REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BAKR BELKAID
FACULTE DE MEDECINE
TLEMCEN

السنة: 10660
السنة الجامعية: 200..-200..

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

ETUDE DE LA NEPHROPATHIE DU DIABETE DE TYPE 2
&
FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES

Soutenue, le : 07 juillet 2008 par le

Dr SARI-HAMIDOU Rawda Djamila

Néphrologie

Jury:

Président du jury	Pr A. KADDOUS	Faculté de médecine d'Oran
Assesseur	Pr. M. BELHADJ	Faculté de médecine d'Oran
Assesseur	Pr N. MIDOUN	Faculté de médecine d'Oran
Assesseur	Pr F. HADDOUM	Faculté de médecine d'Alger
Directeur de thèse	Pr M. BENMANSOUR	Faculté de médecine de Tlemcen



Dédicaces

A la mémoire de mon père avec toute mon affection et mon éternelle reconnaissance.

A ma mère

En témoignage de son sacrifice inconditionnel, et qui n'a ménagé aucun effort pour que je puisse arriver à ce que je suis devenue.

Ce travail est le couronnement de ses efforts et de ses sacrifices, que Dieu la protège.

A mon mari

Qui m'a soutenu sans mesure et n'a cessé de m'encourager ; son aide, son savoir-faire et son dévouement ont été d'un apport inapréciable

A mes adorables enfants

Soundous , Nassim, Ahmed et Soufiane



Dédicaces

A mon cher frère le Docteur Amine Hamidou

A mes chères sœurs

A mes belles sœurs et mes beaux frères

A mes nièces et mes neveux

A ma grande famille

A Monsieur le Professeur M. BENMANSOUR

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude à Monsieur Le Professeur Mustapha BENMANSOUR qui pendant ces longues années n'a pas cessé de m'encourager, de me valoriser sur le plan universitaire, et de me stimuler pour ce sujet de thèse.

Sa riche expérience, ses conseils rigoureux m'ont permis d'éclaircir mes idées.

Puisse ce travail répondre à son attente et témoigner de ma respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur A. KADDOUS

Vous nous avez fait l'honneur de présider notre jury de thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre plus grand respect.

A Monsieur le professeur M. BELHADJ

Votre présence parmi nos juges est un honneur.

Nous vous sommes très reconnaissant et vous exprimons, notre respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur N. MIDOUN

Vous avez accepté d'être membre de notre jury.

Votre aide nous a été précieuse.

Soyez assuré de notre sincère gratitude et notre profonde admiration.

A Monsieur le professeur F. HADDOUM

Nous sommes honorés de votre présence parmi les membres du jury.

Veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.

A mes collègues, Docteurs

R. Rahmoun, L. Hadj Safi, M. Megheli

Aux médecins résidents du service

de Néphrologie Hémodialyse

A Messieurs les surveillants médicaux

B. Medjahed, B. Bekhti, A. Medjahed

Au personnel Paramédical du service

de Néphrologie-Hémodialyse du CHU Tlemcen

Aux secrétaires médicales du service de

Néphrologie-Hémodialyse du CHU Tlemcen

A toutes les personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail

Messieurs

Drs A. Benhamidate, R. Grari , N. Kazi-Tani,

Drs A. Berezoug, R. Benmansour, W. Benzian

Mesdames

Drs C. Benhamidat , D. Boukli-Hassène ,L.Kaci

Drs S.Benmansour,F. Guerad, N. Zitouni

A la mémoire de mes Grands parents

A la mémoire de mon frère Chakir

A la mémoire de mon amie ZAOUI Nadjiba

Remerciements

A Monsieur le Professeur Paul LANDAIS, qui m'a accueilli dans son service.

A Madame le Docteur Laure GRANDIN

TABLE DES MATIERES

A. INTRODUCTION 1

B. ETAT DE LA QUESTION - REVUE DE LA LITTERATURE -

I. EPIDEMIOLOGIE

1. Le Diabète Sucré 3

1.1. Définition 3

1.2. Classification étiologique du diabète sucré 3

2. Le Diabète de type 2 5

2.1. Définition 5

2.2. Critères diagnostiques du diabète de type 2 6

2.3. Epidémiologie générale 6

2.4. Incidence économique 8

2.5. Morbi-mortalité liée au diabète 8

3. Nephropathie du diabete de type 2 9

3.1. Néphropathie diabétique 10

3.1.1. Définition 10

3.1.2. Epidémiologie de la néphropathie diabétique 10

3.2. Atteinte rénale non diabétique 12

3.2.1. Définition 12

3.2.2. Aspect épidémiologique 13

II. PHYSIOPATHOLOGIE DES COMPLICATIONS VASCULAIRES

1. Physiopathologie des complications macroangiopathiques 15

1.1. Athérome et Athérothrombose 15

1.2. Sclérose Artérielle (Artériosclérose et artériolosclérose) 16

1.3. Rôles des produits de glycation avancée dans les complications cardiovasculaires du diabète 16

2. Physiopathologie de la microangiopathie diabétique 17

2.1. Modification des membranes basales des microvaisseaux 17

2.1.1. Diminution de l'adhésion des cellules endothéliales 17

2.1.2. Diminution de la dégradation 18

2.1.3. Modification de la synthese et de la composition 18

2.1.4. Modification de la structure 18

2.2. Cibles cellulaires 18

2.2.1. Cellules endothéliales 19

2.2.1.1 Dysfonction endothéliale 19

2.2.1.2 Mort des cellules endothéliales 19

2.2.1.3 Prolifération des cellules endothéliales 19

2.2.1.4 Altération des barrières endothéliales 19

2.2.2. Cellules musculaires lisses, péricytes et cellules apparentés 20

2.2.3. Cellules sanguines circulantes 20

2.2.4. Autres cibles 21

2.3. Aspects moléculaires 21

2.3.1. Voie des polyols 21

2.3.2. Produits de glycation avancée 22

2.3.3. Activation de la protéine kinase C 24

2.3.4. Voie des hexosamines 24

2.3.5. Activation du NF-Kb 25

2.3.6. Stress Oxydant 25

2.4. Bases hémodynamiques 25

2.4.1. L'oxyde nitrique 25

2.4.2. Endothéline, Angiotensine2 26

2.4.3. Hypertension artérielle 27

2.4.4. Protéine kinase C 27

2.4.5. Hyperglycémie et Angiogénèse 27

III. COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES

1. Insuffisance coronaire 28

1.1. Aspect épidémiologique 28

1.2. Caractéristiques générales 28

1.3. Aspects cliniques 29

2. Accident vasculaire cérébral 30

2.1. Aspect épidémiologique 30

2.2. Aspects cliniques 31

2.3. Aspect évolutif 32

IV- COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES

1. La neuropathie Diabétique 34

1.1. Aspect épidémiologique 34

1.2. Classification de la neuropathie diabétique 34

1.3. Aspect Clinique 34

1.3.1. Polynévrite distale symétrique 35

1.3.2. Neuropathie autonome 36

2. La Rétinopathie Diabétique 37

2.1. Aspect épidémiologique 37

2.2. Classification de la rétinopathie diabétique (annexe)..... 38

2.3. Aspect Clinique 38

3.1. Stades évolutifs..... 39

3.2. Physiopathologie 40

3.2.1. Hyperfiltration glomérulaire..... 40

3.2.2. Hypertrophie rénale 41

3.2.3. La fonction tubulaire..... 42

3.2.4. Rôle des facteurs de croissances..... 42

3.3. Aspects histologiques de la néphropathie diabétique 43

3.3.1. Aspect en microscopie optique et relation structure-fonction 43

3.3.2. Aspect en microscopie électronique et relation structure fonction..... 44

3.3.3. Rôle des podocytes dans la néphropathie diabétique 46

3.4. Aspects cliniques et évolutifs de la néphropathie diabétique..... 47

3.4.1. Normoalbuminurie..... 47

3.4.2. Néphropathie diabétique incipiens 47

3.4.3. Néphropathie diabétique patente 55

4 . Atteinte rénale non diabétique 57

4.1. Aspects histologiques d'autres types d'atteintes rénales au cours du diabète... 57

4.2. Indication de la biopsie rénale..... 58

V. Facteurs de progression de la nephropathie diabétque

1. Facteurs non modifiables 60

1.1. Facteurs familiaux 60

1.2. Facteurs éthniques et environnementaux 61

1.3. Facteurs génétiques 61

1.3.1 Gènes candidats 62

1.3.2. Relations entre les facteurs génétiques et environnementaux 63

1.3.3. Population étudiée..... 63

2. Facteurs modifiables 64

2.1. Hyperglycémie 64

2.1.1. Hyperfiltration glomérulaire 65

2.1.2. Prévention Primaire 65

2.1.3. Prévention Secondaire 66

2.1.4. Prévention Tertiaire 66

2.2. Hypertension Artérielle 68

2.2.1. Caractéristiques générales 68

2.2.2. Aspect clinique et évolutif 69

2.3. Désordre lipidique 78

2.4. Tabagisme 81

2.5. Régime protidique 82

2.6. Conclusion 83

VI. ASSOCIATIONS DES AUTRES COMPLICATIONS A LA NEPHOPATHIE

1. Néphropathie et rétinopathie diabétique 84

2. Association néphropathie, rétinopathie et complications cardiovasculaires 85

3. Neuropathie et néphropathie diabétique 86

4. Autres complications macroangiopathiques 86

C. PRESENTATION DE L'ETUDE

I. PRINCIPE DE REALISATION

1. Protocole de l'étude 87

1.1. Objectifs 87

1.2. Population et Méthodes 87

1.2.1. Présentation de la Wilaya de Tlemcen 87

1.2.2. Population cible 89

1.3. Méthodologie déroulement pratique du travail 91
1.3.1. Examen clinique 91
1.3.2. Examens para cliniques 92
1.3.2.1. Examen électrocardiographique 92
1.3.2.2. Examen échocardiographique 92
1.3.2.3. Examens Sanguins 93
1.3.2.4 Dosages urinaires 96
1.3.2.5. Exploration histopathologique 99
1.4. Recueil des données 99
1.5. Variables étudiées 99
1.6. Analyse des données 99
1.6.1. Analyse univariée 99
1.6.2. Analyse multivariée 100

II. RESULTATS DE L'ETUDE

1. Caractéristiques de la population générale 101
1.1. Répartition selon le lieu de recrutement 101
1.2. Caractères généraux 101
1.3. Caractères sociodémographiques et sanitaires 103
1.4. Caractères spécifiques au diabète 104
1.5. Exploration biologique 105
1.6. Complications dégénératives associées au diabète 106
1.6.1. Complications macroangiopathiques 106
1.6.2. Complications microangiopathiques 107
2. Caractéristique de la population de l'étude selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine 108

2.1. Répartition selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine 108
2.2. Répartition selon le sexe 109
2.3. Répartition selon l'age 109
2.3.1. Age moyen 109
2.3.2. Distribution de l'âge 110
2.4. Caractères socio-démographiques 111
2.4.1. Niveau d'instruction 111
2.4.2. Activité professionnelle 112
2.5. Antécédents 113
2.5.1. Antécédents Personnels 113
2.5.2. Antécédents Familiaux 114
2.6. Circonstances de diagnostic 115
2.7. Habitudes et mode de vie 115
2.8. Anthropométrie 116
2.9. Etude de la durée d'évolution 119
2.9.1. Durée d'évolution globale 119
2.9.2. Durée d'évolution selon l'âge 120
2.10. Equilibre glycémique 121
2.10.1. Equilibre glycémique global 121
2.10.2. Equilibre glycémique selon la durée d'évolution du diabète 122
2.11. Traitement du diabète 124
2.12. Traitements associés 124
2.13. Bilan lipidique 125
2.14. Complications macroangiopathiques 128
2.14.1. Hypertension artérielle 128
2.14.2. Exploration électrocardiographique 130
2.14.3. Exploration Echocardiographique 132

