selon les zones géographiques, la prévalence du DT2 varie de 3.4% en milieurural en Tunisie à 20% en milieu urbain en Egypte [34, 35]. La prévalence du diabète au Maroc en 2003 était de 6.6% et variait de 4.4% en milieu rural à 9% en milieu urbain [36].

La prévalence du diabète observée dans les différents pays sous-estime la prévalence réelle du diabète puisqu'elle ne prend pas en compte les patients diabétiques non traités et les patients diabétiques non diagnostiqués et la prévalence réelle du DT2 serait encore plus importante que la prévalence supposée.

Cette augmentation d'incidence à travers le monde est attribuée à plusieurs facteurs dont le vieillissement de la population (l'incidence du diabète de type 2 augmente avec l'âge), à des facteurs socio nutritionnels (obésité, alimentation) et enfin à l'allongement de la survie cardiovasculaire permettant à la néphropathie diabétique de s'exprimer cliniquement.

Au Maroc, le registre MAREMAR (Maladie Rénales Chroniques Au Maroc), établi en 2009 à l'initiative du ministère de la santé et de société marocaine de néphrologie et en collaboration avec des organismes internationaux et dont le principal objectif était d'estimer la prévalence de la maladie rénale chronique, de l'hypertension artérielle et du diabète dans un échantillon représentatif de la population marocaine âgée de 26 à 70 ans. Sur 10.000 personnes recensés dans la région de Kemissat - Eljadida, la prévalence du diabète était de 13.8% et la prévalence la plus élevée était de 27.4% observée pour la tranche d'âge comprise entre 56 et 70 ans [37].

Une étude marocaine menée en 2003 avait observé une prévalence moyenne du diabète de 6.6% (9% en milieu urbain et 4.4% en milieu rural) [36]. Ainsi la prévalence du diabète au Maroc est passée de 6.6% en 2000 à 13.8% en 2009 soit une incidence multipliée par deux en moins de dix ans.

Le DT2, autrefois étiqueté maladie de l'adulte au-delà de 40 ans est de plus en plus observé chez les adultes jeunes et les adolescents obèses. Le DT2 touche de façon égale l'homme et la femme.

En revanche, les données concernant la prévalence du DT1 sont peu disponibles. L'incidence du DT1 augmente mais de façon moins importante et moins endémique que celle du DT2. Certains pays restent particulièrement plus touchés que d'autres tels que les pays de l'Europe du Nord et les Etats Unis. L'incidence du DT1 est de 5.7 par 1000 habitants en Finlande, et de 1.9 par 1000 habitants aux Etats unis [38].

L'incidence mondiale du DT1 est passée de 0.03 - 1.83 par 1000 habitants avant les années 2000 à 0.06 - 4.8 par 1000 habitants après les années 2000 [39 – 41].

2. Définition du diabète :

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique attribuable à un défaut de sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou des deux. L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications micro-vasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire. Les critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés aux maladies micro-vasculaires, la rétinopathie en particulier. Le diagnostic du diabète repose sur des critères biologiques incluant :

- La glycémie à jeun
- L'hémoglobine glycosylée A_{1c}
- La glycémie après ingestion orale de 75 g de glucose

Les critères biologiques du diagnostic du diabète selon l'ADA (The American Diabetes Association) sont rapportés dans le tableau 1

Tableau 1 : Critères biologiques du diagnostic de diabète[42]

1. Glycémie à jeun ≥ 7.0 mmol/L soit ≥ 1.26 g/L A jeun= aucun apport calorique depuis au moins 8 h Ou
2. Taux d'HbA _{1c} $\geq 6,5$ % (Mesuré à l'aide d'un test normalisé et validé, en l'absence de facteurs compromettant la fiabilité du taux d'HbA _{1c} et non en cas de diabète de type 1 soupçonné) Ou
3. Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose $\geq 11,1$ mmol/L soit ≥ 2 g/L Ou
4. Glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L soit ≥ 2 g/L Aléatoire = à tout moment de la journée, sans égard au moment du dernier repas

Dans la plupart des cas, les résultats biologiques anormaux requièrent une deuxième confirmation biologique. Le diabète est très probable quand la glycémie à jeun est >1.26 g/l associée à un tableau clinique typique fait de polyurie, polydipsie et perte de poids.

Il est important de noter que les patients avec des valeurs intermédiaires soit une glycémie à jeun comprise entre 1 et 1,25 g/l, soit une glycémie après ingestion orale de 75 g de glucose comprise entre 1.4 et 1.9 g/l soit une HbA_{1c} comprise entre 5.7% et 6.4% sont à haut risque de développer un diabète. L'intolérance au glucose défini par une glycémie après ingestion orale de 75 g de glucose comprise entre 1.4 et 1.9 g/l par est associée à un haut risque cardiovasculaire athérosclérotique indépendant de développement d'un diabète.

3. Classification du diabète :

En dépit de l'hétérogénéité phénotypique de la maladie, il est possible de classer la maladie en deux sous-groupes majeurs : le diabète type 2 et le diabète type 1.

3.1 Le diabète type 1 anciennement appelé « diabète insulino-dépendant » ou « diabète juvénile ».

Représente 5 à 10% du diabète.

Peut survenir à n'importe quel âge mais apparait typiquement à un âge jeune chez l'enfant et l'adolescent et spécialement en période péri pubertaire. La maladie se caractérise principalement

par une insuffisance de sécrétion d'insuline et une insulino-pénie pouvant être modérée ou sévère. Il résulte d'une destruction auto-immune des cellules β du pancréas. Les principaux marqueurs de cette auto destruction sont les anticorps anti cellules β du pancréas, anticorps anti insuline, anticorps anti GAD (Glutamates décarboxylases). Ces anticorps apparaissent chez 85% à 90% des patients avec DT1 et à un stade précoce de la maladie.

Le diabète type 1 peut survenir dans un contexte familial et le risque de développer un diabète à un âge jeune est plus élevé dans les familles ayant un parent diabétique de type 1. Cependant la majorité des cas de DT1 restent sporadiques

3.2 Le diabète type 2 anciennement appelé « diabète non insulino- dépendant »

Représente 90 à 95% du diabète.

A la phase initiale de la maladie, l'altération de la résistance tissulaire à l'insuline est plus marquée que l'insuffisance de la sécrétion d'insuline, puis à la phase tardive de la maladie l'altération de la sécrétion d'insuline devient plus marquée avec persistance d'une altération importante de la résistance à l'insuline. La majorité des patients avec DT2 présente une obésité qui elle-même constitue une cause de résistance à l'insuline favorisant ainsi le développement du diabète.

Cette forme de diabète reste souvent méconnue et le diagnostic n'est établi que plusieurs années plus tard en raison d'un état d'hyperglycémie chronique modérée ne faisant pas apparaître les signes cliniques classiques du diabète. L'hyperglycémie chronique modérée même si elle est asymptomatique, elle est responsable de complications dégénératives souvent présentes au moment du diagnostic du DT2. Le délai moyen entre les premiers troubles biologiques et le diagnostic clinique du DT2 serait en moyenne de sept ans. Dans ces conditions, les complications micro- et macro vasculaires commencent à se développer avant que le diagnostic de diabète n'ait été porté, expliquant en grande partie la morbidité importante dans cette population.

Il peut être difficile dans certains cas de faire la distinction entre le DT1 et de DT2 au moment du diagnostic. Toutefois, cette distinction est importante, car leurs stratégies de prise en charge sont différentes. Les signes physiques d'une insulino-résistance et les marqueurs auto-immuns peuvent s'avérer utiles, mais leur utilisation à titre de test diagnostique dans ce contexte n'a pas fait

l'objet d'études adéquates. L'approche prudente consiste à faire appel au jugement clinique, à utiliser un traitement sûr et à assurer un suivi continu.

3.3 – Autres types de diabète

Le diabète gestationnel : Est une intolérance au glucose qui se manifeste ou qu'on dépiste pour la première fois pendant la grossesse.

Les autres types de diabète : Comprennent une grande variété de troubles relativement peu courants, il s'agit surtout des formes de diabète définies génétiquement ou associées à d'autres maladies ou à des médicaments.

4. Complications vasculaires

Les complications vasculaires du diabète font toute la gravité de la maladie. On distingue :

4.1 Les complications micro-vasculaires du diabète

Ces complications concernent les vaisseaux de petit calibre et sont représentées par :

- La néphropathie diabétique
- La rétinopathie diabétique
- La neuropathie diabétique

4.2 Les complications macro-vasculaires du diabète

Ces complications concernent les vaisseaux de moyen et grand calibre et sont représentées par

- La coronaropathie
- L'artériopathie distale des membres inférieurs
- L'Hypertension artérielle
- La maladie vasculaire cérébrale

Nous allons aborder brièvement dans ce chapitre la néphropathie diabétique, la maladie cardiovasculaire et le diabète du sujet âgé.

B. La néphropathie diabétique (ND)

Est la complication microangiopathique la plus grave du diabète.

Tout patient diabétique doit être considéré comme un patient à haut risque rénal et doit bénéficier d'un dépistage systématique de la maladie rénale.

1. Définition de la ND:

Le terme néphropathie diabétique (ND) est un terme spécifique à l'atteinte rénale du diabète alors que la maladie rénale diabétique (MRD) est un terme intermédiaire incluant à la fois l'atteinte rénale spécifique au diabète et celle liée à l'hypertension artérielle et à l'athérosclérose chez le patient diabétique.

Si le tableau typique de ND est fort présent dans le DT1, le tableau de la MRD l'est dans le DT2. Ainsi, il paraît plus juste et après avoir éliminé toute autre pathologie pouvant être responsable du tableau rénal d'utiliser le terme de MRD dans le DT2 et le terme de ND dans le DT1.

La ND est définie classiquement par la présence d'une protéinurie permanente encore appelée « macro-albuminurie » (taux d'excrétion urinaire d'albumine $>300\text{mg}/24\text{heures}$) et/ou d'une élévation de la pression artérielle et/ou d'une altération de la fonction rénale marquée par une réduction du débit de filtration glomérulaire (estimé par une mesure de la clairance de la créatinine ou calculé par une formule simplifiée MDRD) avec absence d'anomalies du sédiment urinaire.

Il s'agit d'une définition clinique extrêmement pratique mais qui méconnaît l'atteinte précoce et infra clinique de la ND. Il est bien évident que les lésions rénales s'installent beaucoup plutôt mais ne deviennent détectables qu'au bout de 5 à 10 ans d'évolution du diabète et schématiquement la ND évolue en plusieurs phases dont la durée s'étale sur 10 à 20 ans.

2. Diagnostic de la ND:

Le fait que la ND évolue habituellement du stade micro-albuminurie vers le stade de macro-albuminurie puis vers le stade de protéinurie avérée a conduit la communauté médicale à considérer que la micro-albuminurie était vraisemblablement le stade le plus précoce mais aussi silencieux de la ND.

La micro-albuminurie est un signe précoce de la ND et en conséquence le dosage de la micro-albuminurie constitue l'examen biologique de référence de dépistage, de diagnostic et du suivi de la ND.

Pour la mesure de l'albuminurie, initialement et pendant de longues années le dosage de l'albuminurie sur les urines de 24 heures était l'examen de référence. Actuellement, c'est le rapport albumine/créatinine sur échantillon urinaire qui est fortement recommandé et la mesure de l'albuminurie sur un recueil d'urines de 24 heures n'est plus recommandée[43].

La positivité du résultat doit être confirmée sur au moins deux prélèvements urinaires effectués à quelques mois d'intervalle et en dehors de toutes circonstances pouvant être à l'origine d'une albuminurie positive (infection urinaire, fièvre, effort physique...). La recherche d'albumine dans les urines est un examen simple; pratique, à cout faible et reste malgré ses limites, l'examen de base de diagnostic et de suivi de la ND.

La définition et les différents modes d'expression de l'albuminurie pathologique sont rapportés dans le tableau 2

Tableau 2: Définition de l'albuminurie selon le mode de recueil des urines

Méthodes	Normo-albuminurie	Micro-albuminurie	Macro-albuminurie
Urines de 24 heures (mg/24heures)	< 30	30 – 300	> 300
Echantillon urinaire matinal (mg/l) ou Echantillon urinaire minute (µg/min)	< 20	20 – 200	> 200
Echantillon urinaire matinal + Excrétion urinaire d'albumine (mg/g créatinine)	< 30	30 – 300	> 300
Excrétion urinaire d'albumine (mg/mmol créatinine)	< 2.5	Homme 2.5 – 25 Femme 3.5 – 35	> 35

En l'absence de preuve histologique, le caractère diabétique de la néphropathie repose sur le long passé du diabète sucré au-delà de 10 ans, sur la présence d'une micro ou macro-albuminurie et d'une rétinopathie diabétique. La rétinopathie diabétique garde une grande valeur prédictive positive de la ND, elle est présente chez 90% à 95% des patients DT1 avec ND et chez 60% à 65% des patients DT2 avec ND [13]. La rétinopathie diabétique ne réconforte le diagnostic de

ND qu'en absence de tout signe orientant vers une autre pathologie susceptible d'être à l'origine du tableau rénal.

Le diagnostic de la ND est relativement simple, retenu sur des arguments cliniques et biologiques. Ceci est particulièrement vrai chez le patient DT1 et le recours à la biopsie rénale dans le diabète reste rare.

La biopsie rénale n'est pas indiquée devant un tableau typique de ND ou de MRD mais elle sera réalisée chez tout patient DT1 ou DT2 présentant une atteinte rénale dans les conditions suivantes:

- Absence de complications micro-vasculaires et particulièrement la rétinopathie diabétique
- Sédiment urinaire actif (hématurie, leucocyturie...)
- Hématurie microscopique
- Protéinurie d'installation rapide ou progression rapide de la protéinurie
- Dégradation rapide du DFG
- Autres signes faisant évoquer une autre atteinte glomérulaire, tubulo-interstitielle ou vasculaire
- Durée d'évolution courte du diabète

Dans le DT1, une protéinurie en présence de rétinopathie traduit presque toujours une ND. En revanche dans le DT2, l'atteinte rénale est beaucoup plus hétérogène :

- Un tiers des patients développent des lésions caractéristiques de ND
- Un autre tiers de patients ont des lésions glomérulaires moins marquées alors que prédominent les lésions vasculaires de type néphroangiosclérose
- Le dernier tiers de patients n'a pas d'atteinte directement diabétique mais une néphropathie d'une autre nature survenant de façon coïncidente ou surajoutée avec le DT2 et pouvant nécessiter une attitude thérapeutique spécifique.

Ces trois formes d'atteinte rénale dans le DT2 ne sont habituellement distinguables ni par leurs présentations cliniques ni par la présence ou l'absence de protéinurie. En raison des indications pronostiques et thérapeutiques qui en découlent, la biopsie rénale reste largement indiquée dans le DT2

Ainsi un bilan biologique de base est recommandé chez tout patient diabétique et comprend:

- Un dosage urinaire de protéines
- Un dosage sanguin de la créatinine pour évaluer la fonction rénale

- Un dosage sanguin et urinaire des électrolytes pour évaluer les conséquences de l'atteinte rénale et/ou juger l'effet du régime et/ou des traitements prescrits.
- Undosage sanguin de l'HbA_{1c} pour évaluer l'équilibre diabétique et l'efficacité du traitement
- Un dosage sanguin des lipides (Cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol et triglycérides) pour évaluer le risque cardiovasculaire du patient

D'autres examens biologiques seront demandés en fonction du stade de la ND, du stade de l'insuffisance rénale chronique et de la présence de signes d'orientation.

3. Epidémiologie de la néphropathie diabétique :

La ND est une complication micro-vasculaire commune aux DT2 et DT1 et constitue la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale et de mise en dialyse dans l'occident. La ND est l'une des complications micro vasculaires les plus redoutables du diabète en raison du haut risque de progression rénale vers l'insuffisance rénale chronique terminale et de la maladie cardiovasculaire qui lui est associée.

Approximativement 25 à 40% des patients diabétiques développent une ND authentique et seul un faible pourcentage de ces patients progresse vers le stade terminal nécessitant une prise en charge en dialyse [11]. L'incidence de la ND augmente parallèlement au nombre de patients diabétiques, particulièrement pour le diabète de type 2.

La proportion des patients dialysés diabétiques se situe entre 20% à 60% et varie d'un pays à l'autre et d'un continent à l'autre. Les études récentes rapportent que la prévalence de l'IRCT liée à la MRD connaît une baisse moins importante que celle des autres complications du diabète soulevant l'importance d'undiagnostic précoce de la MRD.

4. Histoire naturelle de la ND:

4.1- Dans le diabète type 1 (DT1)

L'histoire naturelle de la ND a été initialement étudiée chez les patients DT1 car le début du diabète est bien connu ce qui a permis de tracer une chronologie concomitante des signes cliniques, biologiques et histologiques de l'atteinte rénale. L'histoire naturelle consiste classiquement en la progression de la micro albuminurie vers la macro albuminurie et l'altération du débit de filtration glomérulaire survient plusieurs années après l'apparition de la

protéinurie avérée. La dégradation de la fonction rénale atteint le stade d'insuffisance rénale chronique sévère (DFG<30ml/min) entre 10 et 15 ans après l'apparition de la micro-albuminurie.

L'histoire naturelle de la ND dans le DT1 est classiquement stéréotypée. Mogensen a décrit l'évolution des altérations fonctionnelles et morphologiques rénales en cinq stades pour la ND dans le DT1 [44]. Il est important de souligner que l'histoire naturelle de la ND dans le DT1 décrite par Mogensen a concerné des patients DT1 non traités. Ces échéances sont actuellement modifiées par la prise en charge pharmacologique particulièrement les agents bloquants le système rénine angiotensine.

Les cinq stades de la ND décrits par

Mogensen sont rapportés dans le tableau 3

Le tableau 3: Histoire naturelle de la ND dans le DT1 Décrite par Mogensen

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
	Hypertrophie rénale, Hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie avérée	Insuffisance rénale chronique
Albuminurie	Normale	Normale	Micro albuminurie (30-300mg/24h ou 20-200mg/l)	Protéinurie (albuminurie >300mg/24h ou >200mg/l)	Protéinurie massive lorsque la fonction rénale est profondément altérée
Pression artérielle	Normale	Normale	Peut être discrètement augmentée	Souvent élevée	Souvent élevée
Filtration glomérulaire	Elevée (de l'ordre de 20%)	Elevée à normale	Normale ou discrètement abaissée	Baisse de 10ml/min/an en l'absence de traitement	Basse à effondrée

L'histoire naturelle de la ND est marquée par l'hyperfiltration glomérulaire, la micro albuminurie et la macro albuminurie qui constituent des étapes fondamentales de développement et de progression de la ND.

▪ **L'hyperfiltration glomérulaire:**

20 à 40% des patients développent une hyperfiltration glomérulaire [45].

L'HTA et l'albuminurie sont typiquement absentes à ce stade

L'hyper filtration glomérulaire est liée au mauvais contrôle glycémique et l'intensification du contrôle glycémique normalise le DFG. L'hypertension glomérulaire qui en résulte est responsable en partie de lésions glomérulaires évolutives qui conduisent plus tard à la réduction du DFG [46].

L'association entre hyper filtration glomérulaire et risque de développer une albuminurie a été largement étudiée et les données restent non concluantes. Dans une méta-analyse incluant 10 cohortes de patients DT1 (780 patients au total) avec un suivi moyen de 11 ans, le risque de développer une micro albuminurie était deux fois plus élevé chez les patients avec hyper filtration glomérulaire que les patients sans hyper filtration glomérulaire [47]. Cependant, des facteurs confondants tels que le contrôle glycémique n'ont pas été pris en considération dans cette méta-analyse. L'étude de Ficociello et al., qui n'a pas été incluse dans la méta-analyse précédente et qui a pris en considération les variables confondantes n'avaient pas conclu que l'hyper filtration glomérulaire était un facteur de risque de micro albuminurie [48].

▪ La micro-albuminurie :

Le début de la micro albuminurie est concomitant à l'apparition de l'HTA. L'apparition de la micro albuminurie constitue un tournant majeur dans l'évolution de la ND. La micro albuminurie est un marqueur de prédiction et de progression de la ND. La micro albuminurie progresse habituellement vers la macro albuminurie, mais chez certains patients la micro albuminurie régresse vers la normo albuminurie [49]. Les études initiales montraient que 80% des patients micro albuminuriques progressaient vers la macro albuminurie en 6 à 14 ans d'évolution [50, 51]. Actuellement et avec l'avènement des bloqueurs du SRA et l'optimisation du contrôle glycémique et tensionnel la progression n'est observée que dans 30 à 45% des cas [49].

La micro albuminurie augmente 20 fois le risque d'évolution vers la macro albuminurie. Sans intervention thérapeutique, la micro progresse vers la macro albuminurie en 10 à 15 ans et l'IRCT survient chez 50% des patients DT1 avec macro albuminurie dans les 10 ans qui suivent [52].

Après 25 à 30 d'évolution du DT1, l'incidence cumulée de la micro albuminurie est de 30% [53].

Le DFG est le meilleur marqueur de la fonction rénale excrétrice. Le gold standard est la mesure directe par l'inuline ou ⁵¹Cr-EDTA. En pratique, l'estimation du DFG à travers la mesure

plasmatique de la créatinine est largement répondue. La formule MDRD reste largement utilisée malgré ses limites. La formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration) est plus récente et paraît plus adaptée aux patients avec $DFG \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ [54, 55]. Les autres marqueurs tels que la cystatine C, NGAL (Neutrophil Gelatinase associated lipocalin), KIMI (Kidney Injury Molecule), en raison de leurs coûts et de leurs non disponibilités restent peu utilisés en pratique pour l'évaluation du DFG chez le patient diabétique [56].

▪ La macro albuminurie :

Définie par un taux d'excrétion urinaire supérieur à 300 mg/jour. La macro albuminurie est associée à une baisse linéaire du DFG avec une moyenne de 4 ml/min/an [57-59]. Ce déclin du DFG reste largement dépendant des facteurs de progression tels que l'HTA, l'albuminurie et la réponse individuelle au traitement. Les patients avec macro albuminurie ont un risque plus élevé de mortalité cardiovasculaire et de progression vers l'IRCT.

1.2 - Dans le diabète type 2 (DT2)

L'évolution de la ND dans le DT2 est souvent plus complexe et expliquée en grande partie à l'importance des comorbidités associées. L'hypertension artérielle, souvent présente au moment du diagnostic du diabète voir même plusieurs années avant le diabète, joue un rôle majeur dans l'altération de la fonction rénale. La dégradation de la fonction rénale peut évoluer sans micro-albuminurie significative chez un tiers des patients.

D'une part, les patients DT2 sont découverts plus tardivement, c'est la raison pour laquelle ils se présentent souvent d'emblée avec une micro voir une macro- albuminurie. D'autre part, l'hypertension artérielle est souvent ancienne et très intriquée au diabète sucré, ce qui entraîne des lésions vasculaires plus sévères qui s'ajoutent aux lésions rénales spécifiques du diabète

La MRD dans le DT2 reste proche de la ND dans le DT1 avec quelques différences. La micro albuminurie est souvent présente au moment du diagnostic du diabète et 10 à 40% des patients DT2 ont une micro albuminurie et le DFG peut être également réduit lors du diagnostic du diabète [58, 60].

La rétinopathie est absente chez 30% des patients DT2 présentant une ND [13].

Dans le DT2, la micro-albuminurie est aussi un puissant marqueur de la maladie vasculaire diffuse dont l'évolution se fait vers l'athérosclérose accélérée précoce [9, 60].

5. Physiopathologie de la ND

Les observations anciennes décrivaient, après une durée d'évolution du diabète de l'ordre de 20 à 30 ans, une incidence cumulée de 30 à 50% de ND quel que soit le type de diabète, et stable au-delà. Ceci nous apprend que tous les patients ne sont pas égaux devant le risque de ND, à la différence de la rétinopathie diabétique par exemple, supposant l'existence de facteurs de risque et d'une fenêtre temporelle de risque qui se refermait vers 30 ans d'évolution de diabète. Les études plus récentes rapportent des chiffres inférieurs d'incidence et de situations fréquentes de régression ou rémission de la ND, sans doute du fait des interventions thérapeutiques recommandées.

Plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement de la ND et ils agissent de façon synergique pour initier et aggraver les lésions rénales. Les facteurs de développement de la ND rejoignent les facteurs de progression de la ND. Cependant, l'hyperglycémie chronique reste le principal mécanisme physiopathologique de développement de la ND quel que soit le type du diabète.

La durée et le degré de l'hyperglycémie sont les facteurs de risque majeurs du développement des lésions rénales diabétiques. Les altérations métaboliques et hémodynamiques induites par l'hyperglycémie chronique sont les principaux mécanismes physiopathologiques de développement de la ND.

▪ Altérations hémodynamiques :

L'hyperfiltration glomérulaire est un facteur prédictif de la ND dans le DT1.

L'hypertension glomérulaire et l'hyperfiltration glomérulaire résultent d'une baisse de la résistance au niveau des deux artérioles afférente et efférente. La vasodilatation est plus marquée au niveau de l'artériole afférente exposant le glomérule à la pression artérielle systémique. Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette autorégulation défectueuse : prostaglandines, oxyde nitrique, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), transforming growth factor (TGF) $-\beta$, endothéline et système rénine angiotensine aldostérone et particulièrement l'angiotensine II [61].

L'angiotensine II stimulé par l'hyperglycémie contribue au développement de la ND par de multiples mécanismes. En plus de ses effets hémodynamiques (augmentation de la pression artérielle et de la pression intra capillaire glomérulaire, vasoconstriction rénale), l'Angiotensine

II exerce aussi des effets trophiques, inflammatoires et profibrogéniques sur les cellules rénales. Ces altérations hémodynamiques précoces contribuent à la fuite de l'albumine des capillaires glomérulaires et à la surproduction de la matrice mésangiale ainsi qu'à l'épaississement de la membrane basale glomérulaire et aux lésions podocytaires.

A côté de l'Ag II circulante, il existe au niveau rénal une production autocrine d'Ag II dont les concentrations locales et les effets cellulaires in situ expliquent en partie les effets thérapeutiques indépendants des effets sur la pression artérielle. L'utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine pour interrompre ces anomalies hémodynamiques est largement justifiée dans la ND.

Chez les patients diabétiques, il existe une augmentation de la rigidité artérielle et des résistances vasculaires par remodelage micro vasculaire et qui entraîne un trouble de la perfusion cellulaire [62].

▪ **Altérations métaboliques :**

Le développement de la ND est expliqué en grande partie par la théorie de la toxicité du glucose. Le glucose est à l'origine de deux principaux produits : les produits de glycation avancés (AGE Advanced Glycation end-Products) et les produits de la glycoxydation.

Les produits de glycoxydation ont pour conséquences pour les cellules et les tissus d'augmenter la production de cytokines et de facteurs de croissance et servent de sources d'AGE [63]. Les AGE sont les produits terminaux de glycation et correspondent au produit de liaison d'un ose à la fonction amine d'une protéine ou d'une apolipoprotéine.

Dans la ND, les AGE peuvent agir directement ou par l'intermédiaire des récepteurs. Le RAGE est le récepteur le plus caractérisé. L'interaction AGE – RAGE au sein de la cellule entraîne des réactions pro-inflammatoires et pro-fibrosantes avec augmentation de la perméabilité vasculaire, de la synthèse d'interleukine 6 et de VEGF. Tous ces éléments favorisent la sclérose vasculaire accélérée. Dans la ND, le RAGE membranaire est surexprimé à la base des podocytes [64]. Les souris n'exprimant pas de RAGE semblent protégées de la glomérulosclérose diabétique quand elles sont rendues diabétiques [65, 66].

Dans la ND, l'accumulation des AGE a été observée dans différentes structures rénales particulièrement au sein des nodules de glomérulosclérose diabétique. Les AGE peuvent également se fixer de façon irréversible dans le tissu matriciel et détruire le parenchyme rénal.

6. Histologie de la ND

Les anomalies histologiques rénales observées dans le DT1 et DT2 sont identiques. La néphromégalie est la lésion histologique initiale de la ND et est concomitante à l'hyper filtration glomérulaire. L'épaississement de la membrane basale glomérulaire, l'expansion mésangiale et la déplétion en podocytes en rapport avec l'apoptose et le détachement correspondent aux lésions histologiques précoces de la ND. Alors que la glomérulosclérose nodulaire (décrite par kimmelstiel Wilson en 1936) avec dépôts hyalins dans les artérioles glomérulaires constituent la lésion tardive de la ND [67]. Ces lésions restent typiquement associées mais à un degré variable à l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle qui restent corrélées au risque d'IRCT.

Les lésions glomérulaires diabétiques comportent précocement une perméabilité accrue au filtre glomérulaire marquée par une excrétion massive d'albumine dans les urines. La réabsorption par endocytose de ces protéines par le tube contourné proximal s'accompagne d'une mobilisation cellulaire pro-inflammatoire dans l'interstitium (monocytes et macrophages) entraînant une réaction inflammatoire in situ puis une cicatrisation sous forme de fibrose. Ce phénomène joue un rôle majeur dans l'aggravation des lésions tubulo-interstitielles. L'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle représentent des lésions très péjoratives dans le rein diabétique. La classification histologique rénale du DT1 et du DT2 élaboré par The Renal pathology Society est rapportée dans le tableau 4.

Tableau 4: Les stades histologiques de la néphropathie diabétique [68].

Stades de la ND	Clinique	Lesions histologiques caractéristiques
Stade 1	Anomalies rénales fonctionnelles	Glomérules sont normaux
Stade 2	Néphropathie silencieuse	Début d'épaississement de la membrane basale glomérulaire Hypertrophie mésangiale débutante
Stade 3	Néphropathie incipiens	Hypertrophie mésangiale diffuse Dépôts de substances membranoides PAS positives Infiltrats de cellules mononuclées autour de tubes rénaux
Stade 4	Néphropathie avérée	Glomérulosclérose nodulaire Atrophie tubulaire
Stade 5	Insuffisance rénale chronique	Fibrosclérose diffuse glomérulaire et tubo-interstitielle

7. Prédisposition génétique :

La prédisposition génétique joue un rôle important dans la physiopathologie et la sévérité de la ND. La probabilité de développer une ND est plus élevée chez un patient diabétique ayant un parent avec ND que chez un patient diabétique n'ayant pas de parent avec ND. En effet, Seaqui et al ont observé en 1989 que la ND était plus fréquente dans certaines familles de patients diabétiques soulevant le rôle d'un facteur génétique prédisposant [69].

En dépit d'une forte suspicion d'origine génétique à la ND ; aucun gène n'a été formellement identifié comme étant responsable de cette atteinte rénale. L'existence de multiples variantes alléliques rend toute identification difficile. Le gène le plus incriminé actuellement est le gène codant pour le SRAA [70].

L'opinion actuellement admise consiste à dire que le polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II est, au mieux dans certains groupes ethniques, associé à une progression de la maladie, mais n'est pas un prédicteur du développement de la néphropathie diabétique [71]. Freedman et al, ont rapporté dans leur revue de la littérature l'ensemble des gènes impliqués dans la ND [72].

8. Facteurs de progression de la ND :

La transformation de l'histoire naturelle de la ND observée ces dernières années sous l'effet d'un meilleur contrôle de certains paramètres métaboliques et hémodynamiques et sous l'effet de l'introduction de nouveaux traitements dont les inhibiteurs du système rénine angiotensine suppose l'existence de facteurs modifiables de progression de la ND.

L'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et la protéinurie restent les principaux facteurs de progression de la ND

8.1 - L'hyperglycémie chronique

Il est bien établi que l'hyperglycémie joue un rôle capital dans la physiopathologie des étapes initiales de la ND et plusieurs essais cliniques ont objectivé qu'un contrôle glycémique intensif diminue l'incidence de la micro et de la macro albuminurie chez des patients DT1 au stade normo-albuminurie après 10 ans de suivi. Alors qu'aucun essai clinique n'a démontré de façon certaine que le contrôle glycémique optimal ($Hb_{A1C} < 7\%$) ralentit la progression de la ND au stade de protéinurie avérée chez les patients DT1 ou DT2.

Le groupe KDOQI recommande une HbA_{1C} cible de 7% pour prévenir et retarder la progression des complications micro-vasculaires incluant la MRD chez les patients diabétiques. Au-dessous de 7%, le risque d'hypoglycémie devient important [73].

Les études actuelles établissent une corrélation entre un bon contrôle glycémique et une moindre progression de la ND (protéinurie et DFG) chez le patient diabétique sans avoir la valeur de preuve.

8.2- L'albuminurie :

Cependant, certains patients diabétiques avec altération marquée de la fonction rénale ont une normo-albuminurie et la progression du déclin du DFG peut précéder l'apparition de la micro-albuminurie.

En effet, le niveau d'albuminurie a une valeur pronostique importante. Au-delà que la protéinurie soit un marqueur de risque, sa régression permet de prédire la réduction du risque rénal et cardiovasculaire justifiant que le niveau de protéinurie constitue en soi un objectif de traitement.

Dans le DT1, une fois la micro-albuminurie installée et en absence de traitement, elle évolue dans 80% des cas vers la macro-albuminurie et la protéinurie avérée. 50 à 75% parmi ces derniers évolueront vers l'IRCT en 10 à 15 ans [52]. Cette durée peut être plus courte en présence d'autres facteurs cliniques et/ou biologiques de progression rénale non contrôlés

Dans le DT2, 40% des patients avec micro albuminurie évolueront vers la protéinurie avérée. 20% parmi ces derniers évolueront vers l'IRCT au cours des 20 années suivantes.

Cependant, tous les patients avec une altération du DFG ne présentent pas d'albuminurie positive et 50% des patients DT2 présentent un déclin du DFG avec normo albuminurie. Ce profil d'atteinte rénale n'est pas une entité physiopathologique distincte de la ND mais peut être expliquée et en grande partie par l'utilisation récente des bloqueurs du système rénine angiotensine (SRA). Ces médicaments largement prescrits et recommandés dans le diabète sont capables de prévenir et/ou de réduire l'albuminurie.

8.3- L'activation locale du système Rénine angiotensine (SRA)

L'Angiotensine II exerce une vasoconstriction sélective et puissante sur l'artériole efférente et entretient ainsi l'hypertension intra glomérulaire. En dehors de son action hémodynamique, l'AgII se comporte comme un facteur de croissance à caractère profibrosant rénal. Cette action

de l'AgII s'exerce par les récepteursAT2 de type 1 dont la stimulation entraîne la production de TGF- β ainsi que d'autres facteurs de croissance et de différenciation. L'hyperglycémie chronique, le TGF- β , l'AgII et la protéinurie, sont des facteurs qui induisent et aggravent la fibrose interstitielle rénale et conduisent à une dégradation de la fonction rénale.

8.4- L'hypertension artérielle :

L'HTA est un facteur de progression majeur et non spécifique de la ND. Le contrôle de la pression artérielle est essentiel dans le cadre de la néphroprotecteur diabétique efficace. Toutes les études interventionnelles ont clairement établi qu'un contrôle optimal de la PA était capable de réduire la vitesse de progression des lésions rénales et de l'insuffisance rénale.

• Epidémiologie

L'hypertension artérielle chez le patient diabétique est définie par une PAS > 140 mmHg ou une PAD > 90mmHg. Toute hypertension artérielle préalable est un facteur de risque d'apparition et de progression des phases précoces de la ND.

Dans le DT1, la prévalence de l'HTA chez les patients avec normo-albuminurie rejoint celle de la population générale alors que l'HTA est classiquement présente au stade de micro et macro-albuminurie[18]. La macro-albuminurie, et en conséquence l'HTA restent dans ce contexte dépendant de la durée d'évolution du diabète.

Dans le DT2, l'HTA est également un prédicteur puissant de mortalité cardiovasculaire. La prévalence de l'HTA dans le DT2 reste élevée, 50 à 70% des patients ont une HTA au moment du diagnostic du diabète. L'HTA reste principalement liée à l'obésité, fréquemment observée chez les patients avec DT2. La durée d'évolution du diabète ne semble pas influencer le profil tensionnel de ces patients.

La prévalence de l'HTA augmente avec la progression de l'insuffisance rénale et atteint 90% chez les patients diabétiques avec IRCT [22].

• Physiopathologie :

L'HTA chez les patients diabétiques reste étroitement liée au développement de la ND. Dans la ND, la cellule rénale est stimulée par l'hyperglycémie entraînant la production de médiateurs d'inflammation, de cytokines et de facteurs de croissance. La production de ces facteurs est souvent responsable d'altérations structurales glomérulaires incluant l'artériosclérose, l'augmentation de dépôt de collagène au niveau de la matrice extra cellulaire et l'augmentation

de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire. Ces altérations augmentent la pression de filtration et entraîne souvent une fuite urinaire d'albumine sous forme initiale de micro-albuminurie avec activation compensatrice du SRAA. L'activation chronique du SRAA entraîne une hypertension artérielle majorant le stress glomérulaire et ajoutant d'autres lésions rénales. Non traitées, les lésions initiales de ND évoluent vers la macro-albuminurie puis vers la protéinurie néphrotique.

• **Etiologies :**

Plusieurs facteurs contribuent à augmenter la pression artérielle chez les patients diabétiques avec néphropathie. Les principales causes chez les patients avec DT1 et DT2 sont :

- L'expansion du volume extracellulaire secondaire à une augmentation de la réabsorption rénale du sodium
- La vasoconstriction systémique secondaire à une dysrégulation des facteurs qui régulent les résistances vasculaires. Une activation du SRAA, de l'endothéline et des radicaux oxygénés avec baisse de synthèse de l'oxyde nitrique.

• **Traitement :**

En 2012, le groupe KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality initiative) recommandait une pression artérielle cible PAS/PAD < 130/80 mmHg si protéinurie négative et PAS/PAD < 125/85 mmHg si protéinurie positive [73]. En 2014, le groupe KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) et le groupe JCN VIII (Joint committee National) recommandait une pression artérielle cible PAS/PAD < 130/80 mmHg quel que soit le débit d'excrétion urinaire d'albumine [74]. Il est fortement recommandé de prescrire :

- Dans le DT1 : un IEC chez les patients avec HTA et albuminurie
- Dans le DT2 :

IEC ou ARAII chez les patients avec HTA et micro-albuminurie

ARAII chez les patients avec HTA et macro-albuminurie

Plus de 50% des patients diabétiques sont hypertendus, plus de 70% reçoivent un traitement antihypertenseur et seulement 30% des patients ont une pression artérielle contrôlée dans les cibles recommandées. Atteindre cet objectif thérapeutique implique la combinaison adaptée et efficace d'un traitement non pharmacologique et d'une association d'agents antihypertenseurs incluant un bloqueur du SRA

8.5- La dyslipidémie :

Le profil lipidique chez les patients diabétique est caractérisé par une augmentation du taux sanguin des triglycérides, une baisse du HDL-cholestérol et une élévation du LDL-cholestérol. Les perturbations lipidiques apparaissent avec la micro-albuminurie et s'aggravent avec elle. Les mécanismes de la dyslipidémie sont multiples dont l'insulinorésistance et le syndrome inflammatoire. L'hyperlipidémie est considérée comme un autre facteur de risque majeur de progression de la ND [75].

Plusieurs études ont révélé une association entre dyslipidémie, déclin du DFG et progression d'albuminurie [76, 77].

Dans l'étude CARDS (Collaborative Atorvastatin DiabetesStudy), le traitement par les statines amélioraient la fonction rénale chez les patients DT2 et particulièrement l'albuminurie [78].

Dans une étude prospective menée par Luk et al. à Hong Kong, les auteurs ont observé que le traitement par les statines réduisait le risque de ND dans le DT2 [79].