2.14.4. Insuffisance coronaire 135
2.14.5. Explorations des diabetiques hypertendus 137
2.14.6. Autres complications macroangiopathiques 137
2.15. Complications microangiopathiques 138
2.15.1. Complications Ophtalmologiques 138
2.15.2. Fréquence de la rétinopathie diabétique 140
2.15.3. Rétinopathie diabétique selon les stades évolutifs 141
2.15.4. Rétinopathie selon la durée d'évolution 142
2.16. La neuropathie diabetique 142
2.17. Complications rénales 144
2.17.1. Exploration de la fonction rénale 144
2.17.2. Fréquence de l'infection urinaire 146
3. Evaluation globale des corrélations du taux d'éxcrétion urinaire d'albumine aux différents paramètres 147
3.1. Résultat global de l'analyse univariée 147
3.1.1. Contrôle glycémique 147
3.1.2. Complications vasculaires 147
3.1.3. Analyse des facteurs et marqueurs liés à la présence de microalbuminurie 149
3.2. Résultat final de l'analyse multivariée 151
3.2.1. Variables associées à la présence de microalbuminurie 151
3.2.2. Variables associées à la protéinurie et la Microalbuminurie 152
3.2.3. Variables associées à la protéinurie 153
4. Exploration histologique de la néphropathie 154
4.1. Population cible 154
4.2. Résultats de l'exploration histologique 154

D. DISCUSSION

1. Principaux résultats 156

1.1. Représentativité de l'échantillon 156

1.2. Comparaison des principales caractéristiques 156

1.2.1. Répartition de la population de l'étude 156

1.2.2. Exploration rénale 158

1.2.3. Age 160

1.2.4. Circonstances de découverte 160

1.2.5. La durée d'évolution 161

1.2.6. Contrôle glycémique 162

1.2.7. Obésité 163

1.2.8. Désordres lipidiques 164

1.2.9. Tabagisme 166

1.2.10. Hypertension artérielle 167

1.2.11. Coronaropathie 170

1.2.12. Rétinopathie diabétique 172

1.2.13. Neuropathie diabétique 174

1.2.14. Facteurs de risque associés à la néphropathie 174

1.2.15. Exploration histologique 176

2. Validité des résultats 177

2.1. La validité interne 177

2.2. Validités externes 177

E. CONCLUSION 178

F. BIBLIOGRAPHIE 180

G. ANNEXES

Liste de tableaux

Tableau I	Impact biologique des AGE (Advanced glycation endproducts)	23
Tableau II	Facteurs prédictifs d'accident vasculaire cérébral chez le patient diabétique	31
Tableau III	Prévalence de la rétinopathie diabétique	37
Tableau IV	Incidence de la rétinopathie diabétique et de la rétinopathie proliférante au cours de la WESDR	38
Tableau V	Effet des facteurs de croissances	43
Tableau VI	Étude de prévention primaire de la néphropathie du diabète chez les malades diabétiques de type 2 par le contrôle glycémique	67
Tableau VII	Étude de prévention primaire de la néphropathie du diabète chez les malades diabétiques de type 2 par blocage du système rénine angiotensine chez le malade normotendu ou par traitement anti-HTA chez le malade hypertendu	74
Tableau VIII	Étude de prévention secondaire de la néphropathie du diabète chez les malades diabétiques de type 2 normotendus par le blocage du système rénine angiotensine	75
Tableau IX	Étude de prévention secondaire de la néphropathie du diabète chez les malades diabétiques de type 2 hypertendus par le traitement antihypertenseur	76
Tableau X	Étude de prévention tertiaire de la néphropathie du diabète chez les malades diabétiques de type 2 hypertendus	77
Tableau XI	Présentation des secteurs sanitaires de la Wilaya de Tlemcen	88
Tableau XII	Répartition des diabétiques selon les secteurs sanitaires	88
Tableau XIII	Recrutement des diabétiques de type 2 dans les différents secteurs sanitaires	89
Tableau XIV	Caractéristiques générales de la population de l'étude	102
Tableau XV	Caractéristiques sociodémographiques et sanitaires de la population générale	103
Tableau XVI	Caractéristiques Cliniques du diabète de la population générale	104

Tableau XVII	Caractéristiques biologiques de la population générale	105
Tableau XVIII	Complications macroangiopathiques selon le sexe de la population générale	106
Tableau XIX	Complications microangiopathiques selon le sexe de la population générale	107
Tableau XX	Répartition de la population générale selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	108
Tableau XXI	Répartition de la population générale selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine et selon le sexe	109
Tableau XXII	Age moyen selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	109
Tableau XXIII	Fréquence des Antécédents pathologiques	113
Tableau XXIV	Fréquence des pathologies personnelles selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	113
Tableau XXV	Fréquences des antécédents pathologiques familiaux selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	114
Tableau XXVI	Fréquence des antécédents pathologiques familiaux isolée ou associée selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	114
Tableau XXVII	Circonstance de découverte du diabète selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	115
Tableau XXVIII	Fréquence du tabagisme et des différentes activités personnelles selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	116
Tableau XXIX	Paramètres Anthropométriques chez les normoalbuminuriques et les microalbuminuriques ***Critères Obésité : (Tour de taille > 80 cm Femme, > 94cm Homme)***	117
Tableau XXX	Paramètres Anthropométriques chez les normoalbuminuriques et les microalbuminuriques ***Critères Obésité : (Tour de taille > 88 cm Femme, > 102cm Homme)***	117
Tableau XXXI	Paramètres Anthropométriques chez les microalbuminuriques et les protéinuriques	118
Tableau XXXII	Paramètres Anthropométriques chez les microalbuminuriques et les protéinuriques	118
Tableau XXXIII	Durée moyenne d'évolution du diabète selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	119
Tableau XXXIV	Répartition de l'ancienneté du diabète >10 ans selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	121
Tableau XXXV	Taux d'hémoglobine glycosylée selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	121

Tableau XXXVI	Equilibre glycémique selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine chez les tabagiques	123
Tableau XXXVII	Répartition des différentes modalités de traitements du diabète selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	124
Tableau XXXVIII	Fréquence des traitements associés aux médicaments antidiabétiques oraux	124
Tableau XXXIX	Comparaison des valeurs des fractions lipidiques chez deux populations normoalbuminurique et microalbuminurique	126
Tableau XL	Comparaison des valeurs des fractions lipidiques chez deux populations microalbuminurique et protéinurique	127
Tableau XLI	Ancienneté de l'hypertension artérielle selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	129
Tableau XLII	Fréquence de l'hypertension artérielle selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	129
Tableau XLIII	Fréquence des anomalies éléctrocardiographiques selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	131
Tableau XLIV	Répartition des différentes anomalies éléctrocardiographiques selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	131
Tableau XLV	Anomalies échographiques selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	132
Tableau XLVI	Interprétation échocardiographique selon le aux d'excrétion urinaire d'albumine	132
Tableau XLVII	Valeur moyenne du septum interventriculaire selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	133
Tableau XLVIII	Fréquence de l'hypertrophie du septum inter ventriculaire selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	133
Tableau XLIX	Valeurs moyennes des fractions d'éjection du ventricule gauche selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	134
Tableau L	Répartition des différentes fractions d'éjection du ventricule gauche selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	134
Tableau LI	Fréquence de l'insuffisance coronaire (électrique et échographique) selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	135
Tableau LII	Résultats éléctrocardiographiques de l'insuffisance coronaire selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	136
Tableau LIII	Relation de la durée d'évolution du diabète avec l'insuffisance coronaire à l'éléctrocardiogramme selon	136

	le taux d'excrétion urinaire d'albumine	
Tableau LIV	Evaluation des facteurs de risque cardiovasculaire chez le diabétique hypertendu selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	137
Tableau LV	Fréquence des complications macroangiopathiques chez deux populations normoalbuminurique et microalbuminurique	138
Tableau LVI	Fréquence des complications macroangiopathiques chez deux populations microalbuminurique et protéinurique	138
Tableau LVII	Répartition des complications ophtalmologiques chez normoalbuminurique et les microalbuminurique	139
Tableau LVIII	Répartition des complications ophtalmologiques chez les microalbuminuriques et les Protéinuriques	139
Tableau LIX	Fréquence de la rétinopathie diabétique selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	140
Tableau LX	Différents stades de la rétinopathie diabétique pour une évolution connue du diabète de plus de 10 ans et selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	142
Tableau LXI	Répartition des différents types de neuropathies sensitives selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	142
Tableau LXII	Fréquence de la neuropathie diabétique chez deux populations normoalbuminurique et microalbuminurique	143
Tableau LXIII	Fréquence de la neuropathie diabétique chez deux populations microalbuminurique et protéinurique	143
Tableau LXIV	Exploration biologique rénale des diabétiques selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	144
Tableau LXV	Analyse globale du contrôle glycémique selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	147
Tableau LXVI	Analyse des complications macroangiopathiques selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	148
Tableau LXVII	Analyse des complications microangiopathiques selon taux d'excrétion urinaire d'albumine	148
Tableau LXVIII	Analyse des facteurs et des marqueurs associés à la présence de la microalbuminurie	149
Tableau LXIX	Analyse multivariée des facteurs de risque associés à la présence d'une microalbuminurie	151
Tableau LXX	Analyse multivariée des facteurs de risque associés à la présence de protéinurie ou de microalbuminurie	152

Tableau LXXI	Analyse multivariée des facteurs de risques associés à La présence de protéinurie	153
Tableau LXXII	Caractéristiques générales des diabétiques biopsiés	155
Tableau LXXIII	Résultats histologiques rénaux	155
Tableau LXXIV	Prévalence de la néphropathie : Enquêtes épidémiologiques	157
Tableau LXXV	Prévalence des diabétiques en insuffisance rénale chronique terminale	158
Tableau LXXVI	Circonstances de découverte du diabète	161
Tableau LXXVII	Equilibre glycémique : Résultats Comparatifs	163
Tableau LXXVIII	Désordres lipidiques et prescription thérapeutique	165
Tableau LXXIX	Fréquence de l'hypertension artérielle (Etude Tarnow et Bouhanik vs Travail Personnel)	167
Tableau LXXX	Fréquence des différentes classes des antihypertenseurs	169
Tableau LXXXI	Prévalence de la rétinopathie : Enquête épidémiologique	173
Tableau LXXXII	Résultats de l'étude d'intervention de l'UKPDS	175

Liste des figures

Figure 1	Recommandations sur le dépistage et sur le traitement de la microalbuminurie	51
Figure 2	Répartition de la population d'étude selon le lieu de recrutement	101
Figure 3	Répartition de la population de l'étude en fonction de l'âge et du sexe	102
Figure 4	Répartition par tranches d'âge et selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	110
Figure 5	Répartition des niveaux d'instruction selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	111
Figure 6	Activité professionnelle selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	112
Figure 7	Répartition selon l'ancienneté du diabète et selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	120
Figure 8	Comparaison des taux HbA_{1C} selon les niveaux d'excrétion urinaire d'albumine	122
Figure 9	Relation de l'équilibre glycémique $HbA_{1C} \geq 8\%$ à l'ancienneté du diabète selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	123
Figure 10	Fréquence des traitements associés aux médicaments antidiabétiques oraux	125
Figure 11	Fréquence des anomalies lipidiques selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	128
Figure 12	Répartition de l'hypertension artérielle par tranches d'âge selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	130
Figure 13	Répartition des différents stades de la rétinopathie diabétique selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	141
Figure 14	Répartition des niveaux du débit de filtration glomérulaire selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	145
Figure 15	Fréquence de l'infection urinaire selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	146
Figure 16	Fréquence des facteurs de risque rénal selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine	150

ACRONYMES ET ABREVIATIONS

ADA	American Diabètes Association
ADO	Antidiabétiques oraux
AGE	Advanced glycation endproducts
ARA 2	Antagonistes des recepteurs à l'angiotensine
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARB	Angiotensin receptor blocker;
AVC	Accident vasculaire cérébrale
ATP	Adénosine triphosphate
BB	Beta-blocker
CCB	Calcium channel blocker.
Cr 51	Chrome 51
CTGF	Connective tissue growth factor
DAG	diacyl-glycérol
DBP	la pression artérielle diastolique;
DCCT	Diabètes Control and Complications Trial Research Group
DID	diabète insulinodépendant
DNID	diabète non insulinodépendant
DMLA	dégénéréscence maculaie liée à l'âge
ECA	Enzyme de conversionde l'angiotensine
ECG	Eléctrocardiogramme
EER	Epuration extrarenale
EMG	Eléctromyogramme
ENTRED	Echantillon national témoin représentatif de personne diabétique
ESH	European Society of Hypertension
ESC	European Society of Cardiology
EUA	Excrétion urinaire d'albumine
FG	Filtration glomérulaire
GLUT-1	Glucose transporter
HDL	Hight density lipoproteine
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	hypertension artérielle
HMG-CoA	Inhibiteurs de 3 Hydroxy-méthyl- Coenzyme A reductase
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IC	Interval de confiance
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IgG	Immunoglobiline G
INSP	Institut national de santé public
IRM	Imagerie par résonance magnétique

IR	Insuffisance rénale
IRT	Insuffisance rénale terminale
Kuf	Coefficient d'ultrafiltration
LDL	Low density Lipoproteine
Mody	Onset Diabetes of the young Maturity
NAD	Nicotinamide adénosine dinucléotide
Na	Sodium
NDDG	National Diabètes Data Group
NO	Oxyde nitrique
OMS	Organisation mondiale de la santé
OMCS	Œdème maculaire sévère
OR	Odds-ratio
P	Probabilité d'erreur
PAS	Périodic acid schiff
PKC	Protéine kinase C
RIA	
RR	Risque relatif
RAC	Rapport albuminurie/créatininurie
RD	Rétinopathie diabétique
RDP	Rétinopathie diabétique proliférante
SAHA	Sociète algérienne d'hypertension artérielle
SIV	. Septum interventriculaire
TGF-ß	tumor growth factor β
TG	Triglycérides
TGF-α	tumor growth factor α
USA	Etats-Unis
UKPDS	United Kingdom Prospective DiabetesStudy
VCN	Vitesse de conduction nerveuse
VEGF	Vascular endothelium growth factor
VGTD	Volume télédiastolyque du ventricule gauche
VGTS	Volume télédiastolyque du ventricule droit
WEDRS	Wisconsin Epidemiologyc Study of Diabetic Retinipathy

A- HISTORIQUE

L'évolution épidémiologique actuelle du diabète de type 2, à travers le monde, engendre des répercussions considérables en termes de santé publique.

En 1994, il y avait 120 millions de diabétiques, dont la projection prévoyait un doublement sur 7 ans[1].

Les prévisions vers l'année 2025 montrent plus qu'un doublement, avec des estimations dépassant les 300 millions[2] ; l'accroissement proviendra surtout des pays en voie de développement où une augmentation de 171% est prévue

(84 à 228 millions),

L'Algérie, pays en transition épidémiologique, figure parmi les pays à haut risque de diabète selon les projections de l'OMS ; selon Belhadj et coll., ceci pourrait représenter à l'horizon 2025, une population de 2,5 millions[3] de diabétiques.

La néphropathie du diabète de type2 représente une complication grave du diabète ; c'est une cause majeure de morbi-mortalité. Il s'agit principalement d'une glomérulosclérose diabétique .Il peut s'agir également d'une atteinte rénale non diabétique .Une néphroangiosclerose, secondaire à une hypertension artérielle souvent comntemporaine au diabète est fréquemment obsérvée.

La néphropathie ne diffère pas beaucoup entre les deux types de diabète ; cependant, l'âge de survenue et les troubles hémodynamiques associés peuvent modifier considérablement l'évolution, de sorte que l'atteinte rénale se déroule différemment selon le type ; ainsi chez les diabétiques de type 2, l'atteinte cardiovasculaire décide souvent du pronostic du patient avant la survenue de la phase urémique. Cependant, du fait de l'accroissement galopant du nombre des diabétiques de type2 et de l'amélioration de la prise en charge du diabète et de ses complications, elle représente la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans les pays occidentaux.

Le diabète représente, selon les pays, 25% à 50 % des patients arrivant en dialyse.

Il s'agit essentiellement du diabète de type 2 qui constitue environ 90% de la population des diabétiques.

L'incidence socioéconomique de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale est considérable dans les pays émergents.

Les difficultés de prise en charge mettent en valeur la nécessité de développer les différents axes de prévention au stade de néphropathie incipiens.

Il est actuellement possible de prédire de façon précoce la survenue d'une glomérulopathie dégénérative, au cours de l'évolution des diabètes de type 1 et 2 , signée par la microalbuminurie dont l'évolution vers la néphropathie clinique patente et l'insuffisance rénale pourrait être influencée par certains facteurs de risque associés (hypertension artérielle,déséquilibre glycémique,désordres lipiques et le tabagisme) .

La prévalence de la néphropathie diabétique et l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale ne sont pas connues dans notre pays.

Des travaux d'approche ont évalué uniquement la fréquence de l'atteinte rénale tardive (protéinurie). Compte tenu de la rareté des études portant sur la néphropathie diabétique et de la prise en charge complexe de l'insuffisance rénale chronique terminale diabétique (dialyse et /ou transplantation), il nous a paru judicieux de mesurer la fréquence de cette pathologie et les différents stades qui la caractérisent,

d'identifier les facteurs de risque associés à la néphropathie et à ses différents stades évolutifs, d'évaluer l'impact en terme de santé publique (coexistence de complications dégénératives) et l'incidence économique de la prise en charge croissante de l'insuffisance rénale chronique (dialyse et transplantation)

Au terme de notre évaluation épidémiologique, il sera nécessaire de discuter l'intérêt de la mise en place d'un système de néphrovigilance et de néphroprotection.

B- ETAT DE LA QUESTION REVUE DE LA LITTERATURE

I - EPIDEMIOLOGIE

1. LE DIABETE SUCRE

1.1. DEFINITION

Le diabète sucré est une affection métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline, d'anomalies d'action de l'insuline sur les tissus cibles, ou de l'association des deux. Le diabète regroupe dans un véritable syndrome, plusieurs maladies de pathogénies différentes (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline)

1.2. CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DU DIABETE SUCRE

La classification du diabète a évolué récemment.

Dans l'ancienne classification OMS 1980[4], étaient prises en compte des notions thérapeutiques et l'on parlait de diabète insulinodépendant (DID), et de diabète non insulinodépendant (DNID) .Des diabètes d'autres types et le diabète gestationnel ont été décrits.

Dans la nouvelle classification[5], le diabète est défini selon son étiologie et la gravité de l'hyperglycémie.

DIABETE DE TYPE 1

Destruction de la cellule bêta des îlots de langérhans, qui entraîne habituellement une insuffisance absolue en insuline.Son origine est immunitaire ou idiopathique.

DIABETE DE TYPE 2

Il est surtout attribuable à une insulinorésistance accompagnée d'une carence insulinique relative ou à une anomalie de la sécrétion accompagnée d'une insulinorésistance.

DIABETE GESTATIONNEL

Intolérance au glucose qui se manifeste pour la première fois où que l'on dépiste pendant la grossesse.

ANOMALIE GENETIQUE DE LA FONCTION DE LA CELLULE B

- Chromosome 20, HNF-4α (MODY 1)
- Chromosome 7, glucokinase (MODY 2)
- Chromosome 12, HNF-1 α (MODY 3)
- Chromosome 13, IPF-1 (MODY 4)
- Mutation mitochondriale AND 3243

ANOMALIES GENETIQUES DE L'ACTION DE L'INSULINE

- Insulino-résistance de type A
- Lépréchaunisme
- Syndrome de Rabson-Mendenhall
- Diabète lipo-atrophique
- Autres

MALADIES DU PANCREAS EXOCRINE

- Pancréatopathie fibrocalculeuse
- Pancréatite
- Trauma/pancréatectomie
- Néoplasie
- Mucoviscidose
- Hémochromatose
- Autres

ENDOCRINOPATHIES

- Syndrome de Cushing
- Acromégalie
- Phéochromocytome
- Glucagonome
- Hyperthyroïdie
- Somatostatinome
- Autres

SECONDAIRE A DES MEDICAMENTS OU DES TOXIQUES CHIMIQUES ET INFECTIONS

- Rubéole congénitale
- Cytomégalovirus

FORMES RARES DE DIABETE D'ORIGINE AUTO-IMMUNE

- Syndrome auto-immun avec anticorps anti-insuline
- Anticorps antirécepteurs de l'insuline : «Stiff Man» syndrome »
- Autres

AUTRES SYNDROMES GENETIQUES PARFOIS ASSOCIES AU DIABETE

- Trisomie 21
- Ataxie de Friedreich
- Chorée de Huntington
- Dystrophie myotonique
- Porphyrie
- Syndromes de Klinefelter, Lawrence-Moon-Biedel
- Prader-Willi, Tumer et Wolfram.

2. LE DIABETE DE TYPE 2

2.1. DEFINITION

Il correspond à l'ancienne terminologie de diabète non insulinodépendant -DNID- et associe une insulinorésistance dominante avec insulinopénie relative.

Le diabète de type 2 est une entité hétérogène résultant de l'interaction dynamique d'un déficit de l'insulinosécrétion et d'un défaut d'action de l'insuline au niveau musculaire et hépatique, les deux anomalies s'aggravant mutuellement par le jeu de la glucotoxicité.

Sa pathogénie fait intervenir des facteurs génétiques, encore mal connus et des facteurs environnementaux.

Le diabète de type 2 peut survenir à tous les âges, mais surtout après l'âge de 40 ans, chez des sujets en surpoids. Il est cependant de plus en plus fréquemment diagnostiqué après 70 ans. C'est une maladie familiale, héréditaire, à forte composante génétique, dont l'extériorisation plus ou moins précoce est liée à des facteurs d'environnement, dominés par le surpoids, l'obésité et la sédentarité.

On conçoit aisément que le vieillissement des populations et les conditions de notre vie moderne concourent à l'augmentation rapide des cas de diabète.