Dans l'étude GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation study), le traitement par les statines augmentait le DFG chez les patients diabétiques et non diabétiques [80].

A côté des statines, les fibrates peuvent être bénéfiques chez le patient diabétique. Les résultats de DIAS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) montrait que le traitement par fibrates diminuait le risque de développer une micro-albuminurie [81]. Dans l'étude FIELD (Fenofibrates Intervention and Event Lowering in Diabetes), Keech et al. ont montré une baisse de la fréquence des événements cardiovasculaires chez les patients traités par fibrates [82].

Dans les deux essais randomisés FIELD et DAIS, les agents hypolipémiants type fibrates réduisaient le taux de progression de la normo-albuminurie vers la micro-albuminurie et de la micro-albuminurie vers la macro-albuminurie et augmentaient le taux de régression chez les patients avec DT2 vs placebo [81, 82]. Le pourcentage de patients ayant développé une micro-albuminurie était significativement moins important dans le groupe traité vs placebo dans l'essai FIELD (10% vs 11%) et dans l'essai DAIS (8% vs 18%) [81, 82].

Fried et al. avaient conduit une méta-analyse concernant l'effet des agents hypolipémiants sur la néphropathie. 12 essais cliniques randomisés ont été inclus, la maladie rénale était secondaire au diabète (sans distinction entre DT1 et DT2) dans sept essais cliniques randomisés parmi les douze inclus. Les auteurs de cette méta-analyse ont observé que la réduction des lipides

plasmatiques avait un effet bénéfique sur le déclin du DFG. La moyenne du déclin du DFG était de 1.9ml/min/année chez les patients traités par agents hypolipémians [83].

8.6- Le tabagisme :

Il est bien établi depuis plusieurs décennies que le tabac est un facteur de risque majeur de la maladie cardiovasculaire. Actuellement, le tabac est incriminé dans la progression de la maladie rénale chronique y compris la ND. Il augmente la progression de la micro albuminurie vers la macro albuminurie et favorise la progression vers l'IRCT [23, 84]. La cigarette comprend plus de 4000 composés chimiques incluant des espèces très variées appartenant à différents groupes dont les substances réactives oxygénées et l'oxyde nitrique. La nicotine reste le composé le plus actif dont l'effet existe en cas de tabagisme actif mais aussi en cas de tabagisme passif. La nicotine a plusieurs effets biologiques qui peuvent jouer un rôle très important dans la pathogénie de la maladie vasculaire et rénale. Au niveau vasculaire, la nicotine favorise l'athérosclérose et l'angiogenèse [24].

La nicotine, inhalée lors d'un tabagisme chronique, accélère les complications micro-vasculaires dans le diabète et constitue un facteur de risque de progression de la ND. Le rôle exact du tabac dans la progression de la ND n'est pas complètement élucidé mais il aurait une action synergique avec l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie sur les stress oxydatif.

8.7- L'obésité :

L'obésité est un problème majeur de santé publique et constitue une véritable épidémie mondiale. Cette épidémie concerne à la fois les pays développés et les pays en voie de développement.

L'obésité est un facteur de risque connu de DT2, d'HTA et de dyslipidémie conduisant à la maladie cardiovasculaire, à la maladie rénale chronique et à l'IRCT. Il existe un lien entre l'obésité et la maladie rénale chronique (MRC) et l'obésité contribue au déclin du DFG à travers son association fréquente avec l'hypertension artérielle et le diabète mais aussi à travers les lésions glomérulaires qui lui sont spécifiques [85].

L'obésité contribue au développement de la MRC par trois mécanismes :

- l'obésité est une cause d'HTA et l'HTA est une cause de la MRC

- l'obésité est une cause de DT2 et le DT2 est une cause de la MRC
- l'obésité est un facteur indépendant d'initiation et de progression de la MRC comme entémoigne la présence de protéinurie chez certains patients obèses en dehors de tout autre facteur susceptible d'être à l'origine de la protéinurie.

Des anomalies histologiques caractérisent les reins des obèses dont la glomérulomégalie, l'expansion mésangiale et l'effacement des podocytes conduisant à des lésions de glomérulosclérose segmentaires et focales [86]. Si la glomérulosclérose n'est pas retrouvée chez tous les patients obèses ayant une biopsie rénale, l'hyper-filtration glomérulaire demeure fréquemment associée.

La plus grande partie des études récentes converge vers un lien entre MRC et obésité.

Mc Mahon et al. en analysant les données de « The Framingham Heart study », ont étudié deux groupes de patients n'ayant pas de MRC (1323 au total) au début de l'étude sur une période de 30 ans [87]. Dans cette étude, les auteurs ont observé que l'obésité était plus élevée dans le groupe de patients ayant développé une MRC (OR, 1.71; 95% CI, 1.14 to 2.59) 20 ans avant le diagnostic de la maladie rénale. Le diabète, l'hyper lipidémie et l'HTA étaient également plus élevés dans le groupe de patients ayant développé une MRC suggérant la possibilité d'une identification précoce des facteurs de risque de la MRC [87].

Alors que l'analyse des données « the Hypertension Detection and follow-up Program » incluant 5897 patients hypertendus sans MRC au début de l'étude, a montré que l'incidence de la MRC après cinq ans de suivi était de 28%, 31% et 34% chez les patients avec poids normal, surpoids et obésité respectivement. Ce risque persistait même après ajustement sur le diabète [88].

Il est recommandé de perdre 5% du poids corporel au cours des quatre années qui suivent le diagnostic du diabète chez les patients obèses et en surpoids [89].

9. Dépistage de la ND

Le dépistage de la maladie rénale est systématique dès le diagnostic du diabète dans le DT2 et à partir de cinq ans d'évolution du diabète dans le DT1 [52].

Le dépistage de la micro-albuminurie reste la pierre angulaire de la prévention de la ND. Il permet grâce à un arsenal thérapeutique de plus en plus important et de plus en plus agressif de retarder la progression de la ND et de réduire le risque d'évolution vers l'IRCT.

Le dépistage de la ND passe par la mise en évidence d'une protéinurie. Le dépistage se fait au moyen d'une bandelette urinaire puis d'un dosage pondéral en laboratoire si détection positive d'albumine à la bandelette urinaire. En l'absence de positivité à la bandelette urinaire, un dosage de micro-albuminurie sera réalisé.

L'évaluation de la fonction rénale est également nécessaire. Il comporte naturellement le dosage de la créatinine sanguine et l'estimation du débit de filtration glomérulaire. Idéalement, le DFG devrait être évalué par une mesure précise directe à partir d'un marqueur exogène mais en raison de non disponibilité de ces méthodes directe, de leur cout élevé, de leur difficulté de réalisation et de la nécessité de centres spécialisés, une estimation du DFG par une formule simplifiée telle que celle de MDRD reste largement utilisée et recommandée.

10. Traitement de la ND

La prise en charge thérapeutique d'une ND est complexe. Elle est destinée à en prévenir l'apparition et en réduire la progression. Les moyens utilisés visent à contrôler au mieux l'équilibre glycémique, à optimiser le contrôle de la PA, à minimiser la protéinurie et à corriger les facteurs de risque associés. Les principaux objectifs du traitement de la ND sont le traitement de l'hypertension artérielle et la réduction de l'albuminurie.

Les antagonistes du SRA jouent un rôle capital dans la prise en charge du patient diabétique et permettent de retarder la progression de la ND mais aussi de réduire la mortalité cardiovasculaire. Les grandes lignes du traitement de la ND sont :

10.1- Les mesures hygiéno-diététiques :

Il est fortement recommandé chez tous les patients diabétiques de :

- Arrêter le tabac
- Exercer une activité physique régulière
- Régime pauvre en sel si hypertension artérielle associée (5 à 6 g de chlorure de sodium par jour)
- Baisser le poids si obésité

L'ADA (The American Diabetes Association) conseille un régime pauvre en protéines 0.6 g/kg/jour. Les auteurs d'une méta-analyse récente incluant 13 essais randomisés avec 779

patients DT1 et DT2 avaient observé qu'un régime pauvre en protéines était associé à une augmentation significative du DFG [90].

10.2- L'équilibre glycémique :

Le contrôle glycémique reste la première pierre angulaire du traitement quel que soit le type du diabète.

La meilleure approche et la plus efficace pour prévenir et retarder la ND et la MCV chez les patients diabétiques est de prévenir le diabète lui-même. Cependant, une fois le diabète déclaré, le contrôle glycémique devient un objectif thérapeutique majeur. Cet aspect n'est pas propre à la ND et relève naturellement d'une prise en charge spécifique par l'équipe de diabétologie. L'objectif glycémique est l'obtention d'une HbA_{1C} de 7%.

Les antidiabétiques oraux (ADO) sont d'utilisation délicate chez les patients diabétiques avec ND au stade d'insuffisance rénale. En cas d'IR, les ADO s'accumulent et exposent le patient à un risque accru d'hypoglycémie sévère et d'acidose lactique. La posologie des ADO devra être adaptée à la fonction rénale et les ADO sont en général contre indiqués en cas d'IR sévère et terminale et ils sont alors remplacés par l'insulinothérapie.

L'éducation thérapeutique et les autocontrôles glycémiques permettent d'adapter au mieux le traitement, de réduire les risques d'effets secondaires notamment l'hypoglycémie et d'améliorer considérablement l'équilibre glycémique.

10.3- Le contrôle de la PA :

Le contrôle de la PA est la deuxième pierre angulaire du traitement de la ND quel que soit le type du diabète. Son rôle est déterminant dans le ralentissement de la progression de la ND. Les nouvelles cibles de la PA recommandées sont une PAS < à 130 mmHg et une PAD < 80 mmHg quel que soit le taux d'albuminurie. Ces cibles tensionnelles restent toutefois difficiles à atteindre et plus de 30% des patients diabétiques gardent des chiffres tensionnels en dehors des cibles recommandées.

10.4- Agents bloquants le système rénine-angiotensine (SRA)

Les agents bloquants le SRA ont une place privilégiée chez le diabétique. Il s'agit de l'arme thérapeutique la plus efficace dans le traitement de la ND. En effet, ils préviennent et ralentissent la progression de la ND. Ils ont l'avantage d'avoir une action double, baisser la PA et réduire la protéinurie. Le rôle bénéfique des bloqueurs du SRA sur la progression de la ND a été mis en

évidence pour la première fois en 1993 par Lewis et al. pour les patients DT1 avec un IEC le captopril [91].

▪ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Il est clairement admis que les IEC permettent la réduction des événements cardiovasculaires chez les diabétiques : dans l'étude HOPE, l'IEC (Ramipril) à forte dose a permis une diminution du risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 25 % et des néphropathies de 24 % avec un bénéfice propre de ce traitement, indépendamment du simple contrôle tensionnel, par rapport au placebo [92]. Dans l'étude BENEDICT, l'utilisation d'IEC chez le patient diabétique hypertendu retardait de façon significative l'apparition de la micro-albuminurie [93]. Dans l'étude ABCD qui comparait un IEC vs un inhibiteur calcique chez des patients DT2 micro albuminurique, l'évolution en terme de protéinurie et d'insuffisance rénale ne montrait pas de différence significative [94].

Les IEC sont actuellement préconisés en première intention chez le patient diabétique et particulièrement en cas de diabète de type 1 au stade de néphropathie.

▪ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

L'utilisation d'un ARA II chez un diabétique hypertendu avec micro- ou macro-albuminurie retarde la progression de l'albuminurie et l'apparition et la progression de la ND, effet en partie indépendant de la baisse de PA [95, 96]. L'étude RENAAL portant sur des patients hypertendus avec macro-albuminurie a démontré un effet néphroprotecteur des sartans confirmant que les valeurs cibles néphroprotectrices de la PA sont inférieures à 130/80 mmHg [97].

Le bénéfice de l'association IEC-ARAII observé dans l'étude CALM avec une baisse de 50% de la micro albuminuriesous association plus importante que sous monothérapie a été remis en question avec l'étude ONTARGET qui montrait que si la protéinurie baisse plus sous l'association que sous monothérapie, les événements rénaux majeurs étaient plus fréquents et la tolérance moins bonne [98, 99]. À l'heure actuelle, les ARAII sont recommandés chez le patient diabétique de type 2 hypertendusau stade de néphropathie.

Les associations IEC-ARA II sont possibles mais nécessitent l'avis spécialisé du néphrologue.

En fait, l'un ou l'autre de ces deux agents thérapeutiques (IEC vs ARAII) peut être utilisé indifféremment en première intention chez tous les diabétiques. Le choix doit répondre à une

évaluation individuelle du risque cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, artériopathie...), de l'efficacité spécifique du produit, de la tolérance individuelle (toux, troubles digestifs ...) et du retentissement rénal (Kaliémie, créatinine).

11. Prévention :

La meilleure stratégie pour épargner aux pays concernés les pertes humaines et économiques engendrées par la ND reste la prévention du diabète et le dépistage précoce de la ND une fois le diabète diagnostiqué.

Cette prévention s'articule autour des principaux axes suivants :

- Prévention de l'obésité
- Prévention et dépistage du diabète chez les sujets à risque
- Contrôle glycémique optimal chez le patient diabétique
- Contrôle tensionnel optimal chez le patient hypertendu
- Dépistage de la maladie rénale chez le patient diabétique et/ou hypertendu
- Utiliser les agents bloquant le système rénine angiotensine chez le patient diabétique avec maladie rénale chronique
- Contrôle optimal des autres facteurs de risque cardiovasculaire notamment le taux plasmatique de LDL-Cholestérol.

12. Evolution de la ND

Malgré un traitement optimal, la ND progresse rapidement. La vitesse moyenne de déclin du DFG est d'environ 5 ml/min/an et est très variable d'un individu à l'autre [96, 100].

Dans le DT2, la vitesse de déclin du DFG dépend principalement de l'âge, du débit de la protéinurie, de la PAS, de la fonction rénale au moment du diagnostic, de la qualité de l'équilibre glycémique et de l'existence ou non d'un tabagisme actif. Tous ces paramètres sont des facteurs pronostiques indépendants.

Dans le diabète type 1, la vitesse de déclin du DFG dépend principalement de la présence d'albuminurie, du sexe masculin, de l'augmentation de la PA et du déséquilibre diabétique.

Le temps moyen entre l'apparition de la protéinurie et l'IRCT est de 15 ans.

C. La maladie cardiovasculaire (MCV)

1. Epidémiologie :

L'association entre maladie cardiovasculaire et diabète a été bien établie depuis l'étude historique « Framingham Heart Study » [101]. Celle-ci avait montré que la présence d'un diabète multipliait par deux le risque cardiovasculaire ajusté pour l'âge chez l'homme et par trois chez la femme.

La MCV constitue la première cause de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques et plus de 50% de la mortalité cardiovasculaire est lié à la maladie cardiaque [25]. La coronaropathie, la cardiomyopathie et l'insuffisance cardiaque demeurent les principales pathologies cardiaques observées chez le patient diabétique.

Les caractéristiques cliniques de la MCV ne diffèrent généralement pas de ceux observées chez les patients non diabétiques. Mais la MCV se manifeste chez le patient diabétique à un âge plus jeune, est plus agressive et est associée à un taux de mortalité deux à quatre fois plus élevé. Ceci est vrai pour le DT2 et le DT1 avec une MCV étroitement liée à la survenue de la maladie rénale dans le DT1. Le diabète est aussi un puissant facteur de risque de la maladie vasculaire périphérique et des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Aux Etats unis, le taux de mortalité cardiovasculaire est 1.7 fois plus élevé chez les patients adultes diabétiques que les patients adultes non diabétiques [102]. Cette mortalité reste en grande partie liée aux AVC et à l'infarctus du myocarde. Ce risque de mortalité cardiovasculaire (CV) reste élevé chez l'homme et la femme. Il est 1 à 3 fois plus élevé chez l'homme et 2 à 5 fois plus élevé chez la femme par rapport aux patients non diabétiques [103].

2. Physiopathologie

La pathogénie de la MCV athérosclérotique est multifactorielle et plusieurs facteurs jouent un rôle central dans l'initiation et l'accélération des lésions. On distingue

- La dysfonction endothéliale : Est une phase précoce de l'athérosclérose qui reste largement associée à de nombreux éléments du syndrome métabolique tels que : l'hyperglycémie chronique, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'insulino-résistance

- L'inflammation systémique : Elle est élevée chez les patients diabétiques et obèses comme conséquence de l'augmentation de la production des cytokines par le tissu adipeux. Elle contribue à l'accélération de la formation des plaques.
- Les facteurs métaboliques : L'hyperglycémie chronique, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'augmentation des acides gras libres contribuent à la formation des plaques. L'oxydation des lipoprotéines augmente leur potentiel athérogène.
- Etat pro-thrombotique : Caractérisé par une augmentation de la réactivité plaquettaire et altération des facteurs de coagulation incluant une augmentation du taux circulant de fibrinogène et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène.

L'hyperglycémie joue probablement un rôle central dans la pathogénie de la maladie vasculaire athérosclérotique, un tel rôle est mis en évidence par l'augmentation de la prévalence de l'athérosclérose chez les patients DT1 sans dyslipidémie et sans HTA. Par ailleurs, l'HTA, la dyslipidémie et l'insulino-résistance contribuent aussi et de façon importante à augmenter le risque cardiovasculaire chez le patient diabétique.

A noter que les anomalies biologiques classiques associées à la protéinurie néphrotique contribuent également à augmenter le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques.

3. Facteurs de risque cardiovasculaire dans le diabète :

La réduction du risque de mortalité cardiovasculaire impose un contrôle optimal de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires. Ces facteurs de risque cardiovasculaire sont complexes et nombreux dont les plus important sont l'hyperglycémie chronique, l'HTA, la dyslipidémie, l'obésité et le tabagisme.

3.1 - L'hyperglycémie :

L'hyperglycémie demeure le principal facteur de risque CV. Chez les patients diabétiques, l'augmentation de 1% de l'HbA1C augmentait de 30% la mortalité globale et de 40% la mortalité cardiovasculaire [104]. Le contrôle glycémique optimal réduisait les événements CV de 58% dans une cohorte de patients DT1. Le rôle du contrôle glycémique dans la réduction de la MCV est bien établi dans le DT1 mais il l'est moins dans le DT2 en raison de la forte prévalence des autres facteurs de risque CV et le rôle du contrôle glycémique dans la réduction de la MCV indépendamment des autres facteurs de RCV demeure non clair.

Les deux études Diabete Control and Complications Trial (DCCT) dans le DT1 et la The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dans le DT2 révèlent que l'intensification des traitements et l'amélioration de l'équilibre glycémique étaient accompagnés d'une diminution de l'incidence des complications micro vasculaires dans l'étude DCCT et de toutes les complications en relation avec le diabète dans l'étude UKPDS [105, 106]. Dans cette dernière, la baisse de 1% de l'HbA1C s'est traduite respectivement par une réduction de 14% et 37% du risque d'infarctus de myocarde et des complications micro-vasculaires.

Le lien entre contrôle glycémique et MCV selon les grandes études est rapporté dans le tableau 5

Tableau 5: Les effets du contrôle glycémique sur les résultats cardiovasculaires

Etudes	Objectifs	Résultats	Points
ACCORD [107]	Baïsser HbA1C <6% dans GTI vs TRT standard dans Gr à haut RCV	Mortalité augmentée dans GIT	Etude arrêtée précocement Mortalité non liée à l'hypoglycémie
ADVANCE [108]	Baïsser HbA1C <6.5% dans GTI vs TRT standard dans Gr à haut RCV	Pas de baisse de mortalité et d'évènements CV	
DCCT [109]	TRT intensive vs standard (7.4 vs 9.1%) in précoce DT1	Pas de différence des évènements CV au cours des sept ans de suivi	Incidence basse des ECV dans les deux Gr (patients jeunes, âge moyen 27 ans)
DCCT-EDIC [110]	Cohorte DCCT avec 17 ans de suivi	Taux bas d'ECV incluant le décès dans le GTI	HbA1C moyenne dans les deux groupes : 7.8-7.9%
LOOK AHEAD [111]	Interventions intensifiées sur le mode de vie (perte de poids)	Pas de différence d'ECV à 10 ans	Etude arrêtée précocement en raison de résultats peu intéressants (6% vs 3.5% de perte de poids)
UKPDS [112] [113]	Diététique vs médicaments pour contrôler un diabète récent	Pas de différence pendant la 1 ^{ère} décennie Taux bas d'IDM et de décès dans le bras TRT pendant la 2 ^{ème} décennie	Taux bas d'ECV dans les deux Gr pendant la 1 ^{ère} décennie
VADT [114]	Baïsser HbA1C de 1.5% par rapport au standard chez les hommes âgés à haut RCV	Pas de différence d'ECV	

GTI : Groupe avec Traitement intensif, RCV : Risque Cardiovasculaire, ECV : Evènements Cardiovasculaires, Gr : Groupe, TRT: Traitement

3.2 - L'hypertension artérielle :

L'HTA est fortement présente chez le patient DT1 et le patient DT2 et sa prévalence varie de 50 à 85% des cas [115].

L'HTA augmente le risque rénal, cardiovasculaire et la mortalité chez le patient diabétique par rapport aux patients non diabétiques. L'étude ADVANCE avait démontré qu'une baisse de la PAS de 06 mmHg était associée à une réduction de 18% du risque de mortalité cardiovasculaire et d'événements cardiovasculaires [116]. Dans une récente méta-analyse, les auteurs ont démontré que la baisse de la PAS de 05 mmHg était associée à une réduction de la mortalité cardiovasculaire de 10% à 17%. En revanche, dans cette méta-analyse, la baisse de la PAS n'était associée ni à une réduction des événements cardiovasculaires ni à une réduction des complications micro vasculaires [117].

Il s'agit certes d'un facteur de RCV puissant mais modifiable et dont le contrôle optimal permet de réduire le risque cardiovasculaire.

Dans le DT1, l'HTA est concomitante à l'atteinte rénale et contribue avec cette dernière à augmenter le RCV.

3.3 - L'obésité :

Plus d'un tiers des patients DT2 sont obèses. Plusieurs mécanismes physiopathologiques expliquent la MCV chez le patient diabétique obèse. Dans ce contexte, la résistance à l'insuline joue un rôle majeur et est associée à :

- Une activation des différents médiateurs d'inflammation (tumor necrosis factor, interleukine 1 et 6, Leptine, Fibrinogène...). Cette activation contribue à augmenter l'inflammation et l'accumulation des lipides, ce qui est à l'origine d'effets délétères sur les vaisseaux et conduisent au développement de dysfonction endothéliale, de coronaropathie et de cardiomyopathie.
- Une augmentation de la C-Réactive protéine qui contribue à la dysfonction endothéliale par altération de la production endothéliale de l'oxyde nitrique et des prostaglandines.
- Une diminution de la production de l'adiponectine par altération endothéliale.

L'adiponectine augmente la production de l'oxyde nitrique (NO) et réduit l'expression des molécules d'adhésion. Elle possède également un effet protecteur de l'athérosclérose par

inhibition de l'oxydation des LDL cholestérol. Dans ces conditions, l'augmentation des plaques d'athérosclérose place les patients diabétiques à haut risque d'infarctus de myocarde.

L'insulino-résistance est également associée à une augmentation du taux plasmatique des acides gras libres conduisant à l'augmentation de la production hépatique du glucose et à la production d'insuline amplifiant ainsi l'effet de la résistance à l'insuline. L'insulino-résistance est également liée à la cardiomyopathie par son effet sur l'hypertrophie des cardiomyocytes et sur la dysfonction de la contractilité [118].

3.4- La dyslipidémie :

Les patients diabétiques sont à haut risque de développer une dyslipidémie. L'un des mécanismes physiopathologiques expliquant cette dyslipidémie est la libération par la cellule adipeuse résistante à l'insuline des acides gras libres (AGL). L'augmentation plasmatique des AGL favorise la production des triglycérides qui stimulent la sécrétion de l'Apo lipoprotéine B et les very LDL cholestérol. Ces deux derniers facteurs augmentent le risque CV. Par ailleurs, l'augmentation de l'Apolipoprotéine B, de VLDL et de l'hyper-insulinémie est associée à une baisse de production de HDL cholestérol. L'hyperglycémie peut aussi favoriser la production des LDL et VLDL cholestérol par augmentation de la glycosylation et du stress oxydatif, la diminution de la compliance vasculaire et le développement agressif de l'athérosclérose.

ADA recommande chez le patient diabétique un taux de LDL cholestérol sanguin cible $< 1\text{g/l}$ et un taux de LDL cholestérol sanguin cible $< 0.7\text{ g/l}$ si diabète associé à une MCV avérée et/ou l'existence de plusieurs facteurs de risque CV.

L'ACC (American College of cardiology) et AHA (American Heart Association) recommandent de stratifier le risque CV pour déterminer le besoin et l'intensité du traitement à base de statines. Avec cette approche, tous les patients diabétiques âgés de 40 à 75 ans devraient recevoir un traitement par statines quel que soit le taux de LDL cholestérol alors que chez les patients avec MCV athérosclérotique établie de fortes doses de statines sont recommandées.

3.5- La maladie rénale

La protéinurie et l'insuffisance rénale sont devenues des marqueurs de risque cardiovasculaire au même titre et indépendamment des facteurs conventionnels comme l'HTA, l'hypercholestérolémie et le tabagisme.

La maladie rénale est donc en soi un facteur de risque cardiovasculaire et ce risque est d'autant plus important que le DFG_e est réduit.

Il est bien établi que l'association de l'atteinte rénale et du diabète augmente significativement le risque de la MCV [119]. La mortalité cardiovasculaire est la principale cause de mortalité chez les insuffisants rénaux diabétiques. Dans la population des patients dialysés, les accidents cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité [120]. Les principales causes de ces accidents sont la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux. Athéromatose et athérosclérose évoluent de façon plus précoce et plus rapide chez les patients insuffisants rénaux que dans la population générale.

D. Le diabète du sujet âgé

1. Epidémiologie :

La majoration de la prévalence du diabète chez les sujets âgés est liée au vieillissement de la population, à l'amélioration de la prise en charge des maladies cardiovasculaires et à l'augmentation générale de la fréquence du diabète à travers le monde

La définition du sujet âgé n'est pas unanimement reconnue. Pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un sujet est considéré comme âgé après 65 ans. En fait, l'important réside plus dans l'âge physiologique que dans le simple état civil et les gériatres définissent désormais, comme âgés, les sujets de plus de 75 ans, ainsi que ceux de plus de 65 ans qui présentent une poly pathologie. Et on considère aujourd'hui le sujet de 80 ans comme l'on envisageait le malade de 60 ans dans les années 1970. Selon les dernières estimations en France, la prévalence du diabète peut être évaluée à 10,3 % chez les sujets de plus de 65 ans [121].

La majoration de l'espérance de vie explique en grande partie ce phénomène puisque, pour les femmes, la durée de l'existence est passée de 70 ans en 1950 à près de 84 ans en 2004. La majoration de la prévalence globale du diabète, en France comme dans le monde, constitue la seconde composante de l'explosion épidémique du diabète des sujets âgés. Ainsi, à l'échelle du globe, le nombre des diabétiques âgés de plus de 65 ans devrait passer de 50 millions en 1995 à 110 millions en 2025.

Aujourd'hui, 125 millions de personnes sont âgées de 80 ans et plus. D'ici 2050, la prévalence de cette tranche d'Age s'élèvera à 434 millions dont 80% vivront dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Les conséquences humaines, sociales et économiques de cette explosion épidémique du diabète du sujet âgé sont particulièrement lourdes en raison des complications multiples de la maladie. Tous les pays doivent ainsi relever des défis majeurs pour préparer leurs systèmes sociaux et de santé à tirer le meilleur parti de cette mutation démographique.

2. Particularité de l'atteinte rénale :

Les atteintes de la fonction rénale ne se limitent pas à la ND.

En effet, les rôles joués par l'hypertension artérielle (HTA), les sténoses des artères rénales et les causes iatrogènes sont également déterminants. La surveillance de la fonction rénale par le dosage annuel de la créatinine et de la micro-albuminurie est donc indispensable. Toutefois, l'estimation du DFG par la formule MDRD est aussi fortement recommandée. Comme chez les sujets DT2 plus jeunes, le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle et l'albuminurie en particulier par les médicaments bloquant le système rénine-angiotensine doivent être mis en oeuvre dès le diagnostic de néphropathie incipiens.

Le dépistage de la ND chez le sujet âgé répond aux memes règles que chez le sujet non âgé

3. Particularité de l'atteinte cardiaque :

3.1 – La coronaropathie

Le diabète et l'âge se conjuguent pour majorer la fréquence et la gravité de la maladie coronaire, notamment chez les femmes. Souvent cliniquement peu bruyante, l'insuffisance coronariennediabétique se révèle volontiers au stade des complications (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ou mort subite). L'ischémie myocardique silencieuse, particulièrement fréquente et de mauvais pronostic chez le diabétique âgé, pose le problème de son dépistage. Sa recherche est nécessaire chez un malade à risque lorsque l'état clinique le permet dans la mesure où la mise en évidence d'une coronaropathie conduirait à une modification de la prise en charge. Chez les diabétiques âgés en bonne santé apparente, la prise en charge d'un angor invalidant ou d'un syndrome coronarien aigu doit être la même que celle recommandée pour les sujets plus jeunes. En revanche, chez les patients fragiles ou de plus de 80 ans, une approche purement médicale est privilégiée en raison du risque iatrogène élevé des procédures de cardiologie interventionnelle [122].

3.2 – L'insuffisance cardiaque

Très souvent d'origine multifactorielle, l'insuffisance cardiaque constitue une cause majeure de mortalité et d'hospitalisation chez les sujets âgés. Hypertension, maladie coronaire et valvulopathies se conjuguent pour conférer une gravité particulière à l'insuffisance cardiaque des diabétiques âgés.

4. Facteurs de risque rénal et cardiovasculaire :

Les principaux facteurs de risque de progression rénale et de maladie cardiovasculaire sont :

4.1 – L’hyperglycémie

Aucune étude à ce jour ne permet de définir les objectifs glycémiques des diabétiques âgés.

Quoi qu’il en soit, les objectifs glycémiques doivent être adaptés à l’état clinique et à l’autonomie fonctionnelle du diabétique âgé. Chez les malades qui ont réussi leur vieillissement, un consensus se dégage pour rapprocher les objectifs glycémiques de ceux de la population plus jeune. La fourchette d’HbA1c souhaitable qui est habituellement retenue est de 6,5 % à 7,5 %. Toutefois, les contraintes générées par un traitement agressif nécessitant un autocontrôle rapproché et exposant à des hypoglycémies doivent être prises en compte. Chez les sujets fragiles ou présentant un vieillissement pathologique, ces objectifs sont naturellement moins ambitieux et se situent entre 7,5 % et 8,5 %

4.2 – Le Tabac

Cette pratique est souvent difficile à arrêter car les habitudes sont fortement ancrées. Cependant, les bénéfices que l’on peut en attendre sont importants et concernent en particulier le système cardiovasculaire et la fonction respiratoire.

4.3 – L’Hypertension artérielle

L’HTA qui ne se manifeste souvent que sous la forme d’une élévation isolée de la pression systolique est très fréquemment associée au diabète des sujets âgés [123].

Le contrôle de la pression artérielle constitue un objectif majeur de la prise en charge de ces malades, permettant de diminuer l’incidence des accidents cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux et des démences. Les objectifs de pression artérielle sont habituellement moins ambitieux que chez les jeunes diabétiques et sont fixés à 140/80 mmHg jusqu’à 80 ans. Au-delà de 80 ans ou chez les sujets fragiles, le but du traitement est d’obtenir une pression systolique inférieure à 150 mmHg. Depuis 2013, les cibles de la PA recommandée sont au-dessous de 150/80 mmHg chez le sujet âgé dont l’âge est supérieur à 60 ans ou supérieur à 80 ans selon les sociétés.

Les mesures non médicamenteuses sont efficaces et le traitement pharmacologique doit permettre une baisse progressive de la pression artérielle. La surveillance clinique à la recherche d'une hypotension orthostatique et le contrôle biologique portant sur la créatinine, la natrémie et la kaliémie sont indispensables. Les IEC, les ARAII et les bloqueurs calciques, associés si besoin aux diurétiques constituent les médicaments les plus souvent utilisés [123].

4.4 – La Dyslipidémie

La dyslipidémie est particulièrement fréquente chez les sujets âgés. Le problème posé est celui de l'opportunité et de la légitimité d'un traitement hypolipémiant. Les bénéfices attendus d'un traitement par statine sont importants pour les sujets âgés dont l'âge est compris entre 70 et 80. Au-delà de cette limite, le traitement doit être discuté au cas par cas en fonction du terrain et du niveau de risque. Les risques de rhabdomyolyse sous statine sont plus élevés chez les sujets âgés, notamment en cas d'hypothyroïdie ou d'insuffisance rénale, ce qui justifie une surveillance clinique attentive. En prévention primaire, il n'est pas recommandé de débiter un traitement par statine après 80 ans [124].

IV. Matériel et méthodes

1. Type et lieu de l'étude :

Etude prospective, débutée en Septembre 2007

Etude réalisée au niveau du centre de référence des maladies chroniques de la ville d'Oujda au Maroc. Les consultations néphrologiques spécialisées en néphropathie diabétique sont organisées chaque semaine. Ces consultations sont assurées par un médecin néphrologue et/ou un médecin en cours de formation de spécialité en néphrologie.

2. Population cible :

Les patients référés des centres de santé ou d'une autre structure de santé (secteur libéral, services hospitaliers des hôpitaux régionaux et provinciaux...) de la région de l'Oriental pour prise en charge néphrologique d'un patient présentant un diabète de type 1 ou de type 2 à haut risque rénal et associé ou non à des complications micro-vasculaires et/ou macro-vasculaires.

3. Critères d'inclusion :

Ont été inclus:

- Les patients avec un diabète confirmé de type 1 ou de type 2
- Les patients avec un suivi régulier en consultation de néphrologie. Le rythme de consultations en néphrologie était conditionné par le stade de la maladie rénale et la présence ou non des autres complications.
- Les patients avec un suivi néphrologique minimal de 24 mois
- Un traitement à base d'inhibiteurs du système rénine angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes de l'angiotensine II) a été démarré chez tous les patients DT2 ou DT1 ayant une néphropathie diabétique et/ou une hypertension artérielle et après avoir éliminé les contres indications de ce traitement.
- Tous les patients ont bénéficié d'autres consultations parallèles aux consultations de néphrologie:
 - Consultations régulières de diabétologie (assurée par un médecin endocrinologue et/ou un médecin généraliste ayant eu une formation approfondie en diabétologie)
 - Consultation d'ophtalmologie avec réalisation systématique d'un fond d'œil
 - Consultation de cardiologie en fonction de la présence ou non de symptomatologie cardiaque
- Séances d'éducation thérapeutique et diététique assurées par des diététiciens attachés au dit centre

4. Critères d'exclusion :

▪ **Les patients avec DT2 ou DT1:**

Ont été exclus les patients DT2 ou DT1

- Présentant une autre pathologie hors diabète et hypertension artérielle récente (HTA apparue moins de cinq ans avant le diagnostic du diabète) pouvant expliquer la présence de la maladie rénale telles que : une maladie kystique des reins, une néphropathie héréditaire, un rein unique anatomique et/ou fonctionnel, des malformations rénales et/ou des voies excrétrices, des infections urinaires à répétition (> 3 épisodes par an), une hématurie, une prise au long cours de médicaments et/ou plantes néphrotoxiques, une prise au long cours d'anti-inflammatoire non stéroïdiens, une hyper uricémie chronique, des lithiases urinaires, une vessie neurogène, une maladie de système, une maladie psychiatrique nécessitant la prise de neuroleptiques au long cours, une néoplasie de l'arbre urinaire ou autres néoplasies.
- Les patients présentant un syndrome obstructif avec dilatation des voies excrétrices urinaires à l'imagerie rénale quel que soit l'étiologie de l'obstruction
- Les patients ayant présenté une aggravation de la fonction rénale sous IEC ou ARAII
- Les patients ayant présenté des épisodes d'insuffisance rénale aigüe quel que soit l'étiologie
- Les patients présentant un autre type de diabète autre que le type 1 ou le type 2 tel qu'un diabète gestationnel, un diabète induit par certains médicaments (corticoïdes...) ou un diabète dans un contexte d'endocrinopathie
- Les patientes diabétiques ayant présenté une grossesse au cours du suivi
- Les patients n'ayant pas une exploration biologique régulière (au moins deux bilans biologiques complets par an)
- Les patients perdus de vue pendant plus de 12 mois
- Les patients ayant fait apparaître une atteinte rénale non liée au diabète et apparue au cours du suivi
- Les patients de race noire

▪ **Les patients avec DT2**

Ont été exclus les patients DT2 présentant une insuffisance rénale chronique terminale lors de la première consultation de néphrologie

5. Méthodologie :

Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été collectées pour chaque patient lors de la première consultation en néphrologie et à chaque consultation de néphrologie avec un minimum de deux consultations néphrologiques annuelles.

5.1 Les données démographiques

Les données démographiques collectées étaient les suivantes :

L'âge, le sexe, la couverture médicale, le niveau socioéconomique

5.2 Les données cliniques :

- L'âge du début du diabète
- L'ancienneté du diabète
- Le poids et la taille
- Les antécédents personnels du patient:
- Comorbidités cardiovasculaires :
Cardiaques : syndrome coronarien aigue et/ou insuffisance cardiaque ayant nécessité une hospitalisation dans un service de cardiologie
Artériopathies des membres inférieurs : gangrène et/ou amputation
Cérébrales : accident vasculaire cérébrale constitué ischémique et/ou hémorragique
- Rétinopathie diabétique
- Neuropathie diabétique
- Habitudes alcoolo-tabagiques
- Hypertension artérielle
 - Les antécédents familiaux du diabète
 - La pression artérielle systolique et diastolique
 - La prise de médicaments :
- Antidiabétiques oraux et/ou insuline
- Bloqueurs du système rénine angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes de l'angiotensine II)
- Traitement antihypertenseur : IEC, ARAII et autres agents antihypertenseurs
- Statines et autres agents hypolipémiants
 - La survenue de complications micro vasculaires :

Néphropathie diabétique, rétinopathie diabétique, neuropathie diabétique

- La survenue de complications macro-vasculaires :

Maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral constitué, maladie vasculaire périphérique des membres inférieurs

5.3 Les données biologiques :

- **Dans le sang :**

Créatinine plasmatique

Numération de la formule sanguine

Hémoglobine glyquée A1c

Cholestérol total, HDL- cholestérol, LDL- cholestérol, Triglycérides

- **Dans les urines :**

Micro albuminurie de 24 heures

Protéinurie de 24 heures

Examen cytobactériologique des urines

5.4 Le Report des données :

Les données démographiques, cliniques et biologiques recueillies à chaque consultation ont été rapportées sur un dossier papier du suivi du patient diabétique et propre à chaque patient.

6. Comité d'éthique :

Le protocole de l'étude a été soumis et approuvé par le comité d'éthique de l'université Mohammed V de Rabat.

Un consentement verbal est obtenu pour chaque patient au début de l'étude soit lors de la première consultation en néphrologie.

7. Définitions :

- **Diabète type 1 :**

Le DT1 était défini par une hyperglycémie chronique survenant chez un sujet jeune (moins de 30 ans) nécessitant le recours immédiat à l'insuline dès le diagnostic du diabète avec la présence dans le sang d'auto-anticorps (anti-insuline, anti tyrosine phosphatase IA-2, IA2 β ...) associée ou non à d'autres maladies auto-immunes (thyroïdite, vitiligo...)