2.2. CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DIABETE DE TYPE 2

Avant les années 80, il existait plusieurs appellations pour désigner le diabète type 1, de type 2, ainsi que tous les états d'intolérance au glucose (diabète limite, diabète latent, diabète frustre, prédiabète……).

En 1995[6], un comité international d'experts, sous l'égide de l'American Diabètes Association, révise les critères diagnostiques et propose une nouvelle classification du diabète sucré, validée par l'OMS en 1998 et l'Alfédiam en 1999.

Il est actuellement admis que le diagnostic du diabète est basé sur :

- L'existence de signes cliniques évocateurs de diabète (syndrome polyuro-polydypsique, asthénie, amaigrissement, avec une glycémie plasmatique ≥2g/l. 11,1 mmol/l) quel que soit le moment de la journée, où le dosage est fait.
- L'existence d'une glycémie plasmatique à jeun inférieur à 1,26 g/l (7mmol/l), mais supérieure à 2g/l (11,1mmo/l), 2 heures après injection de 75 g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale. **(Annexe 1)**

2.3. EPIDEMIOLOGIE GENERALE

Le diabète de type 2 représente actuellement une pandémie. L'allongement de l'espérance de vie a mis en évidence l'émergence de pathologies dégénératives comme le diabète et la pathologie coronaire.

Le diabète de Type 2, souvent silencieux pendant des années, est une entité pathologique qui se prête mal à l'approche épidémiologique.

Il existe certaines populations à très forte prévalence : les Indiens Pima d'Amérique (30 à 50% des adultes atteints), certaines populations d'Océanie (15 à 25 % des sujets de plus de 20 ans), quoique ces dernières paraissaient à l'abri des maladies considérées comme liées à la civilisation industrielle.

Les pays comprenant le plus grand nombre de diabétiques sont aujourd'hui dans l'ordre : l'Inde, la Chine et les Etats-Unis. D'après les prévisions, le classement devrait rester le même en 2025.

- Dans le monde occidental, aux Etats-Unis et en Italie du Sud le diabète de type 2 représente 6,6 % des sujets de plus de 20 ans.

Chez les sujets âgés, le diabète de type 2 est très fréquent après 65 ans : La prévalence atteint 37 % entre 65 et 84 ans en Finlande, et 9 à 16 % aux Etats-Unis. Elle augmente régulièrement avec l'âge.

- En Afrique, les données publiées entre 1959 et 1985 font état de taux de prévalence entre 0et 4% en Afrique Noire et 0,6 à 3,6% en république sud africaine.

Les données plus récentes qui reflètent à la fois le bénéfice d'une uniformisation méthodologique,et l'effet de l'urbanisation et de l'occidentalisation, indiquent une augmentation drastique.Trois à quatre décennies plus tard, la prévalence est de 1% à 6% en Afrique Noire et de 4% à 9% en Afrique du Sud.

Dans la revue du diabète en Afrique, par Sobngwi et col[7], la prévalence du diabète est de 1% en régions rurales, et de 1% à 6% en région urbaines, alors que chez les populations sub sahariennes d'origine indienne, la prévalence est de 12% à 13%. Dans d'autres régions ,la prévalence est en apparence absente au Togo et à des taux de 10,4% dans le nord du Soudan.Wild et col estiment qu'en 2000, 7146000 personnes en Afrique subsaharienne avaient un diabète, avec une projection à 18 645000 en 2030.[8]

Au Maroc[9], dans une enquête menée à Safi sur 1362 sujets de plus de 30 ans, la prévalence du diabète était de 13,3 % ; dans la région de Rabat, le chiffre était de 14,16 % pour les mêmes tranches d'âge

En Tunisie [10], une enquête a été entreprise par l'Institut National de Santé Publique auprès de 2400 familles représentatives de l'ensemble de la population recensée en 1994 .La prévalence du diabète déclarée était de 4,4 %, la prévalence augmentait avec l'âge (11,9 % pour 60 ans et plus).

-En Algérie, en 1992, lors d'un sondage auprès de 1302 familles, la prévalence globale du diabète était de 2,17% [11] .Par la suite, des travaux ont été réalisée . Dans l'ouest algérien (Oran et Mostaganem)[12], la prévalence était de 6,8% et 8% respectivement dans les tranches d'âge (30 et 64ans) .

Ces prévalences se rapprochent de celles de l'est algérien ; 7,9% [13]dans la région de Sétif, alors que dans le sud, la prévalence est plus faible 0,7% chez les Touareg[3]

L'étude SAHA de 2004,sur une population algérienne adulte, âgée de plus de 18 ans,la prévalence du diabète du type 1 et 2 confondus dans les échantillons étudiés, était estimée à 11,8 %.Une autre étude épidémiologique réalisée par l'INSP (enquête Tahina) estimait la prévalence du diabète type1et 2 à 12,9% [14]

Ainsi, à partir de l'ensemble des estimations faites et des différences interrégionales, nous pourrions retenir, par extrapolation le chiffre de 1,5 millions de diabétiques de type2 actuellement en Algérie.

2.4. INCIDENCE ECONOMIQUE

L'ensemble des coûts directs (dépenses médicales, pharmaceutiques, hospitalisation) et indirects (interruptions d'activité temporaires, invalidités, handicaps, décès précoces) représente un poids budgétaire préoccupant.

À l'USA, le coût de santé dû au diabète et à ses complications était estimé à 100 millions de dollars en 1995.

2.5. MORBI-MORTALITE LIEE AU DIABETE

La morbidité liée aux complications du diabète de type 2 est considérable. La mortalité est difficile à mesurer. Même dans les pays disposant de registres d'état civil bien tenu, le diagnostic "diabète" ne figure que rarement sur les certificats de décès d'un vasculaire ou d'un coronarien.

A travers le monde, 3,2 millions de décès sont attribuables au diabète, en comparaison avec 3,1millions de décès par AIDS[15].

En Europe, les données récentes les plus intéressantes sur la mortalité chez les diabétiques de type 2 proviennent de Vérone, en Italie[16]

A la fin de l'année 1986, 5818 diabétiques de type 2 âgés de plus 45 ans, étaient suivis dans les centres de diabétologie, ils avaient en moyenne 67 ans et 9,5 années d'évolution du diabète.

Dix ans plus tard, 2328 sujets étaient décédés (40%), 974(43,3%) de maladie cardiovasculaire dont 343 (15,3%) de cardiopathie ischémique et 235 (10,5%) d'accident vasculaire cérébral, 517 (23%) de cancer, 324 (14,4%) de diabète et 134 (6%) de pathologie digestive, essentiellement d'hépatopathie chronique ou de cirrhose. A âge égal, le risque de décès augmentait significativement avec la durée d'évolution du diabète[17]

La comparaison de la mortalité à Vérone et aux Etats-Unis (NHANES)[18] montre une moindre mortalité à Vérone RR (1,35-1,50 **vs** 1,6-1,9) ; de même, la mortalité par maladie cardiovasculaire est moins importante par rapport à la population non diabétique de la même zone géographique chez les diabétiques de Vérone .

3. NEPHROPATHIE DU DIABETE DE TYPE 2

L'hyperglycémie peut être à l'origine de différents types d'atteinte rénale au cours du diabète de type 2, à la différence de ce qui existe dans le diabète de type 1

En général, devant une glomérulopathie chez un diabétique de type 2, on retient le diagnostic étiologique de néphropathie diabétique par argument de fréquence s'il existe une rétinopathie diabétique.

3.1. NEPHROPATHIE DIABETIQUE

3.1.1. DEFINITION

La néphropathie diabétique est une pathologie du glomérule secondaire au diabète.

D'un point de vue anatomique : Kimmestiel et Wilson ont décrit en 1936, les glomérules de huit patients diabétiques : ils étaient de grande taille, avec un matériel abondant prenant le PAS (Périodic acid schiff) dans le mésangium, et un épaississement de la membrane basale glomérulaire [19].

Des analyses ultérieures ont montré que l'hypertrophie glomérulaire était précoce, ainsi que l'hypertrophie de la membrane basale, que l'on peut constater quelques mois après le début du diabète[20] , en revanche l'hypertrophie mésangiale est plus lente à s'installer faite à la fois de matériel matriciel et cellulaire (cellules musculaires lisses).Au fur et à mesure de l'oblitération de glomérules par cet encombrement matricio-cellulaire, la perte néphronique progresse.

D'un point de vu fonctionnel, l'histoire naturelle de la néphropathie diabétique a été décrite en détails. Au début, le taux de filtration glomérulaire s'élève, puis commence à s'abaisser après 05ans ,avec apparition d'une microalbuminurie, et après 10 ans d'évolution, apparition d'une protéinurie franche, qui constitue une phase critique ,car elle accélère les modifications rénales et entraîne une insuffisance rénale chronique terminale après quelques années.

3.1.2. EPIDEMIOLOGIE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

Le diabète type 2 est beaucoup plus fréquent que le diabète type 1 (90 % de type 2 contre 10% de type1).

La néphropathie diabétique apparaît dans 30-40 % des cas dans le diabète type 1 ; dans le diabète type 2, la fréquence des complications rénales dépend de la race, plutôt basse chez les caucasiens 5 %, mais extrêmement élevée chez les indiens presque 60 %.Elle est rarement développée avant 10 ans d'évolution du diabète type1, tandis que dans le diabète de type 2, à peu prés 3 % de nouveaux cas avec néphropathie patente sont diagnostiqués chaque année [21].L'incidence précise

(3 % /an) est notée entre 10 et 20 ans d'évolution, au delà une baisse progressive prend place [22]. Ainsi, le risque de développer une néphropathie diabétique chez les microalbuminiques avec une durée de diabète au delà de 30 ans est rare, ainsi le fait d'être diabétique est insuffisant pour expliquer le développement de la néphropathie diabétique.

La prévalence de la micro albuminurie et de la macroalbuminurie est aux alentours de 30-35 % dans le diabète de type 2.Du fait des différences ethniques, la prévalence de la microalbuminurie est plus importante dans le diabète de type 2.

Les prévalences les plus importantes ont été retrouvées chez les noirs américains, mexicains, les indiens asiatiques, et les blancs européens [23]

La néphropathie diabétique conduit à l'insuffisance rénale terminale dans plusieurs pays occidentaux[24]:

- Selon US Rénal Data System, en (1999), la néphropathie diabétique était le premier diagnostic dans 42,8% de patients en insuffisance rénale terminal
Ils sont à peu prés 15 millions et 100.000 de ceux qui sont en dialyse, (0,7 %).

- En Europe la proportion de diabétiques variait entre les pays ; En 2000 elle était de 14,6% en Angleterre, 22% en Australie, 25% en Suède et 36,1% en Allemagne, mais cette ascension était considérable dans tous les pays.

Le problème de prise en charge en dialyse en Europe est très similaire qu'aux Etats-Unis avec 22,5 millions de diabétiques avec à peu prés 100.000 à 120.000 en dialyse (0,5 %).A Heidelberg[25], le diabète ne représente pas moins de 48,9% des patients admis en dialyse.

La néphropathie est une cause majeure de morbi-mortalité chez le diabétique de type2. Les fréquences élevées sont notées essentiellement chez les proteinuriques. Les causes de décès sont dues à l'insuffisance rénale terminale (36% des patients en 1993 aux Etats-Unis), mais aussi à la pathologie cardiovasculaire[26]. Dans la population des patients dialysés, les accidents cardiovasculaires interviennent pour environ la moitié de la mortalité globale[27]

La prise en charge des diabétiques insuffisants rénaux devient plus lourde en raison de la grande fréquence des morbidités associées aux complications rénales.