▪ **Diabète type 2 :**

Le DT2 était défini par une hyperglycémie chronique survenant chez un adulte souvent en surpoids ou obèse et sans recours, au moins au cours de la première année à l'insuline.

▪ **Hyperglycémie :**

L'hyperglycémie au cours du diabète était définie selon l'ADA par [42].

Hémoglobine glyquée $A_{1C} \geq 6.5\%$

Ou Glycémie à jeun (après 8 heures de jeun) ≥ 1.26 g/l

Ou Glycémie ≥ 2 g/l au cours d'une épreuve d'hyperglycémie orale provoquée (2 heures après ingestion de 75 g de glucose dilué dans un verre d'eau)

▪ **Sujet âgé :**

Défini selon l'OMS par les personnes dont l'âge civil est > 65 ans

▪ **Hypertension artérielle :**

Définie selon l'OMS par une pression artérielle systolique > 140 mmHg et une pression artérielle diastolique > 90 mmHg.

▪ **Indice de masse corporelle (IMC):**

A été calculée en divisant le poids du patient par la taille du patient au carrée. L'IMC est exprimé en Kg/m^2 . Trois stades ont été identifiés selon l'OMS

- Poids normal : défini par un IMC compris entre 18.5 et 24.99 Kg/m^2
- Surpoids : défini par un IMC compris entre 25 et 29.99 Kg/m^2
- Obésité : défini par un IMC ≥ 30 Kg/m^2

L'obésité morbide était définie par un taux d'IMC ≥ 40 kg/m^2 ou un taux d'IMC ≥ 35 Kg/m^2 associé à au moins deux complications liées à l'obésité

▪ **Les évènements de comorbidités cardio-vasculaires :**

Etaient définis par la survenue de trois types d'événements cliniques:

- cardiaques (syndrome coronarien aigu, réalisation de coronarographie, dilatation et/ou pose de stent coronarien, insuffisance cardiaque) ayant nécessité une hospitalisation au service de cardiologie. L'hypertrophie ventriculaire gauche n'a pas été incluse car l'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque n'ont pas été réalisés chez tous les patients.
- et/ou vasculaires périphériques (ulcérations, gangrène, amputation d'orteil et/ou d'une partie des membres inférieurs)

- et/ ou cérébraux constitués (accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques).

▪ **Rétinopathie diabétique :**

Était définie par la présence de signes de rétinopathie diabétique au fond d'œil et/ou à l'angiographie rétinienne

▪ **Neuropathie diabétique clinique :**

Était retenue sur la présence de signes fonctionnels type paresthésies, fourmillements, sensation de pied chaud ou froid, douleurs d'intensité variable, brûlure et/ou sensations de décharges électriques prédominant au niveau des membres inférieurs.

▪ **Le tabagisme :**

Était défini par un tabagisme actif actuel ou sevré depuis moins de 3 ans quel que soit le nombre de cigarettes fumées par jour et quel que soit la durée du tabagisme. Ont été exclus les patients ayant d'autres habitudes tabagiques autres que tabac tel que le cannabis

▪ **Recommandations des cibles thérapeutiques chez le patient diabétique avec MRD**

Basées sur les recommandations Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)[43].

- **Objectif tensionnel :** La cible de la pression artérielle était une PAS < 130 mmHg et une PAD < 80 mmHg si albuminurie positive et une PAS < 140 mmHg et une PAD < 90 mmHg si albuminurie négative
- **Objectif lipidique :** La cible du LDL- Cholestérol était < 1g/l
- **Objectif glycémique :** La cible d'HbA_{1c} était de 7% pour prévenir et retarder la progression de la MRD
- **Objectif Albuminurie :** La cible d'albuminurie était une albuminurie < 500 mg/jour

▪ **Stade de l'albuminurie :**

Trois stades ont été définis :

- **Normo albuminurie :** taux d'excrétion urinaire d'albumine (EUA) était < 30 mg/jour sur un recueil d'urines de 24 heures.
- **Micro albuminurie :** taux d'excrétion urinaire d'albumine (EUA) était compris entre 30 et 300 mg/jour sur un recueil d'urines de 24 heures.
- **Macro albuminurie :** taux d'excrétion urinaire d'albumine (EUA) était > 300 mg/jour sur un recueil d'urines de 24 heures.

Le stade d'albuminurie a été retenu sur les valeurs d'albuminurie obtenues sur le recueil d'urines de 24 heures. Au moins deux prélèvements ont été effectués à trois mois d'intervalle pour

chaque patient et en dehors de toute situation pouvant influencer le taux d'EUA telle qu'une infection urinaire concomitante, une grossesse, des lithiases urinaires...

▪ **Evolution du stade de l'albuminurie:**

Quatre stades d'évolution de l'albuminurie ont été identifiés:

- **Rémission** de l'albuminurie était définie par une négativation de l'albuminurie soit un retour vers le stade normo - albuminurie durant la période du suivi
- **Régression** de l'albuminurie était définie par une baisse du taux d'EUA de 50% ou plus par rapport à la valeur de base durant la période du suivi
- **Persistance** de l'albuminurie était définie par une baisse du taux d'EUA inférieur à 50% par rapport à la valeur de base ou absence de changement du taux d'EUA durant la période du suivi
- **Progression** de l'albuminurie était définie par une augmentation du taux d'EUA de plus de 50% par rapport à la valeur de base durant la période du suivi.

▪ **Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe):**

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé était défini par un DFG estimé par la formule abrégée MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

▪ **Déclin du DFG :**

Etait définie par la formule suivante:

Dernier DFGe – DFGe d'admission (en ml/min/1.73m²) / nombre de suivi (années). Le déclin du DFGe était exprimé en ml/min/1.73m²/ année

▪ **Progression rénale rapide :**

Etait définie par déclin du DFG estimé > 5ml/min/1.73m²/an.

Le calcul de la progression rapide s'est fait selon la formule suivante :

DFGe fin de suivi – DFGe de base / nombre d'années de suivi

▪ **Maladie rénale chronique :**

Etait définie par la présence d'anomalies histologiques, fonctionnelles et/ou biologiques évoluant depuis plus de 3 mois.

▪ **Insuffisance rénale chronique:**

Etait définie par un DFG estimé par la formule de MDRD < 60 ml/min/1.73m²

▪ **Insuffisance rénale chronique terminale :**

Etait définie par un DFG estimé par la formule de MDRD $< 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$

▪ **Maladie rénale diabétique :**

Ou néphropathie diabétique. Etait définie par la présence d'un taux d'EUA $> 30 \text{ mg/24 heures}$ avec ou sans altération du DFG et en dehors de toute autres pathologies rénales et/ou générale pouvant expliquer l'atteinte rénale.

▪ **Moyenne annuelle d'un paramètre clinique et biologique**

Etait calculée à partir de la somme des valeurs réalisées au cours de l'année et divisée par le nombre de réalisation avec un minimum de trois fois par an.

8. Analyse statistiques :

Les données de la cohorte ont été saisies et analysées par le logiciel statistique SPSS (version 13.0, SPSS, Inc., Chicago, IL). Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence et pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne $\pm$ écart type si la variable était à distribution normale et en médiane, interquartile si la variable était à distribution anormale.

Le test de Chi2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives entre deux groupes indépendants de patients ou plus.

Le test de t-student pour groupes indépendants a été utilisé pour comparer les variables quantitatives à distribution normale entre deux groupes indépendants de patients et le test de Man Whitney pour comparer les variables quantitatives à distribution anormale entre deux groupes indépendants de patients. Le test de t-student pour groupes appariés a été utilisé pour comparer les variables quantitatives à distribution normale au sein du même groupe de patients et le test de Wilcoxon pour comparer les variables quantitatives à distribution anormale au sein du même groupe de patients.

Le test Anova a été utilisé pour comparer les variables quantitatives à distribution normale entre trois groupes de patients et plus et le test de Kruskal wallis pour comparer les variables quantitatives à distribution anormale entre trois groupes de patients et plus.

L'analyse univariée a été utilisée pour identifier les facteurs de risque en étudiant la relation entre variables dépendantes et variables indépendantes. Les variables avec des valeurs de $p \leq 0,20$ dans l'analyse univariée ont été testées en analyse multivariée.

Les relations entre progression du DFGe dans le temps et variables indépendantes ont été étudiées en utilisant des équations d'estimation généralisées en analyse univariée et multivariée. Les variables avec des valeurs de $p \leq 0,20$ en analyse univariée ont été testées dans l'analyse multivariée.

Pour explorer la forme de la fonction de risque, nous avons examiné la relation entre l'indice de masse corporelle et la progression rénale avec splines cubiques restreintes [125]. Nous avons ajusté un modèle de régression logistique avec splines cubiques restreintes pour l'indice de masse corporelle comme des variables continues [126]. Nous avons précisé trois positions de points aux 10e, 50e et 90e centiles de l'indice de masse corporelle, qui correspondent à des valeurs de l'IMC de 22,5, 27,8 et 34,2 kg/m², respectivement. La référence IMC est de 22,5 kg/m². Nous avons contrôlé pour l'âge, le sexe, l'hypertension, le DFGe et l'albuminurie.

VI. Résultats

743 patients diabétiques ont été inclus dans l'étude dont 671 patients DT2 et 72 patients DT1.

Les résultats sont présentés en trois parties:

Partie 1 :

Facteurs de progression de la maladie rénale diabétique et risque cardiovasculaire dans une cohorte de patients DT2

Partie 2 :

Progression de la maladie rénale diabétique et risque cardiovasculaire dans une cohorte de patients âgé DT2

Partie 3:

Progression de la maladie rénale diabétique, risque cardiovasculaire et mortalité dans une cohorte de patients DT1

Partie 1 :

Facteurs de progression de la maladie rénale diabétique et risque cardiovasculaire dans une cohorte de patients DT2

A. Profil à l'admission et progression de la maladie rénale diabétique et de la maladie cardiovasculaire dans une cohorte de 637 patients DT2

1. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission:

Parmi 2156 patients DT2 adressés en consultation de néphrologie, 637 patients répondaient aux critères d'inclusion. Les principaux motifs d'exclusion des autres patients adressés étaient la présence d'une autre pathologie rénale susceptible d'aggraver la fonction rénale, la durée de suivi inférieure à 24 mois et les perdus de vue.

Le suivi moyen était de 42 ± 11 mois. Tous ces patients avaient un suivi minimal de 24 mois. Lors de la première consultation en néphrologie, l'âge moyen de nos patients était de 58.3 ± 10.8 années (extrêmes 31 et 91 ans), 29.2% des patients avaient un âge supérieur à 65 ans et 8.3% des patients avaient un âge inférieur à 45 ans. L'obésité était notée dans 34.4% des cas. L'obésité morbide était observée dans 5.3% des cas.

51.6% des patients avaient une HTA ancienne traitée. 37.4% des patients avaient une HTA à l'admission dont 15.5% avaient une HTA nouvellement diagnostiquée et 84.5% des cas une HTA ancienne traitée non contrôlée. 12.6% des patients avaient des comorbidités cardiovasculaires documentées. 32.2% des patients avaient une rétinopathie diabétique.

32.2% des patients avaient un diabète équilibré soit un taux d'Hémoglobine A1C $< 7.5\%$.

22.8%; 59.1% et 18.1% des patients avaient respectivement une normo-albuminurie, une micro-albuminurie et une macro-albuminurie. 77.4% des patients avaient un DFGe supérieur à 60 ml/min/1.73m².

Parmi les 637 patients colligés, 1.5% soit 10 patients avaient à l'admission un DFGe < 60 ml/min avec normo-albuminurie. Ces patients n'étaient pas sous agents bloquant le SRA

Les données démographiques ; cliniques et biologiques des patients DT2 recueillies lors de la première consultation de néphrologie sont rapportées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Paramètres cliniques et biologiques des patients DT2 admis lors de la première consultation de néphrologie

Paramètres (n= 637)	N (%)
Sexe féminin, n (%)	397 (62.3)
Age, année *	58.3 ± 10.8
Durée de diabète, année #	6 [2, 10]
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	28.39 ± 4.52
Indice de masse corporelle (IMC), stades n (%)	
Poids normal (IMC= 18.5-24.9 kg/m ²)	160 (25.1)
Surpoids (IMC= 25-29.9 kg/m ²)	260 (40.8)
Obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²)	217 (34.4)
Antécédents familiaux du diabète, n (%)	410 (64.4)
Antécédents de tabagisme actif, n (%)	74 (11.6)
Antécédents d'hypertension artérielle, n (%)	329 (51.6)
Antécédents de comorbidités cardiovasculaires, n (%)	80 (12.6)
Accidents coronariens et ischémie cardiaque	54 (8.5)
Accidents ischémiques périphériques	22 (3.5)
Accidents vasculaires cérébraux	17 (2.7)
Rétinopathie diabétique, n (%)	227 (35.6)
Neuropathie diabétique, n (%)	252 (39.6)
Traitement du diabète :	
Insuline, n (%)	356 (55.9)
Antidiabétiques oraux, n (%)	457 (71.7)
Hypertension artérielle à l'admission, n (%)	238 (37.4)
Pression artérielle systolique, mmHg *	145 ± 39
Pression artérielle diastolique, mmHg *	77 ± 11
Débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par CG, ml/min/1.73m ² #	78 [53,101]
Débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² #	90 [64,106]
Insuffisance rénale chronique (IRC), stades, n (%)	
DFG ≥ 60 ml/min/1.73m ²	493 (77.4)
DFG: 30 – 59 ml/min/1.73m ²	118 (18.5)
DFG: 15 – 29 ml/min/1.73m ²	26 (4.1)
Excrétion urinaire d'albumine, mg/jour #	69 [34, 192]
Taux sanguin de Cholestérol total, g/L *	1.98 ± 0.45
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L *	0.45 ± 0.11
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L *	1.23 ± 0.34
Taux sanguin de Triglycérides, g/L *	1.38 ± 0.62
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl *	13.2 ± 1.4
Taux sanguin d'HbA _{1c} , % *	8.5 ± 1.8

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

2. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission en fonction des trois stades d'albuminurie

329 patients DT2 soit 51.6% avaient des antécédents d'HTA. Parmi ces patients 62.2% et 22.8% avaient respectivement une micro et une macro-albuminurie vs 55.5% et 13% parmi les patients sans antécédents d'HTA ($p<0.001$).

Parmi les patients avec antécédents d'HTA, 28.6% avaient une insuffisance rénale (DFGe >60 ml/min) vs 14.6% parmi les patients sans antécédents d'HTA ($p<0.001$).

Parmi les patients avec antécédents d'HTA, 9.3% étaient tabagiques et 16.7% avaient des antécédents de comorbidités cardio-vasculaires vs 14.4% et 8.1% parmi les patients sans antécédents d'HTA ($p=0.001$).

Trois groupes de patients DT2 ont été identifiés parmi les 637 patients DT2 colligés en fonction du stade d'albuminurie observé lors de la première consultation de néphrologie : normo, micro et macro-albuminurie.

Les antécédents de comorbidités cardio-vasculaires étaient observés dans 6%, 12.6% et 21.1% des cas dans les trois groupes normo, micro et macro-albuminurie respectivement ($p<0.001$).

La rétinopathie diabétique était observée dans 15.4%, 37.2% et 57% des cas dans les trois groupes normo, micro et macro-albuminurie respectivement ($p<0.001$).

L'équilibre glycémique (HbA1C $<7.5\%$) était noté dans 47.5%, 41.4% et 39.1% des cas dans les trois groupes normo, micro et macro-albuminurie respectivement ($p<0.001$).

L'IRC (DFGe <60 ml/min) était observé dans 6.2%, 17.8% et 59.1% des cas dans les trois groupes normo, micro et macro-albuminurie respectivement ($p<0.001$).

La moyenne d'excrétion urinaire d'albumine était de 17 [12, 23], 75 [48, 129] et 717 [427, 1525] dans les trois groupes normo, micro et macro-albuminurie respectivement ($p<0.001$).

La comparaison des données cliniques et biologiques des patients DT2 en fonction du stade d'albuminurie d'admission est rapportée dans le tableau 7.

Tableau 7: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques des patients DT2 à l'admission en fonction des trois stades d'albuminurie

Paramètres (n=637)	Normo-albuminurie (n=145)	Micro-albuminurie (n=377)	Macro-albuminurie (n=115)	P-Value
Sexe féminin, n (%)	98 (65.8)	229 (61.2)	70 (61.4)	<0.001
Age, année *	61 ± 11	60 ± 10	58 ± 9.5	0.26
Durée de diabète, année #	7.5 [2, 12.2]	7.5 [3, 13]	8 [4, 13]	0.76
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	23.06 ± 1.68	27.55 ± 1.38	33.76 ± 3.5	<0.001
Indice de masse corporelle (IMC), n (%)				0.03
Poids normal (IMC= 18.5-24.9 kg/m ²)	43 (28.9)	101 (27)	16 (14)	
Surpoids (IMC= 25-29.9 kg/m ²)	55 (36.9)	148 (39.6)	57 (50)	
Obésité (IMC ≥30 kg/m ²)	51 (34.2)	125 (33.4)	41 (36)	
Antécédents familiaux du diabète, n (%)	102 (68.5)	240 (64.2)	69 (60.5)	0.40
Antécédents de tabagisme actif, n (%)	14 (9.5)	43 (11.7)	17 (15.3)	0.35
Antécédents d'hypertension artérielle, n (%)	50 (33.6)	204 (54.5)	75 (65.8)	<0.001
Antécédents de comorbidités, n (%)	9 (6)	47 (12.6)	24 (21.1)	0.01
Accidents coronariens et ischémie cardiaque	6 (4)	32 (8.6)	16 (14)	0.002
Accidents ischémiques périphériques	1 (0.7)	11 (2.9)	10 (8.5)	0.001
Accidents vasculaires cérébrales	2 (1.3)	11 (2.9)	4 (3.5)	0.44
Rétinopathie diabétique, n (%)	23 (15.4)	139 (37.2)	65 (57)	<0.001
Neuropathie diabétique, n (%)	33 (22.3)	153 (41)	66 (57.9)	<0.001
Traitement du diabète :				
Insuline, n (%)	56 (37.6)	208 (55.6)	92 (80.7)	<0.001
Antidiabétiques oraux, n (%)	118 (79.2)	287 (76.7)	52 (45.6)	<0.001
Hypertension artérielle à l'admission, n (%)	42 (28.2)	142 (38)	54 (47.4)	0.006
Pression artérielle systolique, mmHg *	139 ± 18	146 ± 19	144 ± 20	0.06
Pression artérielle diastolique, mmHg *	76 ± 9	79 ± 10	77 ± 10	0.05
DFG estimé par CG, ml/min/1.73m ² #	88 [69,107]	79 [56,103]	50 [32,75]	<0.001
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² #	96 [85,107]	92 [69,109]	51 [36, 85]	<0.001
Maladie rénale chronique (MRC), stades, n (%)				<0.001
DFG ≥ 60 ml/min/1.73m ²	136 (93.6)	310 (82.2)	47 (40.9)	
DFG: 30 – 59 ml/min/1.73m ²	9 (6.2)	61 (16.2)	48 (41.7)	
DFG: 15 – 29 ml/min/1.73m ²	0	6 (1.6)	20 (17.4)	
Excrétion urinaire d'albumine, mg/jour#	17 [12, 23]	75 [48, 129]	717 [427, 1525]	<0.001
Taux sanguin de Cholestérol total, g/L *	1.94 ± 0.39	1.98 ± 0.45	2.02 ± 0.50	0.33
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L *	0.48 ± 0.15	0.45 ± 0.10	0.43 ± 0.08	0.001
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L *	1.24 ± 0.30	1.23 ± 0.37	1.22 ± 0.33	0.92
Taux sanguin de Triglycérides, g/L *	1.31 ± 0.56	1.38 ± 0.55	1.48 ± 0.73	0.07
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl *	13.8 ± 1.2	13.3 ± 1.1	12.1 ± 1.7	<0.001
Taux sanguin d'HbA _{1C} , % *	8.1 ± 1.8	8.8 ± 1.8	8.3 ± 1.7	<0.001

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane et interquartile range

3. Progression de la MRD et de la MCV en fonction des trois stades d'albuminurie :

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs en fonction des trois groupes de patients est rapportée dans le tableau 8

Tableau 8: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients DT2 à en fonction des trois stades d'albuminurie

Paramètres	Patients (n=637)	Normo- albuminurie (n=145)	Micro- albuminurie (n=377)	Macro- albuminurie (n=115)	P- Value
Antécédents de comorbidités, n (%)					
Accidents cardiaques	73 (11.5)	7 (4.7)	42 (11.2)	24 (21.1)	<0.001
Accidents ischémiques périphériques	42 (6.6)	3 (2)	26 (7)	13 (11.4)	
Accidents vasculaires cérébrales	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	0	
Progression rénale rapide, n (%)	153 (24.1)	9 (6.2)	73 (19.4)	71 (62.3)	<0.001
DFGe stades, n(%)					
DFGe $\geq$ 60 ml/min/1.73m ²	497 (78)	137 (94.5)	313 (83)	47 (40.9)	<0.001
DFGe: 30 – 59 ml/min/1.73m ²	103 (16.2)	8 (5.4)	53 (14.1)	43 (36.5)	
DFGe: 15 – 29 ml/min/1.73m ²	17 (2.7)	0	7 (1.9)	10 (8.7)	
DFGe<15 ml/min/1.73m ²	20 (3.1)	0	4 (1.1)	16 (13.9)	
Albuminurie, mg/jour n (%)					
Normo-albuminurie	198 (31.1)	126 (84.6)	70 (18.7)	2 (1.8)	<0.001
Micro-albuminurie	343 (53.8)	23 (15.4)	282 (75.4)	38 (33.3)	
Macro-albuminurie	96 (15.1)	0	22 (5.9)	74 (64.9)	
Utilisation d'IEC, ARAII, n (%)	519 (81.5)	89 (59.7)	323 (86.4)	107 (93.9)	<0.001
Utilisation de statines, n (%)	214 (33.6)	36 (24.2)	127 (34)	51 (44.7)	0.002
Hypertension artérielle, n (%)	214 (33.6)	29 (19.5)	129 (34.5)	56 (49.1)	<0.001
Utilisation de 2 médicaments antihypertenseur ou plus, n (%)	209 (32.8)	31 (20.8)	128 (34.2)	50 (43.9)	<0.001
Equilibre diabétique (HbA _{1c} $\leq$ 7%), n (%)	260 (40.8)	67 (46.2)	147 (39)	46 (40)	0.31

4. Progression de la MRD et de la MCV en fonction de l'antécédant de l'HTA

4.1 Paramètres cliniques et biologiques à l'admission :

Deux groupes de patients ont été identifiés en fonction de la présence ou non d'HTA. La présence d'HTA a été retenue sur la présence d'antécédent d'HTA et/ou d'une HTA diagnostiquée à l'admission.

Parmi les patients avec antécédents d'HTA, 60.8% avaient une HTA à l'admission vs 45.3% à la fin du suivi ($p < 0.001$) dont 52.9% recevaient 2 médicaments antihypertenseurs ou plus. Parmi les patients sans antécédents d'HTA, 12.3% avaient une HTA à l'admission vs. 21.1% à la fin du suivi ($p < 0.001$) dont 11.4% recevaient 2 médicaments antihypertenseurs ou plus.

Nous avons observé une négativation de la micro-albuminurie dans 18.5% des cas et de la macro-albuminurie dans 1.7% des cas. La régression de la macro-albuminurie vers la micro-albuminurie était notée dans 33% des cas. La progression de la normo-albuminurie vers la micro-albuminurie était notée dans 15.8% des cas et de la micro-albuminurie vers la macro-albuminurie était notée dans 5.8% des cas. Aucun cas de passage de la normo-albuminurie vers la macro-albuminurie n'a été noté.

35.6% des patients avec macro-albuminurie avaient un débit d'excrétion urinaire d'albumine compris entre 300 et 500 mg/jours.

A la fin du suivi, 30.1% des patients avec antécédents d'HTA avaient une insuffisance rénale chronique vs 15.2% parmi les patients sans antécédents d'HTA ($p < 0.001$). La moyenne d'âge était de 57 ± 10 années dans le groupe de patients avec $\text{DFGe} > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ vs. 63 ± 9 années dans le groupe de patients avec $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ($p < 0.001$).

La fréquence des événements cardiovasculaire était élevée dans le groupe de patients avec antécédents d'HTA 19.5% vs 8.4% dans le groupe sans antécédents d'HTA ($p < 0.001$).

Parmi les 637 patients récentes, 500 avaient une MRD et/ou une ND et 137 patients n'avaient pas de signes en faveur de maladie rénale chronique soit une albuminurie négative et un DFGe supérieur à $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Parmi les 500 patients présentant une MRD et/ou une ND, deux groupes de patients ont été identifiés, groupe 1 patients DT2 sans HTA et groupe 2 patients DT2 ayant une HTA (antécédent d'HTA ou HTA à l'admission ou HTA apparue au cours du suivi).

Parmi les 500 patients, 70.2% avaient une HTA et 29.8% n'avaient pas d'HTA.

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission des patients DT2 avec atteinte rénale et en fonction de la présence ou non de l'HTA est rapportée dans le tableau 9

Tableau 9 : Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission des patients DT2 avec atteinte rénale en fonction de l'antécédant de l'HTA

Paramètres (n=500)	Groupe 1 MRD sans HTA (N= 149)	Groupe 2 MRD avec HTA (N= 351)	P- Value
Sexe féminin, n (%)	91 (61.1)	217 (61.8)	0.87
Age des patients, années *	56 ± 9	60 ± 10	<0.001
Age au moment du diagnostic du diabète, années *	50 ± 11	51 ± 10.5	0.15
Durée du diabète, années #	4 [1, 9]	8 [3, 13]	<0.001
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	27.3 ± 4.1	28.9 ± 4.5	<0.001
Obésité, n (%)	35 (23.5)	135 (38.5)	0.003
Tabagisme actif ou sevrage récent < de 3 ans, n (%)	19 (12.8)	41 (12)	0.78
Antécédents d'ischémie cardiaque, n (%)	11 (7.4)	38 (10.8)	0.16
Antécédents d'ischémie vasculaire périphérique, n (%)	4 (2.7)	17 (4.8)	0.27
Neuropathie diabétique, n (%)	47 (31.5)	176 (50.3)	<0.001
DFG estimé < 60ml/min/ 1,73m ² , n (%)	27 (18.1)	111 (31.6)	0.002
Albuminurie, mg/jour #	82 [48, 171]	112 [60, 320]	0.002
Taux de LDL-Cholestérol sanguin (<1 g/L), *	1.23 ± 0.34	1,23 ± 0.37	0.97
Taux d'HbA _{1C} , % *	8.6 ± 1.8	8.7 ± 1.8	0.39
Taux de triglycérides, g/l *	1.32 ± 0.53	1.44 ± 0.64	0.04

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

4.2 Progression de la MRD et de la MCV

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients DT2 avec atteinte rénale et en fonction de la présence ou non de l'HTA est rapportée dans le tableau 10

Tableau 10 : Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients DT2 avec atteinte rénale et en fonction de la présence ou non de l'HTA

Paramètres (n=500)	Groupe 1 MRD sans HTA (N= 149)	Groupe 2 MRD avec HTA (N= 351)	P- Value
Accidents cardiaques, n (%)	10 (6.7)	58 (16.5)	0.003
Accidents vasculaires périphériques, n (%)	9 (6)	30 (8.5)	0.33
Rétinopathie diabétique, n (%)	36 (24.2)	170 (48.4)	<0.001
DFG estimé < 60ml/min/ 1,73m ² , n (%)	27 (18.1)	112 (31.9)	0.002
Progression rénale rapide, n (%)	31 (20.8)	120 (34.4)	0.003
IRCT, n (%)	2 (1.3)	18 (5.1)	0.03
Albuminurie, mg/jour #	60[34, 120]	90[48, 242]	<0.001
Taux de LDL-Cholestérol sanguin, g/L*	1.20 ± 0.29	1,20 ± 0.39	0.97
Taux d'HbA _{1C} , % *	7.9 ± 1.4	8.2 ± 1.6	0.01
Taux de triglycérides, g/l *	1.37 ± 0.58	1.47 ± 0.76	0.21

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

5. Facteurs de risque de progression de la MRD et de la MCV

5.1 Analyse univariée

a. Facteurs de risque de la progression rénale rapide

Les résultats de l'analyse univariée des facteurs de risque de progression de la maladie rénale diabétique chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois sont rapportés dans le tableau 11

Tableau 11: Facteurs de risque de progression rapide de la maladie rénale diabétique chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois en analyse uni variée

Paramètres à l'admission (n= 637)	Maladie rénale diabétique (progression rapide)		
	OR	95% CI	p-value
Sexe			
Féminin	1	–	–
Masculin	1.15	0,78 – 1.71	0.68
Age, (par année)	1,04	1.03 – 1.06	<0.001
Durée du diabète, (par année)	1.07	1.04 – 1.10	<0.001
Rétinopathie diabétique, oui	3.17	2.15 – 4,67	<0.001
Neuropathie diabétique, oui	1,99	1.36 – 2.91	<0.001
Antécédent d'hypertension artérielle, oui	2.37	1.59 – 3.52	<0.001
Tabagisme, oui	0.97	0.54 – 1.75	0.93
Antécédents d'accidents cardiovasculaires, oui	2.28	1.38 – 3.77	0.001
Indice de masse corporelle, kg/m ²			
Poids normal (IMC= 18.5-24.9 kg/m ²)	1	–	–
Surpoids (IMC= 25-29.9 kg/m ²)	1.35	0.83 – 2.20	0.21
Obésité (IMC ≥30 kg/m ²)	1.08	0.65 – 1.81	0.74
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² (par année)	0.71	0.64 – 0.79	<0.001
Excrétion urinaire d'albumine, mg/jour			
Normo albuminurie (< 30 mg/jour)	1	–	–
Micro albuminurie (30 – 300 mg/jour)	3.50	1.63 – 7.50	<0.001
Macro albuminurie (> 300 mg/jour)	24.77	11.08 – 55.36	<0.001
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L (par année)	0.50	0.36 – 0.68	<0.001
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L (par année)	0.96	0.52 – 1.75	0.89
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl (par année)	0.38	0.31 – 0.46	<0.001
Hémoglobine A _{1c} , %			
Contrôle diabétique optimal(HbA _{1c} <7%)	1	–	–
Contrôle diabétique médiocre (HbA _{1c} >7%)	1.62	1.11 – 2.37	0.01

b.Facteurs de risque de la MCV

Les résultats de l'analyse univariée des facteurs de risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois sont rapportés dans le tableau 12.

Tableau 12: Facteurs de risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois en analyse univariée

Paramètres à l'admission (n= 637)	Evénements cardiovasculaires		
	OR	95% CI	p-value
Sexe			
Féminin	–	–	–
Masculin		0,43 – 1.07	0.09
Age, (par année)	1,02	1.00 – 1.04	0.02
Durée of diabète, (par année)	1.05	1.02 – 1.09	<0.001
Rétinopathie diabétique, oui	2.35	1.49 – 3,68	<0.001
Neuropathie diabétique, oui	2.36	1.50 – 3.71	<0.001
Antécédent d'hypertension artérielle, oui	2.61	1.61 – 4.25	<0.001
Tabagisme, oui	2.68	1.51 – 4.76	0.001
Antécédents d'accident cardiovasculaires, oui	9.43	5.58 – 15.94	<0.001
Indice de masse corporelle, kg/m ²			
Poids normal (IMC= 18.5-24.9 kg/m ²)	–	–	–
Surpoids (IMC= 25-29.9 kg/m ²)	1.93	0.99 – 3.75	0.05
Obésité (IMC ≥30 kg/m ²)	2.47	2.47 – 1.27	0.007
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² (par année)	0.98	0.98 – 0.99	0.004
Excrétion urinaire d'albumine, mg/jour			
Normo albuminurie (< 30 mg/jour)	–	–	–
Micro albuminurie (30 – 300 mg/jour)	2.58	1.24 – 5.37	0.01
Macro albuminurie (> 300 mg/jour)	4.41	1.97 – 9.8	<0.001
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L (par année)	0.82	0.59 – 1.16	0.26
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L (par année)	0.99	0.48 – 2.04	0.99
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl (par année)	0.80	0.69 – 0.92	0.002
Taux sanguin d'Hémoglobine A _{1c} , %			
Contrôle diabétique optimal (HbA _{1c} <7%)	–	–	–
Contrôle diabétique médiocre (HbA _{1c} >7%)	1.10	0.70 – 1.72	0.67

5.2 Analyse multivariée

a. Facteurs de risque de la progression rénale rapide

En analyse multivariée, l'âge avancé (OR=1.23; 95% CI, 1.01-1.11; p=0.04), l'antécédent d'HTA (OR=7.74; 95% CI, 1.01-59.33; p=0.04), et la réduction du DFG_e de base (OR=0.64; 95% CI, 0.53-0.78; p<0.001) ont été identifiés des facteurs de risque indépendants de progression rapide la DFG_e.

Les résultats de l'analyse multivariée des facteurs de risque de progression de la maladie rénale diabétique chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois sont rapportés dans le tableau 13.

Tableau 13: Facteurs de risque indépendants de survenue de progression rapide de la maladie rénale diabétique chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois en analyse multi variée

Paramètres (n= 637)	Progression rapide de la Maladie Rénale Diabétique		
	OR	95% CI	p-value
Age, (par année)	1,23	1.01 – 1.11	0.04
Durée du diabète, (par année)	0.95	0.82 – 1.10	0.53
Rétinopathie diabétique, oui	1.93	0.22 – 16.37	0.54
Neuropathie diabétique, oui	0.73	0.09 – 5.56	0.76
Antécédent d'hypertension artérielle, oui	7.74	1.01 – 59.33	0.04
Tabagisme, oui	–	–	–
Antécédents d'accidents cardiovasculaires, oui	0.41	0.22 – 8.01	0.56
Indice de masse corporelle, kg/m ²			
Poids normal (IMC= 18.5-24.9 kg/m ²)	1	–	–
Surpoids (IMC= 25-29.9 kg/m ²)	0.89	0.07 – 10.47	0.92
Obésité (IMC ≥30 kg/m ²)	0.49	0.06 – 4.12	0.51
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² (par année)	0.64	0.53 – 0.78	<0.001
Excrétion urinaire d'albumine, mg/jour			
Normo albuminurie (< 30 mg/jour)	1	–	–
Micro albuminurie (30 – 300 mg/jour)	4.69	0.31 – 69.39	0.37
Macro albuminurie (> 300 mg/jour)	5.28	0.14 – 188.09	0.21
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L (par année)	0.26	0.05 – 1.41	0.12
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L (par année)	0.44	0.12 – 1.51	0.19
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl (par année)			
Contrôle diabétique optimal (HbA _{1c} <7%)	1	–	–
Contrôle diabétique médiocre (HbA _{1c} >7%)	1.42	1.19 – 10.31	0.72

b. Facteurs de risque de la MCV :

En analyse multivariée, l'antécédent d'HTA (OR=1.99; 95% CI, 1.08-3.66; p=0.02), l'antécédent d'accidents cardiovasculaires (OR=7.34; 95% CI, 3.34-23.67; p=0.001) et le tabagisme (OR=4.01; 95% CI, 1.89-8.48; p<0.001) ont été identifiés des facteurs de risque indépendants de survenue d'événements cardiovasculaires.

Les résultats de l'analyse multivariée des facteurs de risque de survenue des accidents cardiovasculaires chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois sont rapportés dans le tableau 14.

Tableau 14: Facteurs de risque indépendants de survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients DT2 ayant un suivi minimal de 24 mois en analyse multi variée

Paramètres (n=637)	Evénements cardiovasculaires		
	OR	95% CI	p-value
Age, (par année)	1,01	0.98 – 1.04	0.38
Durée du diabète, (par année)	1.01	0.95 – 1.04	0.94
Rétinopathie diabétique, oui	1.51	0.84 – 2.70	0.16
Neuropathie diabétique, oui	1.47	0.79 – 2.73	0.21
Antécédent d'hypertension artérielle, oui	1.99	1.08 – 3.66	0.02
Tabagisme, oui	4.01	1.89 – 8.48	<0.001
Antécédents d'événements cardiovasculaires, oui	7.34	3.34 – 23.67	0.001
Indice de masse corporelle, kg/m ²			
Poids normal (IMC= 18.5-24.9 kg/m ²)	–	–	–
Surpoids (IMC= 25-29.9 kg/m ²)	1.61	0.77 – 3.36	0.19
Obésité (IMC ≥30 kg/m ²)	2.11	1.00 – 4.44	0.04
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² (par année)	1.00	0.98 – 1.01	0.96
Excrétion urinaire d'albumine, mg/jour			
Normo albuminurie (< 30 mg/jour)	-	-	-
Micro albuminurie (30 – 300 mg/jour)	1.65	0.75 – 3.63	0.20
Macro albuminurie (> 300 mg/jour)	1.71	0.65 – 4.52	0.27
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L (par année)	0.82	0.59 – 1.16	0.26
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L (par année)	0.89	0.73 – 1.09	0.27
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl (par année)			
Contrôle diabétique optimal(HbA _{1C} <7%)	1	-	-
Contrôle diabétique médiocre (HbA _{1C} >7%)			

B. Albuminurie et progression de la MRD et risque cardiovasculaire dans une cohorte de 524 patients DT2 :

1. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission

Nous avons analysé l'évolution de l'albuminurie chez 524 patients DT2 avec albuminurie positive à l'admission (albuminurie > 30mg/24 heures) et ayant un suivi minimal de 36 mois.

A la fin du suivi, quatre stades d'albuminurie ont été identifiés : rémission, régression, persistance et progression. 17.4%, 26.9%, 38% et 17.7% des patients DT2 avaient respectivement une rémission, une régression, une persistance et une progression de l'albuminurie à la fin du suivi.

Les résultats de comparaison des paramètres démographiques, cliniques et biologiques d'admission entre les quatre groupes de patients selon l'évolution de l'albuminurie sont rapportés dans le tableau 15

En analyse post hoc, aucune différence statistiquement significative entre les quatre groupes de patients n'a été observée concernant le taux moyen annuel de l'HbA_{1C}

En analyse post hoc la différence était statistiquement significative concernant le taux moyen annuel d'albuminurie entre les deux groupes rémission et régression ($p < 0.001$) et entre les deux groupes rémission et persistance ($p = 0.002$).

Tableau 15: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission entre les quatre groupes de patients DT2 en fonction du stade d'évolution d'albuminurie

Paramètres (n= 524)	Groupe 1 Rémission Albuminurie (n= 91)	Groupe 2 Régression Albuminurie (n= 141)	Groupe 3 Persistance Albuminurie (n= 199)	Groupe 4 Progression Albuminurie (n= 93)	P- value
Sexe Féminin, n (%)	68 (74.7)	89 (63.1)	114 (57.3)	49 (52.7)	0.01
Age des patients, années*	66 ± 10	66 ± 12	66 ± 11	66 ± 10	0.92
Age de diagnostic du diabète, années*	53 ± 11	51 ± 11	52 ± 11	51 ± 11	0.56
Durée du diabète, années #	11 [8, 18]	14 [10, 20]	14 [10, 18]	14 [9, 19.5]	0.22
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	28.6 ± 4.1	28.6 ± 4.9	28.5 ± 4.6	27.5 ± 4.2	0.25
Antécédents familiaux de diabète, n (%)	60 (65.9)	87 (61.7)	68 (73.1)	122 (61.3)	
Antécédents d'hypertension, n (%)	42 (46.2)	81 (57.4)	114 (57.3)	57 (61.3)	0.18
Antécédents d'accidents cardiovasculaires, n (%)	9 (9.9)	26 (18.4)	36 (18.1)	13 (14)	0.03
Tabagisme, n (%)	7 (7.7)	20 (14.6)	24 (12.3)	13 (14.1)	0.43
Excrétion urinaire d'albumine (EUA), mg/jour #	46 [39, 67]	260 [138, 498]	80 [54, 231]	107 [56, 230]	<0.001
EUA, mg/jour, stades, n (%)					
Micro-albuminurie (30 – 300 mg/J)	89 (97.8)	79 (56)	155 (77.9)	74 (79.6)	<0.001
Macro-albuminurie (>300mg/J)	2 (2.2)	62 (44)	44 (22.1)	19 (20.4)	
DFGe, ml/min/1.73m ² #	88 [65,107]	83 [42,104]	88 [58, 106]	84 [59, 107]	0.53
Hémoglobine A _{1C} , % *	8.4 ± 1.7	8.3 ± 1.7	8.9 ± 2.1	8.9 ± 1.8	0.02

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

2. Progression de la MRD et de la maladie cardiovasculaire

Les résultats de comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs entre les quatre groupes de patients DT2 en fonction du stade d'évolution de l'albuminurie sont rapportés dans le tableau 16

Tableau 16: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs entre les quatre groupes de patients DT2 en fonction du stade d'évolution de l'albuminurie

Paramètres (n= 524)	Groupe 1 Rémission Albuminurie (n= 91)	Groupe 2 Régression Albuminurie (n= 141)	Groupe 3 Persistance albuminurie (n= 199)	Groupe 4 Progression Albuminurie (n= 93)	P value
Moyenne annuelle de PAS, mmHg *	137 ± 14	139 ± 15	142 ± 15	143 ± 14	0.04
Moyenne annuelle de PAD, mmHg *	75 ± 7	76 ± 7	77 ± 6	78 ± 7	0.03
Moyenne annuelle de HDL-C, g/L *	0.46 ± 0.08	0.47 ± 0.14	0.43 ± 0.07	0.43 ± 0.07	0.25
Moyenne annuelle de LDL-C g/L *	1.26 ± 0.30	1.20 ± 0.37	1.19 ± 0.40	1.14 ± 0.33	0.30
Moyenne annuelle de TG, g/L*	1.29 ± 0.49	1.53 ± 0.69	1.45 ± 0.73	1.46 ± 0.70	0.20
Moyenne annuelle d'HbA _{1C} , % *	7.8 ± 1.6	7.9 ± 1.1	8.7 ± 1.8	8.1 ± 1.3	<0.001
Utilisation des IEC ou ARAII, n (%)	78 (84.1)	131 (92.9)	179 (89.9)	82 (88.2)	0.18
Utilisation des statines, n (%)	24 (26.4)	51 (36.2)	76 (38.2)	40 (43)	0.11
Utilisation d'insuline, n (%)	39 (42.9)	92 (65.2)	119 (59.8)	64 (68.8)	0.001
EUA mg/jour #	20 [14, 24]	90 [57, 160]	82 [56, 210]	240 [133, 521]	<0.001
EUA, mg/jour, stades n (%)					<0.001
Normo-albuminurie	83 (91.2)	0	0	0	
Micro-albuminurie	0	118 (83.7)	157 (78.9)	51 (54.8)	
Macro-albuminurie	0	23 (16.3)	42 (21.1)	42 (45.2)	
DFGe, ml/min/1.73m ² #	84 [66,105]	86 [48,104]	83 [56, 103]	83 [58, 107]	0.51
IRCT, n (%)	1 (1.1)	12 (8.5)	7 (3.5)	2 (2.1)	0.009
Rétinopathie diabétique, n (%)	26 (28.6)	63 (44.7)	86 (43.2)	40 (43)	0.06
Neuropathie diabétique, n (%)	32 (35.2)	63 (45)	43 (46.2)	87 (43.7)	0.40
Evénements cardiaques survenus au cours du suivi, n (%)	4 (4.4)	24 (17)	26 (13.1)	15 (16.11)	0.03
Evénements vasculaires périphériques survenus au cours du suivi, n (%)	6 (6.6)	11 (7.8)	17 (8.5)	5 (5.4)	0.79

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

TG ; triglycérides, EUA ; excrétion urinaire d'albumine

En analyse posthoc, aucune différence statistiquement significative entre les quatre groupes de patients n'a été observée concernant le taux moyen annuel de la PAS et de la PAD

En analyse post hoc, la différence était statistiquement significative concernant le taux moyen annuel de dernière année de suivi d'HbA_{1C} :

Entre les deux groupes rémission et progression ($p=0.001$)

Et entre les deux groupes régression et progression ($p<0.001$).

C. Equilibre glycémique et progression de la MRD et risque CV dans une cohorte de 666 patients DT2

1. Paramètres cliniques à l'admission en fonction des trois groupes d'équilibre glycémique

666 patients DT2 avec un suivi minimal de 36 mois ont été colligés.

Trois groupes de patients ont été identifiés en fonction du taux moyen annuel d'HbA_{1C} de la dernière année de fin de suivi :

Groupe 1 : contrôle glycémique optimal défini par un taux d'HbA_{1C} ≤ 7%,

Groupe 2 : contrôle glycémique moyen défini par un taux d'HbA_{1C} compris entre 7 et 8.9%

Groupe 3 : contrôle glycémique médiocre défini par un taux d'HbA_{1C} ≥ 9%.

24.5%, 47.7% et 27.8% avaient un taux moyen annuel d'HbA_{1C} à la fin de la première année du suivi respectivement de ≤ 7%, compris entre 7 et 8.9 et ≥ 9%.

29.7%, 47.3% et 23% avaient un taux moyen annuel d'HbA_{1C} à la fin de la dernière année du suivi respectivement de ≤ 7%, compris entre 7 et 8.99 et ≥ 9%.

La comparaison des paramètres cliniques en fonction des trois groupes de patients selon le profil d'équilibre glycémique obtenu à la fin du suivi est rapportée dans le tableau 17

Tableau 17: Comparaison des paramètres cliniques des patients DT2 en fonction du taux moyen d'HbA_{1c} de fin de suivi

Paramètres (n= 666)	Groupe 1 HbA _{1c} ≤7% (N= 198)	Groupe 2 HbA _{1c} 7% - 8.9% (N= 315)	Groupe 3 HbA _{1c} ≥ 9% (N= 153)	P
Age des patients, années *	67± 11	65± 11	63± 9	0.009
Durée du diabète, années *	12 ± 7	14.5 ± 7	15.5 ± 6.5	<0.001
Sexe féminin, n(%)	120 (60.6)	198 (62.9)	95 (62.1)	0.87
Indice de masse corporelle, Kg/m ² *	28.1± 4.6	28.3± 4.4	28.7± 4.8	0.53
Obésité, n (%)	63 (31.8)	105 (33.3)	55 (35.9)	0.71
Obésité morbide, n (%)	10 (5.1)	20 (6.3)	7 (4.6)	0.68
Antécédents familiaux de diabète, n(%)	118 (59.6)	222 (70.5)	96 (62.7)	0.71
Antécédents d'accidents CV, n(%)	24 (12.1)	39 (12.4)	21 (13.7)	0.89
Hypertension artérielle, n (%)	94 (47.5)	161 (51.1)	85 (55.6)	0.39
Rétinopathie diabétique, n (%)	58 (29.3)	113 (35.9)	67 (43.8)	0.01
Neuropathie diabétique, n (%)	46 (23.2)	137 (43.5)	73 (47.7)	<0.001
Traitement du diabète,				
Insuline, n (%)	90 (45.5)	180 (57.1)	98 (64)	<0.001
Antidiabétiques oraux, n (%)	148 (74.7)	219 (69.5)	115 (75.2)	0.29
Utilisation > 2 médicaments antihypertenseur, n (%)	58 (29.3)	103 (32.7)	52 (34)	0.60
Accidents cardiovasculaires survenus, n (%)	24 (12.4)	44 (14)	25 (16.3)	0.52
Moyenne annuelle de PAS, mmHg *	140± 18	142± 20	142± 19	0.57
Moyenne annuelle de PAD, mmHg *	76 ± 10	78 ± 11	77 ± 11	0.91

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type

En analyse post hoc, la différence était statistiquement significative concernant l'âge moyen entre les deux groupes contrôle glycémique optimal et médiocre (p=0.001).

2. Paramètres biologiques annuels en fonction des trois groupes d'équilibre glycémique :

La comparaison des moyennes biologiques annuelles des trois années de suivi en fonction des trois groupes d'équilibre glycémique est rapportée dans le tableau 18

Tableau 18: Comparaison des moyennes biologiques annuelles en fonction des trois groupes d'équilibre glycémique

Paramètres (n= 666)	Groupe 1 HbA_{1c} ≤7% (N= 198)	Groupe 2 HbA_{1c} 7% - 8.9% (N= 315)	Groupe 3 HbA_{1c} ≥ 9 % (N= 153)	P- valeur
12 mois de suivi				
HbA _{1c} , %	7.7 ± 1.6	8.5 ± 1.6	9.6 ± 1.8	<0.001
Albuminurie, mg/jour	68 [31, 179]	68 [35, 220]	81 [42, 230]	0.45
DFGe, ml /min/1.7m ²	84 ± 33	83 ± 28	88 ± 26	0.27
24 mois d suivi				
HbA _{1c} , %	7.1 ± 1.4	8.2 ± 1.3	9.9 ± 1.7	<0.001
Albuminurie, mg/jour	57 [28, 140]	60 [28, 190]	69 [41, 195]	0.08
DFGe, ml /min/1.7m ²	83 ± 36	82 ± 27	86 ± 24	0.28
36 mois de suivi				
HbA _{1c} , %	6.4 ± 0.4	8.0 ± 0.5	10.1 ± 1.1	<0.001
Albuminurie, mg/jour	47 [19, 120]	57 [23, 160]	82 [36, 213]	0.001
DFGe, ml /min/1.7m ²	82± 33	81± 28	85± 25	0.35

En comparant la moyenne d'HbA_{1C} annuelle au sein du même groupe, on a observé dans le :

- **Groupe 1 :**

La moyenne d'HbA_{1C} au cours de la première année était de $7.7 \pm 1.6\%$ vs $7.1 \pm 1.0\%$ ($p < 0.001$) et $6.5 \pm 0.4\%$ ($p < 0.001$) au cours de la deuxième et la troisième année respectivement

- **Groupe 2 :**

La moyenne d'HbA_{1C} au cours de la première année était de $8.5 \pm 1.6\%$ vs $8.2 \pm 1.3\%$ ($p < 0.001$) et $8.0 \pm 0.5\%$ ($p < 0.001$) au cours de la deuxième et la troisième année respectivement

- **Groupe 3 :**

La moyenne d'HbA_{1C} au cours de la première année était de $9.6 \pm 1.8\%$ vs $9.9 \pm 1.7\%$ ($p = 0.1$) et $10.4 \pm 1.1\%$ ($p < 0.001$) au cours de la deuxième et la troisième année respectivement

3. Facteurs de risque de mauvais control glycémique :

En analyse multivariée, les facteurs de risque indépendant de mauvais contrôle glycémique (HbA_{1C} > 7%) étaient :

L'âge avancé (OR 1.03, IC 1.01 – 1.05, $p < 0.001$)

Et

L'ancienneté du diabète (OR 0.95, IC 0.92 – 0.98, $p = 0.008$).

D. Tabagisme et progression de la MRD et risque cardiovasculaire dans une cohorte de 671 patients DT2 :

1. Paramètres cliniques et biologiques en fonction du tabagisme et de l'albuminurie

671 patients DT2 ayant un suivi néphrologique minimal de 36 mois ont été recensés pour établir le lien entre tabagisme, albuminurie, MRD et MCV. Quatre groupes de patients DT2 ont été identifiés en fonction de la présence ou non du tabagisme actif et/ou de l'albuminurie. 12.1% des patients étaient tabagiques soit 81 patients. 56.6%, 19.8% et 23.5% avaient une micro, macro et normo-albuminurie. La comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission entre les quatre groupes de patients présentant un DT2 en fonction de la présence ou non de tabagisme actif et d'albuminurie est rapportée dans le tableau 19.

Table 19: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission entre les patients DT2 en fonction de la présence du tabagisme et de l'albuminurie

Paramètres (n= 671)	Groupe 1 Tabagisme - Albuminurie - (n= 137)	Groupe 2 Tabagisme + Albuminurie + (n= 67)	Groupe 3 Tabagisme - Albuminurie + (n= 453)	Groupe 4 Tabagisme + Albuminurie - (n= 14)	P- Value
Age des patients, années *	64 ± 11	64 ± 10	66 ± 12	66 ± 12	0.43
Durée d'évolution du diabète, années #	8 [10, 15]	10 [13, 18]	9 [14, 19]	7 [9, 13.5]	<0.001
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	28.18 ± 4.72	26.28 ± 3.51	28.67 ± 4.68	27.68 ± 4.05	0.001
Antécédents d'accidents cardio-vasculaires, n (%)	8 (5.8)	19 (28.4)	56 (12.4)	1 (7.1)	<0.001
Antécédents d'hypertension artérielle, n (%)	48 (35)	31 (46.3)	260 (57.4)	2 (14.3)	<0.001
Hypertension artérielle, n (%)	39 (28.5)	26 (38.8)	181 (40)	4 (28.6)	0.09
PAS, mmHg	137 ± 17	143 ± 22	142 ± 20	133 ± 17	0.03
PAD, mmHg	76 ± 11	78 ± 12	78 ± 10	78 ± 11	0.22
Rétinopathie diabétique, n (%)	24 (17.5)	34 (50.7)	181 (40)	1 (7.1)	0.001
Neuropathie diabétique, n (%)	30 (21.9)	29 (43.3)	193 (42.6)	4 (28.6)	<0.001
DFGe, ml/min/ 1,73m ² #	93 ± 21	83 ± 30	85 ± 32	101 ± 23	<0.001
Albuminurie, mg/jour #	16[11, 23]	124[56, 323]	99[57, 284]	13[10, 22]	<0.001
Hémoglobine A _{1C} plasmatique, %*	8.1 ± 1.6	8.7 ± 1.5	8.4 ± 1.9	7.9 ± 1.8	0.002
LDL cholestérol, g/l	1.24 ± 0.3	1.20 ± 0.4	1.23 ± 0.36	1.18 ± 0.29	0.86

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

En analyse post hoc et concernant l'IMC, la différence était statistiquement significative entre :

Les patients DT2 tabagique - albuminurique et non tabagique - albuminurique ($p=0.03$)

Les patients DT2 tabagique - albuminurique et non tabagique - non albuminurique ($p<0.001$)

En analyse post hoc et concernant le DFG_e, la différence était statistiquement significative entre :

Les patients DT2 non tabagique - non albuminurique et non tabagique - albuminurique ($p=0.001$)

Les patients DT2 non tabagique - albuminurique et non tabagique - non albuminurique ($p=0.001$)

En analyse post hoc et concernant l'HbA_{1C}, la différence était statistiquement significative entre :

Les patients DT2 non tabagique - non albuminurique et non tabagique - albuminurique ($p=0.01$)

Les patients DT2 non tabagique - albuminurique et non tabagique - non albuminurique ($p=0.01$)

En analyse post hoc et concernant le débit d'excrétion urinaire (EUA), la différence était statistiquement significative entre :

Les patients DT2 non tabagique - non albuminurique et non tabagique - albuminurique ($p=0.01$)

Les patients DT2 non tabagique - albuminurique et non tabagique - non albuminurique ($p=0.01$)

En analyse post hoc, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les quatre groupes de patients concernant la PAS.

2. Paramètres cliniques et biologiques évolutifs en fonction du tabagisme et de l'albuminurie

La prévalence de la progression rénale rapide a été notée dans 28.4% et 29.2% dans les deux groupes de patients DT2 tabagiques avec albuminurie positive et non-tabagiques avec albuminurie positive respectivement.

La prévalence de la survenue des événements cardiovasculaires était notée dans 28.4% dans le groupe de patients DT2 fumeurs avec albuminurie positive.

Le taux de négativation de l'albuminurie a été notée chez 85.4%, 9%, 15.7% et 85.7% dans les quatre groupes non tabagique-non albuminurique ; tabagique-albuminurique ; non tabagique-albuminurique et tabagique non albuminurique respectivement ($p < 0.001$).

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques à la fin du suivi entre les quatre groupes de patients présentant un DT2 ayant un suivi minimal de 36 mois et en fonction de la présence ou de non du tabagisme actif et de l'albuminurie est rapportée dans le tableau 20

Table 20: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à la fin du suivi entre les patients DT2 en fonction de la présence du tabagisme et de l'albuminurie

Paramètres (n= 671)	Groupe 1 Tabagisme - Albuminurie - (n= 137)	Groupe 2 Tabagisme + Albuminurie + (n= 67)	Groupe 3 Tabagisme - Albuminurie + (n= 453)	Groupe 4 Tabagisme + Albuminurie - (n= 14)	P- Value
Utilisation d'insuline, n (%)	52 (38)	48 (71.6)	268 (59.2)	5 (36.7)	<0.001
Hypertension artérielle, n (%)	27 (19.7)	26 (38.8)	164 (36.2)	2 (14.3)	0.001
Utilisation > 2 médicaments antihypertenseur, n (%)	28 (20.4)	14 (20.9)	170 (37.5)	2 (14.3)	<0.001
Accidents cardio-vasculaires survenus, n (%)	7 (5.1)	19 (28.4)	66 (14.6)	2 (14.3)	<0.001
DFGe par MDRD, ml/min/ 1,73m ² #	91 ± 22	79 ± 29	81 ± 31	101 ± 20	<0.001
Progression rénale rapide, n (%)	10 (7.3)	19 (28.4)	132 (29.2)	0 (0)	<0.001
Hémoglobine A _{1C} , %*	7.9 ± 1.6	8.4 ± 1.6	8.1 ± 1.5	7.8 ± 1.1	0.001
Albuminurie, mg/jour #	17 [12, 23]	76[54, 230]	83[43, 219]	13[9, 20]	<0.001
Albuminurie négative, n (%)	117 (85.4)	6 (9)	71 (15.7)	12 (85.7)	<0.001

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

E. Indice de masse corporelle et progression de la MRD et risque cardiovasculaire dans une cohorte de 292 patients DT2 :

1. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission :

Parmi les 637 patients DT2 suivi régulièrement en consultation de néphrologie, 292 patients avaient un suivi minimal de 60 mois. L'âge moyen de ces patients était de 61 ± 10 années avec des extrêmes de 36 et 91 ans. 62% étaient de sexe féminin. L'indice de masse corporelle moyen était de 28.59 ± 4.66 Kg/m². La médiane d'ancienneté de diabète était de 8 [3-13] années. 6.5% était des fumeurs actifs, le niveau socioéconomique était bas, moyen et élevé dans 75.3%, 17.3% et 7.5% respectivement.

59.9% des patients avaient des antécédents d'hypertension artérielle traitée. 31.6% avaient des antécédents d'accidents cardiovasculaires : ischémie myocardique et insuffisance cardiaque dans 11.3%, maladie vasculaire périphérique dans 17.2% et accidents vasculaires cérébraux dans 3.1%.

66.1% des patients avaient un diabète non équilibré (Hémoglobine glyquée A_{1c} $\geq 7.5\%$).

30.1% des patients avaient une macro albuminurie dont 8.9% au stade de protéinurie néphrotique.

69.9% des patients avaient une micro albuminurie. La médiane du DFG estimé par les formules de Cockcroft-Gault et MDRD était respectivement de 71 [49-94] et 82 [58-108] ml/min/1.73m². 29.1% des patients avaient à l'admission un DFG estimé par la formule MDRD < 60 ml/min/1.73m².

L'étude des paramètres démographiques, cliniques et biologiques des 292 patients DT2 lors de la première consultation en néphrologie sont rapportés dans le tableau 21.

Tableau 21: Paramètres cliniques et biologiques des patients DT2 ayant un suivi néphrologique de 60 mois lors de la première consultation de néphrologie

Paramètres (n= 292)	N (%)
Sexe féminin, n (%)	182 (62.3)
Indice de masse corporelle, Kg/m ² *	28.57 ± 4.66
Age, année #	60 ± 10.5
Durée de diabète, année #	8 [3, 13]
Antécédents de comorbidités cardio-vasculaires, n (%)	49 (16.8)
Rétinopathie diabétique, n (%)	130 (44.5)
Traitement du diabète	
Insuline, n (%)	187 (64)
Antidiabétiques oraux, n (%)	199 (68.2)
Utilisation de statine, n (%)	121 (41.1)
Utilisation des IEC ou ARAII, n (%)	281 (96.2)
Pression artérielle systolique, mmHg *	144 ± 19
Pression artérielle diastolique, mmHg *	78 ± 10
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² #	84 [57,108]
Insuffisance rénale chronique, stades, n(%)	
DFG ≥ 60 ml/min/1.73m ²	207 (70.9)
DFG: 30 – 59 ml/min/1.73m ²	69 (23.6)
DFG: 15 – 29 ml/min/1.73m ²	16 (23.6)
Excrétion urinaire d'albumine, mg/jour#	138 [70, 350]
Taux sanguin de Cholestérol total, g/L *	1.98 ± 0.45
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L *	0.43 ± 0.10
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L *	1.13 ± 0.77
Taux sanguin de Triglycérides, g/L *	1.53 ± 0.89
Taux sanguin d'HbA _{1C} , % *	8.5 ± 1.8
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl *	12.5 ± 1.4

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

2. Paramètres cliniques et biologiques en fonction des trois stades d'IMC :

Trois groupes de patients en fonction de leur IMC d'admission ont été distingués. 44.8% des patients étaient en surpoids, 32.9% des patients avaient une obésité et 22.3% des patients avaient un poids normal à l'admission. La comparaison des données cliniques et biologiques d'admission en fonction des trois groupes d'IMC est rapportée dans le tableau 22

Tableau 22: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission en fonction de l'indice de masse corporelle des patients DT2 ayant un suivi néphrologique de 60 mois

Paramètres (n= 292)	Poids normal (n=66)	Surpoids (n=131)	Obésité (n=96)	P-Value
Sexe féminin, n (%)	27 (40.9)	79 (60.8)	76 (79.2)	<0.001
Indice de masse corporelle, Kg/m ² *	23.06 ± 1.68	27.55 ± 1.38	33.76 ± 3.5	<0.001
Age, année *	61 ± 11	60 ± 10	58 ± 9.5	0.26
Durée d'évolution du diabète, année #	7.5 [2, 12.2]	7.5 [3, 13]	8 [4, 13]	0.76
Antécédents de comorbidités CV, n (%)	5 (7.6)	24 (18.5)	20 (20.8)	0.06
Rétinopathie diabétique, n (%)	29 (43.9)	56 (43.1)	45 (46.9)	0.84
Traitement du diabète				
Insuline, n (%)	37 (56.1)	82 (63.1)	68 (70.8)	0.14
Antidiabétiques oraux, n (%)	43 (65.2)	88 (67.7)	68 (70.8)	0.73
Utilisation de statine, n (%)	22 (33.3)	56 (43.1)	43 (44.8)	0.30
Utilisation des IEC ou ARAII, n (%)	64 (97.1)	126 (96.9)	91 (94.8)	0.66
Pression artérielle systolique, mmHg *	139 ± 18	146 ± 19	144 ± 20	0.06
Pression artérielle diastolique, mmHg *	76 ± 9	79 ± 10	77 ± 10	0.05
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² #	87 [58,112]	79 [51,103]	88 [59,108]	0.29
Maladie rénale chronique, stades, n(%)				
DFG ≥ 60 ml/min/1.73m ²	5 (7.6)	4 (3.1)	7 (7.3)	0.13
DFG: 30 – 59 ml/min/1.73m ²	12 (18.2)	39 (30)	18 (18.8)	
DFG: 15 – 29 ml/min/1.73m ²	49 (74.2)	87 (66.9)	71 (74)	
Excrétion urinaire d'albumine, mg/jour#	120 [73, 246]	175 [72, 442]	139 [68, 363]	0.26
Taux sanguin de Cholestérol total, g/L *	1.89 ± 0.43	2.03 ± 0.45	1.97 ± 0.47	0.12
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L *	0.45 ± 0.17	0.42 ± 0.06	0.42 ± 0.07	0.26
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L *	1.13 ± 0.29	1.12 ± 0.34	1.13 ± 0.37	0.99
Taux sanguin de Triglycérides, g/L *	1.26 ± 0.44	1.70 ± 0.83	1.49 ± 0.84	0.001
Taux sanguin d'HbA _{1C} , % *	8.7 ± 1.9	8.5 ± 1.8	8.3 ± 1.8	0.33
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl *	12.6 ± 1.4	12.6 ± 1.2	12.5 ± 1.7	0.90

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

En analyse post hoc, la différence était statistiquement significative concernant le taux sanguin de triglycérides entre les deux groupes poids normal et surpoids (p=0.01).

3. Paramètres évolutifs des patients (les trois groupes d'IMC inclus) :

Après 60 mois de suivi et parmi les 292 patients de la cohorte, 26.7% des patients avaient présenté une progression rénale rapide, 7% des patients avaient présenté une IRCT et 15.4% des patients avaient présenté des accidents cardiovasculaires.

L'analyse des paramètres cliniques et biologiques évolutifs des 292 patients DT2 sont rapportés dans le tableau 23.

Tableau 23: Paramètres cliniques et biologiques des patients DT2 observés après 60 mois de suivi néphrologique

Paramètres (n= 292)	N (%)
Evolution de la maladie rénale, n (%)	
Présence de progression rapide	78 (26.7)
Absence de progression rapide	214 (73.3)
Médiane du déclin du DFG estimé, ml/min/1.73m ² #	
Présence de Progression rapide	6.6 [5.6, 7.6]
Absence de progression rapide	2 [1, 3.2]
Insuffisance rénale chronique terminale, n(%)	23 (7.0)
Evénements cardio-vasculaires, n(%)	45 (15.4)
Evénements cardiaques	37 (12.7)
Evénements vasculaires périphériques	14 (4.8)

variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

4. Paramètres évolutifs des patients en fonction des stades d'IMC

En comparant l'évolution dans les trois groupes de patients, les événements cardiovasculaires étaient survenus chez 9.1%, 16.9% et 19.8% des patients dans les trois groupes poids normal, surpoids et obésité respectivement ($p=0.04$) et la progression rénale rapide était notée chez 25.8%, 23.1% et 32.3% des patients dans les trois groupes poids normal, surpoids et obésité respectivement ($p=0.96$).

La comparaison des données cliniques et biologiques évolutifs entre les trois groupes de patients en fonction de leur IMC est rapportée dans le tableau 24

Tableau 24: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs entre les trois groupes de patients DT2 en fonction de l'IMC

Paramètres (n= 292)	Poids normal (n=66)	Surpoids (n=131)	Obésité (n=96)	P
Suivi moyen, mois *	40.5 ± 14	44 ± 12	46 ± 10	0.008
Evolution de la maladie rénale, n (%)				
Présence de progression rapide	17 (25.8)	30 (23.1)	31 (32.3)	0.29
Absence de progression rapide	49 (74.2)	100 (76.9)	78 (26.7)	
Médiane du déclin du DFG estimé, ml/min/1.73m ² #				
Présence de progression rapide	7 [5.5, 7.7]	6.5 [5.6, 7.7]	6.6 [5.5, 7.6]	0.96
Absence de progression rapide	2 [1, 3.4]	1.8 [1, 3.1]	2.5 [1, 3.5]	0.40
Insuffisance rénale chronique terminale,n(%)	6 (9.1)	9 (6.9)	8 (8.3)	0.85
Evénements de comorbidités cardiovasculaires,n(%)	4 (9.1)	22 (16.9)	19 (19.8)	0.04

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

5. Facteurs de risque de déclin du DFG :

a. Analyse de régression univariée de déclin du DFG

▪ Groupe de patients à poids normal :

IL existe une relation statistiquement significative entre l'âge, la durée d'évolution du diabète, la rétinopathie diabétique, l'albuminurie, l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine, le DFG estimé d'admission, le taux sanguin d'hémoglobine et l'évolution du DFG chez les patients DT2 avec poids normal.

L'âge avancé, une durée longue d'évolution du diabète, la présence de rétinopathie diabétique et le débit élevé d'albuminurie sont associés au déclin du DFG dans le temps.

L'utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine, un DFG élevé et un taux sanguin d'hémoglobine élevé sont associés une élévation du DFG estimé dans le temps.

Les résultats de l'analyse univariée de la relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFG estimé chez les patients DT2 avec poids normal sont rapportés dans le tableau 25.

Tableau 25: Relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFGe chez les patients DT2 avec poids normal en analyse de régression univariée (generalized estimating equations)

Paramètres (n= 66)	Coefficient- Estimated	95% IC		P-Value
		Lower Boundary	Upper Boundary	
Sexe Féminin, n (%)	5.6	- 23.70	- 5.10	0.61
Age, année	- 2.9	- 1.70	- 0.10	0.02
Durée d'évolution du diabète, année	- 1.66	0.84	1.00	0.01
Rétinopathie diabétique, n (%)	- 28.08	- 47.93	- 9.21	0.004
Antécédents de comorbidités CV, n(%)	- 2.9	- 28.53	- 22.74	0.82
Utilisation d'IEC/ARAII, n (%)	22.01	11.35	32.67	<0.001
Utilisation de statine, n (%)	- 0.64	- 21.99	20.71	0.95
Pression artérielle systolique, mmHg	- 0.21	- 0.70	0.26	0.37
Pression artérielle diastolique, mmHg	0.46	- 0.38	1.32	0.28
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ²	0.92	0.84	1.00	<0.001
Albuminurie, mg/jour	- 0.01	- 0.02	- 0.008	0.001
Taux sanguin de LDL cholestérol, mmol/l	- 33.04	- 67.17	- 1.07	0.05
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl	14.82	9.91	19.03	<0.001
Taux sanguin d'Hémoglobine A _{1C} , %	- 1.25	- 6.1	3.63	0.61

IC : intervalle de confiance

▪ Groupe de patients en surpoids :

IL existe une relation statistiquement significative entre l'âge, la durée d'évolution du diabète, la rétinopathie diabétique, les antécédents de comorbidités cardiovasculaires, l'albuminurie, l'utilisation de statines, le DFG estimé d'admission, le taux sanguin d'hémoglobine et l'évolution du DFG estimé chez les patients DT2 avec surpoids.

L'âge avancé, une durée longue d'évolution du diabète, la présence de rétinopathie diabétique, la présence d'antécédents de comorbidités cardiovasculaires et le débit élevé d'albuminurie sont associés au déclin du DFG dans le temps.

L'utilisation de statines, un DFGe élevé et un taux sanguin d'hémoglobine élevé sont associés une élévation du DFG estimé dans le temps.

Les résultats de l'analyse univariée de la relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFG estimé chez les patients DT2 avec surpoids sont rapportés dans le tableau 26.

Tableau 26: Relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFG chez les patients DT2 avec surpoids en analyse de régression univariée (generalized estimating equations)

Paramètres (n= 130)	Coefficient- estimated	95% IC		P- Value
		Lower Boundary	Upper Boundary	
Sexe Féminin, n (%)	3.92	- 10.87	18.71	0.60
Age, année	- 0.96	- 1.56	- 0.37	0.001
Durée d'évolution du diabète, année	- 1.09	- 1.56	- 0.37	0.003
Rétinopathie diabétique, n (%)	- 25.73	- 37.67	- 13.80	<0.001
Antécédents de comorbidités cardiovasculaires, n(%)	- 19.20	- 32.33	- 6.06	0.004
Utilisation d'IEC/ARAII, n (%)	- 7.65	- 42.17	26.86	0.66
Utilisation de statines, n (%)	15.28	1.88	28.86	0.02
Pression artérielle systolique, mmHg	- 0.18	- 0.55	0.18	0.32
Pression artérielle diastolique, mmHg	- 0.36	- 1.04	0.32	0.29
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ²	0.95	0.91	0.99	<0.001
Albuminurie, mg/jour	- 0.01	- 0.02	- 0.005	0.002
Taux sanguin de LDL cholestérol, mmol/l	8.61	-12.57	29.80	<0.001
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl	13.17	8.94	17.41	<0.001
Taux sanguin d'Hémoglobine A _{1C} , %	4. 03	0.61	7.44	0.02

▪ Groupe de patients obèses :

IL existe une relation statistiquement significative entre l'âge, les antécédents de comorbidités cardiovasculaires, l'utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine, l'utilisation de statines, l'albuminurie, le DFG estimé d'admission, le taux sanguin d'hémoglobine et l'évolution du DFG estimé chez les patients DT2 avec obésité. L'âge avancé, la présence d'antécédents de comorbidités cardiovasculaires et le débit élevé d'albuminurie sont associés au déclin du DFG dans le temps. L'utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine, l'utilisation de statines, un DFG élevé et un taux sanguin d'hémoglobine élevé sont associés une élévation du DFG estimé dans le temps.

Les résultats de l'analyse univariée de la relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFG estimé chez les patients DT2 avec obésité sont rapportés dans le tableau 27.

Tableau 27: Relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFG chez les patients DT2 avec obésité en analyse de régression univariée (generalized estimating equations)

Paramètres (n= 96)	Coefficient- estimated	95% IC		P- Value
		Lower Boundary	Upper Boundary	
Sexe Féminin, n (%)	- 0.009	- 16.20	16.19	0.99
Age, année	- 1.03	- 1.91	- 0.15	0.02
Durée d'évolution du diabète, année	- 1.05	- 2.4	2.20	0.13
Rétinopathie diabétique, n (%)	- 5.09	- 20.70	10.51	0.52
Antécédents de comorbidités CV, n (%)	- 19.62	- 36.08	- 6.08	0.01
Utilisation d'IEC/ARAII, n (%)	21.73	7.58	35.87	0.003
Utilisation de statine, n (%)	37.65	22.30	53.01	<0.001
Pression artérielle systolique, mmHg	- 0.26	0.11	0.83	0.17
Pression artérielle diastolique, mmHg	- 0.39	- 1.10	0.32	0.28
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ²	0.91	0.85	0.98	<0.001
Albuminurie, mg/jour	- 0.02	- 0.03	- 0.01	<0.001
Taux sanguin de LDL cholestérol, mmol/l	- 7.37	- 36.27	21.53	0.61
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl	11.64	7.76	15.52	<0.001
Taux sanguin d'Hémoglobine A _{1C} , %	- 0.58	- 5.36	4.16	0.81

IC : intervalle de confiance

▪ **Cohorte des trois groupes de patients:**

IL existe une relation statistiquement significative entre la durée d'évolution du diabète, les antécédents de comorbidités cardiovasculaires, la rétinopathie diabétique, l'utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine, l'utilisation de statines, la pression artérielle systolique, l'albuminurie, le taux sanguin d'hémoglobine, le taux sanguin du LDL - Cholestérol et l'évolution du DFG chez les patients DT2.

La durée d'évolution du diabète, les antécédents de comorbidités cardiovasculaires, la présence de rétinopathie diabétique, la pression artérielle systolique élevée, l'albuminurie le taux sanguin du LDL - Cholestérol sont associés au déclin du DFG dans le temps. L'utilisation des inhibiteurs

du système rénine angiotensine, l'utilisation de statines et un taux sanguin d'hémoglobine élevé sont associés une élévation du DFG estimé dans le temps.

Les résultats de l'analyse univariée de la relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFG estimé chez les trois groupes de patients DT2 poids normal, sirpoids et obésité sont rapportés dans le tableau 28.

Tableau 28: Relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFG chez les patients DT2 avec poids normal, surpoids et obésité en analyse de régression univariée (generalized estimating equations)

Paramètres (n= 292)	Coefficient- estimated	95% IC		P- Value
		Lower Boundary	Upper Boundary	
Sexe Féminin, n (%)	4.25	13.27	0.73	0.39
Age, année	0.35	- 0.62	1.33	0.48
Durée d'évolution du diabète, année	- 1.01	- 1.41	- 0.60	<0.001
Rétinopathie diabétique, n (%)	- 1.23	- 1.82	- 0.63	<0.001
Antécédents de comorbidités cardiovasculaires, n(%)	- 19.46	- 28.40	- 10.52	<0.001
Utilisation d'IEC/ARAII, n (%)	17.99	- 27.25	- 8.46	<0.001
Utilisation de statines, n (%)	21.88	1.56	42.40	0.03
Pression artérielle systolique, mmHg	- 14.16	5.15	23.17	0.002
Pression artérielle diastolique, mmHg	- 0.26	- 0.50	- 0.03	0.02
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ²	- 0.27	- 0.72	0.16	0.22
Albuminurie, mg/jour	- 0.82	0.77	0.88	<0.001
Taux sanguin de LDL cholestérol, mmol/l	- 0.01	- 0.02	- 0.01	<0.001
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl	- 4.37	- 19.93	- 10.45	0.61
Taux sanguin d'Hémoglobine A _{1C} , %	12.70	10.10	15.25	<0.001

b. Analyse de régression univariée de déclin du DFG

En analyse multi variée, il existe une relation statistiquement significative entre la durée d'évolution du diabète, l'utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine, l'albuminurie, le taux sanguin d'hémoglobine, le taux du DFG estimé et l'évolution du DFG chez les patients DT2.

▪ Dans le groupe poids normal :

La durée importante du diabète est associée au déclin du DFG estimé. Le DFGe élevé et le taux sanguin d'hémoglobine élevé d'admission sont associés à un non déclin du DFG dans le temps.

▪ Dans le groupe surpoids:

La durée importante du diabète et l'albuminurie sont associées au déclin du DFG estimé. Le DFGe élevé d'admission est associé à un non déclin du DFG dans le temps.

▪ Dans le groupe obésité :

L'utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine et le DFGe élevé d'admission sont associés à un non déclin du DFG dans le temps.

▪ Dans toute la cohorte:

L'albuminurie élevée est associée à un déclin du DFG. L'utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine, le DFGe élevé d'admission et le taux sanguin élevé d'hémoglobine d'admission sont associés à un non déclin du DFG dans le temps.

Les résultats de l'analyse multivariée de la relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFG estimé chez les patients DT2 en fonction de l'IMC d'admission sont rapportés dans le tableau 29.

Tableau 29: Relation entre les paramètres d'admission et le déclin du DFGe chez les patients DT2 avec poids normal, surpoids et obésité en analyse de régression multi variée (generalized estimating equations)

Paramètres (n=292)	Coefficient-Estimated	95% IC		P-Value
		Lower Boundary	Upper Boundary	
Patients avec poids normal (n=66)				
Durée d'évolution du diabète, année	- 0.35	- 0.70	- 0.002	0.006
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ²	0.86	0.77	0.95	<0.001
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl	2.14	0.56	3.71	0.008
Patients avec surpoids (n=130)				
Durée du diabète, année	- 0.18	- 0.33	- 0.02	0.02
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ²	0.93	0.87	0.98	<0.001
Albuminurie, mg/jour	- 0.003	- 0.004	- 0.001	<0.001
Patients avec obésité (n=96)				
Utilisation d'IEC/ARAII, n (%)	6.76	2.05	11.46	0.005
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ²	0.83	0.73	0.94	<0.001
Tous les patients (n=292)				
Utilisation d'IEC/ARAII, n (%))	11.62	2.64	20.60	0.01
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ²	0.72	0.63	0.80	<0.001
Albuminurie, mg/jour	- 0.003	- 0.004	- 0.001	0.004
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl	2.37	0.80	3.94	0.003

IC : intervalle de confiance

6. Progression annuelle du DFG estimé

6.1 Groupe de patients n'ayant pas présenté de progression rénale rapide

Parmi les patients n'ayant pas présenté une progression rénale rapide, la différence était statistiquement significative concernant la comparaison du DFG estimé entre admission et années d'évolution dans les trois groupes d'IMC.