Le pourcentage des diabétiques hémodialysés présentant au moins un facteur de comorbidité a progressé au Etats Unis de 66% à 85% entre 1976 et 1989 alors qu'il n'augmentait que de 57% à 66% chez les hémodialysés non diabétiques.[28]

- En France, selon l'enquête UREMIDIAB 2, en 1995, 84% des diabétiques en dialyse présentaient au moins une complication surajoutée. [29]
- En Allemagne, Ritz comparant une cohorte de 200 patients hémodialysés à 200 témoins hémodialysés non diabétiques, retrouve une mortalité cardiovasculaire 4,8 fois supérieure chez les diabétiques de type 1 et 3 fois supérieure chez les diabétiques de type 2.[30]

3.2. ATTEINTE RENALE NON DIABETIQUE

3.2.1. DEFINITION

Il est difficile de distinguer l'origine diabétique ou non de l'atteinte rénale sur des bases cliniques ou biologiques.

- Dans la série de Gambara[31], la présentation clinique est similaire (protéinurie, hypertension artérielle, syndrome néphrotique, fonction rénale etc...).

- Pour Amoah &al[32] la durée du diabète inférieure à 5 ans n'a pas de valeur prédictive vu la difficulté habituelle de connaître la date précise du début . En revanche, la survenue à un âge tardif, l'absence de neuropathie et l'ethnie caucasoide **vs** afro-américaine sont plus suggestives d'une atteinte non-diabétique.

- La présence d'une rétinopathie diabétique associée à la protéinurie est fréquemment utilisée pour prédire la nature diabétique de l'atteinte rénale [33].

Parving & al. Retrouvent une valeur prédictive positive de 100% de la rétinopathie en faveur d'une néphropathie diabétique. La valeur prédictive négative est de 41%[33].

En l'absence de rétinopathie, les chances sont environ de 50% de trouver une néphropathie d'autre origine que le diabète, justifiant alors la biopsie rénale.

En fait, la valeur prédictive positive absolue de la rétinopathie pour retenir ou éliminer une atteinte rénale d'autre nature n'est pas retrouvée par Amoah & al., Kleinknecht & al ainsi que dans d'autres séries. [32,34,35], La découverte de lésions rénales non diabétiques peut avoir des implications thérapeutiques spécifiques. Par contre, les conséquences pronostiques d'un tel diagnostic ne sont pas définitivement établies.

- Au Danemark, Gall & al.notent que le pronostic d'un diabétique de type 2 est meilleur lorsque la néphropathie n'est pas une glomérulosclérose diabétique[36].

- Inversement, au stade de l'insuffisance rénale terminale nécessitant le recours à la dialyse, Ritz & al. ne retrouvent pas de différence significative de durée de survie chez les diabétiques de type 2 avec ou sans atteinte rénale diabétique spécifique (respectivement 47 versus 57 % de survie à 57 mois) [37]

3.2.2. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE

Plusieurs études ont analysé la fréquence des lésions rénales non diabétiques chez les diabétiques de type 2. En pratique parmi les diabétiques de type 2 suivis en milieu néphrologique, environ un tiers présente une atteinte rénale non liée au diabète et potentiellement accessible à une thérapeutique spécifique.La fréquence réelle des lésions rénales non diabétiques chez les sujets protéinuriques atteints de diabète de type 2 est difficile à évaluer . Cette grande variabilité de fréquence est probablement liée aux politiques de biopsies rénales , différentes selon les centres.

- Selon les séries, 32% en moyenne (extrèmes 16-60%) des patients ont des lésions non liées au diabète [38,39,40,41]

- Lipkin et coll.[42] ont rapporté que 50 sur 82 patients diabétiques de type 2 avaient une néphropathie diabétique typique.

- De même, Gambara et coll. [31] ont décrit chez 33% des diabétiques protéinuriques, des maladies glomérulaires surajoutées à la glomérulosclérose diabétique. Bien que récemment ce même groupe a rapporté que seulement 18% des protéinuriques ont des lésions rénales de type non diabétique .Cette fréquence est de 12% dans l'étude d'Olsen[43]

II - PHYSIOPATHOLOGIE DES COMPLICATIONS VASCULAIRES

L'hyperglycémie chronique, qui définit le diabète, quelle qu'en soit sa cause, se caractérise par l'apparition retardée de lésions caractéristiques se manifestent au niveau de la rétine ,des glomérules rénaux, des nerfs périphériques, ainsi que dans la paroi des gros vaisseaux.

Rétinopathie, néphropathie et neuropathie diabétique sont les manifestations classiques de la microangiopathie diabétique alors que les lésions de la paroi des gros vaisseaux participent à la macroangiopathie.

De nombreuses hypothèses ont été proposées, qui rendent compte des manifestations hémodynamiques, cellulaires et moléculaires de la toxicité de l'hyperglycémie chronique, certaines de ces hypothèses sont largement confirmées, mais de nombreux points d'incertitude demeurent.

Si les lésions morphologiques des microvaisseaux ne s'observent qu'après plusieurs années d'hyperglycémie chronique, c'est dès les premières heures d'hyperglycémie qu'on peut observer des perturbations hémodynamiques.

L'analyse des données obtenues dans les modèles animaux doit rester critique car, d'une part la plupart des modèles animaux de diabète ne permettent pas de distinguer ce qui revient à l'hyperglycémie de ce qui revient à la carence en insuline, d'autre part les lésions observées (en particulier chez les rongeurs), ne produisent pas toutes le même spectre de lésions d'hyperglycémie chronique que chez l'homme, en particulier dans la rétine ou le rein.

1. PHYSIOPATHOLOGIE DES COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES

La macroangiopathie du diabète à la particularité d'associer deux types d'anomalies histologiques :

- L'athérome, d'installation lentement progressive, est caractérisé par l'accumulation des lipides et tissu fibreux dans les artères de gros et moyen calibre. Cette évolution peut aboutir à des manifestations ischémiques chroniques entrecoupées d'épisodes aigus athéro-thrombotiques

- L'artériosclérose est une sclérose de la paroi artérielle (non limitée à l'intima), pure (sans athérome), non focale et diffuse (touchant tout le calibre artériel)[15,16]

1.1. ATHEROME ET ATHEROTHROMBOSE

Il n'existe pas de données pour différencier de façon franche les lésions d'athérome du diabétique par rapport au non diabétique. La plaque d'athérome est identique avec les mêmes constituants cellulaires. Il existe cependant plusieurs particularités notables :

- Une atteinte plus diffuse et plus précoce dans le diabète avec une charge athéroscléreuse plus importante.Ceci pourrait s'expliquer par une plus grande diffusion du stress oxydatif sur les cellules endothéliales en rapport avec l'hyperglycémie chronique[44].La dysfonction endothéliale est plus étendue et le nombre de plaques d'athéromes qui en résulte est plus élevé.

- Les patients diabétiques font plus de thromboses coronaires[45] et d'occlusions coronaires[46] par rapport aux patients non diabétiques à charge athéroscléreuse égale.

Les plaques d'athéromes coronaires chez les diabétiques ont souvent un phénotype « instable » (noyau lipidique important et intense infiltration macrophagique)[47,48]

De plus il existe une activité procoagulante plasmatique importante.

Les processus inflammatoires sont impliqués dans l'évolution de l'athérosclérose chez le diabétique [49,50].Ces processus contribuent aux complications du diabète

de type 2 .Les PPAR font partie de la suprafamille des récepteurs nucléaires, il existe des liens étroits entre PPAR, inflammation vasculaire et diabète.

1.2. SCLEROSE ARTERIELLE (ARTERIOSCLEROSE ET ARTERIOLOSCLEROSE)

Ce terme de macroangiopathie regroupe tous les processus pariétaux non athéromateux aboutissant à la sclérose de la paroi artérielle.

Cependant, l'évolution chronique de l'athérome se fait vers l'athérosclérose qui est une conjonction d'athérome et de sclérose.

La distinction avec la sclérose de la paroi artérielle en dehors de tout contexte d'athérome a été mise en évidence chez le patient diabétique.

Des constatations cliniques et anatomopathologiques retrouvent des éléments de sclérose artérielle indépendamment des lésions d'athéromes associées.

Une corrélation entre le pourcentage de calcifications pariétales d'une part, et la réduction du calibre artériel d'autre part et la durée d'évolution du diabète [51].

Ceci a été montré dans le diabéte de type 1 et le diabéte de type 2 [52].

L'étude anatomopathologie des parois artérielles coronaires et aortiques des diabétiques de type 2[53,54] note une augmentation de la fibronectine, de la laminine, du collagène de type IV, ainsi que des glycoprotéines PAS positives.

1.3. ROLES DES PRODUITS DE GLYCATION AVANCEE DANS LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DU DIABETE

Les produits de glycation avancée (AGE) sont les résultats de réactions chimiques non enzymatiques d'oxydorégulation des protéines, des lipides, et des acides nucléiques par le glucose.

Ce phénomène s'observe au cours du vieillissement normal ; il est considérablement accéléré chez le sujet diabétique en raison des concentrations tissulaires élevées de glucose. Les étapes de formation des AGE sont connues depuis prés d'un siècle : formation de base de Schiff, puis de produits d'Amadori et enfin des (AGE)

Les artères des animaux diabétiques sont anormalement rigides[55]. Cette rigidité est attribuée à la présence des protéines glyquées dans la paroi artérielle.

La particularité du sujet diabétique est liée à la formation dans tous les tissus, des AGE qui modifient les propriétés physiques de ces tissus, et en particulier celles du cœur et des parois artérielles.

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MICROANGIOPATHIE DIABETIQUE

2.1. MODIFICATION DES MEMBRANES BASALES DES MICROVAISSEAUX

Les lésions les plus précoces que l'on observe chez les diabétiques, ainsi que dans les modèles animaux[56].

Les modifications des membranes basales paraissent être la conséquence d'une interaction entre des facteurs hémodynamiques et métaboliques.

L'épaississement de la membrane basale est considéré comme l'une des lésions les plus caractéristiques du diabète et de la néphropathie diabétique en particulier[57].L'épaississement des membranes basales est un phénomène physiologique avec l'âge : Les lésions observées chez les diabétiques doivent être interprétées comme une accélération et/ou une augmentation d'un processus physiologique.

Les modifications des membranes basales des microvaisseaux peuvent s'exprimer en terme de modification de synthèse, de dégradation, de composition de structures et d'adhésion des cellules endothéliales.

2.1.1. DIMINUTION DE L'ADHESION DES CELLULES ENDOTHELIALES

Des études in vitro indiquent que les cellules endothéliales exposées à l'hyperglycémie adhérent moins aux membranes basales. Ce phénomène est corrélé à une modification de l'expression par les cellules endothéliales des intégrines, certaines, comme l'∞3ß1 sont moins exprimées, d'autres comme L'∞vß3 sont superexprimées[58].

2.1.2. DIMINUTION DE LA DEGRADATION

La dégradation des membranes basales est diminuée en hyperglycémie.

Ce phénomène a plusieurs causes : diminution de l'expression de certaines métalloprotéases de la matrice, augmentation de l'expression de l'inhibiteur tissulaire, modification biochimique des protéines de la matrice extracellulaire diminuant leur digestibilité par glycation non enzymatique[59].