▪ Dans le groupe normal poids :

La médiane du DFG estimé d'admission vs le DFG estimé à 12 ; 24 ; 36 ; 48 et 60 mois était de 86 [61,107] et 86 [58,111] ($p= 0.001$) ; 84 [59,97] ($p= 0.001$); 77 [55,101] ($p= 0.001$); 79 [39,102] ($p= 0.03$) et 69 [44,90] ($p= 0.002$) respectivement.

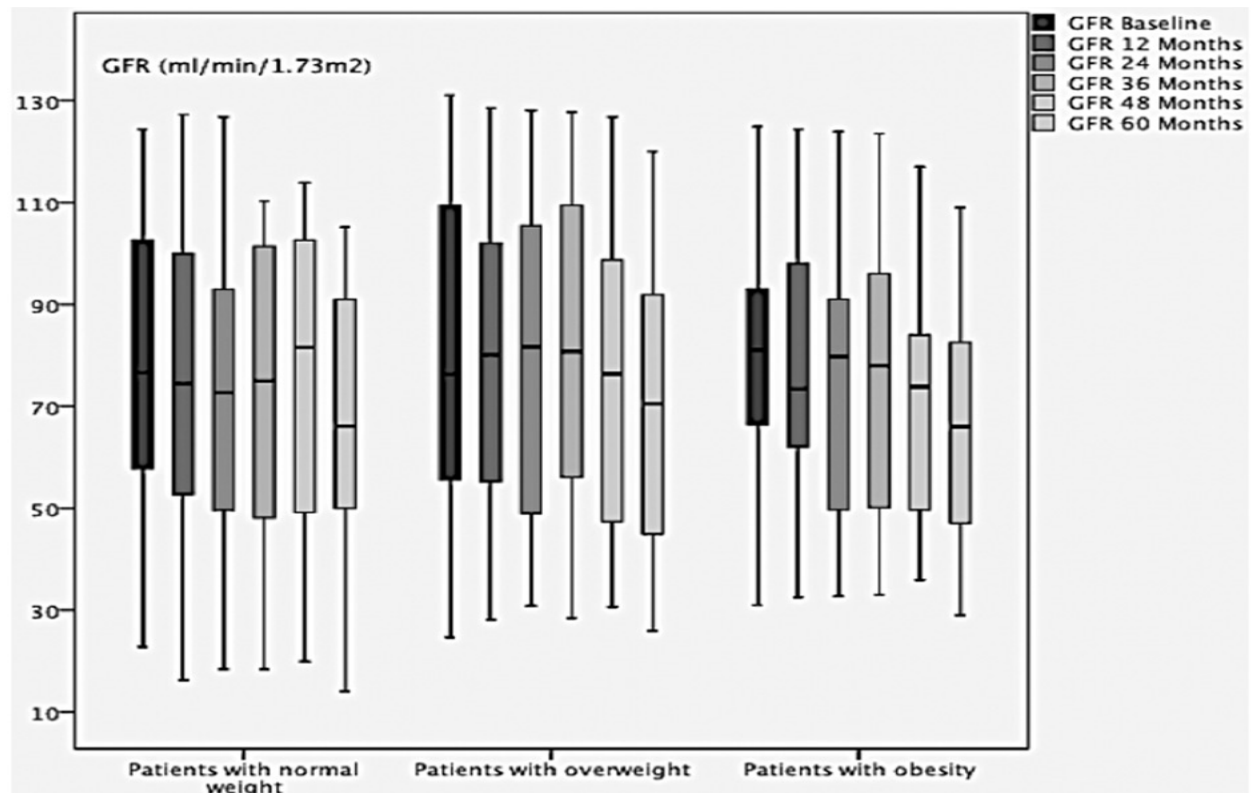
▪ Dans le groupe surpoids :

La médiane du DFG estimé d'admission vs le DFG estimé à 12 ; 24 ; 36 ; 48 et 60 mois était de 59 [43,112] et 62 [46,107] ($p= 0.003$); 56 [41,107] ($p= 0.001$); 84 [40,111] ($p= 0.001$); 83 [42,99] ($p= 0.001$) et 89 [42,97] ($p= 0.001$) respectivement.

▪ Dans le groupe obésité :

La médiane du DFG estimé d'admission vs le DFG estimé à 12 ; 24 ; 36 ; 48 et 60 mois était de 81 [55,103] et 73 [50,100] ($p= 0.001$); 79 [47,97] ($p= 0.001$); 74 [44,93] ($p= 0.001$); 67 [41,90] ($p= 0.001$) et 66 [43,88] ($p= 0.003$) respectivement.

L'évolution dans le temps du DFG estimé en fonction des groupes d'IMC chez les patients DT2 n'ayant pas présenté de progression rénale rapide est rapportée dans la figure 1



GFR : Glomerular filtration rate (Débit de filtration glomérulaire)

Normal weight : poids normal, Overweight : surpoids, obesity : obésité

Baseline: admission, months: mois

Figure 1: Changement du DFG estimé chez les patients n'ayant pas présenté une progression rénale rapide en fonction de l'IMC (n= 214)

6.2 Groupe de patients ayant présenté de progression rénale rapide

Parmi les patients ayant présenté une progression rénale rapide, la différence était statistiquement significative concernant la comparaison du DFG estimé entre admission et années d'évolution dans les trois groupes d'IMC.

▪ Dans le groupe normal poids :

La médiane du DFG estimé d'admission vs le DFG estimé à 12 ; 24 ; 36 ; 48 et 60 mois était de 95 [65,123] et 94 [50,113] ($p= 0.01$); 85 [50,113] ($p= 0.001$); 89 [40,105] ($p= 0.01$); 81 [44,105] ($p< 0.001$) et 73 [61,105] ($p< 0.001$) respectivement.

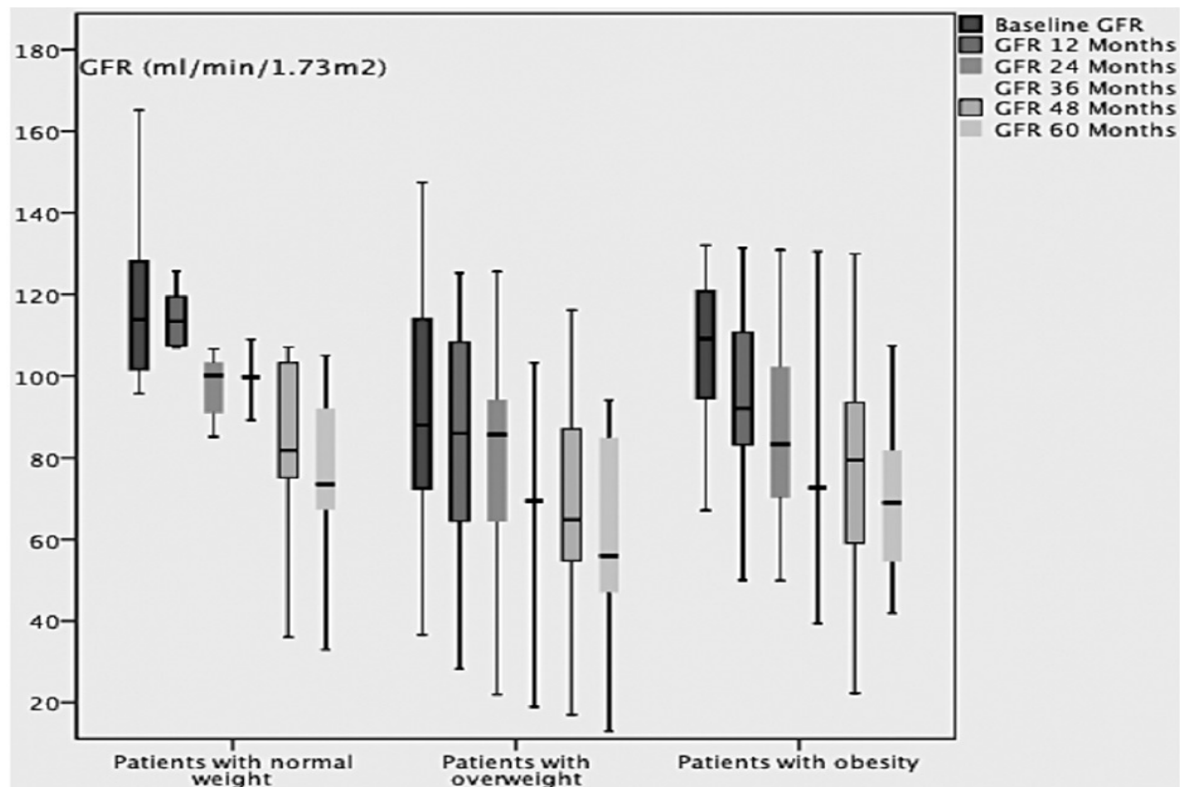
▪ Dans le groupe normal poids :

La médiane du DFG estimé d'admission vs le DFG estimé à 12 ; 24 ; 36 ; 48 et 60 mois était de 75 [53,110] et 78 [37,108] ($p= 0.01$); 68 [39,94] ($p= 0.001$); 57 [28,88] ($p< 0.001$); 63 [40,84] ($p<0.001$) et 56 [42,84] ($p<0.001$) respectivement.

▪ Dans le groupe normal poids :

La médiane du DFG estimé d'admission vs le DFG estimé à 12 ; 24 ; 36 ; 48 et 60 mois était de 107 [81,116] et 90 [76,108] ($p= 0.01$); 79 [76,99] ($p= 0.001$); 74 [62,94] ($p<0.001$); 79 [55,92] ($p< 0.001$) et 69 [48,82] ($p< 0.001$) respectivement.

L'évolution dans le temps du DFG estimé en fonction des groupes d'IMC chez les patients DT2 ayant présenté de progression rénale rapide est rapportée dans la figure 2



GFR : Glomerular filtration rate (Débit de filtration glomérulaire)

Normal weight : poids normal, Overweight : surpoids, obesity : obésité

Baseline: admission, months: mois

Figure 2: Changement du DFG estimé chez les patients ayant présenté une progression rénale rapide en fonction de l'IMC (n=78)

F. Albuminurie et progression de la MRD et risque cardiovasculaire dans une cohorte de 144 patients obèses DT2:

1. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission des patients obèses DT2

Nous avons étudié la progression de la maladie rénale et la maladie cardiovasculaire chez les patients obèses DT2.

144 patients obèses DT2 avec suivi néphrologique minimal de 36 mois ont été colligés. L'âge moyen était de 59 ± 9 avec une prédominance féminine (73.6% vs 26.4%). 23.6% des patients avaient une obésité morbide.

60.4% des patients avaient des antécédents d'HTA et 16.7% avaient des antécédents cardiovasculaires dont 75% accidents cardiaques.

31.4% des patients avaient un diabète équilibré ($HbA_{1C} < 7.5\%$) et 65.3% des patients avaient un diabète insulino-nécessitant.

22.9% des patients avaient un DFGe $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. 18.1%, 58.3% et 23.6% avaient une normo, micro et macro-albuminurie respectivement.

77.1% des patients étaient hypertendus à l'admission

Les paramètres démographiques, cliniques et biologiques des patients obèses DT2 sont rapportés dans le tableau 30

Tableau 30: Paramètres démographiques, cliniques et biologiques des patients obèses DT2 lors de la première consultation de néphrologie

Paramètres (n= 144)	N (%)
Durée du suivi, mois *	50 ± 8
Age, années	59 ± 9
Sexe Féminin, n (%)	106 (73.6)
Indice de masse corporelle, Kg/m ² *	33.67 ± 3.30
Obésité morbide, n (%)	34 (23.6)
Durée d'évolution du diabète, années #	7 [3, 12]
Antécédents familiaux de diabète, n (%)	97 (67.4)
Antécédents d'accidents cardiovasculaires, n (%)	24 (16.7)
Antécédents d'hypertension artérielle, n (%)	87 (60.4)
Hypertension artérielle, n (%)	111 (77.1)
Rétinopathie diabétique, n (%)	61 (42.4)
Traitement du diabète, n (%)	
Insuline	94 (65.3)
Antidiabétiques oraux	108 (75)
Utilisation de statines, n (%)	67 (46.5)
Utilisation d'IEC ou ARAII, n (%)	134 (93.1)
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² #	87 [63, 104]
DFG e par MDRD (<60 ml/min/1.73m ²), n (%)	33 (22.9)
Taux urinaire d'albumine, mg/jour #	80 [48, 260]
Taux sanguin de cholestérol total, g/L *	2.05 ± 0.47
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L *	0.43 ± 0.07
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L *	1.16 ± 0.34
Taux sanguin de triglycérides, g/L *	1.47 ± 0.76
Taux sanguin d'Hémoglobine _{A1C} , % *	8.4 ± 1.5
Taux sanguin d'hémoglobine, g/dl *	13.1 ± 1.5

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

2. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission en fonction des trois groupes d'albuminurie :

Trois groupes de patients ont été identifiés en fonction du stade d'albuminurie d'admission : normo, micro et macro-albuminurie. La comparaison des paramètres démographiques, cliniques et biologiques d'admission des patients obèses DT2 en fonction du stade de l'albuminurie est rapportée dans le tableau 31.

Tableau 31: Comparaison des paramètres démographiques, cliniques et biologiques des patients obèses DT2 en fonction du stade de l'albuminurie

Paramètres (n= 144)	Albuminurie Négative (N= 26)	Micro- albuminurie (N= 84)	Macro- albuminurie (N= 34)	P
Durée du suivi, mois *	50 ± 8	50 ± 10	43 ± 14	0.007
Sexe Féminin, n(%)	18 (62.2)	64 (76.2)	24 (70.6)	0.65
Indice de masse corporelle, Kg/m ² *	33.8 ± 3.3	33.4 ± 3.1	34.1 ± 3.5	0.55
Obésité morbide, n (%)	7 (26.9)	18 (21.4)	9 (26.5)	0.76
Age des patients, années *	61 ± 11	57 ± 9	62 ± 9	0.008
Duration of diabète, années #	4 [2, 10]	7 [3, 11]	10 [4, 18.5]	0.02
Antécédents familiaux de diabète, n(%)	16 (61.5)	59 (70.2)	22 (64.7)	0.66
Antécédents d'accidents CV, n(%)	4 (15.4)	12 (14.3)	8 (23.5)	0.46
Hypertension artérielle, n (%)	14 (53.8)	47 (56)	26 (76.5%)	0.08
Rétinopathie diabétique, n (%)	6 (23.1)	37 (44)	18 (52.9%)	0.03
Traitement du diabète, Insuline, n (%)	9 (34.6%)	55 (65.5)	30 (88.2)	<0.001
Antidiabétiques oraux, n (%)	22 (84.6%)	70 (83.3)	16 (47.1)	<0.001
Utilisation de statines, n (%)	12 (46.2)	37 (44)	18 (52.9)	0.68
Utilisation d'IEC et/ou ARAII, n (%)	23 (88.5)	79 (94)	32 (94.1)	0.53
Pression artérielle systolique, mmHg *	146 ± 19	141 ± 19	148 ± 20	0.17
Pression artérielle diastolique, mmHg *	82 ± 13	77 ± 11	79 ± 12	0.14
DFGe par MDRD, ml/min/1.73m ² *	89 ± 19	91 ± 26	61 ± 34	<0.001
DFGe (<60 ml/min/1.73m ²), n (%)	2 (7.7)	11 (13.1)	20 (58.8)	<0.001
Taux urinaire d'albumine, mg/jour #	16 [10, 23]	78 [62, 134]	675 [370, 1307]	<0.001
Taux sanguin de cholestérol total, g/L *	2.03 ± 0.33	2.02 ± 0.45	2.13 ± 0.59	0.47
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L *	0.45 ± 0.08	0.44 ± 0.07	0.41 ± 0.07	0.16
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L *	1.16 ± 0.24	1.12 ± 0.36	1.26 ± 0.38	0.27
Taux sanguin de triglycérides, g/L *	1.41 ± 0.61	1.47 ± 0.76	1.50 ± 0.87	0.89
Taux sanguin d'Hémoglobine A _{1C} , % *	7.9 ± 1.3	8.6 ± 1.8	8.1 ± 1.7	0.15
Taux sanguin d'hémoglobine, g/dl *	13.4 ± 1.7	13.1 ± 1.3	12.0 ± 1.6	0.002

En analyse post hoc, la différence était statistiquement significative concernant le DFGe d'admission entre les groupes normo et micro-albuminurie ($p<0.001$), normo et macro-albuminurie ($p=0.02$) et micro et macro-albuminurie ($p=0.01$)

3. Progression de la MRD et risque CV en fonction des trois stades d'albuminurie :

26.5% des patients avaient développé une IRCT dans le groupe macro-albuminurie vs 1.2% dans le groupe micro-albuminurie et 0% dans le groupe normo-albuminurie respectivement ($p<0.001$)

Les accidents CV étaient survenus respectivement dans 15.4%, 14.3% et 23.5% des groupes normo, micro et macro albuminurie ($p= 0.48$)

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients obèses DT2 en fonction du stade d'albuminurie est rapportée dans le tableau 32.

Tableau 32: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients obèses DT2 en fonction du stade de l'albuminurie

Paramètres (n= 144)	Normo- albuminurie (N= 26)	Micro- albuminurie (N= 84)	Macro- albuminurie (N= 34)	P
DFG estimé par MDRD (DFG estimé <60 ml/min/1.73m ²), n (%)	2 (7.7)	19 (22.6)	20 (58.8)	<0.001
Insuffisance rénale chronique terminale (DFGe < 15 ml/min/1.73m ²), n (%)	0 (0)	1 (1.2)	9 (26.5)	<0.001
Accidents cardiovasculaires survenus, n (%)	4 (15.4%)	12 (14.3)	8 (23.5)	0.48
Utilisation de ≥ 2 médicaments antihypertenseurs, n (%)	13 (50)	50 (59.5)	26 (76.5)	0.09

G. Age de diagnostic du diabète et progression de la MRD et risque CV dans une cohorte de 666 patients DT2

666 patients DT2 ont été récéncés pour étudier le lien entre âge de survenue de diabète et progression de la MRD et de la MCV

1. Paramètres à l'admission de la MRD et de la MCV en fonction de l'âge de diagnostic du diabète

Trois groupes de patients ont été identifiés en fonction de l'âge de diagnostic du diabète : Groupe 1 : avant 40 ans, Groupe 2 : entre 40 et 64 ans et groupe 3 : au-delà de 65 ans.

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission des trois groupes de patients DT2 en fonction de l'âge du diagnostic du diabète est rapportée dans le tableau 33.

En analyse posthoc, la différence était statistiquement significative concernant l'IMC entre les deux groupes moins de 40 et plus de 65 ans ($p=0.005$)

En analyse posthoc, la différence était statistiquement significative concernant la PASd'admission entre les deux groupes moins de 40 et 40 - 65 ans ($p<0.001$)

En analyse posthoc, la différence était statistiquement significative concernant le DFGede base entre les deux groupes moins de 40 et plus de 65 ans ($p<0.001$) et entre les deux groupes 40-65 et plus de 65 ans ($p<0.001$)

En analyse posthoc, la différence était statistiquement significative concernant l'HbA_{1c}d'admission entre les deux groupes moins de 40 et 40-65 ans ($p=0.01$), entre les deux groupes moins de 40 ans et plus de 65 ans ($p<0.001$) et entre les deux groupes 40-65 et plus de 65 ans ($p=0.04$)

Tableau 33: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques des patients DT2 en fonction de l'âge du diagnostic du diabète

Paramètres (n= 666)	Groupe 1 Diabète diagnostiqué ≤l'âge de 40 ans (N=104)	Groupe 2 Diabète diagnostiqué entre 40 et 64 ans (N=467)	Groupe 3 Diabète diagnostiqué ≥65 ans (N=95)	P- Value
Age, années*	54 ± 9.5	65 ± 8.5	81 ± 6.5	<0.001
Age au moment de diagnostic de diabète, années*	35 ± 3	51 ± 6	70 ± 4.5	<0.001
Age au moment du diagnostic du diabète, années*	18 ± 9	14 ± 6	10 ± 4.5	<0.001
Durée d'évolution du diabète, années *	16 ± 7.5	10 ± 4.5	18 ± 7.4	<0.001
Sexe féminin, n (%)	68 (65.4)	299 (62.5)	53 (55.8)	0.34
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	28.06 ± 4.43	28.70 ± 4.69	27.06 ± 4.5	0.006
Obésité, n (%)	27 (26)	174 (37.3)	22 (23.2)	0.006
Antécédents familiaux du diabète, n (%)	79 (76)	315 (67.5)	42 (44.2)	<0.001
Antécédents d'accidents CV, n (%)	8 (7.7)	58 (12.4)	18 (18.9)	0.05
Antécédents d'HTA, n (%)	37 (35.6)	249 (53.3)	54 (56.8)	0.002
Hypertension artérielle, n (%)	22 (21.2)	196 (42)	31 (32.6)	<0.001
Rétinopathie diabétique, n (%)	40 (38.5)	171 (36.6)	27 (28.4)	0.25
Neuropathie diabétique, n (%)	51 (49)	178 (38.1)	27 (10.5)	0.21
Tabagisme, n (%)	18 (17.3)	53 (11.3)	10 (9.8)	0.81
Pression artérielle systolique, mmHg	134 ± 17	143 ± 20	140 ± 18	<0.001
DFGe, ml/min/ 1,73m ² *	91 ± 30	86 ± 29	71 ± 25	0.02
DFGe < 60 ml/min/ 1,73m ² , n (%)	17 (16.3)	102 (21.8)	31 (32.6)	0.01
Albuminurie, n (%)				
Normo albuminurie	25(24)	108(23.1)	24(25.3)	0.99
Micro albuminurie	58(55.8)	269(57.6)	53(55.8)	
Macroalbuminurie	21(20.2)	90(19.3)	18(18.9)	
Albuminurie, mg/24 heures	76 [33, 184]	74 [38, 230]	64 [34, 170]	0.45
Taux sanguin de LDL- Cholestérol, g/l*	1.21 ± 0.34	1.25 ± 0.34	1.15 ± 0.35	0.05
Hémoglobine A _{1C} , %*	9.1 ± 2.0	8.5 ± 1.8	8.0 ± 1.4	<0.001
Hémoglobine A _{1C} <7%, n(%)	170 (46.2)	57 (54.8)	113 (42.8)	0.02

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type

2. Progression de la MRD et risque CV en fonction de l'âge de diagnostic du diabète

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs des trois groupes de patients DT2 en fonction de l'âge du diagnostic du diabète est rapportée dans le tableau 34.

Tableau 34: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs chez les patients DT2 en fonction de l'âge de diagnostic du diabète

Paramètres (n= 666)	Groupe 1 Diabète diagnostiqué < l'âge de 40 ans (N=104)	Groupe 2 Diabète diagnostiqué entre 40 et 64 ans (N=467)	Groupe 3 Diabète diagnostiqué ≥ 65 ans (N=95)	P- Value
Utilisation d'IEC ou ARAII, n (%)	76 (73.1)	388 (83.1)	82 (86.3)	0.02
Utilisation de statines, n (%)	28 (26.9)	169 (36.2)	30 (31.6)	0.16
Utilisation de ≥ 2 médicaments anti hypertenseurs, n (%)	25 (24)	154 (33)	34 (35.8)	0.14
Utilisation d'insuline, n (%)	62 (59.6)	261 (55.9)	45 (47.4)	0.19
Utilisation d'antidiabétiques oraux, n (%)	71 (68.3)	34 (72.8)	71 (74.7)	0.55
DFGe par MDRD, ml/min/ 1,73m ² #	89 ± 29	83 ± 29	70 ± 25	<0.001
Progression rapide (DFGe > 5ml /min / 1.73m ² /année), n (%)	18 (17.3)	112 (24.1)	29 (30.5)	0.08
Insuffisance rénale chronique terminale (DFGe <15ml/min/1.73m ²), n (%)	2 (1.9)	18 (3.9)	1 (1.1)	0.20
Accidents survenus d'ischémie cardiaque, n (%)	15 (14.4)	66 (14.1)	12 (12.6)	0.91
Albuminurie, n (%)				
Normo albuminurie	30(28.8)	141(30.2)	34(35.8)	0.34
Micro albuminurie	56(53.8)	251(53.7)	49(51.6)	
Macro albuminurie	18(17.3)	75(16.1)	12(12.6)	
Albuminurie, mg/24 heures #	57[25, 129]	63[23, 160]	44 [16, 145]	0.18
Hémoglobine A _{1C} (<7%), n (%)	24 (23.1)	194 (41.6)	55 (58.5)	0.002
Hémoglobine A _{1C} , % *	8.7 ± 1.6	8.0 ± 1.5	7.4 ± 1.1	<0.001
Hypertension artérielle, n (%)	146 (39.7)	28 (26.9)	118 (44.7)	0.002
Pression artérielle systolique, mmHg*	135 ± 19	138 ± 17	136 ± 16	0.22
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/l *	1.23 ± 0.33	1.21 ± 0.34	1.16 ± 0.33	0.43

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

En analyse posthoc, la différence était statistiquement significative concernant le DFGede fin de suivi :

Entre les deux groupes moins de 40 et entre 40 - 65 ans ($p < 0.001$)

Et entre les deux groupes 40-65 et plus de 65 ans ($p < 0.001$)

En analyse posthoc, la différence était statistiquement significative concernant le l'HbA_{1C} d'admission

Entre les deux groupes moins de 40 et 40-65 ans ($p < 0.001$),

Entre les deux groupes moins de 40 ans et plus de 65 ans ($p < 0.001$)

Et entre les deux groupes 40-65 et plus de 65 ans ($p = 0.002$)

Partie 2 :

***Progression de la maladie rénale
diabétique et de la maladie
cardiovasculaire chez le patient âgé DT2***

A. Profil à l'admission du patient âgé diabétique

224 patients DT2 âgés de plus de 65 ans et ayant un suivi néphrologique minimal de 36 mois ont été recensés.

L'âge moyen des patients était de 71 ± 5.5 années. 62.3% étaient de sexe féminin. 33.5% des patients avaient une obésité dont 17.3% une obésité morbide.

Le DFG_e d'admission était < 60 ml/min/1.73m² chez 67.9% des patients, 24.6% des patients avaient un DFG_e compris entre 30 et 59 ml/min/1.73m², 7.6% des patients avaient un DFG_e compris entre 15 et 29 ml/min/1.73m²

22.3% des patients avaient une normo-albuminurie, 58% des patients avaient une micro-albuminurie et 19.6% des patients avaient une macro-albuminurie.

Les paramètres démographiques, cliniques et biologiques des patients âgés DT2 lors de la première consultation de néphrologie sont rapportés dans le tableau 35

Tableau 35: Paramètres cliniques et biologiques des patients âgés DT2 lors de la première consultation en néphrologie

Paramètres (n= 224)	N (%)
Sexe féminin, n (%)	397 (62.3)
Age des patients, année *	71 ± 5.5
Age des patients au moment de diagnostic du diabète, années *	62 ± 9
Durée d'évolution du diabète, année #	8 [3, 13]
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	28.28 ± 4.56
Antécédents familiaux du diabète, n (%)	115 (51.3)
Antécédents de tabagisme et tabagisme actif, n (%)	18 (8.2)
Antécédents d'hypertension, n (%)	144 (64.3)
Antécédents de comorbidités, n (%)	45 (20.1)
Accidents coronariens et ischémie cardiaque	34 (15.2)
Accidents ischémiques périphériques	11 (4.9)
Rétinopathie diabétique, n (%)	94 (42)
Neuropathie diabétique, n (%)	105 (46.9)
Traitement du diabète, n (%)	
Insuline	138 (6.6)
Anti diabétiques oraux	159 (71)
Hypertension artérielle, n (%)	95 (42.4)
Pression artérielle systolique, mmHg *	145 ± 19
Pression artérielle diastolique, mmHg *	78 ± 10
DFG estimé par CG, ml/min/1.73m ² #	59 [40, 76]
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² #	78 [57, 95]
DFG ≥ 60 ml/min/1.73m ² , n (%)	152 (67.9)
Excrétion urinaire d'albumine, mg/jour #	70 [35, 219]
Taux sanguin de Cholestérol total, g/L *	1.96 ± 0.40
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L *	0.42 ± 0.06
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L *	1.23 ± 0.36
Taux sanguin de triglycérides, g/L *	1.36 ± 0.65
Taux sanguin d'Hémoglobine A _{1C} , % *	8.4 ± 1.7

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

B. Progression de la MRD:

17.6% des patients avaient présenté une progression rénale rapide et 24.5% des patients avaient présenté un ou plusieurs événements cardiovasculaires.

Les paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients âgés DT2 sont rapportés dans le tableau 36

Tableau 36: Paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients âgés DT2

Paramètres (n=224)	N (%)
Durée du suivi, mois *	37 ± 9
Hypertension artérielle, n (%)	90 (40.2)
Utilisation des statines, n (%)	86 (38.4)
Utilisation des IEC ou ARAII, n (%)	204 (91.1)
Utilisation de ≥ 2 médicaments antihypertenseurs, n (%)	96 (42.9)
Equilibre diabétique (HbA _{1C} < 7.5%)	113 (50.4)
Survenue d'accidents cardiovasculaires, n (%)	55 (24.5)
Accidents cardiaques	37 (16.5)
Accidents d'ischémie vasculaire périphérique	18 (8)
Progression rénale rapide, n (%)	40 (17.9)
Albuminurie, stades n (%)	
Normo-albuminurie	68 (30.4)
Micro-albuminurie	123 (54.9)
Macro-albuminurie	33 (14.7)

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type,

C. Indice de masse corporelle, MRD et risque CV chez le patient âgé diabétique

1. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission en fonction des quatre stades d'IMC

Quatre groupes de patients ont été identifiés en fonction de leur IMC d'admission : sous poids, poids normal, surpoids et obésité.

La prévalence des patients âgés selon les quatre groupes d'IMC : sous poids, poids normal, surpoids et obésité était respectivement de 8%, 16.1%, 43.3% et 32.6%. L'obésité morbide était observée dans 4% des cas.

Le surpoids et l'obésité représentaient 75.8% de l'ensemble de la cohorte. La prévalence des femmes était plus élevée dans le groupe obésité 78.1% vs 21.9% hommes.

Les antécédents d'HTA étaient plus élevés dans le groupe obésité 80.8% vs 58.3% dans le groupe poids normal.

Le taux sanguin des triglycérides était plus élevé dans les groupes surpoids 1.55 ± 0.71 g/l, obésité 1.26 ± 0.64 g/l, sous poids 1.23 ± 0.51 g/l par rapport au groupe poids normal 1.12 ± 0.38 g/l.

Les paramètres cliniques et biologiques d'admission des patients âgés DT2 en fonction de l'IMC sont rapportés dans le tableau 37

Tableau 37 : Paramètres cliniques et biologiques d'admission des patients âgés DT2 en fonction de l'indice de masse corporelle

Paramètres (n=224)	Indice de masse corporelle (kg/m ²)				
	< 22.5 (n= 18)	22.5 – 24.9 (n= 36)	25 – 29.9 (n= 97)	≥ 30 (n= 73)	P- Value
Sexe Féminin, n (%)	9 (50)	18 (50)	58 (59.8)	57 (78.1)	0.009
Age, année *	70.5 ± 6	72 ± 6.5	71 ± 5.5	70 ± 4.5	0.35
Durée du diabète, années #	9 [2.7, 15.2]	7.5 [2, 12]	7 [3, 11]	10 [3, 16]	0.39
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	21.03 ± 1.41	23.97 ± 0.60	27.35 ± 1.5	33.43 ± 3.21	<0.001
Antécédents familiaux du diabète, n (%)	8 (44.4)	15 (41.7)	50 (51.5)	42 (57.5)	0.42
Tabagisme, n (%)	2 (11.1)	4 (11.1)	10 (10.5)	2 (2.8)	0.25
Antécédent d'hypertension, n (%)	8 (44.4)	21 (58.3)	56 (57.7)	59 (80.8)	0.003
Antécédents cardiovasculaires, n (%)	2 (11.1)	8 (22.2)	26 (26.8)	9 (12.3)	0.09
Ischémie cardiaque	1 (5.6)	6 (16.7)	19 (19.6)	8 (11)	0.37
Ischémie vasculaire périphérique	1 (5.6)	2 (5.6)	7 (7.2)	1 (1.4)	0.13
Rétinopathie diabétique, n (%)	6 (33.3)	15 (41.7)	43 (44.3)	30 (41.1)	0.85
Neuropathie diabétique, n (%)	6 (22.3)	17 (47.2)	43 (44.3)	39 (53.4)	0.41
Traitement du diabète, (%)					
Insuline	11 (61.1)	21 (58.3)	62 (63.9)	44 (60.3)	0.93
Antidiabétiques oraux	10 (55.6)	23 (63.9)	68 (70.1)	58 (79.5)	0.13
Hypertension artérielle, n (%)	5 (27.8)	13 (36.1)	44 (45.4)	33 (45.2)	0.43
Pression artérielle systolique, mmHg *	136 ± 18	143 ± 16	145 ± 18	148 ± 21	0.12
Pression artérielle diastolique, mmHg *	77 ± 9	76 ± 8	78 ± 9	80 ± 13	0.25
DFG estimé par CG, ml/min/1.73m ² #	49 [31, 63]	51 [40, 61]	56 [38, 73]	51 [68, 83]	<0.001
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² #	75 [56, 105]	78 [64, 91]	76 [52, 96]	81 [58, 95]	0.73
IRC, stades, n (%)					
DFG ≥ 60 ml/min/1.73m ²	13 (72.2)	28 (77.8)	60 (61.9)	51 (69.9)	0.09
DFG: 30 – 59 ml/min/1.73m ²	4 (22.2)	3 (8.3)	32 (33)	16 (21.9)	
DFG: 15 – 29 ml/min/1.73m ²	1 (5.6)	5 (13.9)	5 (5.2)	6 (8.2)	
Taux d'albuminurie, mg/jour #	57 [30, 82]	104 [42, 224]	79 [36, 204]	66 [24, 347]	0.57
EUA, mg/jour, stades n (%)					
Normo-albuminurie (30 mg/jour)	4 (22.2)	6 (16.7)	18 (18.6)	22 (30.1)	0.16
Micro-albuminurie (30 – 300 mg/jour)	3 (16.7)	6 (16.7)	16 (16.5)	19 (26)	
Macro-albuminurie (> 300mg/jour)	11 (61.1)	24 (66.7)	63 (64.9)	32 (43.8)	
Taux sanguin de cholestérol total, g/L *	2.08 ± 0.39	1.87 ± 0.39	1.95 ± 0.45	1.99 ± 0.34	0.29
Taux sanguin de HDL-Cholestérol, g/L *	0.41 ± 0.04	0.42 ± 0.06	0.42 ± 0.07	0.43 ± 0.07	0.70
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/L *	1.26 ± 0.43	1.21 ± 0.30	1.25 ± 0.41	1.20 ± 0.30	0.84
Taux sanguin de Triglycérides, g/L *	1.23 ± 0.51	1.12 ± 0.38	1.55 ± 0.71	1.26 ± 0.64	0.002
Taux sanguin d'HémoglobineA _{1C} , % *	8.1 ± 1.5	8.9 ± 1.7	8.4 ± 1.9	8.2 ± 1.6	0.25

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

En analyse post hoc, la différence était statistiquement significative concernant le taux de triglycérides d'admission :

Entre les deux groupes sous poids et poids normal ($p=0.004$), entre les deux groupes poids normal et surpoids ($p=0.004$) et entre les deux groupes surpoids et obésité ($p=0.02$)

2. Progression de la MRD et risque cardiovasculaire en fonction de l'IMC

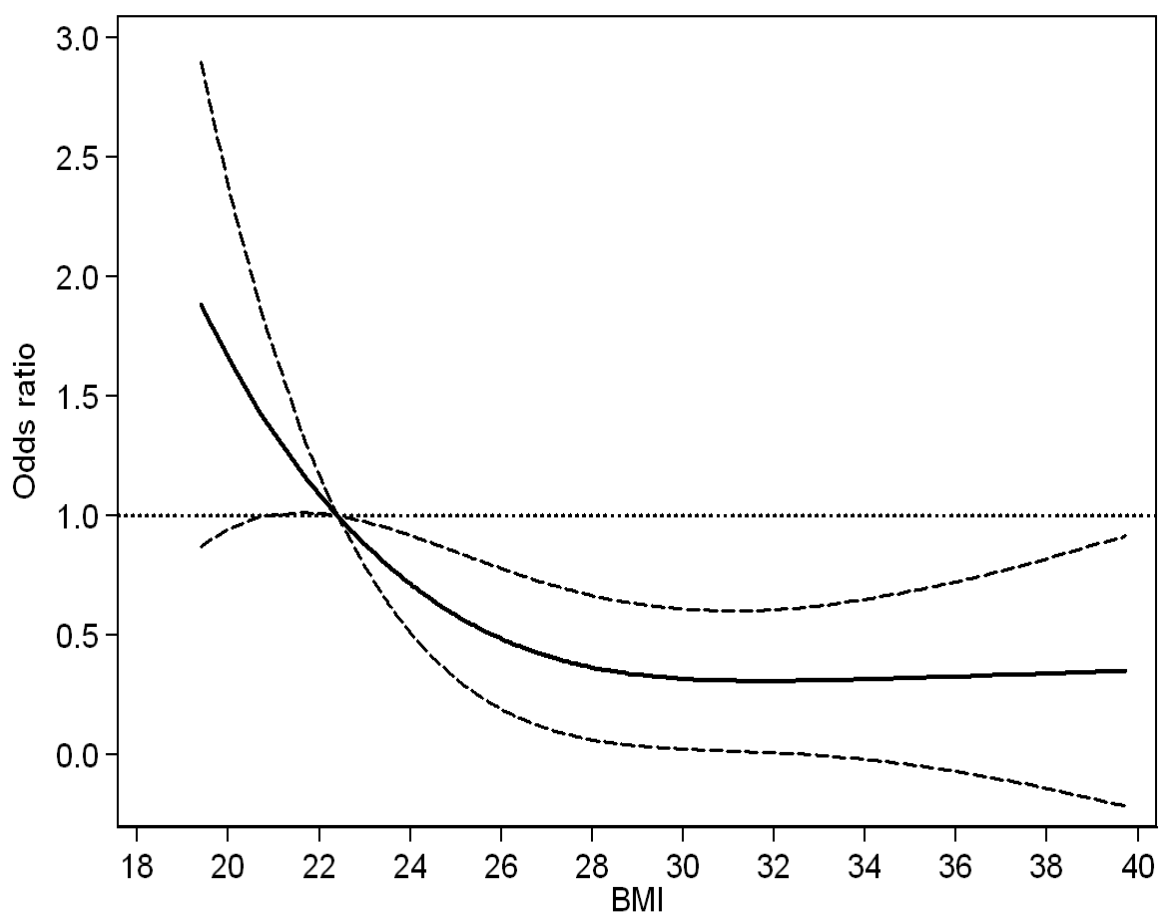
Les paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients âgés DT2 en fonction de l'indice de masse corporelle sont rapportés dans le tableau 38

Tableau 38: Paramètres cliniques et biologiques évolutifs des patients âgés DT2 en fonction de l'indice de masse corporelle

Paramètres (n=224)	Indice de masse corporelle (kg/m ²)				
	< 22.5 (n= 18)	22.5 – 24.9 (n= 36)	25 – 29.9 (n= 97)	≥ 30 (n= 73)	P- Value
Durée de suivi, mois *	39 ± 7	40 ± 11	39 ± 9	40 ± 9	0.36
Utilisation des statines, n (%)	7 (38.9)	9 (25)	44 (45.4)	26 (35.6)	0.16
Utilisation des IEC et/ou ARAII, n (%)	13 (72.2)	33 (91.7)	87 (89.7)	71 (97.3)	0.009
Utilisation de ≥ 2 médicaments antihypertenseurs, n (%)	5 (31.2)	9 (25)	39 (40.2)	43 (58.9)	<0.001
Hypertension artérielle, n (%)	5 (31.2)	16 (36.4)	35 (39.3)	34 (45.3)	0.64
Equilibre diabétique (HbA _{1c} < 7%), n (%)	7 (43.8)	23 (52.3)	46 (51.7)	37 (49.3)	0.93
Progression rénale rapide, n (%)	7 (38.9)	6 (16.7)	17 (17.5)	10 (13.7)	0.09
Albuminurie négative, n (%)	5 (31.2)	13 (29.5)	28 (28)	25 (33.3)	0.91
Survenue d'accidents cardiovasculaires, n (%)	3 (16.7)	6 (16.6)	29 (36.7)	17 (23.2)	0.04
Accidents cardiaques	1 (5.6)	2 (5.6)	22 (22.7)	12 (16.4)	0.03
Accidents d'ischémie vasculaire périphérique	2 (11.1)	4 (11.1)	7 (7.2)	5 (6.8)	0.82

L'analyse statistique de la relation entre IMC et DFG estimé et après ajustement a objectivé que l'IMC élevé était un facteur protecteur de la progression rénale rapide (pour un IMC=30 Kg/m², odds ratio= 0.36, 95% IC= 0.04-0.68, p=0.001) alors qu'un IMC bas était un facteur de risque de progression rapide de la progression rénale rapide.