2.1.3. MODIFICATION DE LA SYNTHESE ET DE LA COMPOSITION

L'expression de certains composants de la membrane basale est augmentée en hyperglycémie : c'est le cas des collagènes de type I, III, IVetV, et de la fibronectine. L'expression d'autres composants est diminuée, c'est le cas de l'héparan sulfate protéoglycane, dont le degré de sulfatation est diminué.[60]

Ces modifications de l'expression des composants des membranes basales paraissent en partie, gouvernées, par le transforming growth factor-ß (TGF-ß) les endothélines et l'activation de NF-Kb .

2.1.4. MODIFICATION DE LA STRUCTURE

Les produits de glycation altèrent la structure des membranes basales, en liant les protéines les unes aux autres (crosslink), et en liant les protéines circulantes aux membranes basales .Ceux-ci altèrent les propriétés élastiques, la perméabilité, la sélectivité de passage des molécules au travers des membranes basales[61]

2.2. CIBLES CELLULAIRES

Les effets délétères de l'hyperglycémie s'expriment sur les cellules circulantes, les cellules endothéliales, les autres cellules des parois vasculaires ainsi que sur les tissus.

Les cibles cellulaires sont différentes en fonction de l'organe intéressé. Les lésions qui définissent la rétinopathie diabétique sont des lésions de la paroi des

capillaires puis des vaisseaux de plus gros calibre, alors que les altérations qui définissent la néphropathie semblent -initialement -concerner les cellules mésangiales et la matrice extracellulaire.

2.2.1. CELLULES ENDOTHELIALES

Les cellules endothéliales sont probablement les cibles les mieux caractérisées de l'hyperglycémie chronique.L'effet de l'hyperglycémie sur ces cellules est décrit en terme de dysfonction endothéliale, de mort cellulaire ou de prolifération pathologique.

2.2.1.1 DYSFONCTION ENDOTHELIALE

L'endothélium participe à la régulation du tonus vasculaire, l'adhésion plaquettaire, la coagulation, la fibrinolyse et l'adhérence des leucocytes.

L'altération d'au moins une de ces fonctions définit la dysfonction endothéliale [62] .

2.2.1.2 MORT DES CELLULES ENDOTHELIALES

Des données convergentes suggèrent que l'hyperglycémie chronique est responsable in vivo d'un excès de mortalité des cellules par apoptose.

Ce phénomène a été observé dans le modèle animal [63], mais aussi chez l'homme[64]

2.2.1.3 PROLIFERATION DES CELLULES ENDOTHELIALES

Des données convergentes montrent, aussi bien in vitro et qu'in vivo, un défaut de prolifération de cellules endothéliales en hyperglycémie[63].

Les précurseurs circulants des cellules endothéliales, issus de cellules souches médullaires sont pathologiques chez le diabétique : leur nombre est réduit et leur fonction est altérée[65]

2.2.1.4 ALTERATION DES BARRIERES ENDOTHELIALES

Les endothéliums, comme celui de la rétine, ont une fonction de barrière, ou les cellules elles mêmes contrôlent l'afflux du glucose en dehors du lit vasculaire.

L'altération de la fonction de barrière est précoce. Elle est la source des troubles de perméabilité capillaire, responsable d'œdème, d'extravasation de lipides.

Les causes directes de cette altération de la fonction de barrière de l'endothélium rétinien (hyperglycémie, carence en insuline, sécrétion de VEGF par le tissu neural de la rétine ou autre) restent incertaines [66].

2.2.2. CELLULES MUSCULAIRES LISSES, PERICYTES ET CELLULES APPARENTES

Les cellules contractiles de la paroi des vaisseaux portent le nom de pérycites ou de cellules musculaires lisses selon le type de vaisseaux.

La captation du glucose par les péricytes se fait par deux types de transporteurs : GLU-1 et par le cotransporteur glucose-sodium ATPdépendant.

Dans les péricytes, l'hyperglycémie inhibe l'expression du GLUT-1 au niveau proteique. L'exposition de péricytes à des concentrations élevées de glucose augmente leurs tonus cellulaire, via une captation accrue de glucose et de sodium par le cotransporteur glucose-sodium ATP-dépendant [67].

La perte des péricytes est l'événement vasculaire le plus précoce dans l'histoire naturelle de la rétinopathie diabétique ; elle précède l'épaississement des membranes basales vasculaires.

2.2.3. CELLULES SANGUINES CIRCULANTES

On décrit fréquemment une adhésion augmentée des leucocytes aux parois des vaisseaux rétiniens.Cet événement précoce est la conséquence de l'augmentation de l'expression de molécules d'adhésion par les leucocytes et les cellules endothéliales, en réponse directe à l'hyperglycémie [68].

L'adhésion puis l'activation in situ des leucocytes pourrait, par la libération de cytokines pro-inflammatoires, être responsable des lésions des cellules endothéliales et de l'augmentation de la perméabilité capillaire[69].

2.2.4. AUTRES CIBLES

Dans l'histoire naturelle de la rétinopathie diabétique, les altérations des cellules neurales sont très précoces et s'associent à des anomalies de l'éléctrophysiologie rétinienne. Une apoptose précoce des cellules neurales a été décrite, qui s'associe à une activation des cellules microgliales[70].

Cette souffrance neurale précoce pourrait être la source d'une sécrétion du VEGF, elle même responsable de l'altération de la perméabilité vasculaire.

2.3. ASPECTS MOLECULAIRES

Quatre voies intracellulaires paraissent activées par l'hyperglycémie chronique :

- Le flux de la voie des polyols et de la voie des hexosamines est augmenté.
- La production des produits avancés de la glycation est aussi augmentée,
- Certains isoformes de la protéine kinase C (PKC) sont activées.

L'activation de ces voies peut aussi être considérée comme la conséquence commune d'une augmentation de la production de l'ion superoxyde.

2.3.1. VOIE DES POLYOLS

Dans cette voie, le glucose est d'abord réduit en sorbitol par l'aldose réductase. Cette enzyme a une faible affinité pour le glucose. Le sorbitol ainsi formé peut ensuite être oxydé en fructose par la sorbitol déshydrogénase, pendant que le NAD est réduit en NADH.

L'expression de l'aldose réductase est très variable en fonction de l'espèce et des tissus[71].Les cellules endothéliales, elles même, présentent des variations dans l'expression de l'aldose réductase, qui apparaît très faible, au niveau des vaisseaux rétiniens, mais aussi des cellules endothéliales aortiques [72].

La seule complication qui apparaît être avec un fort degré de certitude la conséquence de l'activation de la voie des polyols est la cataracte diabétique[73].

2.3.2. PRODUITS DE GLYCATION AVANCEE

Les réactions de glycation non enzymatique commencent par l'interaction entre le groupe aldéhyde du glucose et les fonctions amines libres des protéines, pour former une base de Schiff, qui est rapidement réarrangée en produit d'Amadori plus stables.Par une série de réactions de condensation, d'oxydation et de déshydratation, les produits d'Amadori vont progressivement, sur une période de temps qui se compte en mois voire années, se transformer en produits de glycation avancée(AGE)

Les AGE, les mieux caractérisés à ce jour tels que le l'AFGP, la pyrraline et la pentosidine ont un rôle indéterminé en physiopathologie de l'hyperglycémie.

Dans le milieu extracellulaire les réactions de glycation enzymatique se font exclusivement à partir du glucose. On considère actuellement que cette source de production des AGE est minoritaire [71].

Deux autres sources de glycation ont été caractérisées dans les milieux intracellulaires et les sources exogènes, que sont les aliments et le tabac, qui pourraient contribuer significativement à l'accumulation des AGE avec l'âge.[74].

TABLEAU I : IMPACT BIOLOGIQUE DES PRODUITS DE GLYCATION AVANCEE *AGE* [75,76]

Effets des AGE	Variations
Altération de la viabilité cellulaire	- Croissances des cellules musculaires lisses - ↓↓Survie des cellules endothéliales - ↓Survie des plaquettes
Thrombose	- ↑Expression des molécules d'adhésion - ↑Activité du facteur NF-Kb - ↑Facteur tissulaire (procoagulant) - ↓Thrombomoduline (anticoagulant) - ↑Agrégation et adhésion des plaquettes - ↑Athérogenèse
Rhéologie sanguine	- ↑Libération des cytokines proinflammatoires
Perméabilité vasculaire	- ↑Pérméabilité des cellules endothéliales - ↓Sélectivité de charge des membranes basales - ↑Libération de cytokines proinflammatoires
Vasomotricité	- ↓Disponibilité du NO - ↓ Activité de la synthase endothéliale du NO - ↑Endothéline1 - ↓Vasodilatation dépendante de l'endothélium - ↓Contractilité vasculaire
Perturbation de la matrice extracellulaire	- ↑Production de la matrice mésangiale - ↓Elasticité de la peau - ↓Digestibilité - ↓Rigidité de la paroi vasculaire - Perturbation de l'arrangement moléculaire et de la répartition des charges

Singh R, *Diabetologia, 2001; 44: 129-146.*

2.3.3. ACTIVATION DE LA PROTEINE KINASE C

La famille de la protéine kinase C comprend au moins 11 isoformes, dont 9 sont activés par le second messager lipidique diacyl-glycérol-(DAG).

L'augmentation de la production du glucose intracellulaire augmente directement la production de DAG (diacyl-glycérol), qui est directement capable d'activer la PKC, dans les cellules vasculaires en culture, la rétine et les glomérules[71].

L'hyperglycémie peut aussi activer la PKC indirectement, soit par interaction des AGE avec leurs récepteurs ou en conséquence d'une augmentation d'activité de la voie des polyols, ou d'une augmentation du stress oxydant.

L'activité de la PKC a été mise en cause dans les phénomènes suivants[71-77]. :

- Anomalies du flux sanguin rétinien et rénal, via une diminution de production du NO ou une augmentation de production d'endothéline 1
- Augmentation de la perméabilité des cellules endothéliales
- Augmentation de la production de la matrice extracellulaire

2.3.4. VOIE DES HEXOSAMINES

L'activation de la voie des hexosamines pourrait participer à plusieurs des manifestations vasculaires observées en hyperglycémie chronique[71]. En hyperglycémie intracellulaire, le fructose-6-phosphate est converti en glycosamine-6-phosphate par une réaction catalysée par la glutamine : fructose -6phosphate aminotransférase .Ceci fournit des substrats pour les réactions qui requièrent de l'UDP-N-acétylglucosamine comme la synthèse des protéoglycanes et la synthèse des proteines O-glycosylées. L'inhibition pharmacologique de l'enzyme limitante de cette voie, la GFAT, bloque l'hyperproduction de TGF-α, TGF-β et PAI-1 induite par l'hyperglycemie.

L'activation des hexosamines amplifie l'effet du NF-KB sur ses gènes cibles.

2.3.5. ACTIVATION DU NF-KB

Le facteur de transcription nucléaire NF-Kb peut être activé par multiples stimulus,dont l'hyperglycémie intracellulaire,le stress oxydatif,les cytokines pro-inflammatoires, l'angiotensine2, la liaison des AGE à leurs récepteurs.

Le NF-Kb peut activer l'expression d'un grand nombre de gènes, dont ceux du VEGF, des cytokines pro-inflammatoires dont le TNF∞, des récepteurs aux AGE.

2.3.6. STRESS OXYDANT

Le rôle du stress oxydant dans le vieillissement est évoqué depuis les années 1950.Cette théorie tente de rendre compte des dégâts cellulaires cumulatifs et pourrait s'appliquer aussi aux complications vasculaires du diabète.

Quelque soit le mode de génération des radicaux libres, une augmentation de la concentration intracellulaire des oxydants est responsable de lésions cellulaires et active des voies de signalisation spécifiques[78].

De nombreux travaux ont trouvé que l'hyperglycémie et le diabète sont responsables de l'augmentation du stress oxydant dans certaines cellules[79,80].

2.4. BASES HEMODYNAMIQUES

Le rôle des altérations hémodynamiques dans la physiopathologie des complications de microangiopathie et la nature même de ces altérations restent discutables. Il est possible que des mécanismes différents soient en cause dans la physiopathologie de la rétinopathie et celle de la néphropathie diabétique.

2.4.1. L'OXYDE NITRIQUE

Le NO synthétisé par les cellules endothéliales exerce un tonus permanent vasodilatateur sur les artérioles en agissant localement sur les cellules musculaires lisses.Sa synthèse est sous la dépendance de plusieurs synthases, elle est régulée par de nombreux facteurs dont l'insuline, les forces de cisaillement, l'acétyl-choline, la bradykinine.

Plusieurs mécanismes concourent chez le diabétique à diminuer la production et la demie vie du NO[81,80] :

- L'activation du PKC,
- La production de radicaux libres, en particulier l'ion superoxyde
- La diminution du NADPH, cofacteur dans la synthèse du NO
- L'inactivation par le O-glycosylation de la synthèse endothéliale du NO, dont l'expression est augmentée en hyperglycémie.

2.4.2. ENDOTHELINE, ANGIOTENSINE2

L'endotéline1 est un puissant agent vasoconstricteur synthétisé par les cellules endothéliales, qui agit localement sur les péricytes/cellules musculaires lisses en interagissant avec deux types de récepteurs ETa et ETb .

L'effet de l'hyperglycémie sur la sécrétion de l'endothéline1 a été diversement apprécié chez le diabétique et dans le modèle animal, puisque certains auteurs ont décrit une augmentation des taux circulants, et d'autres une diminution[82] .

Dans la rétinopathie diabétique, la réponse contractile à l'endothéline1 parait diminuée. A l'inverse, le système endothéline parait activé au cours de la néphropathie diabétique, générant une vasoconstriction rénale[82].

En plus des effets systémiques de l'angiotensine 2 dans la génèse de l'hypertension artérielle chez le diabétique, elle présente d'autres effets délétères chez le diabétique elle:

- Augmente le stress oxydant dans les cellules endothéliales
- Est responsable de mort cellulaire par apoptose[83].
- Agit comme un activateur de la PKC et de NF-Kb.

2.4.3. HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension artérielle donne des lésions rétiniennes aussi observées au cours du diabète, telles que microanévrismes, microhémorragies, nodules cotonneux.

De nombreux travaux ont montré que l'hypertension artérielle augmente la probabilité de survenue de la rétinopathie diabétique [84].

Les données sont encore mieux établies par la relation délétère de l'hypertension artérielle avec la néphropathie.

Il est notable que les lésions de l'hypertension artérielle sur la microcirculation ressemblent à celles dues à l'hyperglycémie chronique.Il a été décrit[85] une vasoconstriction avec défaut de réponse aux agents vasodilatateurs, une augmentation du rapport pariétauluminal et raréfaction vasculaire dans certains territoires

2.4.4. PROTEINE KINASE C

La réduction du flux sanguin dépend probablement en partie de l'activation de la PKC, puisqu'un inhibiteur sélectif de la PKC est capable de normaliser le flux sanguin rétinien[86].

2.4.5. HYPERGLYCEMIE ET ANGIOGENESE

La cible principale de l'hyperglycémie chronique est la cellule endothéliale vasculaire.Les anomalies de la survie et de la prolifération des cellules endothéliales participent au défaut de l'angiogénèse chez le diabétique.

Chez le diabétique, les événements qui déclenchent les processus angiogéniques sont actuellement bien connus. Un rôle central est reconnu au stress métabolique (baisse de la PO_2, baisse du pH, hypoglycémie) qui s'exprime en grande partie par la régulation des facteurs de transcription sensible à l'hypoxie.Des défauts de mobilisation et de fonction des progéniteurs endothéliaux ont récemment été décrits au cours du diabète[87].Chez le diabétique, les altérations vasculaires entraînent une ischémie tissulaire.L'ischémie secondaire aux lésions vasculaires déclenche une réponse angiogénique.Cette réponse angiogénique à l'ischémie diffère selon le tissu en cause, excessive dans certains organes comme la rétine, déficiente ailleurs.

III - COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES

1.INSUFFISANCE CORONAIRE

1.1. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE

Aux Etats-Unis, la maladie coronaire est à l'origine du décès d'environ 70% des diabétiques de type 2, alors qu'elle n'est responsable que d'un tiers des décès chez les non-diabétiques .La présence d'un diabète multiplie par 2 à 3, aussi bien chez les femmes que chez les hommes le risque de maladie coronaire[88] ainsi que la mortalité cardiovasculaire.

L'American Heart Association a considéré, au début des années 2000, le diabète comme étant un des plus grands fléaux de santé publique.

1.2. CARACTERISTIQUES GENERALES

Le niveau moyen de glycémie évalué par le dosage de l'hémoglobine glyquée de même que l'atteinte rénale sont corrélés au risque coronaire
Dans le cadre de diabète de type 2, le syndrome métabolique et les facteurs de risque qui lui sont associés jouent un rôle majeur.

L'anomalie la plus cruciale expliquant l'importance et la gravité de l'athérosclérose chez les patients diabétiques est la présence d'une dysfonction endothéliale importante et très précoce[90]

Le diabète augmente clairement l'incidence des accidents coronaires, mais l'athérosclérose coronaire du diabétique présente un certain nombre de particularités :

- L'athérosclérose coronaire des diabétiques est plus diffuse et plus sévère.
- Les fréquences élevées des lésions coronaires augmentent statistiquement le risque d'évolution aigue des plaques d'athérosclérose[91]
- Des études autopsiques et angioscopiques ont montré que la fréquence des plaques ulcérées était plus importante chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.
- Le contenu des plaques d'athérosclérose est plus riche en lipides, en macrophages et en thrombi[92].

1.3. ASPECTS CLINIQUES

La présentation clinique des diabétiques pose des problèmes diagnostiques. En effet, l'incidence de l'ischémie silencieuse (ischémie myocardique avec douleurs thoraciques moins fréquentes ou absentes) est plus importante chez les diabétiques que chez la non-diabétiques[93].

Les causes de cette augmentation de l'ischémie silencieuse sont mal connues. Si la neuropathie diabétique est fréquemment incriminée, il ne semble pas qu'il s'agisse de la seule explication.

Ces données ont poussé certaines sociétés savantes à proposer un dépistage systématique de la maladie coronaire chez des diabétiques asymptomatiques ayant un risque statistique élevé de coronaropathie.

La recherche d'une ischémie doit être réalisée lorsque le patient présente des symptômes évocateurs d'angor mais également des symptômes à types de dyspnée d'effort, de vagues sensations de douleurs basithoraciques ou dorsaux.

Lorsque le patient a un long passé de diabète de type 2(> 10ans) associé a une autre atteinte artérielle ou à d'autres facteurs de risque (y compris protéinurie), une recherche systématique d'ischémie peut être proposée.

L'électrocardiogramme n'est pas suffisant ; il peut montrer une séquelle d'infarctus. Il peut parfois inquiéter à tort en raison de la fréquence des troubles de la repolarisation dans le territoire latéral, lié à l'hypertrophie ventriculaire gauche dû à l'hypertension artérielle.

La coronarographie n'est que rarement réalisée d'emblée en raison des risques inhérents à toute procédure invasive, avec risques plus marqués chez les diabétiques .Elle est réalisée en cas d'impossibilité de réalisation d'examens de dépistage, si le patient a des symptômes évocateurs, en cas d'apparition d'une cardiopathie dilatée ou en cas de doute sur l'existence d'un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus).

2 .ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

2.1. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE

L'accident vasculaire cérébral peut se définir comme une perte focale de la fonction cérébrale ou oculaire d'installation brutale.

Dans la population non diabétique, un accident vasculaire cérébral est le résultat d'une ischémie dans 80% des cas ou d'une hémorragie dans 20% de cas. Pour les diabétiques la situation est différente car la prévalence des hémorragies intraparenchymateuses et sous arachnoidiennes est plus faible[94].

Le diabète est un facteur de risque bien connu de l'infarctus cérébral[95,96]
Il représente le plus fort facteur prédictif [97], avec un risque qui augmente de 2 à 5 fois [98]

Des paramètres tels que le sexe ou encore l'âge et la race peuvent modifier l'incidence des événements cérébrovasculaires.

- Le risque relatif (RR) d'infarctus cérébral est plus important chez les femmes (RR=5) que les hommes (RR=3)[99]. Parmi les patients qui ont un accident vasculaire cérébral fatal, le diabète est présent chez 16% des hommes et 33% des femmes [97].

Le risque relatif d'accident vasculaire cérébral fatal chez les hommes passe de 6 vs 8,2 chez la femme en cas de diabète préexistant, à 1,7 vs 3,7 chez la femme pour ceux qui développent un diabète au cours du suivi[96]

-.Pour les patients de moins de 55ans, le diabète augmente le risque d'accident vasculaire cérébral d'un facteur 10 .

-La protéinurie constitue un marqueur de risque d'accident vasculaire cérébral (il s'agit d'un critère combiné avec la mort vasculaire) avec un RR de 1,97[100] .

Dans une étude cas-témoin qui a inclus diabétiques avec un premier accident vasculaire cérébral et diabétiques sans accident vasculaire cérébral, l'existence d'une protéinurie a été associée à une majoration du risque d'accident vasculaire cérébral avec un OR de 3,2 [101] .

TABLEAU II : FACTEURS PREDICTIFS D'AVC CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE [102,101,95,99]

Facteurs de risque	RR
Age > 60 ans	4,8
Sexe masculin	3
Sexe féminin	5
Hypertension artérielle	2
Fibrillation Auriculaire	2,5
Antécédents AVC	3
Glycémie > 13,4 mmo/l	2
HbA1c >10,7%	2
Protéinurie > 20 et <200 µg/mn	3,2
HDL <0,9 mmol/l	2
TG ≥ 2,3 mmol /l	2

2.2. ASPECTS CLINIQUES

La prédominance cardio-embolique, emboles provenant des lésions athéroscléreuses de la portion extracrânienne de l'artère carotide interne[103] est le plus souvent à l'origine de l'accident vasculaire cérébral, mais les associations avec les infarctus lacunaires est celle qui a été la plus décrite [104,105]

L'imagerie du cerveau est une étape clé dans la prise en charge des patients hospitalisés pour un accident vasculaire cérébral

- Le scanner détecte les lésions ischémiques définitives, mais des signes précoces d'ischémie peuvent être observés dés les premières heures dans le territoire de la carotide interne [106].Ces signes précoces sont définis par l'effacement des noyaux gris centraux, la perte du ruban cortical, et la disparition des sillons corticaux..

- Les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) de diffusion et de perfusion sont actuellement les méthodes les plus sensibles pour dépister l'ischémie cérébrale. La zone de souffrance ischémique est visible dès la première heure et ne montre que la lésion aigue sous la forme d'un hypersignal.