La relation entre progression rénale rapide et l'IMC chez les patients âgés DT2 est rapportée dans la figure 3



BMI : Body mass index (Indice de masse corporelle)

Figure 3 :Relation entre indice de masse corporelle et progression rénale rapide chez les patients âgés DT2

D. Age de diagnostic du diabète, MRD et risque cardiovasculaire

Nous avons analysé l'influence de l'âge des patients au moment du diagnostic du diabète sur la progression de la maladie rénale et de la maladie cardiovasculaire dans une cohorte de patients âgés DT2.

Deux groupes de patients ont été identifiés en fonction de l'âge de diagnostic du diabète Groupe 1 : diabète diagnostiqué avant l'âge de 65 ans et groupe 2 : diabète diagnostiqué après l'âge de 65 ans.

1. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission en fonction de l'âge de diagnostic du diabète

368 patients âgés DT2 avec un suivi minimal de 36 mois ont été colligés.

Parmi les 368 patients âgés DT2 suivis régulièrement en néphrologie, 105 avaient un diabète diagnostiqué après l'âge de 65 ans soit 28.5% des cas.

Parmi les 368 patients, 20.5%, 59.2% et 20.3% des patients avaient une albuminurie négative, une micro albuminurie et une macro albuminurie respectivement.

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission des patients âgés DT2 en fonction de l'âge du diagnostic du diabète est rapportée dans le tableau 39

Tableau 39: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission des patients âgés DT2 en fonction de l'âge du diagnostic de diabète

Paramètres (n= 368)	Patients âgés (n= 368)	Groupe 1 diagnostic du diabète > 65 ans (n= 104)	Groupe 2 Diagnostic du diabète < 65 ans (n= 264)	P-Value
Age, années *	74 ± 7	80 ± 6	71 ± 5	<0.001
Age, années, n (%)				
< 45	25 (6.8)	-	25 (9.5)	<0.001
45 – 54	108 (29.6)	-	110 (41.7)	
55 – 64	128 (35.1)	-	129 (48.9)	
65 – 74	83 (22.7)	83 (79.8)	-	
> 75	21 (5.8)	21 (20.2)	-	
Age au moment du diagnostic du diabète, années*	58 ± 9	70 ± 4.5	53 ± 6.5	<0.001
Durée d'évolution du diabète, années *	16 ± 7.5	10 ± 4.5	18 ± 7.4	<0.001
Sexe féminin, n (%)	233 (63.3)	60 (57.7)	173 (65.5)	0.15
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	28.4 ± 4.5	27.1 ± 3.9	29 ± 4.5	<0.001
Obésité, n (%)	122 (33.4)	22 (21.2)	101 (38.4)	0.002
Antécédents familiaux du diabète, n (%)	220 (60.3)	44 (42.3)	179 (67.8)	<0.001
Antécédents d'accidents cardiaques, n (%)	51 (13.9)	18 (17.3)	33 (12.5)	0.22
Antécédents d'HTA, n (%)	233 (63.8)	60 (57.7)	173 (66.3)	0.14
Hypertension artérielle, n (%)	164 (44.9)	36 (34.6)	128 (48.5)	0.01
Rétinopathie diabétique, n (%)	163 (44.3)	29 (27.9)	134 (50.8)	<0.001
Neuropathie diabétique, n (%)	169 (46)	28 (26.9)	141 (53.6)	<0.001
Tabagisme, n (%)	36 (10)	11 (10.6)	25 (9.8)	0.81
DFGe, ml/min/ 1,73m ² #	79 [57– 96]	82 [58– 100]	69 [52– 89]	0.02
DFGe < 60 ml/min/ 1,73m ² , n (%)	109 (29.6)	33 (31.7)	76 (28.8)	0.57
Taux urinaire d'albumine, mg/jour #	74 [36– 227]	78 [40– 248]	64 [35– 142]	0.04
Taux sanguin de cholestérol total, g/l	1.99 ± 0.43	1.91 ± 0.41	2.01 ± 0.43	0.04
Taux sanguin de LDL- Cholestérol, g/l	1.22 ± 0.35	1.17 ± 0.35	1.19 ± 0.35	0.81
Taux sanguin d'Hémoglobine, g/dl *	12 ± 1.5	13.3 ± 1.5	12.8 ± 1.6	0.30
Hémoglobine A _{1C} < 7.5%, n(%)	170 (46.2)	57 (54.8)	113 (42.8)	0.02

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

2. Progression de la MRD et de la MCV en fonction de l'âge de diagnostic du diabète

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques à la fin du suivi des patients âgés DT2 en fonction de l'âge de survenue du diabète est rapportée dans le tableau 40

Table 40: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à la fin du suivi des patients âgés DT2 en fonction de l'âge de survenue du diabète

Paramètres (n= 368)	Patients âgés (n= 368)	Groupe 1 diagnostic du diabète > 65 ans (n= 104)	Groupe 2 Diagnostic du diabète < 65 ans (n= 264)	P-Value
Durée du suivi, mois *	37 ± 9	33 ± 11	35 ± 17	0.57
Utilisation d'IEC et/ou ARAII, n (%)	329 (89.4)	91 (87.5)	238 (90.2)	0.46
Utilisation de statines, n (%)	147 (39.9)	35 (33.7)	112 (42.4)	0.15
Utilisation de ≥ 2 médicaments anti hypertenseurs, n (%)	147 (39.9)	37 (35.6)	110 (41.7)	0.34
Utilisation d'insuline, n (%)	236 (64.1)	50 (48.1)	186 (70.5)	<0.001
Utilisation d'antidiabétiques oraux, n (%)	256 (70.1)	79 (76)	177 (67)	0.09
DFGe par MDRD, ml/min/ 1,73m ² #	79 [57– 96]	80 [54– 95]	70 [52– 87]	0.05
Progression rapide (DFGe > 5ml /min / 1.73m ² /année), n (%)	110 (30.1)	31 (29.8)	79 (29.9)	0.93
Insuffisance rénale chronique terminale (DFGe <15ml/min/1.73m ²), n (%)	16 (4.3)	1 (1)	15 (5.7)	0.03
Accidents survenus d'ischémie cardiaque, n (%)	59 (16)	15 (14.4)	44 (16.7)	0.59
Hémoglobine A _{1C} (<7.5%), n (%)	165 (44.8)	60 (57.7)	105 (39.8)	0.002
Hypertension artérielle, n (%)	146 (39.7)	28 (26.9)	118 (44.7)	0.002
Taux urinaire d'albumine, mg/jour #	70 [35– 219]	72 [25– 176]	45 [19– 130]	0.03
Taux sanguin de cholestérol total, g/l *	1.91 ± 0.39	1.87 ± 0.38	1.91 ± 0.40	0.29
Taux sanguin de LDL-Cholestérol, g/l *	1.18 ± 0.33	1.16 ± 0.34	1.19 ± 0.33	0.53

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

3. Facteurs de risque de la MRD et de la MCV chez le sujet âgé :

En analyse multi variée et en ajustant sur la durée d'évolution du diabète:

- Les facteurs de progression rénale rapide étaient:

Le bas DFG estimé par la formule MDRD à l'admission (OR= 0.90, CI=0.88 – 0.92, p= <0.001)
et l'albuminurie (OR= 1.00, CI= 1.000 – 1,002, p= 0.01)

- Les facteurs de l'insuffisance rénale chronique terminale étaient:

Le bas DFG estimé par la formule MDRD à l'admission (OR= 0.73, CI=0.62 – 0.86, p= <0.001)
et l'albuminurie (OR= 01.00, CI=1.000 – 1.002, p= 0.03)

- Les facteurs de survenue d'accidents cardiovasculaires étaient:

Les antécédents d'accidents cardiovasculaires (OR= 20.2, CI=8.6 – 547.4, p= <0.001).

E. Atteinte des objectifs thérapeutiques cibles chez le patient âgé diabétique :

1. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission de la MRD en fonction du sexe des patients :

Nous avons étudié l'atteinte des principaux objectifs thérapeutiques recommandés par les sociétés savantes internationales en fonction du sexe des patients âgés DT2.

363 patients âgés DT2 avec atteinte rénale diabétique ont été inclus.

Le suivi moyen était de 47 ± 11 mois.

67% des patients avaient un niveau socio-économique bas. 17% des patients avaient bénéficié de séances d'éducation thérapeutique et diététique durant l'année précédente la première consultation en néphrologie.

18.5%, 40.5% et 40.9% des femmes avaient respectivement un poids normal, un surpoids et une obésité vs 34.4%, 42.7% et 22.9% chez les hommes

La moyenne de la PAS était de 145 ± 19 mmHg chez les hommes vs 145 ± 20 mmHg chez les femmes ($p=0.94$)

La moyenne de la PAD était de 79 ± 10 mmHg chez les hommes vs 78 ± 11 mmHg chez les femmes ($p=0.72$)

Les paramètres démographiques, cliniques et biologiques d'admission des patients âgés DT2 en fonction du sexe des patients sont rapportés dans le tableau 41

Tableau 41: Paramètres démographiques, cliniques et biologiques d'admission des patients âgés DT2 en fonction du sexe des patients

Paramètres (n=363)	Sexe Féminin (n= 232)	Sexe Masculin (n=131)	P-Value
Age des patients, années *	74 ± 6.5	74.5 ± 6.5	0.34
Age au moment du diagnostic du diabète, années *	57.5 ± 10	59 ± 9.5	0.12
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	29.2 ± 4.7	27.0 ± 3.7	<0.001
Obésité, n (%)	95 (40.9)	30 (22.9)	<0.001
Obésité morbide, n (%)	19 (8.2)	1 (0.8)	0.001
Tabagisme actif ou sevrage récent < de 3 ans, n (%)	1 (0.4)	33 (26.4)	<0.001
Antécédents d'ischémie cardiaque, n (%)	27 (11.6)	22 (16.8)	0.16
Antécédents d'ischémie vasculaire périphérique, n (%)	5 (2.2)	9 (6.9)	0.02
Antécédents d'hypertension, n (%)	155 (66.8)	77 (58.8)	0.07
Rétinopathie diabétique, n (%)	110 (47.4)	50 (38.2)	0.05
Neuropathie diabétique, n (%)	109 (47.2)	56 (42.7)	0.24
Hypertension (PAS ≥ 140 and/or PAD ≥ 90 mmHg), n (%)	103 (44.4)	61 (46.6)	0.69
DFG estimé par MDRD < 60 ml/min/ 1,73 m ² , n (%)	77 (33.2)	28 (21.4)	0.01
Taux urinaire d'albumine, mg/jour #			
Albuminurie négative (<30 mg/jour)	48 (20.7)	29 (22.1)	0.70
Micro albuminurie (30 – 300 mg/jour)	133 (57.3)	78 (59.5)	0.70
Macro albuminurie (>300 mg/jour)	51 (22)	24 (18.3)	0.93
Taux de LDL-Cholestérol sanguin (<1 g/L), n (%)	49 (25.8)	31 (27.4)	0.75
Taux d'Hémoglobine A _{1c} < 7.5%, n (%)	67 (28.9)	46 (35.5)	0.21

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

2. Progression de la MRD et risque cardiovasculaire chez les patients âgés DT2 en fonction du sexe des patients

La progression rénale rapide était notée dans 34.5% vs 22.1% chez les femmes et les hommes respectivement ($p=0.01$). La survenue d'accidents vasculaires périphériques était notée dans 4.3% vs 13.7% chez les femmes et les hommes respectivement ($p=0.002$). Pas de différence statistiquement significative concernant la survenue d'accidents cardiaques 14.2% vs 17.6% chez les femmes et les hommes respectivement ($p=0.45$).

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs et de l'atteinte des objectifs recommandés par les sociétés savantes concernant le contrôle de la pression artérielle, le contrôle glycémique et le contrôle lipidique en fonction du sexe chez les patients âgés DT2 est rapportée dans le tableau 42

Tableau 42: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à la fin du suivi des patients âgés DT2 en fonction du sexe

Paramètres (n=363)	Sexe Féminin (n= 232)	Sexe Masculin (n=131)	P-Value
Accidents d'ischémie cardiaque survenus, n (%)	23 (14.2)	23 (17.6)	0.45
Accidents d'ischémie vasculaire périphérique survenus, n (%)	10 (4.3)	18 (13.7)	0.002
Hypertension (PAS $\geq$ 140 and/or PAD $\geq$ 90mmHg), n (%)	88 (37.9)	58 (44.3)	0.14
DFG estimé par MDRD < 60ml/min/ 1,73m ² , n (%)	78 (33.6)	29 (22.1)	0.02
Progression rapide (DFGe > 5ml /min / 1.73m ² /année), n (%)	80 (34.5)	29 (22.1)	0.01
Insuffisance rénale chronique terminale (DFGe <15 ml/min/1.73m ²), n (%)	12 (5.2)	4 (3.1)	0.43
Taux urinaire d'albumine, mg/jour n(%)			
Albuminurie négative (<30mg/jour)	73 (31.5)	38 (29)	0.82
Micro albuminurie (30 – 300 mg/jour)	123 (53)	70 (53.4)	0.82
Macro albuminurie (>300 mg/jour)	36 (15.5)	23 (17.6)	0.53
Taux cible de LDL-Cholestérol sanguin (<1 g/L), n (%)	114 (73.1)	66 (68)	0.39
Taux cible d'Hémoglobine A _{1C} (<7.5%), n (%)	97(41.8)	55 (42)	0.97
Utilisation d'IEC ou ARAII, n (%)	210(90.5)	114 (87)	0.19
Utilisation de statines, n (%)	96 (41.4)	47 (35.9)	0.31
Utilisation de $\geq$ 2 médicaments anti hypertenseurs, n (%)	96 (41.4)	47 (35.9)	0.31

F. MRD et risque cardiovasculaire chez le sujet DT2 âgés et très âgés:

1. Paramètres cliniques et biologiques à l'admission :

Deux groupes de patients ont été identifiés : patients âgés dont l'âge est compris entre 65 à 74 ans et patients très âgés dont l'âge est ≥ 75 ans.

368 patients DT2 âgés de plus de 65 ans ont été colligés. Parmi ces sujets âgés, 51% avaient un âge égal ou supérieur à 75 ans. La comparaison des paramètres cliniques et biologiques à l'admission en fonction de l'âge des patients est rapportée dans le tableau 43

Tableau 43: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à l'admission en fonction de l'âge des patients

Paramètres (n=368)	Patients âgés 65 – 74 ans (n= 180)	Patients âgés ≥ 75 ans (n=188)	P- Value
Sexe féminin, n (%)	116 (64.4)	117 (62.2)	0.66
Age des patients, années *	68 $\pm$ 3	80 $\pm$ 5	<0.001
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	28.6 $\pm$ 4.1	28.1 $\pm$ 4.7	0.43
Indice de masse corporelle, stades n (%)			0.09
Poids normal	32 (17.8)	51 (27.1)	
Surpoids	84 (46.7)	76 (40.4)	
Obésité	64 (35.6)	61 (32.4)	
Durée d'évolution du diabète, année *	15 $\pm$ 7	16 $\pm$ 8	0.35
Tabagisme actif ou sevrage récent < de 3 ans, n (%)	21 (11.9)	15 (8.2)	0.23
Antécédents familiaux du diabète, n (%)	122 (67.8)	101 (53.7)	0.006
Antécédents d'accidents cardio-vasculaires, n (%)	27 (15)	38 (20.2)	0.19
Antécédents d'hypertension, n (%)	108 (60)	127 (67.6)	0.13
Neuropathie diabétique, n (%)	80 (44.7)	89 (47.3)	0.61
Hypertension artérielle, n (%)	84 (46.7)	80 (42.6)	0.42
Pression artérielle systolique, mmHg *	145 $\pm$ 19	145 $\pm$ 20	0.84
Pression artérielle diastolique, mmHg *	79 $\pm$ 10	78 $\pm$ 11	0.14
DFG estimé par MDRD < 60ml/min/ 1,73m ² , n (%)	52 (28.9)	60 (31.9)	0.52
Taux urinaire d'albumine, mg/jour #			0.83
Albuminurie négative (<30mg/jour)	54 (30)	58 (30.9)	
Micro albuminurie (30 – 300 mg/jour)	93 (51.6)	100 (53.2)	
Macro albuminurie (>300 mg/jour)	33 (18.3)	30 (16)	
Taux d'HbA _{1c} , (<7.5%), n (%)	65 (36.1)	105 (55.9)	<0.001

*Variables exprimées en moyenne $\pm$ Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

2. Progression de la MRD et risque cardiovasculaire:

La fréquence d'équilibre diabétique (HbA_{1C}, <7.5%) à la fin du suivi était plus élevée chez les sujets très âgés que les sujets moins âgés 36.1% vs 53.2% (p=0.001).

Pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la fréquence d'hypertension artérielle, de rétinopathie diabétique, de progression rénale, d'accidents cardiovasculaires et d'utilisation de différents traitements.

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques évolutifs en fonction de l'âge des patients âgés DT2 est rapportée dans le tableau 44

Tableau 44: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques à la fin du suivi en fonction de l'âge chez les patients âgés DT2

Paramètres (n=368)	Patients âgés 65 – 74 ans (n= 180)	Patients âgés ≥ 75 ans (n=188)	P- Value
Accidents cardiovasculaires survenus, n(%)	31 (17.2)	35 (18.6)	0.78
Hypertension artérielle, n (%)	76 (42.2)	70 (37.2)	0.32
Rétinopathie diabétique, n (%)	83 (46.1)	80 (42.6)	0.49
Progression rénale rapide, n (%)	50 (27.8)	60 (31.9)	0.38
Insuffisance rénale chronique terminale, n (%)	6 (3.3)	10 (5.3)	0.50
Utilisation d'IEC ou ARAII, n (%)	159 (88.3)	170 (90.4)	0.51
Utilisation de statines, n (%)	76 (42.2)	71 (37.8)	0.38
Utilisation de ≥ 2 médicaments anti hypertenseurs, n (%)	66 (36.7)	81 (43.1)	0.20
Utilisation d'insuline, n (%)	120 (66.7)	116 (61.7)	0.32
Utilisation d'antidiabétiques oraux, n (%)	117 (65)	119 (73.9)	0.06
Taux d'HbA _{1C} , (<7.5%), n (%)	65 (36.1)	100 (53.2)	0.001

Une optimisation du contrôle de la pression artérielle systolique, de l'équilibre glycémique, de l'équilibre lipidique et de la fonction rénale a été observée pour chaque groupe de patients âgés entre début et fin de suivi

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques entre début et fin de suivi pour chaque groupe de patients âgés est rapportée dans le tableau 45.

Tableau 45 : Comparaison des paramètres entre début et fin de suivi au sein de chaque groupe de patients âgés DT2

Paramètres (n=368)	Patients âgés 65 – 74 ans (n= 180)			Patients âgés ≥ 75 ans (n=188)		
	Au début du suivi	A la fin du suivi	p- valeur	Au début du suivi	A la fin du suivi	p- valeur
PAS, mmHg	145 ± 19	141 ± 17	0.01	145 ± 20	140 ± 17	<0.001
Taux sanguin de cholestérol total, g/l*	2.08 ± 0.44	1.94 ± 0.38	0.001	1.93 ± 0.39	1.81 ± 0.41	0.08
Taux sanguin de LDL- cholestérol, g/l*	1.29 ± 0.34	1.23 ± 0.31	0.07	1.22 ± 0.35	1.13 ± 0.36	0.01
Taux sanguin de HDL- cholestérol, g/l*	0.43 ± 0.65	0.45 ± 0.15	0.01	0.42 ± 0.72	0.45 ± 0.13	0.01
Taux sanguin des triglycérides, g/l*	1.42 ± 0.62	1.38 ± 0.71	0.39	1.36 ± 0.65	1.33 ± 0.76	0.70
DFGe, ml/min/1.73m ² *	80 ± 28	76 ± 29	<0.001	72 ± 27	69 ± 26	0.002
HbA _{1c} , %*	8.7 ± 1.8	8.3 ± 1.7	0.006	8.2 ± 1.6	7.6 ± 1.3	<0.001
Albuminurie, mg /jour #	71 [41– 227]	65 [25– 172]	0.07	77 [35– 228]	59 [21– 154]	<0.001

*Variables exprimées en moyenne ± Ecart Type, # variables exprimées en médiane IQR (interquartile range)

Partie 3 :

***Progression de la néphropathie diabétique
et mortalité dans dans une cohorte de 72
patients DT1***

A. Paramètres cliniques à l'admission:

Parmi 113 patients DT1 adressés en consultation de néphrologie, 72 patients DT1 ont été colligés. Tous les patients DT1 colligés avaient une ND. L'âge moyen de nos patients était de 29.5 ± 7 ans avec des extrêmes de 16 et 45. Le sexe ratio était de 2.2. 63.4% des patients avaient plus de quinze ans d'ancienneté du diabète. 84% des patients n'avaient pas de suivi régulier de leur diabète. 91.5% des patients n'avaient jamais bénéficié de consultation néphrologique auparavant. 84% des patients n'avaient jamais bénéficié de séances d'éducation nutritionnelle et/ou thérapeutique. Les paramètres démographiques et cliniques d'admission des patients DT1 avec néphropathie diabétique sont rapportés dans le tableau 46.

Tableau 46: Paramètres démographiques, cliniques et biologiques d'admission des patients DT1 avec néphropathie diabétique

Paramètres (n= 72)	N (%)
Age, années *	29.5 $\pm$ 7.5
Age au moment du diagnostic du diabète, années *	15.5 $\pm$ 7
Durée du diabète, années #	17 [11- 20]
Poids corporel, kg *	61.5 $\pm$ 11
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	21.98 $\pm$ 3.28
Sexe masculin, n(%)	50 (69.4)
Antécédents familiaux du diabète, n(%)	43 (59.7)
Résidence en milieu rural, n(%)	18 (25)
Absence de couverture médicale, n(%)	65 (90.2)
Hypertension artérielle (PAS >140 $\pm$ PAD >90 mmHg), n(%)	31 (43.1)
Rétinopathie diabétique, n(%)	50 (69.4)
Cécité bilatérale liée à la rétinopathie diabétique, n(%)	11 (15.3)
Neuropathie clinique diabétique, n(%)	32 (44.4)
Maladie vasculaire périphérique des membres inférieurs, n(%)	15 (20.8)
Infections urinaires récidivantes >3 épisodes/année, n(%)	6 (8.3)
Tabagisme actif, n(%)	22 (30.6)
Utilisation de statines, n(%)	5 (6.9)
Utilisation d'IEC ou ARAII, n(%)	9 (12.5)

Variable exprimée en médiane, Interquartiles, * variables exprimées en moyenne $\pm$ Ecart type

B. Paramètres biologiques à l'admission :

Parmi les 72 patients recensés, 15.3% avaient un diabète équilibré, 19.4% une IRCT et 15.3% une protéinurie néphrotique.

Les paramètres biologiques d'admission des patients DT1 avec néphropathie diabétique sont rapportés dans le tableau 47.

Tableau 47: Paramètres biologiques d'admission des patients DT1 avec néphropathie diabétique

Paramètres (n= 72)	N (%)
Taux sanguin d'hémoglobine glyquée A _{1c} >7%	61 (84.7)
Taux sanguin d'hémoglobine <10 g/Dl	30 (41.7)
Taux sanguin de cholestérol total > 5.2 mmol/L	18 (25)
Taux sanguin de triglycérides > 1.7 mmol/L	13 (18)
DFG estimé par MDRD (ml/min/1.73m ²)	
≥60 mL/min/1.73m ²	41 (56.9)
30–60 mL/min/1.73m ²	13 (18.1)
15–30 mL/min/1.73m ²	4 (5.6)
≤15 mL/min/1.73m ²	13 (19.4)
Taux urinaire d'albumine, mg/jour, n(%)	
Micro-albuminurie (30–300mg/24h)	35 (48.6)
Macro-albuminurie (>300mg/24h)	26 (36.1)
Protéinurie néphrotique (≥3000mg/24h)	11 (15.3)

C. Facteurs de risque de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) :

Nous avons distingué deux groupes de patients DT1 en fonction de la présence ou non d'IRCT (IRCT diagnostiquée à l'admission ou apparue au cours du suivi).

25 patients DT1 avaient une IRCT dont 13 cas diagnostiqués à l'admission et 12 cas apparus au cours du suivi.

En comparant les différents paramètres cliniques et biologiques d'admission entre les deux groupes de patients, on a observé une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'âge au début du diabète (17 ± 6.5 vs 12.5 ± 7 $p=0.005$), l'ancienneté du diabète (15 ± 7 vs 18.5 ± 6 $p=0.05$), le sexe masculin (59.6% vs 87.5% $p=0.02$), le tabagisme actif (21.3% vs 45.8% $p=0.04$), la rétinopathie diabétique (53.2% vs 100% $p<0.001$), la neuropathie diabétique (30.4% vs 73.9% $p=0.001$), la maladie vasculaire périphérique des membres inférieurs (11.1% vs 45.5% $p=0.005$), la pression artérielle systolique (125 ± 18 vs 154.5 ± 17.5 mm Hg $p<0.001$), la pression artérielle diastolique (72.5 ± 9 vs 98 ± 10 mm Hg $p<0.001$), le taux sanguin d'hémoglobine (12.2 ± 1.2 vs 9.1 ± 2.1 g/dl $p<0.001$), le taux sanguin de triglycérides ($0.89 [0.76 - 1.36]$ vs $1.24 [0.85 - 1.59]$ $p=0.04$), le taux urinaire d'albumine ($98 [60 - 460]$ vs $1300 [310 - 3500]$ $p<0.001$) et le DFG estimé par la formule MDRD ($109 [75 - 139]$ vs $13 [9 - 40]$ $p<0.001$).

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission entre les deux groupes est rapportée dans le tableau 48

Tableau 48: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission entre les deux groupes de patients DT1 en fonction de l'évolution ou non vers l'IRCT

Paramètres (n = 72)	Groupe 1 Patients avec IRCT (n = 47)	Groupe 2 Patients sans IRCT (n = 25)	P
Age, années *	29 ± 8	31.5 ± 7.5	0.27
Age de diagnostic du diabète, années*	17 ± 6.5	12.5 ± 7	0.006
Durée du diabète, années #	15 [10–18]	18 [15.5–22.5]	0.04
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	21.5 ± 3.3	22.7 ± 3.1	0.14
Sexe masculin, n (%)	28 (59.6)	22 (88)	0.01
Tabagisme, n (%)	10 (21.3)	12 (48)	0.03
Résidence en milieu rurale, n (%)	6 (12.8)	12 (48)	0.002
Rétinopathie diabétique, n (%)	25 (53.2)	25 (100)	<0.001
Neuropathie diabétique, n (%)	14 (30.4)	18 (75)	0.001
Maladie vasculaire périphérique des membres inférieurs, n (%)	4 (11.1)	11 (47.8)	0.005
Pression artérielle systolique, mmHg *	125 ± 18	157 ± 17	<0.001
Pression artérielle diastolique, mmHg *	72.5 ± 9	98 ± 10	<0.001
Taux sanguin de créatinine, µmol/L #	80 [70–106]	456 [246–765]	<0.001
DFG estimé par CG, ml/min/1.73m ² #	94 [62.5–120]	16 [11–3]	<0.001
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² #	109 [75–139]	13 [9–37]	<0.001
Taux sanguin d'hémoglobine A _{1C} , % *	9.4 ± 1.8	9.3 ± 1.3	0.66
Taux sanguin d'hémoglobine, g/dL *	12.2 ± 1.2	9.1 ± 2.1	<0.001
Taux sanguin de cholestérol total, mmol/l *	4.32 ± 0.89	4.78 ± 1.20	0.09
Taux sanguin de triglycérides, mmol/l #	0.89 [0.76–1.36]	1.24 [0.85–1.59]	0.04
Micro-albuminurie, n (%)	35 (74.5)	6 (24)	0.001
Macro-albuminurie, n (%)	12 (25.5)	19 (76)	<0.001
Taux urinaire d'albumine, mg/jour #	98 [60–460]	1300 [310–3500]	<0.001

Variable exprimée en médiane, Interquartiles, * variables exprimées en moyenne ± Ecart type

Concernant l'identification des facteurs de risque de l'IRCT :

- En analyse univariée, les facteurs de risque étaient :

L'ancienneté du diabète (OR= 3.40; 95% CI, 1.14–10.11; p=0.02), l'hypertension artérielle (OR=18.50; 95% CI, 5.14-66.58; p<0.001), la neuropathie diabétique (OR=6.47; 95% CI=2.10-19.89; p=0.001), l'artériopathie diabétique (OR=6.66; 95% CI=1.75-25.35; p=0.005) et la macro albuminurie (OR=8.74; 95% CI= 2.81-27.15; p<0.0401).

- En analyse multi variée, les facteurs de risque de l'IRCT étaient:

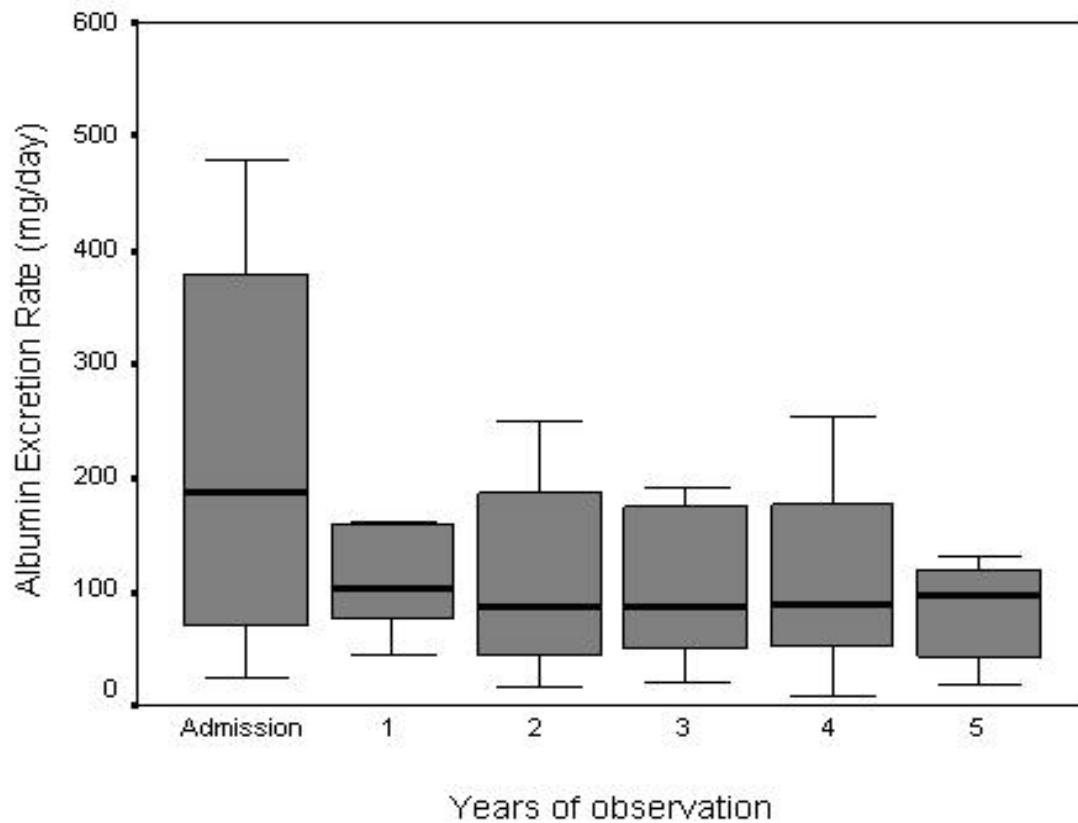
L'hypertension artérielle (OR=18.65; 95% CI, 3.51-98.86; p=0.001), la neuropathie diabétique (OR=7.38; 95% CI=1.40-38.72; p=0.01) et la macro albuminurie (OR=5.31; 95% CI= 1.09-18.99; p=0.04).

D. Progression de l'albuminurie :

Nous avons étudié la progression de la néphropathie diabétique dans le groupe de patients DT1 non décédés et n'ayant pas d'IRCT.

L'analyse statistique montre une différence statistiquement significative concernant l'évolution du taux d'excrétion urinaire d'albumine (mg/24heures) entre l'admission et 2; 3; 4 et 5 ans d'évolution (95 [60-405] vs 90 [60-220] p=0.03) ; (95 [60-405] vs 86 [36-190] p=0.05) ; (95 [60-405] vs 72 [36-109] p=0.004) ; (95 [60-405] vs 102 [35-119] p=0.006) respectivement.

Les résultats de la progression de l'excrétion urinaire d'albumine entre admission et les cinq ans de suivi sont rapportés dans la figure 4



Albumin Excretion rate : taux d'excrétion urinaire d'albumine

Years of observatio : Années de suivi

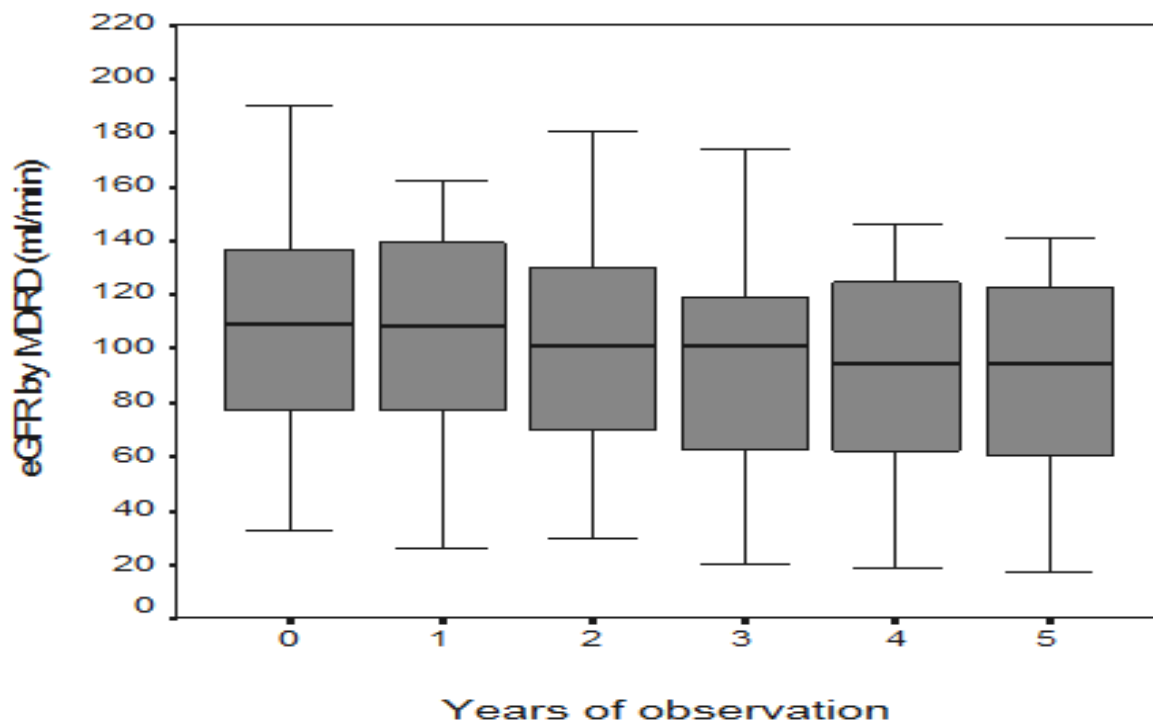
Figure 4 : Evolution de l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients DT1 n'ayant pas d'IRCT (n=45)

E. Progression du DFG estimé:

Nous avons étudié la progression de la néphropathie diabétique dans le groupe de patients non décédés et n'ayant pas d'IRCT.

L'analyse statistique montre une différence statistiquement significative concernant l'évolution du taux de DFG estimé par MDRD entre l'admission et 1; 2; 3; 4 et 5 ans d'évolution (109 [76-141] vs 108 [75-139] $p=0.004$); (109 [76-141] vs 101 [67-131] $p<0.001$); (109 [76-141] vs 101 [60-121] $p=0.001$); (109 [76-141] vs 94 [61-124] $p<0.001$); (109 [76-141] vs 94 [59-123] $p<0.001$) respectivement.

Les résultats de la progression de DFG estimé par la formule de MDRD entre admission et les cinq ans de suivi sont rapportés dans la figure 5



GFRe Glomerular Filtration rate estimated by MDRD: DFG estimé par MDRD

Years of observation: années de suivi

Figure 5 : Evolution du DFG estimé par la formule MDRD chez les patients DT1 n'ayant pas d'IRCT (n=45)

Aucune différence statistiquement significative n'a été notée concernant l'évolution du taux d'Hémoglobine glyquée A_{1C}, de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique entre l'admission et les cinq ans de suivi chez les patients DT1 n'ayant pas d'IRCT.

F. Facteurs de risque de mortalité

1. Facteurs de risque de mortalité en analyse univariée :

Le décès était observé dans 18.3% des cas.

92.3% des décès étaient survenus chez des patients en hémodialyse intermittente avec une médiane de durée de dialyse de 6 [1-30] mois.

Deux groupes de patients ont été distingués en fonction de la survenue ou non du décès.

Nous avons comparé les paramètres d'admission entre les deux groupes de patients en fonction de la survenue ou non du décès. On a observé une différence statistiquement significative concernant l'âge au début du diabète (16 ± 6.5 vs 11 ± 6 p=0.009), l'ancienneté du diabète (15.7 ± 7 vs 19.5 ± 3.5 p=0.03), la rétinopathie diabétique (62.1% vs 100% p=0.007), la neuropathie diabétique (38.6% vs 75% p=0.02), la maladie vasculaire périphérique des membres inférieurs (17% vs 42.9% p=0.01), la pression artérielle systolique (133 ± 21 vs 151 ± 15 mm Hg p=0.004), la pression artérielle diastolique (78 ± 10 vs 96 ± 11 mm Hg p<0.001), le taux sanguin d'hémoglobine (11.7 ± 1.7 vs 8.7 ± 2.2 g/dl p<0.001), le taux urinaire d'albumine (180 [64 – 602] vs 1200 [165 – 2750] p=0.001) et le DFG estimé par la formule de MDRD (89 [55 – 128] vs 12 [9 – 33] p<0.001).

La comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission entre les deux groupes de patients en fonction de la survenue ou non du décès est rapportée dans le tableau 49

Tableau 49: Comparaison des paramètres cliniques et biologiques d'admission des patients DT1 en fonction de la survenue ou non du décès

Paramètres (n = 72)	Groupe 1 Survie (n = 58)	Groupe 2 Décès (n = 14)	P
Age, années *	30 ± 8	29.5 ± 7	0.89
Age de diagnostic du diabète, années *	16.5 ± 6.5	11 ± 6	0.009
Durée du diabète, années *	16 ± 7	19 ± 3.5	0.04
Indice de masse corporelle, kg/m ² *	21.9 ± 3.3	22 ± 2.9	0.92
Tabagisme, n (%)	15 (25.9)	6 (46.2)	0.18
Résidence en milieu rurale, n (%)	10 (17.2)	8 (57.1)	0.004
Pression artérielle systolique, mmHg *	133 ± 21	151 ± 15	0.004
Pression artérielle diastolique, mmHg *	78 ± 10	96 ± 11	<0.001
Rétinopathie diabétique, n (%)	36 (62.1)	14 (100)	0.004
Cécité bilatérale liée à la rétinopathie diabétique, n(%)	5 (8.6)	6 (42.9)	0.005
Rétinopathie diabétique, n (%)	23 (40.4)	9 (69.2)	0.05
Maladie vasculaire périphérique des membres inférieurs, n (%)	8 (17)	7 (58.3)	0.003
Taux sanguin de créatinine, µmol/L #	96 [70–162]	660 [280–810]	<0.001
DFG estimé par CG, ml/min/1.73m ² #	77 [52–103]	13 [10–25]	<0.001
DFG estimé par MDRD, ml/min/1.73m ² #	89 [55–128]	12 [9–33]	<0.001
IRCT avec recours à la dialyse, n (%)	13 (22)	12 (92.3)	<0.001
Taux sanguin d'hémoglobine A _{1C} , %*	9.3 ± 1.6	9.5 ± 1.3	0.60
Taux sanguin d'hémoglobine, g/dL *	11.7 ± 1.7	8.7 ± 2.2	<0.001
Taux sanguin de cholestérol total, mmol/l *	4.41 ± 0.95	4.81 ± 1.30	0.23
Taux sanguin de triglycérides, mmol/l #	0.96 [0.79–1.40]	0.98 [0.79–1.93]	0.43
Taux urinaire d'albumine, mg/24h #	180 [64–602]	1200 [165–2750]	0.001

Variable exprimée en médiane, Interquartiles, * variables exprimées en moyenne ± Ecart type

2. Facteurs de risque de mortalité en analyse multivariée :

En analyse multi variée, les facteurs de risque de mortalité étaient :

L'ancienneté du diabète (OR= 14.44; 95% CI, 1.77–117.86; p=0.01), la neuropathie diabétique (OR=3.47; 95% CI=0.95-12.68; p=0.05), l'artériopathie diabétique (OR=7.80; 95% CI=1.92-31.68; p=0.004), la cécité bilatérale (OR=7.80; 95% CI= 1.92-31.66; p=0.001), l'anémie (OR=14.11; 95% CI= 2.84-69.98; p=0.001) et l'IRCT (OR=22.50; 95% CI= 4.42-114.46; p<0.001).

VI. Discussion

Ce travail fournit des données intéressantes concernant l'épidémiologie et la progression de la ND dans la région de l'Oriental Marocain. Les données obtenues à travers notre étude contribuent ainsi à enrichir les données nationales et à compléter la cartographie épidémiologique nationale de la ND. Ce travail fournit également des données scientifiques intéressantes concernant la progression et les facteurs de progression de la ND chez les patients diabétiques particulièrement chez les sujets obèses et les sujets âgés.

Peu d'études nationales ont été réalisées et publiées sur l'épidémiologie de la ND et très peu d'études ont étudié les facteurs de progression de la ND et les facteurs de risque cardiovasculaire dans des cohortes prospectives de patients diabétiques qu'ils soient de type 1 ou de type 2.

Notre travail a été mené prospectivement, a concerné une cohorte de patients DT1 et de patients DT2 dont l'effectif est relativement intéressant (au total 738 patients DT1 et DT2), ayant un suivi néphrologique régulier minimal de 24 mois et dans le but principal était d'établir le profil de la ND lors de la première consultation en néphrologie et de déterminer les facteurs de progression de la ND et de la survenue des événements cardiovasculaires le long du suivi.

Nous avons exclu les patients DT2 ayant consulté au stade d'IRCT car ces patients, une fois le diagnostic établi de l'IRCT, ils étaient adressés vers une autre consultation de néphrologie pour les préparer à débiter l'épuration extra rénale. En revanche nous avons gardé les patients DT1 ayant eu une IRCT à l'admission car l'effectif de cette cohorte était réduit et nous avons jugé pertinent et pratique d'étudier la mortalité chez ces patients. Nous avons également exclu les patients présentant une néphropathie autre que la ND et la MRD pour éviter l'intervention de tout facteur "étranger" susceptible d'influencer la progression rénale.

Nous nous sommes intéressés en premier et de façon générale au profil d'admission de la MRD et aux facteurs de progression rénale et au risque cardiovasculaires dans le DT2. Nous avons ainsi étudié la relation entre l'albuminurie, l'hypertension, la MRD et les événements cardiovasculaires dans une cohorte de patients DT2 présentant une MRD avec ou sans albuminurie.

Dans la cohorte de 637 patients DT2, l'âge moyen de nos patients était de 58.5 ± 10.8 années. Dans une étude marocaine menée en 2009 au centre universitaire Ibn Sina de Rabat, l'âge moyen de la cohorte des patients DT2 admis en consultation de néphrologie était très proche de celui observé dans notre étude 61.8 ± 10.5 années [127]. La méthodologie dans cette étude marocaine de Rabat reste très intéressante et proche de la nôtre à trois différences près, le suivi minimal n'était que de six mois ce qui ne permet pas d'apprécier réellement la progression de la

MRD, les patients en IRCT ont été également inclus et représentait 22.7% de la cohorte et l'estimation du DFG a été réalisé par la formule de CG qui n'est pas actuellement recommandée. A noter que sur le plan méthodologie, le mode de recrutement de patients est identique dans les deux études.

Dans notre étude, nous avons observé une légère prédominance féminine 62.3% retrouvée également dans l'étude de Bouattar et al (55.5%) [127]. Dans notre étude, l'HTA a été notée dans 37.4% des cas vs 79.3% dans l'étude de Bouattar et cette haute prévalence peut être expliquée par la forte prévalence de l'IRC dans la cohorte [127]. En effet 51.7% des patients avait un DFG $<30\text{ml/min}$ et il est bien établi que la prévalence de l'HTA augmente avec la sévérité du stade de l'IRC.

Dans notre étude, la prévalence de la RD était de 35.6% vs 73.8% dans l'étude de Bouattar et al [127]. La faible prévalence observée dans notre étude peut être expliqué par l'inclusion dans notre étude de 21.3% de la cohorte des patients DT2 n'ayant pas de MRD (Albuminurie négative et DFG $>60\text{ml/min}$) et la forte prévalence observée à Rabat est expliquée par la forte prévalence de l'IRC dans cette cohorte. En effet, la prévalence de la RD était proportionnelle à celle de l'IRC dans la cohorte de Bouattar et al (73.8% vs 68.9%) [127].

Dans notre étude la prévalence des antécédents de la maladie cardiovasculaires était de 12.1% vs 32.5% dans la cohorte de Bouattar et al. Cette haute prévalence dans la série de Bouattar et al. peut-être expliquée par la haute prévalence de l'insuffisance rénale chronique sévère qui augmente le risque cardiovasculaire chez le patients DT2 [127].

Dans la cohorte Marocaine « EpiDiaM », 1196 patients DT2 ont été recensés au niveau du réseau de soins de santé de base de la ville de Fès [128]. L'objectif principal de cette cohorte était de déterminer les facteurs de risque de survenue de complications du diabète. L'âge moyen des patients DT2 inclus dans cette cohorte était de 57.5 ± 10.4 années et 47.1% avaient un âge compris entre 50 et 60 ans. L'HTA était notée dans 49.3% des cas, 77.9% étaient en surpoids et obèses et 63.8% avaient au moins une complication micro et/ou macro-vasculaire du diabète. Parmi les patients DT2 avec complications micro et/ou macrovasculaires, 69.4% avaient une rétinopathie diabétique, 50.8% avaient une cardiopathie, 45.6% avaient une neuropathie et 4.8% avaient une néphropathie [128]. Il est important de noter que 66.7% des complications sont survenus dans les cinq premières années suivant le diagnostic du diabète.

Dans notre étude, la prévalence de la micro-albuminurie et de la macro-albuminurie était de 59,1% et 18,1% respectivement. La prévalence élevée de l'albuminurie dans notre cohorte par rapport à celle rapportée dans des cohortes de patients diabétiques suivis dans des structures de soins de santé de base peut être expliquée par le biais de recrutement des patients. En fait, nos patients ont été référés vers la consultation de néphrologie pour prise en charge d'une ND avérée, d'une forte suspicion de NDet/ou d'un patient à haut risque rénal d'où la prévalence élevée de maladie rénale retrouvée dans notre cohorte. Les études publiées ont rapporté des données cliniques et biologiques de patients DT2 recensés principalement au niveau des centres de soins primaires, alors que notre étude a été menée dans une unité de consultations néphrologiques spécialisées. Au niveau des centres de soins primaires, la prévalence de la micro albuminurie chez les patients DT2 est assez faible. Elle était respectivement de 20,6% dans une série iranienne, 16,4% dans une étude suédoise, 26% dans une série italienne et 28,8% dans une série belge [129 – 132]. Elle était de 32% dans une série de trois pays du Golfe (Emirats arabes unis, Bahreïn et Oman) [133]. Elle était de 13% et 19,5% dans deux séries Espagnols [134,135]. Dans la série marocaine de Bouattar et al., la prévalence de la micro et de la macro-albuminurie était de 31.8% et 10.8% respectivement [127]. Ces chiffres sont peu élevés et sont expliqués en grande partie par la forte fréquence de l'IRC (DFGe < 60ml/min) dans cette cohorte qui atteignait 68.9%.

La prévalence globale de la micro albuminurie dans le DT2 était respectivement de 39% dans la grande cohorte hollandaise DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes study evaluating the global prevalence and determinants of microalbuminuria) et de 44% dans la cohorte asiatique DEMAND qui a concerné huit pays asiatiques [136, 137].

En revanche, la prévalence de la macro-albuminurie était de 5,1%, 9,3%, 2,3% et 4% respectivement dans la série iranienne, italienne, belge et espagnole [129,131,132,135]. Alors qu'elle était de 10% dans la cohorte DEMAND et de 3.5% dans la cohorte DEMAND asiatique [136, 137]. Le biais de sélection de patient et l'origine ethnique peuvent expliquer ces grandes variations de prévalence de la micro et de la macro-albuminurie dans le DT2.

La fréquence des patients DT2 présentant une altération du DFGe avec normo albuminurie est de plus en plus observée. S'agit-il d'une entité à part de la MRD ou d'un effet des agents bloquants le SRA?

56,6% étaient normo albuminurique avec réduction de DFGe dans une étude multicentrique italienne [138]. Bien que l'utilisation d'inhibiteurs de l'angiotensine - rénine explique en grande partie ce profil émergent de la maladie rénale diabétique, d'autres facteurs tels que le sexe et l'âge peuvent jouer un rôle important dans le mécanisme physiopathologique de cette entité [139]. Dans notre étude, la prévalence de l'insuffisance rénale normo albuminurique a été observée dans 1.5% des cas. Cette prévalence réduite peut être expliquée par le fait que l'un des critères d'envoi des patients vers la consultation de néphrologie était la positivité de l'albuminurie.

Dans notre étude, le taux de régression de la macro-albuminurie vers le stade de micro-albuminurie a été observée dans 33% des cas, un pourcentage relativement élevé et qui peut être expliqué d'une part par l'optimisation de la prescription de IEC et ARAII, 81.5% des patients étaient sous IEC et ARAII à la fin du suivi, et d'autre part par le fait que 36,5% des patients atteints de macro albuminurie avait un taux d'excrétion d'albumine inférieure à 500 mg / jour. Dans la série de Bouattar, la négativation de l'albuminurie était observée dans 42.6% des cas [127].

Tout en analysant les facteurs de progression de la MRD dans le DT2, nous avons observé dans notre étude que l'âge avancé, la durée du diabète, la rétinopathie diabétique, la neuropathie diabétique, les antécédents de comorbidités cardiovasculaires, les antécédents d'hypertension, l'albuminurie d'admission, le DFGe bas d'admission, l'hémoglobine basse et l'HbA1c élevée ont été associés à un déclin du DFGe. En revanche, en analyse multivariée, seuls l'âge avancé, l'hypertension artérielle et le DFGe réduit d'admission ont été identifiés comme facteurs de risque indépendants de déclin rapide du DFGe dans le temps.

Dans la cohorte de bouattar, l'âge avancé, la PAS, la RD, l'anémie et l'absence de couverture médicale ont été identifiés des facteurs des facteurs d'insuffisance rénale en analyse multivariée en comparant deux groupes de patients DT2 présence d'IR vs absence d'IR [138].

L'altération du DFGe d'admission semble jouer un rôle majeur dans le déclin du DFGe dans le temps. N'est-il pas lui-même le reflet d'une longue période de progression, connue ou méconnue, de l'albuminurie, de l'hypertension artérielle et du déséquilibre diabétique?

Malgré l'optimisation du contrôle des facteurs de risque au cours du suivi du patients DT2, la progression de la MRD continue et de façon importante lorsque le DFGe d'admission est réduit. Cette progression de la maladie rénale a été constatée particulièrement chez les patients âgés,

suggérant le rôle important de l'âge dans la progression de MDR. Dans notre étude l'albuminurie n'a pas été retenue comme facteur de risque indépendant de déclin de DFG_e. Ceci est probablement lié au fait que 77,2% de nos patients avaient une albuminurie positive à l'admission, contrairement à d'autres études où moins d'un tiers des patients avaient une albuminurie.

L'hypertension artérielle a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de progression de la MRD dans notre étude, soulignant le rôle majeur de l'hypertension. En effet, les patients atteints de DT2 et hypertendus ont 7 fois plus de risque de progression vers le stade terminal de l'insuffisance rénale. Dans la cohorte chinoise de Lou QL et al, l'hypertension a été identifiée en analyse multivariée comme facteur de risque indépendant de la progression de la maladie rénale chronique chez les patients DT2 [140].

En analyse univariée, les facteurs de risque de survenue d'événements cardiovasculaires dans le DT2 étaient la durée du diabète, la rétinopathie diabétique, la neuropathie diabétique, les antécédents de comorbidités cardiovasculaires, des antécédents d'hypertension, le tabagisme, l'indice de masse corporelle, l'albuminurie de base, la réduction de DFG_e de base et le faible taux d'hémoglobine de base. En analyse multivariée, seuls le tabagisme, les antécédents d'hypertension, les antécédents de comorbidités cardiovasculaires et l'obésité ont été identifiés comme des facteurs de risque de survenue d'événements cardiovasculaires.

Dans notre étude, l'analyse multivariée n'a pas identifié l'albuminurie comme un facteur de risque indépendant pour la survenue d'événements cardiovasculaires. D'autres études observent que les événements coronaires étaient plus fortement associés à l'insuffisance rénale normo albuminurique qu'à l'insuffisance rénale albuminurique [107]. Ce constat reste en contradiction avec la notion de l'albuminurie comme facteur prédictif de maladie cardiovasculaire dans le DT2 [131,142,143]. La négativation et/ou la réduction de l'albuminurie sous IEC ou ARA inverse t-elle le lien entre albuminurie et MCV?

L'hypertension artérielle reste un facteur de risque indépendant de survenue d'événements CV, et il est bien établi que les patients DT2 ont un risque cardiovasculaire plus élevé en comparaison avec les patients DT2 du même âge normo tendus. Ceci est particulièrement vrai d'autant plus que les objectifs de pression artérielle restent difficiles à atteindre et un grand nombre de patients DT2 restent hypertendus sous traitement.

Dans notre étude, nous avons identifié le tabagisme comme facteur de risque indépendant de survenue de maladie CV. Dans l'étude de Svensson MK et al., le tabagisme a été identifié comme un facteur de risque indépendant de survenue d'événements cardiovasculaires dans les deux groupes de patients DT2, définis par albuminurie et DFG $\geq$ 60ml / min et DFG $<$ 60ml / min normo albuminurie [142]. Cependant, dans l'étude de YS Yap et al., la cigarette n'a pas été identifiée comme un facteur de risque de maladie vasculaire périphérique chez les patients âgés DT2 [144].

Nous avons également identifié l'obésité comme un facteur de risque indépendant de la survenue d'événements CV. Néanmoins, les résultats des études publiées sur le lien entre l'obésité et le risque cardiovasculaire chez les patients DT2 ne sont pas concluants. Certaines études identifient l'indice de masse corporelle comme un facteur de risque d'événements CV dans le DT2 [145, 146]. D'autres études cependant, ne confirment pas le rôle de l'indice de masse corporelle dans la survenue d'événements cardiovasculaires [140].

Nous avons par la suite étudié l'évolution de l'albuminurie dans une cohorte de 524 patients DT2 avec MRD et albuminurie $>$ 30mg/24 heures. Si la rémission et / ou la régression de la micro albuminurie est observée chez 40 - 50% des patients DT2, la régression de la macro albuminurie vers la micro albuminurie reste moins fréquent et la régression de la macro albuminurie vers une albuminurie normale est rare [147, 148]. Dans notre étude, parmi les 127 patients avec macro albuminurie à l'admission, seulement 2 patients soit 1,5% ont eu une rémission vers une albuminurie normale et 38 patients soit 29,9% ont eu une régression vers la micro albuminurie. Cependant, dans la série de Yokoyama et al, le taux de rémission du stade macro albuminurie vers le stade micro et normo albuminurie dans le DT2 était de 58,3% et 18,5%, respectivement [149]. Cette incidence extrêmement élevée a été obtenue après intensification du traitement du diabète et optimisation du contrôle des facteurs associés à la progression de l'albuminurie. Gaede et al ont observée une rémission de la micro albuminurie vers la normo albuminurie dans 30.5% des cas après 3 à 8 ans de suivi de patients DT2 et que le traitement antihypertenseur et le taux bas d'HbA_{1c} étaient les deux facteurs indépendants de rémission [150].

La régression de la micro albuminurie est également observée dans le DT1, elle était de 58% après six ans de suivi dans une étude de Perkins et al [151]. Cette régression était corrélée à un meilleur contrôle glycémique, tensionnel et lipidique. La régression de la micro albuminurie a été également observée dans la série de Hovind et al avec une incidence de 31% après six ans de

suivide patients DT1 [152]. Dans la série de Montgomery et al. la prévalence de la régression de la micro albuminurie dans le DT1 était de 72% [153]. Dans la série de Son et al. la régression de la micro albuminurie était observée dans 56.5% et 37.5% chez les adolescents avec un DT1 et un DT2 respectivement [154].

Si le surpoids a été identifié comme un important facteur de risque de développement du DT2, son implication dans la progression de la ND chez le patient DT2 reste un sujet à controverse. L'obésité et le surpoids étaient observés chez 78.2% de nos patients à l'admission. Cette incidence reste relativement élevée et peut être expliquée par les habitudes alimentaires propres de notre pays, le bas niveau socioéconomique et la prédisposition génétique de notre population. L'IMC est –il réellement un facteur de déclin du DFGe dans la maladie rénale chronique non diabétique, plusieurs études récentes ne confirment pas ce lien. Brown et al. à travers une étude prospective portant sur 499 patients n'identifient pas le BMI comme facteur de déclin du DFG en analyse univarié [155]. Khedr et al. à travers une étude rétrospective portant sur 214 patients diabétiques et non diabétiques ne retrouvent pas l'IMC comme facteur de déclin du DFGe en analyse multivariée [156]. Cependant, Othman et al. à travers une étude rétrospective portant sur 125 patients non diabétique identifie l'IMC comme un facteur de déclin du DFGe en analyse uni et multi variée [157].

Qu'en est il alors de la ND, l'IMC est –il réellement un facteur de déclin du DFGe dans la néphropathie diabétique ? Les données récentes sont contradictoires, Mohsen et al. ; Ibrahim et al. ; Viswanathan et al. ; Pavkov et al. and Stengel et al. ne retrouvent pas de lien entre l'IMC et la progression de la néphropathie diabétique chez les patients DT2 dans leurs études rétrospectives [158 - 162]. Alwakeel et al. à travers une étude rétrospective portant sur 621 patients diabétiques type 2 identifie l'IMC comme un facteur de déclin du DFGe en analyse univariée mais ne le retrouve pas en analyse multi variée [163]. Zhou Y et al. identifient l'IMC comme un facteur de progression de la néphropathie diabétique en analyse multi variée [164].

Et parce que l'obésité a été fortement associée à la maladie rénale chronique, nous avons supposé que la vitesse de déclin du DFGe chez les diabétiques de type 2 présentant une néphropathie diabétique varie en fonction de l'IMC. Nous nous attendions à ce que les patients obèses aient un déclin du DFGe plus important que les patients non obèses.

Hors, dans notre étude la médiane de variation du DFGe n'était pas statistiquement différente d'un groupe à l'autre. Brown and al. en comparant la vitesse de déclin de DFG entre deux groupes de patients « Non diabétiques obèses » et « Non diabétiques Non obèses » ne retrouvent

pas de différence statistiquement significative ni entre les deux groupes de patients tous stades de MRC confondus ni entre les deux groupes de patients en fonction des trois stades de la MRC étudiés séparément (stades 2, 3 et 4) [155]. Mohsen et al. en reproduisant le même schéma mais cette fois-ci chez des patients diabétiques type 2 ne retrouvent pas de différence statistiquement significative concernant le déclin de DFG ni entre les deux groupes « Diabétiques obèses » et « Diabétique non obèses » les 3 stades de MRC confondus ni entre les deux groupes en fonction des trois stades de la MRC étudiées séparément [158]. Khedr et al. en comparant la vitesse de déclin du DFG entre les patients non obèses (diabétiques ou non) et les patients obèses (diabétiques ou non) ne retrouvent pas de différence statistiquement significative [156].

Le déclin rapide du DFG dans la ND chez le patient DT2 s'accompagne d'une incidence élevée d'IRCT. Cette incidence était de 7.1% dans notre étude vs 25.1% ; 12% et 4.3% rapportées respectivement par Pavkov et al. ; Alwakeel et al. et Coll-de-Tuero et al. [134, 161, 163]. Hors, la comparaison de ces incidences reste peu objective car les critères d'inclusion des patients varient considérablement d'une étude à l'autre ainsi que le degré de contrôle des différents facteurs de progression de la maladie rénale ce qui rend toute comparaison objective difficile.

L'incidence de l'IRCT varie-t-elle en fonction de l'IMC dans le diabète de type 2. Très peu de d'études se sont intéressées à la progression de la MRD en fonction de l'IMC des patients DT2. Les études réalisées sur ce sujet ont concerné dans la majorité des cas que deux groupes de patients (les obèses vs les non obèses). Dans notre étude, on n'a pas noté de différence statistiquement significative concernant l'incidence d'IRCT entre les trois groupes d'IMC étudiés. N'ayant pas noté de différence concernant la vitesse de déclin du DFG entre les trois groupes d'IMC, nous avons supposé que les facteurs de risque de déclin du DFG pouvaient varier d'un groupe d'IMC à l'autre.

En effet, le débit de protéinurie d'admission et le DFG d'admission étaient les deux principaux facteurs de risque indépendant de déclin rapide du DFG retrouvés pour les trois groupes d'IMC. Le faible recours à l'insuline et la forte utilisation des antidiabétiques oraux étaient les facteurs de risque indépendant du déclin rapide du DFG pour les deux groupes de patients avec surpoids et obésité. Ceci peut être lié à l'insulinorésistance marquée chez les diabétiques obèses et chez qui l'utilisation d'insuline entraîne un meilleur contrôle glycémique et par conséquent une progression moins rapide du DFG.

Une hémoglobine basse était un facteur de risque indépendant du déclin rapide du DFG retrouvé dans les deux groupes de patients poids normal et obésité. Les antécédents de

comorbidités cardiovasculaires n'ont été identifiés comme un facteur de risque indépendant de déclin rapide du DFG que dans le groupe de patients obèses témoignant de la sévérité de la maladie diabétique.

Doit-on prendre en considération le groupe d'IMC du patient dans l'évaluation du risque de progression de la ND. D'autres études avec de plus grandes cohortes sont nécessaires pour répondre clairement à cette question.

Le risque cardio vasculaire est un élément pronostique déterminant dans le DT2. Etablir un lien entre IMC et risque cardio vasculaire chez les patients DT2 avec MRD est un point important à établir. Bansal et al. n'observent pas de lien entre IMC élevé et risque cardio vasculaire chez des patients non diabétiques avec MRC [165].

Nous, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative concernant l'incidence de survenu d'événements cardiovasculaires au cours du suivi entre les patients dits « progressseurs » et les patients dits « non progressseurs » dans les trois groupes d'IMC. Donc, notre étude montre que la MRD ne modifie pas le lien IMC élevé et risque cardiovasculaire dans le DT2.

Il est bien établi que l'albuminurie est un facteur prédictif puissant d'atteinte rénale, de progression de la maladie rénale et de risque cardio-vasculaire. Qu'en est-il chez les patients obèses DT2 ? Très peu d'études se sont intéressées à ce sujet.

La prévalence dans notre étude de la micro et macro albuminurie était de 81,9%, une prévalence très élevée et qui peut être expliquée en grande partie par le biais de sélection des patients qui s'est fait au niveau d'une unité de néphrologie. Wentworth et al ont observé que l'obésité était significativement associée à l'albuminurie chez les patients DT2 hommes et les femmes Mais sans préciser le stade de l'albuminurie [166]. L'incidence de la micro et la macro-albuminurie rapportée par certaines études chez les patients obèses DT2 est comprise entre 35 et 45% [167, 168].

Par ailleurs, l'albuminurie reste un facteur modifiable sur lequel on peut agir. La baisse du débit de l'EUA peut être obtenue sous agents bloqueurs du système rénine angiotensine et sous contrôle glycémique optimal. Sa baisse permet une réduction du risque de progression de la maladie rénale et cardiovasculaire. Dans notre étude, chez le patient obèse DT2 le taux de négativation de l'albuminurie était de 22.8%, le taux de régression était de 52.9% et le taux de progression était de 11.7% des cas. Si la régression de la micro albuminurie est relativement fréquente, la régression de la macro albuminurie vers la micro ou la normo albuminurie est plus

rare, elle était observée dans 52.9% et 14.7% des cas respectivement dans notre étude. Le taux de régression de la macro-albuminurie était de 60% dans une série australienne de patients DT2 après cerclage gastrique ajustable par laparoscopie [168].

Quant est-il du risque rénal chez le patient obèse DT2 ?

Il a été bien démontré qu'il existe une relation étroite entre débit d'albuminurie et risque de progression de la maladie rénale vers l'IRCT. Cette relation n'a pas été particulièrement étudiée chez le patient obèse DT2 et par extrapolation des données, on suppose que l'albuminurie est également corrélée à la progression de la ND chez les patients obèses DT2. La plus part des études ont analysé la progression de la ND en la comparant chez les obèses vs non obèses. Le risque rénal n'a jamais été évalué dans une cohorte de patients obèses DT2 en fonction du stade de l'albuminurie.

Quelle est la signification précise de l'albuminurie chez le sujet DT2 obèse ? Est-elle un facteur de prédiction et de progression indépendant de la ND chez l'obèse. Dans notre étude, le taux de progression vers l'insuffisance rénale chronique ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) et vers le stade terminal était plus important dans le groupe patients DT2 obèses macro albuminurie que dans les groupes patients DT2 obèses normo et micro albuminurie.

Quant est-il du risque cardiovasculaire chez le patient obèse DT2 ?

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative concernant les événements cardiovasculaires survenues au cours du suivi entre les trois groupes de patients même si la prévalence paraissait plus élevée dans le groupe obèse avec macro albuminurie. Ruggerenti et al. ont observé à travers l'étude BENEDICT (BERgamo NEphrologic Diabetes Complications Trial) que les antécédents de comorbidités et l'EUA sont des facteurs de risque cardio vasculaire en analyse multi variée dans une cohorte de patients DT2 avec normo albuminurie alors que l'IMC n'a pas été pas identifié comme facteur de risque ni en analyse uni ni en analyse multi variée [169].

Nous nous sommes intéressés après aux sujets diabétiques âgés. Le sujet âgé est défini selon l'OMS par un âge supérieur à 65 ans. Il s'agit d'une tranche d'âge particulièrement fragile avec une prévalence élevée du diabète et de l'HTA qui constituent les deux principales étiologies de la maladie rénale chronique et de l'IRCT chez le sujet âgé.

Dans notre série, 22.3%, 58% et 19.6% des patients âgés DT2 avaient respectivement une normo, micro et macro albuminurie. Dans la série de Araki et al 55.7%, 30.5% et 13.6% des patients âgés DT2 (> 65 ans) avaient respectivement une normo, micro et macro albuminurie

[170]. Les antécédents de comorbidités cardiovasculaires étaient observées chez 20.1% des patients âgés DT2 dans notre série vs 27% dans la série de Araki et al, la moyenne de l'IMC était de $28.2 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ dans notre série vs 23.6 kg/m^2 dans l'étude de Araki et al et la moyenne d'HbA_{1C} était de 8.4% dans notre série vs 8.2 % dans la série de Araki et al. [170].

Nous avons étudié la relation entre IMC et déclin du DFG chez le sujet âgé diabétique et nous avons supposé que l'IMC élevé est associé à un déclin du DFG chez le sujet âgé DT2. Notre étude a objectivé un lien assez inhabituel entre IMC et déclin du DFG d'une part et maladie cardiovasculaire d'autre part. chez les patients âgés DT2, le faible IMC a été associée à un déclin rapide de la filtration glomérulaire alors qu'un IMC élevé a été associé à un risque cardiovasculaire important. Aucune étude n'a étudié de façon précise ni le lien entre IMC et progression rénale ni le lien entre IMC et maladie cardiovasculaires

Le taux de progression rapide était observé dans 17,9% des cas dans notre série vs 16 à 25% dans une série américaine [171]. Le dédoublement de la créatinine après quatre ans de suivi était noté chez 21% des patients âgés DT2 dans la série de Araki et al et les facteurs de risque indépendants de la progression des stades de la ND étaient l'âge avancé, le sexe féminin et le bas taux de HDL-cholestérol alors que les facteurs de risque indépendants du dédoublement de la créatinine étaient le traitement conventionnel (vs traitement intensif), la présence d'antécédent de comorbidité cardiovasculaire et le taux sanguin élevé d'acide urique [170].

Dans la série de Araki et al, 25% ont évolué de la normo albuminurie vers la micro albuminurie et 14% ont progressé de la micro vers la macro albuminurie. Dans notre étude, le taux de progression le plus important était noté dans le groupe IMC $<22,5 \text{ kg /m}^2$. Dans ce groupe l'utilisation des IEC et ARA n'était pas optimal (72,2% vs 90% dans les autres groupes) en raison d'une mauvaise tolérance des médicaments et/ou d'insuffisance de moyens financiers.

Dans une étude rétrospective chinoise, les auteurs ont montré que la mortalité globale et la mortalité non cardiovasculaire étaient plus élevées chez les patients hypertendus âgés avec sous poids ($<18 \text{ kg / m}^2$) [172].

En comparant les pourcentages de l'atteinte des objectifs recommandés en fonction du sexe, nous avons trouvé dans notre cohorte de sujets DT2 âgés de meilleurs résultats chez les femmes que chez les hommes concernant le contrôle de la pression artérielle, de la glycémie et de la dyslipidémie. Très peu d'études ont porté sur la réalisation des objectifs recommandés dans les maladies chroniques telles que le diabète selon le sexe. Dans une série de Luxembourg, Renard et al. ont observé un effet positif de sexe féminin sur l'atteinte des objectifs recommandés chez

les patients DT2 [173]. Dans une série brésilienne, Davison et al. ont rapporté 54% d'adhésion au régime alimentaire prescrit sans différence selon le sexe chez les patients DT1 [174]. Dans la série japonaise de Hanai et al., des différences entre les deux sexes ont été observées concernant l'association HDL-cholestérol et progression de la MRD chez les patients DT2 au stade précoce de la néphropathie [175]. Dans notre étude, la prévalence de la survenue d'événements cardiaques était plus élevée dans le groupe des femmes, alors que la prévalence d'épisodes d'artériopathie distale était plus élevée dans le groupe des hommes. Ces résultats pourraient être partiellement liés à une mauvaise observance des patients au traitement prescrit.

Seulement un tiers des patients prenaient des statines à la fin de l'étude, malgré leur risque élevé de maladie cardiovasculaire. Cette faible adhérence peut elle-même être liée au faible niveau socio-économique de nos patients d'une part, et aux croyances et comportements spécifiques au sexe, d'autre part.

Environ un tiers des patients âgés DT2 ont une albuminurie positive et 15% ont un faible DFG_e. Dans notre série, à l'admission plus de deux tiers des patients avaient une albuminurie positive et un tiers avait un faible DFG_e. Cette incidence élevée peut être expliquée au moins en partie par le biais de sélection de nos patients et par la forte prévalence de l'hypertension dans notre population.

La prévalence de l'hypertension chez les patients âgés DT2 est élevée et chez les patients au-delà de 75 ans, l'HTA varie de 60 à 82% selon les différentes séries [176, 177]. L'HTA était observée dans 64% des cas dans notre série.

Parmi les patients âgés DT2, 28.5% avaient un diabète diagnostiqué après l'âge de 65 ans. Ces patients présentent-ils le même profil d'admission et de progression de la MRD et de la MCV que les patients âgés dont le diabète est diagnostiqué avant l'âge de 65 ans.

A l'admission, la rétinopathie diabétique; la neuropathie diabétique; un mauvais contrôle glycémique; le mauvais contrôle de la pression artérielle et une augmentation du cholestérol étaient plus élevés chez les patients âgés DT2 dont le diabète était diagnostiqué avant l'âge de 65 ans vs les patients âgés DT2 chez qui le diabète était diagnostiqué après 65 ans.

Ceci peut être expliqué par la durée du diabète, qui était plus grande dans le groupe diabète diagnostiqué après 65 ans. Cependant, après un suivi moyen de 36 mois dans les deux groupes, la progression rapide de la maladie rénale et la survenue d'événements cardiaques étaient identiques dans les deux groupes de patients, en dépit de la différence observée entre les deux groupes à la fin de suivi concernant la prévalence de l'hypertension et du mauvais contrôle

glycémique. L'âge au moment du diagnostic du diabète après l'âge de 65 ans ne semble affecter ni la progression de la maladie rénale ni la maladie cardiovasculaire, qui, dans notre série, reste principalement liée à un faible DFG_e d'admission et au tabagisme.

Enfin, le faible DFG_e d'admission et le débit d'albuminurie d'admission restent de puissants facteurs indépendants de progression de la maladie rénale quel que soit l'âge d'apparition du diabète chez les patients âgés DT2.

Approximativement, 40% des patients DT2 jeunes ont une HTA, cette fréquence augmente avec l'âge des patients et atteint 60% chez les patients âgés de 75 ans. Dans notre étude, l'HTA était présente chez 77.1% des patients DT2 obèses, chez 21.2% des patients DT2 jeunes, chez 60% des sujets DT2 âgés et chez 67% des sujets DT2 très âgés.

30 – 60% des patients DT1 développent une micro albuminurie dans les 10 à 20 ans après le début du diabète [178]. 25% des patients DT1 développent une néphropathie diabétique avérée. L'IRC apparaît généralement 15 à 20 ans après le début de la micro albuminurie et l'IRCT apparaît chez 50% des patients avec macro albuminurie dans les 10 ans et chez 75% dans les 15 ans qui suivent.

La micro albuminurie est largement reconnue comme le principal facteur prédictif de la ND dans le DT1 depuis les études publiées au début des années 1980 [179, 180]. Cependant, ce schéma classique de progression de la ND élaboré à partir de ces études est actuellement sujet à plusieurs controverses du fait de la constatation de nouvelles observations. En effet, des études récentes ont montré que la micro albuminurie évoluait vers la régression en normo albuminurie dans approximativement 50% des cas et progressait vers la macro albuminurie dans 15 à 25% des cas [151, 181, 182].

Selon le schéma classique d'évolution naturelle de la ND dans le DT1, l'IRCT ne survient généralement qu'au-delà de 20 ans d'évolution de la maladie. Hors dans notre étude la macro albuminurie était présente chez 50.7% des patients à l'admission après une durée moyenne d'évolution du diabète de 17 ± 6 ans et l'IRCT était survenue chez 33.8% des patients après une durée moyenne d'évolution du diabète de 18.5 ± 6 ans. Ainsi, la progression de la micro albuminurie seule n'explique pas le déclin progressif de la fonction rénale ce qui suggère l'implication majeure d'autres facteurs. Le déséquilibre diabétique et l'hypertension artérielle sont les deux principaux facteurs impliqués dans la progression de la ND.

Le déséquilibre glycémique est fortement corrélé à la survenue d'IRCT et à la maladie cardio vasculaire chez les patients DT1. Dans la cohorte FinnDiane, l'HbA_{1c} était élevée dans le groupe

IRCT vs non IRCT ($9.4 \pm 1.6\%$ vs $8.8 \pm 1.4\%$ $p < 0.05$) et dans cette cohorte, le contrôle glycémique était linéairement lié à l'incidence cumulée de l'IRCT [183].

Dans la cohorte de Joslin, le risque d'IRCT augmentait avec l'augmentation du taux de l'HbA_{1C} de base [184]. Dans cette cohorte, l'augmentation de 1% de l'HbA_{1C} et le doublement du débit d'EUA ont eu un effet identique. En plus, l'équilibre glycémique reste un objectif difficile à atteindre chez ces patients. Dans notre étude, nous avons observé un déséquilibre glycémique à l'admission et tout au long du suivi. Ceci peut être expliqué par la faible adhésion des malades au régime et au traitement, au bas niveau socioéconomique, au jeune âge des patients et à leur ignorance de la gravité des complications de la maladie.

L'hyperglycémie et la durée d'exposition à l'hyperglycémie, expliquent seulement 11% du risque de développer des complications micro vasculaires dans le DT1 [185]. D'autres facteurs expliquent la partie restante du risque et l'hypertension joue un rôle majeur dans la progression de la ND [186]. L'HTA est fortement corrélée chez les patients diabétiques à la survenue de complications majeures telle que la rétinopathie, la néphropathie et la maladie cardiovasculaire [187, 188]. L'étude UKPDS a montré que la réduction de 10 mmHg de la pression artérielle systolique est associée à une réduction de 13% du risque de complications micro vasculaires, avec le plus petit risque chez les patients atteints de la pression artérielle systolique < 120 mmHg [189]. Ceci soulève la nécessité probablement de redéfinir les objectifs tensionnels chez les patients DT1 avec ND.

Le tabagisme est un facteur de risque de ND et de sa progression. Dans la cohorte FinnDiane, 36% des patients DT1 était fumeurs dans le groupe IRCT vs 43% dans le groupe Alive sans IRCT ($p < 0.05$) [183]. Dans la cohorte de Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications, 53.9% des patients DT1 était fumeurs dans le groupe macro albuminurie vs 17% dans le groupe normo albuminurie [190]. Hors, d'autres études ne mettent pas en évidence cette relation [184, 191]. L'arrêt du tabac est fortement recommandé quel que soit le stade de la ND.

La dyslipidémie est souvent présente chez le patient DT1 et reste liée au déséquilibre glycémique [192]. L'augmentation des triglycérides et du cholestérol total était associée aux complications micro et macro-vasculaires dans le DT1 [193].

L'élévation du cholestérol sanguin total est un facteur de risque de déclin du DFG chez les patients DT1 avec macro albuminurie [194]. Des études récentes ont montré que l'utilisation des statines améliorait le taux de mortalité pré IRCT et l'incidence de l'IRCT [195]. Dans la cohorte

de FinnDiane, le cholestérol sanguin était fortement associé à l'incidence de l'IRCT et à la mortalité pré IRCT. Par contre, dans la cohorte de Joslin clinic, le mauvais contrôle glycémique n'était pas associé à la survenue d'IRCT [184].

L'IMC a été identifié comme facteur de risque de ND dans plusieurs études. Dans la FinnDiane cohorte, l'IMC était un facteur de prédiction d'incidence cumulée élevée d'IRCT [183]. Alors que dans la cohorte Joslin clinic, l'IMC n'a pas été identifié comme facteur de risque de l'IRCT chez les patients DT1 avec macro albuminurie [184]. La moyenne de l'IMC rapportée dans ces deux cohortes de patients DT1 avec ND est relativement élevée et est de l'ordre de 27 kg/m². Hors, dans notre étude la moyenne de l'IMC était basse aux alentours de 22 Kg/m². Ceci est-il liée à des facteurs génétiques, environnementaux et/ou au bas niveau socioéconomique de cette population.

Le risque de l'IRCT demeure toujours élevé chez les patients DT1 malgré le renforcement du traitement anti hypertenseur et rénoprotecteur. Le risque de l'IRCT par 100 personnes années était de 5.8 dans la cohorte Joslin et 5.1 dans la cohorte FinnDiane ce qui correspondait dans ces deux études à un taux de mortalité de 40 et 35% respectivement [183, 184]. Muhlhauser et al observaient également 34.8% d'IRCT chez des patients diabétiques avec macro albuminurie [196]. Dans la cohorte de pittsburgh, l'IRCT était survenue chez 24% des patients DT1 avec macro albuminurie [190]. Dans la steno cohorte, le risque d'IRCT n'était que de 17% [197]. Dans notre étude, le un tiers des patients (33.8%) DT1 avaient développé une IRCT. Ce taux qui rejoint celui rapporté par la littérature peut être expliqué dans notre contexte par l'absence d'un suivi médical rigoureux antérieur et la difficulté d'obtention d'un contrôle optimal glycémique et tensionnel aux mêmes lieux au bas niveau socioéconomique.

18.3% des patients avaient une IRCT à l'admission lors de la première consultation en néphrologie ce qui témoigne d'un grand retard de diagnostic et de prise en charge de la ND dans le DT1. 15% des patients avaient développé une IRCT au cours du suivi mais ce groupe de patients avait déjà à l'admission un taux élevé d'EUA et un DFGe bas. En revanche, les patients n'ayant pas développé d'IRCT avaient un DFGe de base normal (109 [76-141] ml/min) et un taux d'EUA d'admission relativement bas (95 [60-405] mg/24heures) et le contrôle glycémique et tensionnel n'était pas optimaux ni à l'admission ni au cours du suivi. Ceci suppose que la valeur du DFGe et de l'EUA à l'admission sont des facteurs importants de prédiction de progression de la ND vers l'IRCT.

La mortalité dans le DT1 demeure élevée chez les patients en IRCT principalement chez ceux en IRCT nécessitant le recours à la dialyse. Dans la cohorte de Joslin Clinic, ils ont observé 42% de mortalité chez les patients en IRCT avec recours à la dialyse et 70% de mortalité chez les patients en IRCT et la mortalité cumulée à 10 ans après le début de l'IRCT était 56.6% [184]. La mortalité était de 31% et 29.1% chez les patients DT1 avec IRCT dialysée dans la FinnDiane cohorte et celle de Muhlhauser et al. respectivement [183, 196]. Les maladies cardiovasculaires restent la principale cause des décès chez les patients DT1 avec ou sans IRCT. Dans notre étude, le décès était survenu chez 50% des patients DT1 avec IRCT dialysée, la durée médiane en dialyse n'était que de 6 [1, 60] mois.

Le niveau socioéconomique a été identifié comme un important facteur pronostique du DT1 dans de nombreuses études [198, 199]. Nos résultats peuvent être également attribués en grande partie au bas niveau socioéconomique des patients comme en témoigne l'absence de couverture sanitaire dans 91.5% des cas ce qui reflète la difficulté d'accès aux soins et aux traitements.

Dans la cohorte de Joslin clinic, la mortalité n'était que de 1% chez les patients DT1 en IRCT ayant bénéficié d'une transplantation rénale préemptive [184].

La prise en charge de la ND implique le contrôle de l'ensemble des facteurs influençant sa progression. Les bloqueurs du SRA et les statines sont largement prescrits et recommandés chez les patients DT1 avec pression artérielle et bilan lipidique subnormale. En plus, ils favorisent la régression de la micro albuminurie vers la normo albuminurie [200, 201]. L'intensification du contrôle glycémique par insulinothérapie reste un élément essentiel dans la prise en charge de ces patients. En effet, dans notre étude, les résultats dans le groupe de patients n'ayant pas développé d'IRCT et sans décès sont encourageant puisqu'à cinq ans de suivi le DFG et le taux d'EUA restent stables et que les patients ayant développé l'IRCT avaient initialement un DFG altéré. Nous nous sommes fixés comme premier objectif concernant notre cohorte de patients diabétiques type 1 d'instaurer un suivi médical rigoureux, d'optimiser le traitement médical à base de bloqueur de système rénine angiotensine et de statines et d'intensifier le contrôle glycémique et tensionnel afin d'améliorer le pronostic rénal et général chez ces patients. Au bout de cinq d'évolution, nous sommes relativement satisfaits des résultats puisque nos taux d'IRCT et de mortalité chez les patients DT1 rejoignent globalement ceux de la littérature en dépit du contexte économique difficile.

Les limites de ce travail

Notre présent travail est intéressant mais a des limites :

- 1- Nous avons utilisé la formule simplifiée MDRD pour estimer le DFG plutôt qu'une mesure directe de la clairance de la créatinine ou une mesure par la formule Epi-CKD.
- 2- Nous n'avons pas utilisé une mesure standardisée de la créatinine plasmatique du fait de son non disponibilité au niveau des laboratoires de la ville d'Oujda
- 3- Nous n'avons utilisé que la mesure de l'albuminurie sur des urines de 24 heures. La mesure sur échantillon n'a pas pu être réalisée chez tous les patients.
- 4- Nous avons retenu que les événements cardiovasculaires évidents révélés par une symptomatologie clinique, biologique et/ou une hospitalisation et nous n'avons pas pu procéder chez tous les patients à des examens complémentaires radiologique et /ou biologiques pour détecter les maladies cardiovasculaires infra cliniques ou silencieuses.
- 5- Nous n'avons pas pu optimiser le contrôle de l'ensemble des paramètres cliniques et biologiques des patients au cours du suivi car certains de nos patients étaient de bas niveau socio-économique et ne pouvait pas se permettre tous les traitements prescrits
- 6- La mesure de la pression artérielle n'a pas été réalisée par la MAPA (mesure ambulatoire de la pression artérielle).
- 7- Certains paramètres biologiques importants n'ont pas été effectués : dosage plasmatique d'insuline, vitamine D, kaliémie.....
- 8- L'échantillon de patients n'est pas très important

Conclusion

L'HTA est fréquente chez les patients diabétiques avec ND constituant ainsi un facteur majeur de progression rénale et de maladie cardiovasculaire.

Notre étude a objectivé que la prévalence de l'hypertension artérielle et de la MRD restent élevées chez le patient diabétique. Dans le DT2, l'hypertension artérielle a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de la MRD et de survenue d'événements CV.

L'albuminurie, marqueur précoce et puissant facteur de progression de la ND, peut régresser spontanément ou sous traitement. 44.3% de nos patients avaient une rémission et/ou une régression de leur albuminurie initiale.

Le déclin du DFGe dans la ND liée au DT2 n'était pas influencé par l'indice de masse corporelle et que les facteurs de risque contribuant à ce déclin variaient d'un groupe d'IMC à l'autre mais le DFGe d'admission reste le facteur majeur de progression de la ND.

L'albuminurie était un meilleur marqueur de progression de la maladie rénale que de risques cardiovasculaires chez le patient obèse DT2.

Le tabagisme était un facteur de risque de progression de la MRD dans les groupes de patients DT2 tabagiques et albuminuriques.

La MRD est fréquente chez le patient âgé DT2. L'IMC élevé était un facteur protecteur alors qu'un IMC bas était un facteur de risque de progression de la MRD chez le patient âgé DT2. L'atteinte des objectifs recommandés était meilleure chez les femmes âgées DT2 que chez les hommes âgés DT2.

Le risque d'IRCT et de mortalité reste élevée dans le DT1

La ND est une complication grave du diabète mais l'évolution vers l'IRCT peut être retardée par un contrôle optimal de l'ensemble des facteurs de progression rénale. L'HTA, l'albuminurie, le mauvais contrôle glycémique, la dyslipidémie, le tabagisme et l'obésité demeurent les principaux facteurs de progression rénale et de risque cardiovasculaire chez le patient diabétique. L'atteinte des cibles thérapeutiques recommandées, pilier de la prise en charge médicale, doit constituer le challenge permanent des praticiens impliqués.

Références

- [1] Whaley-Connell AT, Sowers JR, McFarlane SI, Norris KC, Chen S-C, Li S, et al. Diabetes mellitus in CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition and Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2008 Apr;51(4 Suppl 2):S21–9.
- [2] Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001 Dec 13;414(6865):782–7.
- [3] Haynes R, Staplin N, Emberson J, Herrington WG, Tomson C, Agodoa L, et al. Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014 Jul;64(1):40–8.
- [4] Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2012 Jan;59(1 Suppl 1):A7, e1–420.
- [5] Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1999 Nov;34(5):795–808.
- [6] Chan JCN, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon K-H, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA.* 2009 May 27;301(20):2129–2140.
- [7] Van Dijk PCW, Jager KJ, Stengel B, Grönhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1489–99.
- [8] de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2006 Aug;17(8):2120–6.
- [9] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001 Jul 25;286(4):421–6.
- [10] Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2005 Aug 16;112(7):969–75.

- [11] Parving H-H, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG, DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):2057–63.
- [12] Newman DJ, Mattock MB, Dawney ABS, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2005 Aug;9(30):iii – vi, xiii – 163.
- [13] Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving H-H. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1596–605.
- [14] Eriksen BO, Ingebrechtsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(2):375–82.
- [15] Pavkov ME, Knowler WC, Hanson RL, Bennett PH, Nelson RG. Predictive power of sequential measures of albuminuria for progression to ESRD or death in Pima Indians with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2008 May;51(5):759–66.
- [16] Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2008 Mar;31(3):433–41.
- [17] Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension.* 1992 May;19(5):403–18.
- [18] Nørgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1990 Jul;33(7):407–10.
- [19] Viana LV, Gross JL, Camargo JL, Zelmanovitz T, da Costa Rocha EPC, Azevedo MJ. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2012 Oct;26(5):407–12.
- [20] Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol.* 2013;14:46.
- [21] Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1999 Jan;55(1):1–28.
- [22] Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *National Kidney*

Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2000 Sep;36(3):646–61.

[23] Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Tolonen N, et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2015 Dec 14;

[24] Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med.* 2001 Jul;7(7):833–9.

[25] Matheus AS de M, Tannus LRM, Cobas RA, Palma CCS, Negrato CA, Gomes M de B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens.* 2013;2013:653789.

[26] Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 2001 Apr;37(4):1053–9.

[27] Campbell NRC, Leiter LA, Larochelle P, Tobe S, Chockalingam A, Ward R, et al. Hypertension in diabetes: a call to action. *Can J Cardiol.* 2009 May;25(5):299–302.

[28] Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care.* 2005 Jun;43(6):521–30.

[29] Courtenay WH. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. *Soc Sci Med* 1982. 2000 May;50(10):1385–401.

[30] Meneilly GS. Diabetes in the elderly. *Med Clin North Am.* 2006 Sep;90(5):909–23.

[31] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec;94(3):311–21.

[32] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 5.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2011.

[33] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1047–53.

[34] Gharbi M, Akrouit M, Zouari B. [Prevalence and risk factors of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the rural and urban population of Tunisia]. *Rev Épidémiologie Santé Publique.* 2002 Sep;50(4):349–55.

[35] Herman WH, Ali MA, Aubert RE, Engelgau MM, Kenny SJ, Gunter EW, et al. Diabetes mellitus in Egypt: risk factors and prevalence. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1995 Dec;12(12):1126–31.

- [36] Tazi MA, Abir-Khalil S, Chaouki N, Cherqaoui S, Lahmouz F, Sraïri JE, et al. Prevalence of the main cardiovascular risk factors in Morocco: results of a National Survey, 2000. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):897–903.
- [37] M. Benghanem Gharbi & M. De Broe. Maremar : première image de la maladie rénale chronique au Maroc. 11ème Congrès National de Néphrologie, 21-23 Mars 2013, Marrakech.
- [38] Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1778–86.
- [39] Helgason T, Danielsen R, Thorsson AV. Incidence and prevalence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Icelandic children 1970-1989. *Diabetologia*. 1992 Sep;35(9):880–3.
- [40] SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, D’Agostino RB, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1510–8.
- [41] Demmer RT, Zuk AM, Rosenbaum M, Desvarieux M. Prevalence of diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes mellitus among US adolescents: results from the continuous NHANES, 1999-2010. *Am J Epidemiol*. 2013 Oct 1;178(7):1106–13.
- [42] Classification and diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* Volume 38, Supplement 1, January 2015: S8 - S16.
- [43] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2012 Nov;60(5):850–86.
- [44] Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes*. 1997 Sep;46 Suppl 2:S104–11.
- [45] Mogensen CE. Glomerular hyperfiltration in human diabetes. *Diabetes Care*. 1994 Jul;17(7):770-5.
- [46] Rule AD1, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2004 Dec 21;141(12):929-37.
- [47] Magee GM1, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia*. 2009 Apr;52(4):691-7.

- [48] Ficociello LH¹, Perkins BA, Roshan B, Weinberg JM, Aschengrau A, Warram JH, Krolewski AS. Renal hyperfiltration and the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 May;32(5):889-93.
- [49] Caramori ML¹, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes*. 2000 Sep;49 (9):1399-408.
- [50] Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982 Aug;100(4):550-5.
- [51] Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1982 Jun 26;1(8287):1430-2.
- [52] Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW; American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S79-83.
- [53] Caramori ML¹, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normo albuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*. 2003 Apr;52(4):1036-40.
- [54] Michels WM¹, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;5(6):1003-9.
- [55] Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010 Apr;55(4):622-7.
- [56] Currie G, McKay G, Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. *World J Diabetes*. 2014 Dec 15;5(6):763-76. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.763.
- [57] Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*. 2004 May 8;328(7448):1105.
- [58] Marshall SM. Clinical features and management of diabetic nephropathy. In: Pickup J, Williams G, editors. *Text book of diabetes*. 3rd ed., Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2003. p. 53.01–22.
- [59] Ruggenenti P¹, Bettinaglio P, Pinares F, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme

insertion/deletion polymorphism and renoprotection in diabetic and nondiabetic nephropathies. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Sep;3(5):1511-25.

[60] Karalliedde JI, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. Am J Hypertens. 2004 Oct;17(10):986-93.

[61] Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation. 2001 Mar 6;103(9):1238–44.

[62] Liu B-F, Miyata S, Hirota Y, Higo S, Miyazaki H, Fukunaga M, et al. Methylglyoxal induces apoptosis through activation of p38 mitogen-activated protein kinase in rat mesangial cells. Kidney Int. 2003 Mar;63(3):947–57.

[63] Boulanger E, Wautier J-L, Dequiedt P, Schmidt A-M. [Glycation, glycoxidation and diabetes mellitus]. Néphrologie Thérapeutique. 2006 Jan;2 Suppl 1:S8–16.

[64] Wendt TM, Tanji N, Guo J, Kislinger TR, Qu W, Lu Y, et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Am J Pathol. 2003 Apr;162(4):1123–37.

[65] Boulanger E, Dequiedt P, Wautier JL. [Advanced glycosylation end products (AGE): new toxins?]. Néphrologie. 2002;23(7):351–9.

[66] Tanji N, Markowitz GS, Fu C, Kislinger T, Taguchi A, Pischetsrieder M, et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. J Am Soc Nephrol JASN. 2000 Sep;11(9):1656–66.

[67] Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney. Am J Pathol. 1936 Jan;12(1):83–98.7.

[68] Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol JASN. 2010 Apr;21(4):556–63.

[69] Seaquist ER1, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1989 May 4;320(18):1161-5.

[70] Boright AP, Paterson AD, Mirea L, Bull SB, Mowjoodi A, Scherer SW, et al. Genetic variation at the ACE gene is associated with persistent microalbuminuria and severe nephropathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Genetics Study. Diabetes. 2005 Apr;54(4):1238–44.

- [71] Movva S, Alluri RV, Komandur S, Vattam K, Eppa K, Mukkavali KK, et al. Relationship of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with nephropathy associated with Type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *J Diabetes Complications*. 2007 Aug; 21(4):237–41.
- [72] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405–12.
- [73] KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12–154.
- [74] KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013 Jan;3(1):1-150.
- [75] Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009 Mar;5(3):150–9.
- [76] Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, et al. Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001 Sep;44 Suppl 2:S46–53.
- [77] Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 26. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1173–9.
- [78] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2009 Nov;54(5):810–9.
- [79] Luk AO, Yang X, Ma RC, Ng VW, Yu LW, Lau WW, et al. Association of statin use and development of renal dysfunction in type 2 diabetes--the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jun;88(3):227–33.
- [80] Athyros VG, Papageorgiou AA, Elisaf M, Mikhailidis DP, GREACE Study Collaborative Group. Statins and renal function in patients with diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(7):615–7.
- [81] Ansquer J-C, Foucher C, Rattier S, Taskinen M-R, Steiner G, DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study

in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2005 Mar;45(3):485–93.

[82] Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2005 Nov 26;366(9500):1849–61.

[83] Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59:260–9

[84] Rossing P, Hougaard P, Parving H-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care.* 2002 May;25(5):859–64.

[85] Shankar A, Leng C, Chia KS, Koh D, Tai ES, Saw SM, et al. Association between body mass index and chronic kidney disease in men and women: population-based study of Malay adults in Singapore. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2008 Jun;23(6):1910–8.

[86] Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2001 Sep;16(9):1790–8.

[87] McMahon GM¹, Preis SR², Hwang SJ³, Fox CS⁴. J Mid-adulthood risk factor profiles for CKD. *Am Soc Nephrol.* 2014 Nov;25 (11):2633-41.

[88] Kramer H¹, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis.* 2005 Oct;46(4):587-94.

[89] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102–38.

[90] Nezu U¹, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ Open.* 2013 May 28;3(5). pii: e002934.

- [91] Lewis EJ1, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993 Nov 11;329(20):1456-62.
- [92] Hutcheon SD, Gillespie ND, McMurdo ME, Struthers AD. HOPE and elderly patients attending geriatric day hospital. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Lancet*. 2000 Aug 5;356(9228):511-2.
- [93] Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004 Nov 4;351(19):1941–51.
- [94] Schrier RW1, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Aug;3(8):428-38.
- [95] Parving HH1, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):870-8.
- [96] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861–9.
- [97] Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 14;163(13):1555–65.
- [98] Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000 Dec 9;321(7274):1440–4.
- [99] Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Aug 16;372(9638):547–53.
- [100] Rossing K1, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1596-605.

- [101] Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974 Jul;34(1):29–34.
- [102] Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report: Estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 2014.
- [103] Rivellesse AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2010 Jul;20(6):474–80.
- [104] Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6):413–20.
- [104] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405–12.
- [106] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545–59
- [107] ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):818–28.
- [108] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560–72.
- [109] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
- [110] Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643–53.
- [111] Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):145–54.

- [112] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* Lond Engl. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
- [113] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577–89.
- [114] Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129–39.
- [115] Tarnow L1, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care*. 1994 Nov;17(11):1247-51.
- [116] Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590): 829–40.
- [117] Bangalore S1, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011 Jun 21;123(24):2799-810
- [118] Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2005 Jun;36(3):197–209.
- [119] Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2005 Feb;16(2):529–38.
- [120] de Lemos JA, Hillis LD. Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1996 Oct;7(10):2044–54.
- [121] Bourdel-Marchasson I, Dubroca B, Manciet G, Decamps A, Emeriau JP, Dartigues JF. Prevalence of diabetes and effect on quality of life in older French living in the community: the PAQUID Epidemiological Survey. *J Am Geriatr Soc*. 1997 Mar;45(3):295–301.
- [122] Chanudet X, Bonnevie L, Bauduceau B. Coronary heart disease and cardiovascular autonomic neuropathy in the elderly diabetic. *Diabetes Metab*. 2007 Apr;33 Suppl 1:S19–31.

- [123] Blicklé JF. Management of hypertension in elderly diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2005 Dec;31 Spec No 2:5S82–5S91.
- [124] Verny C. Management of dyslipidemia in elderly diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2005 Dec;31 Spec No 2:5S74–5S81.
- [125] Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med.* 1989 May;8(5):551–61.
- [126] Steenland K, Deddens JA. A practical guide to dose-response analyses and risk assessment in occupational epidemiology. *Epidemiol Camb Mass.* 2004 Jan;15(1):63–70.
- [127] Bouattar T, Ahid S, Benasila S, Mattous M, Rhou H, Ouzeddoun N, et al. [The factors for progression of the diabetic nephropathy: management and evolution]. *Néphrologie Thérapeutique.* 2009 Jun;5(3):181–7.
- [128] Selihi Z, Berraho M, Rhazi KE, Achhab YE, Lyoussi B, Nejari C. Frequency, types and determinants of degenerative complications of type 2 diabetes in Morocco: “EpiDiaM” cohort inclusion data. *East Mediterr Health J Rev Santé Méditerranée Orient Al-Majallah Al-Şihḥīyah Li-Sharq Al-Mutawassiṭ.* 2015 Jun;21(6):448–50.
- [129] Zakkerkish M, Shahbazian HB, Shahbazian H, Latifi SM, Moravej Aleali A. Albuminuria and its correlates in type 2 diabetic patients. *Iran J Kidney Dis.* 2013 Jul;7(4):268–76.
- [130] Sjöblom P, Nystrom FH, Länne T, Engvall J, Östgren CJ. Microalbuminuria, but not reduced eGFR, is associated with cardiovascular subclinical organ damage in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2014 Feb;40(1):49–55.
- [131] Targher G, Zoppini G, Chonchol M, Negri C, Stoico V, Perrone F, et al. Glomerular filtration rate, albuminuria and risk of cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetic individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2011 Apr;21(4):294–301.
- [132] Doggen K, Nobels F, Scheen AJ, Van Crombrugge P, Van Casteren V, Mathieu C. Cardiovascular risk factors and complications associated with albuminuria and impaired renal function in insulin-treated diabetes. *J Diabetes Complications.* 2013 Aug;27(4):370–5.
- [133] Prashanth P, Sulaiman KJ, Kadaha G, Bazarjani N, Bakir S, El Jabri K, et al. Prevalence and risk factors for albuminuria among type 2 diabetes mellitus patients: a Middle-East perspective. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jun;88(3):e24–7.

- [134] Coll-de-Tuero G, Mata-Cases M, Rodriguez-Poncelas A, Pepió JMA, Roura P, Benito B, et al. Chronic kidney disease in the type 2 diabetic patients: prevalence and associated variables in a random sample of 2642 patients of a Mediterranean area. *BMC Nephrol.* 2012;13:87.
- [135] Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol.* 2013;14:46.
- [136] Parving HH1, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG; DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006 Jun; 69(11):2057-63.
- [137] Pan CY, Ho LT, Soegondo S, Prodjosudjadi W, Suwanwalaikorn S, Lim SC, et al. Prevalence of albuminuria and cardiovascular risk profile in a referred cohort of patients with type 2 diabetes: an Asian perspective. *Diabetes Technol Ther.* 2008 Oct;10(5):397–403.
- [138] Pugliese G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Nicolucci A, et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2014 Aug;24(8):815–22.
- [139] Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2011 Sep;29(9):1802–9.
- [140] Lou Q-L, Ouyang X-J, Gu L-B, Mo Y-Z, Ma R, Nan J, et al. Chronic kidney disease and associated cardiovascular risk factors in chinese with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J.* 2012 Dec;36(6):433–42.
- [141] Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia.* 2011 Jan;54(1):32–43.
- [142] Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdottir S, Swedish National Diabetes Register. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diab Vasc Dis Res.* 2013 Nov;10(6):520–9.
- [143] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002 May 15;287(19):2570–81.

- [144] Yap Y-S, Chuang H-Y, Chien C-M, Tai Y-K. Relationship between peripheral artery disease and combined albuminuria and low estimated glomerular filtration rate among elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2014 Jan;11(1):41–7.
- [145] Babayev R, Whaley-Connell A, Kshirsagar A, Klemmer P, Navaneethan S, Chen S-C, et al. Association of race and body mass index with ESRD and mortality in CKD stages 3-4: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2013 Mar;61(3):404–12.
- [146] Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2012 Nov 10;380(9854):1662–73.
- [147] Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005 Oct;54(10):2983–7.
- [148] Ono T, Shikata K, Obika M, Miyatake N, Kodera R, Hirota D, et al. Factors associated with remission and/or regression of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Okayama*. 2014;68(4):235–41.
- [149] Yokoyama H, Araki S, Honjo J, Okizaki S, Yamada D, Shudo R, et al. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3227–33.
- [150] Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2004 Nov;19(11):2784–8.
- [151] Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jun 5;348(23):2285–93.
- [152] Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*. 2004 May 8;328(7448):1105.
- [153] Montgomery KA, Ratcliffe SJ, Baluarte HJ, Murphy KM, Willi S, Lipman TH. Implementation of a clinical practice guideline for identification of microalbuminuria in the pediatric patient with type 1 diabetes. *Nurs Clin North Am*. 2013 Jun;48(2):343–52.

- [154] Son MK, Yoo HY, Kwak BO, Park HW, Kim KS, Chung S, et al. Regression and progression of microalbuminuria in adolescents with childhood onset diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Mar;20(1):13–20.
- [155] Brown RNKL, Mohsen A, Green D, Hoefield RA, Summers LKM, Middleton RJ, et al. Body mass index has no effect on rate of progression of chronic kidney disease in non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 Jul;27(7):2776–80.
- [156] Khedr A, Khedr E, House AA. Body mass index and the risk of progression of chronic kidney disease. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. 2011 Nov;21(6):455–61.
- [157] Othman M, Kawar B, El Nahas AM. Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(1):c16–23.
- [158] Mohsen A, Brown R, Hoefield R, Kalra PA, O'Donoghue D, Middleton R, et al. Body mass index has no effect on rate of progression of chronic kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Nephrol*. 2012 Jun;25(3):384–93.
- [159] Ibrahim A, Arogundade FA, Sanusi AA, Ikem R, Akintomide AO, Akinsola AA. Which factors actually influence the development and progression of overt nephropathy in Nigerian diabetics? *Cent Afr J Med*. 2009 Aug;55(5-8):28–34.
- [160] Viswanathan V, Tilak P, Kumpatla S. Risk factors associated with the development of overt nephropathy in type 2 diabetes patients: a 12 years observational study. *Indian J Med Res*. 2012 Jul;136(1):46–53.
- [161] Pavkov ME, Knowler WC, Lemley KV, Mason CC, Myers BD, Nelson RG. Early renal function decline in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2012 Jan;7(1):78–84.
- [162] Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiol Camb Mass*. 2003 Jul;14(4):479–87.
- [163] Alwakeel JS, Isnani AC, Alsuwaida A, Alharbi A, Shaffi SA, Almohaya S, et al. Factors affecting the progression of diabetic nephropathy and its complications: a single-center experience in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2011 Jun;31(3):236–42.
- [164] Zhou Y, Guo L, Yu D, Zhou L, Wang Y, Mou Z, et al. [Analyses on the relative factors regarding diabetic nephropathy among 1758 cases of type 2 diabetic patients]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 2012 Jun;33(6):610–3.

- [165] Bansal N, Vittinghoff E, Plantinga L, Hsu C-Y. Does chronic kidney disease modify the association between body mass index and cardiovascular disease risk factors. *J Nephrol*. 2012 Jun;25(3):317–24.
- [166] Wentworth JM, Furlanos S, Colman PG. Body mass index correlates with ischemic heart disease and albuminuria in long-standing type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Jul;97(1):57–62.
- [167] Stephenson DT, Jandeleit-Dahm K, Balkau B, Cohen N. Improvement in albuminuria in patients with type 2 diabetes after laparoscopic adjustable gastric banding. *Diab Vasc Dis Res*. 2013 Nov;10(6):514–9.
- [168] Amor A, Jiménez A, Moizé V, Ibarzabal A, Flores L, Lacy AM, et al. Weight loss independently predicts urinary albumin excretion normalization in morbidly obese type 2 diabetic patients undergoing bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2013 Jun;27(6):2046–51.
- [169] Ruggerenti P, Porrini E, Motterlini N, Perna A, Ilieva AP, Iliev IP, et al. Measurable urinary albumin predicts cardiovascular risk among normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012 Oct;23(10):1717–24.
- [170] Araki S, Nishio Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Iimuro S, et al. Factors associated with progression of diabetic nephropathy in Japanese elderly patients with type 2 diabetes: sub-analysis of the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2012 Apr;12 Suppl 1:127–33.
- [171] Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Newman AB, Siscovick DS, et al. Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C. *Am J Nephrol*. 2009;30(3):171–8.
- [172] Wang Y, Wang Y, Qain Y, Zhang J, Tang X, Sun J, et al. Association of body mass index with cause specific deaths in Chinese elderly hypertensive patients: Minhang community study. *PloS One*. 2013;8(8):e71223.
- [173] Renard LM, Bocquet V, Vidal-Trecan G, Lair M-L, Blum-Boisgard C. Adherence to international follow-up guidelines in type 2 diabetes: a longitudinal cohort study in Luxembourg. *PloS One*. 2013;8(11):e80162.
- [174] Davison KAK, Negrato CA, Cobas R, Matheus A, Tannus L, Palma CS, et al. Relationship between adherence to diet, glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes: a nationwide survey in Brazil. *Nutr J*. 2014;13:19.

- [175] Hanai K, Babazono T, Yoshida N, Nyumura I, Toya K, Hayashi T, et al. Gender differences in the association between HDL cholesterol and the progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 Mar;27(3):1070–5.
- [176] Ito Y, Utsugi T, Ohyama Y, Ohno T, Uchiyama T, Tomono S, et al. Role of blood pressure in the progression of microalbuminuria in elderly Japanese type 2 diabetic patients: a 7-year follow-up study. *J Int Med Res*. 2001 Aug;29(4):280–6.
- [177] Wasén E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivelä S-L, Irjala K. Renal impairment associated with diabetes in the elderly. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2648–53.
- [178] Kavey R-EW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr*. 2003 Apr;142(4):368–72.
- [179] Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*. 1984 Jul 12;311(2):89–93.
- [180] Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1984 Feb 9;310(6):356–60.
- [181] Giorgino F, Laviola L, Cavallo Perin P, Solnica B, Fuller J, Chaturvedi N. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric Type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2004 Jun;47(6):1020–8.
- [182] Amin R, Widmer B, Prevost AT, Schwarze P, Cooper J, Edge J, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ*. 2008 Mar 29;336(7646):697–701.
- [183] Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Wadén J, Tolonen N, Saraheimo M, et al. Competing-risk analysis of ESRD and death among patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011 Mar;22(3):537–44.
- [184] Rosolowsky ET, Skupien J, Smiles AM, Niewczas M, Roshan B, Stanton R, et al. Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011 Mar;22(3):545–53.
- [185] Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN, DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes*. 2008 Apr;57(4):995–1001.

- [186] Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):797–805.
- [187] Roy MS, Peng B, Roy A. Risk factors for coronary disease and stroke in previously hospitalized African-Americans with Type 1 diabetes: a 6-year follow-up. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2007 Dec;24(12):1361–8.
- [188] Roy MS, Affouf M. Six-year progression of retinopathy and associated risk factors in African American patients with type 1 diabetes mellitus: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2006 Sep;124(9):1297–306.
- [189] Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):412–9.
- [190] Costacou T, Ellis D, Fried L, Orchard TJ. Sequence of progression of albuminuria and decreased GFR in persons with type 1 diabetes: a cohort study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2007 Nov;50(5):721–32.
- [191] Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Parving H-H. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):911–6.
- [192] Durrington PN. Diabetic dyslipidaemia. *Baillières Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul;13(2):265–78.
- [193] Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR, EURODIAB PCS Group. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Dec;24(12):2071–7.
- [194] Mulec H, Johnsen SA, Wiklund O, Björck S. Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1993 Jul;22(1):196–201.
- [195] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jan 12;371(9607):117–25.
- [196] Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Jörgens V, Berger M. Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with Type 1 diabetes mellitus on intensified insulin therapy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2000 Oct;17(10):727–34.

- [197] Jorsal A, Tarnow L, Flyvbjerg A, Parving H-H, Rossing P, Rasmussen LM. Plasma osteoprotegerin levels predict cardiovascular and all-cause mortality and deterioration of kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia*. 2008 Nov;51(11):2100–7.
- [198] Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Jörgens V, Trautner C, et al. Social status and the quality of care for adult people with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus--a population-based study. *Diabetologia*. 1998 Oct;41(10):1139–50.
- [199] Robinson N, Lloyd CE, Stevens LK. Social deprivation and mortality in adults with diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1998 Mar;15(3):205–12.
- [200] Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet Lond Engl*. 1997 Jun 21;349(9068):1787–92.
- [201] Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med*. 2006 Jul 18;145(2):117–24.

RESUMEEN FRANÇAIS

Introduction : La néphropathie diabétique (ND) est la plus grave des complications microangiopathiques du diabète en raison du haut risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) et de la maladie cardiovasculaire qui lui sont associés. La population des sujets diabétiques est très hétérogène sur le plan du risque rénal et 20 à 40% des patients diabétique développent une ND.

Objectifs de l'étude : Décrire le profil à l'admission, déterminer les facteurs de progression de la ND et étudier le risque cardiovasculaire dans une cohorte de patients diabétiques.

Matériel et méthodes : Etude prospective, débutée en Septembre 2007, réalisée au centre de référence des maladies chroniques de la ville d'Oujda. Les consultations spécialisées de néphropathie diabétique sont hebdomadaires au niveau du dit centre. Ont été inclus les patients diabétiques de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2) ayant un suivi néphrologique minimal de 24 mois. Ont été exclus les patients DT2 ayant une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) à l'admission.

Résultats : 743 patients diabétiques ont été colligés dont 671 patients DT2 et 72 patients DT1. L'âge moyen était de 58.3 ± 10.8 et 29 ± 7.5 années respectivement pour les patients DT2 et les patients DT1. Dans la cohorte de patients DT2 et à l'admission, 55.2% étaient âgés de plus de 65 ans. Le diabète était diagnostiqué après l'âge de 65 ans dans 15.6% et avant l'âge de 40 ans dans 15.4% des cas. Parmi les 671 patients DT2, 51% étaient hypertendus, 33.4% étaient obèses, 35.7% avaient une rétinopathie diabétique (RD), 29.7% avaient un diabète équilibré, 12.1% étaient tabagiques, 12.3% avaient des antécédents d'accidents cardiovasculaires (CV) et 22.8% ; 59.1% et 18.1% avaient une normo, micro et macro-albuminurie. Après un suivi moyen de 41 ± 12 mois, la rémission et la progression de l'albuminurie étaient notées respectivement dans 17.3% et 17.7% des cas. La progression rénale rapide était observée dans 24% des cas et l'évolution vers l'IRCT était notée dans 7.1% des cas. Les accidents CV sont survenus dans 28.4% et 14.6% des cas respectivement chez les patients tabagiques albuminuriques vs albuminuriques non tabagiques ($p < 0.001$). Dans la cohorte de patients DT1 et à l'admission, 69.4% avaient une RD, 51.4% avaient une macro-albuminurie, 15.3% avaient un diabète équilibré et 19.4% avaient une IRCT. Le décès était observé dans 18.3% des cas.

Conclusion : De nombreux facteurs contribuent au risque rénal et cardiovasculaire. L'HTA, l'équilibre diabétique, la dyslipidémie, l'albuminurie, l'obésité et le tabagisme restent les principales cibles thérapeutiques. Seul le contrôle optimal de ces facteurs permet de prévenir et de retarder la progression de la ND et de réduire le risque CV.

Mots clés : Diabète type 2, Diabète type 1, néphropathie diabétique, albuminurie, hypertension artérielle, obésité, sujet âgé

RESUMEEN ANGLAIS

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with increased risk of progression towards End Stage Renal Disease and cardiovascular (CV) risk mortality. Diabetic nephropathy (DN) is the most serious of the microvascular complications of diabetes and 20% to 40% of diabetic patients develop a DN. **The aim of the present study** was to describe the profile of DN, to investigate factors of progression of DN and to determine cardiovascular risk in a cohort of diabetic patients. **Material and Methods:** A prospective study conducted in the city of Oujda, in the Eastern region of Morocco, which began in September 2007. Were included type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D) with a minimum nephrology follow-up of 24 months. Excluded were patients with T2D who presented End Stage Renal Disease (ESRD) on admission. **Results:** data on 743 diabetic patients were collected with 671 T2DM patients and 72 T1DM patients. The mean age was 58.3 ± 10.8 and 29 ± 7.5 years respectively in T2D and T1D. In the cohort of T2DM patients on admission, 55.2% were aged over 65. Diabetes was diagnosed after the age of 65 in 15.6% and before the age of 40 years in 15.4% of cases. 51% were hypertensive, 33.4% were obese, 35.7% had diabetic retinopathy (DR), 29.7% had controlled diabetes, 12.1% were smokers, 12.3% had a history of cardiovascular events (CV) and 22.8%; 59.1% and 18.1% had normo-, micro- and macro-albuminuria. After a mean follow-up of 41 ± 12 months, remission and progression of albuminuria were recorded in respectively 17.3% and 17.7% of cases. Rapid renal progression was observed in 24% of cases and progression to ESRD was observed in 7.1% of cases. The CV events occurred in 28.4% and 14.6% respectively in albuminuric smoking patients vs non- smoking ($p < 0.001$) patients. In the cohort of T1D patients at admission, 69.4% had a DR, 51.4% had a macro-albuminuria, 15.3% had controlled diabetes and 19.4% had IRCT. Death was observed in 18.3% of cases. **Conclusion:** Many factors contribute to renal and cardiovascular progression in diabetes. Hypertension, glycemic control, dyslipidemia, albuminuria, obesity and smoking are still the principal therapeutic targets allowing optimal control to prevent and delay the progression of ND to the terminal stage and reduce the CV risk.

Keywords: Type 2 diabetes, Type 1 diabetes, diabetic nephropathy, hypertension, obesity, elderly patients