- L'échographie et le doppler continu sont des explorations non invasives qui offrent la possibilité d'explorer les artères extra et intracraniennes[107]

- L'échographie cervicale permet le dépistage des sténoses sur les différents axes vasculaires extracraniens et notamment à l'origine de la carotide interne.

La mesure de l'épaisseur de la paroi intima-média de l'artère carotide commune et l'évaluation de la distensibilité sont des paramètres qui sont associés aux facteurs de risque vasculaire[108].

2.3. ASPECT EVOLUTIF

Le diabète influence le pronostic de l'infarctus cérébral .Le profil évolutif est marqué par un pronostic défavorable avec une augmentation des accidents vasculaires cérébraux fatals et de la mortalité globale[96] .

Plusieurs études ont rapporté une augmentation de la mortalité chez les diabétiques hospitalisés pour un accident vasculaire cérébral [109,110].

A la phase aigue de l'accident vasculaire cérébral, les diabétiques ont une évolution moins favorable que les patients non diabétiques en termes de mortalité et d'handicape [111,109]. Le diabète augmente de façon indépendante le risque relatif de décès de 1,8(IC à95% :1,04-3,19)[110] . L'hyperglycémie majore les lésions neuronales induites par l'ischémie cérébrale[112], avec une augmentation de l'oedéme et la taille de l'infarctus cérébral [113] ainsi qu'une diminution du débit sanguin cérébral.

IV – COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES

On entend sous le nom de microangiopathie, l'ensemble des complications liées à l'atteinte des capillaires et des artérioles de petit calibre, c'est à dire la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétique.

Ces complications, liées à l'hyperglycémie chronique, sont spécifiques du diabète sucré, mais leurs évolutions sont aggravées par l'existence de facteurs de risque.

1. LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

1.1. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE

La neuropathie diabétique est la plus commune et le plus fréquente des complications spécifiques du diabète avec ses propres complications évolutives (le pied diabétique et la neuro-arthropathie de Charcot) responsable d'une très grande morbidité et parfois même de la mortalité.

D'après la conférence de consensus de San Antonio [114] la neuropathie diabétique est un terme descriptif d'un état soit cliniquement évident, soit sub-clinique latente, qui survient au cours d'un diabète.C'est la neuropathie la plus fréquente dans les pays industrialisés et probablement dans le monde.

Du fait de la disparité des critères utilisés, la prévalence de la neuropathie diabétique va de 5% [115] à prés de 60%[116] , dont une fraction seulement est symptomatique .

- Pirart trouvait des signes de neuropathie chez 21% des cas, dont 6% sont symptomatiques [117].
- Harris et al ont trouvé des manifestations fonctionnelles de neuropathie sensitive chez 30% 40% des diabétiques aux Etats Unis[118].

Les ulcères du pied diabétique, qui sont fonction du degré d'insensibilité du pied et l'amputation, sont des séquelles importantes et coûteuses de la neuropathie diabétique[119].

1.2. CLASSIFICATION DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

La classification de la neuropathie diabétique est déterminée sur le **(Annexe 3)**

1.3. ASPECT CLINIQUE

Le dépistage de la neuropathie peut être rapide et fiable lorsqu'il est fait avec monofilament de 10 g de Semmes-Weinstein ou d'un diapason de 128 Hz [120,121]

Un examen neurologique abrégé évalue la sensibilité à une piqûre d'épingle, la force et les réflexes des muscles distaux.

1.3.1. POLYNEVRITE DISTALE SYMETRIQUE

Plus de 80% des patients présentant une neuropathie diabétique entrent dans ce cadre [122,123].Dans la plupart des cas, il s'agit d'une atteinte sensitive isolée, un déficit moteur n'étant observé que dans les formes les plus sévères.

1.3.1.1. Syndrome des petites fibres

Il est caractérisé par une perte des sensibilités thermiques et douloureuses, révélée parfois par des brûlures indolores.

Le tableau clinique est stéréotypé : l'atteinte débute et prédomine à l'extrémité des membres inférieurs,le déficit sensitif progresse vers la partie proximale avant d'atteindre les membres supérieurs. Si le déficit sensitif progresse encore, une hypoesthésie puis une anesthésie apparaissent sur la face antérieure du tronc .

1.3.1.2. Atteinte prédominante des grosses fibres

Elle est caractérisée par un déficit affectant plus spécialement les sensibilités profondes et tactiles épicritique, et s'accompagne d'abolition précoce des réflexes ostéotendineux.

Ce type de neuropathie souvent latent est dépisté, par l'étude systématique de sens de position des orteils, de la perception des vibrations du diapason et du tact à la partie distale des membres.

Dans ses formes symptomatiques, l'atteinte des grosses fibres peut se traduire par une ataxie proprioceptive avec parfois des douleurs constrictives, voire fulgurantes.

1.3.1.3. Complications des polyneuropathies distales

Les douleurs sont très fréquentes chez le diabétique, elles affectent jusqu'à 50,3% de la population générale des diabétiques et 68% des diabétiques ayant une polyneuropathie axonale ascendante (rapporté par Baudoin dans sa thèse)[124].

Les principaux caractères des douleurs qui s'observent au cours des formes hyperalgiques des neuropathies diabétiques ont été décrits avec une précision

remarquable par Pavy qui signalait leur prédominance nocturne et leur association à un certain degré d'anesthésie [125].

1.3.1.4. Atteinte motrice

Les formes à prédominance motrice sont exceptionnelles dans les polynévrites distales symétriques, elles peuvent être de deux types : ou bien il s'agit de manifestations très tardives avec des nerfs complètement dévastés, ou il peut s'agir de la survenue d'une polyradiculonévrite surajoutée, dont il faudra se méfier plus particulièrement si les membres supérieurs sont atteints en même temps que les membres inférieurs.

1.3.2. NEUROPATHIE AUTONOME

Le diabète peut causer une dysfonction de chacune des parties du système nerveux autonome

La prévalence de la neuropathie autonome diabétique est extrêmement variable (entre 0 et100% !)[126,127].Cette variabilité dramatique reflète le manque de standart ,de définition consensuelle de la neuropathie autonome diabétique ,de méthodes de diagnostic différentiel ,de critères de sélection des variables étudiées et les biais dans ces études de prévalence .

Les plus importantes manifestations cliniques sont :

- **Manifestations cardiovasculaires :** Tachycardie, intolérance à l'exercice, dénervation cardiaque, Hypotension orthostatique.
- **Manifestations gastro-intestinales :** Dysfonction oesophagique, gastroparésie, diarrhée/constipation, incontinence fécale
- **Manifestations génito-urinaires :** Dysfonction érectile, éjaculation rétrograde, vessie neurogène.
- **Manifestations neurovasculaires :** Thermophobie, sudation post-gustative, sécheresse de la peau, anhidrose, altération du flux sanguin cutané
- **Manifestations métaboliques :** Anomalie de la contre-régulation de l'hypoglycémie non ressentie.
- **Manifestations pupillaires :** Pupille type Argyll-Robers

2. LA RETINOPATHIE DIABETIQUE

2.1. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE

Dans le diabéte de type 2, la prévalence de la rétinopathie diabétique varie de 17à 65% et celle de la rétinopathie proliférante de 1,4 à 8,8% .Chez les patients traités par insuline, la prévalence de la rétinopathie diabétique et de la rétinopathie proliférante est plus élevée **(Tableau III)** .

La rétinopathie diabétique est la cause la plus fréquente de cécité.

- En Amérique du Nord c'est une cause principale de cécité chez environ 86 % des diabétiques de type 133 % des diabètiques de type2 [128].

La rétinopathie diabétique fait parti des cinq premières causes de cécité avec la cataracte, la dégénéréscence maculaie liée à l'âge et la myopie dégénérative.C'est également la première cause de cécité avant l'ge de 50 ans [129].

- Aux Etats-Unis, elle est responsable d'environ 12% des nouveaux cas de cécité.
- En Europe, dans une étude danoise elle était la cause de13% des cas[130].

TABLEAU III : PREVALENCE DE LA RETINOPATHIE L DIABETIQUE

	Type 1		Type2	
	RD (%)	RDP (%)	RD (%)	RDP (%)
Jemeld[131]	47,0	13	17	1,4
Chen [132]	58,3	8,3	65,2	3,7
Sparrow[133]	-	3,7	52	4
Younis[134]	45,7	-	25,3	0,5

RD : Rétinopathie diabétique
RDP : Rétinopathie diabétique proliférante

L'incidence de la rétinopathie[135,136] est plus faible qu'auparavant, cela traduit l'effet d'une meilleure prise en charge des diabétiques et d'un traitement plusintensif Dans l'étude UKPDS , peu de patients ne présentant pas de rétinopathie lors du diagnostic de diabète ont nécessité une photocoagulation au cours des 3 à 6 années suivantes[137].

- L'incidence de la rétinopathie diabétique à 4 et 10 ans a été donnée dans la Wisconsin Study[138] **(Tableau IV)**

TABLEAU IV : INCIDENCE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE ET DE LA RETINOPATHIE PROLIFERANTE AU COURS DE LA WESDR [138]

	Début précoce (4ans)	Début Tardif (10ans)
Toute RD	59,0	34,4
Progression de la RD	41,2	24,9
Progression vers la RDP	10,5	2,3
Œdème maculair	8,2	2,9
OMCS	4,3	1,3

Klein R, *Arch Ophthalmol, 1989; 107: 237*

Les diabétiques sont aussi davantage à risque de développer des cataractes[139]. Les données indiquant un risque de glaucome à angle ouvert sont contradictoires [140]

2.2. CLASSIFICATION DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE (ANNEXE 4).

2.3. ASPECT CLINIQUE

La rétinopathie diabétique est due à deux processus pathologiques: l'hyperperméabilité de la paroi des capillaires rétiniens source d'œdème rétinien, et l'occlusion des capillaires rétiniens, responsable d'ischémie rétinienne.

Elle débute par un stade de rétinopathie non proliférante, et évolue vers la rétinopathie non proliférante sévère caractérisée par une ischémie rétinienne étendue, puis vers la rétinopathie proliférante caractérisée par la prolifération de néovaisseaux à la surface de la rétine, sur la papille puis sur la face postérieure du vitré.La perte de vision peut résulter de plusieurs mécanismes: œdème maculaire , ischémie maculaire, hémorragie intra-vitréenne responsable d'une perte quasi-complète de la vision, décollement de la rétine dû à une contraction du tissu fibreux de soutien des néovaisseaux.

3. LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

3.1. STADES EVOLUTIFS

La néphropathie diabétique passe par cinq stades définis par Mogensen[141]

(Annexe 5)

- **Le stade 1 :** apparaît dés l'installation du diabète et se manifeste par une hypertrophie rénale avec une filtration glomérulaire de 20% à 50% supérieure à celle des sujets du même âge. Les glomérules sont hypertrophiés, mais l'épaisseur des membranes basales capillaires n'est pas modifiée.

- **Le stade 2 :** peut persister des années ou durer toute la vie. La filtration glomérulaire est parfois augmentée. L'excrétion urinaire d'albumine est normale .L'épaisseur de la membrane basale glomérulaire commence à s'accroître et la matrice mésangiale est plus développée.

- **Le stade 3 :** est celui de la néphropathie incipiens. Il est reconnu par l'apparition d'une microalbuminurie intermittente, de l'ordre de 20 à 200µg/mn .Il ne survient que chez 40% des diabétiques et dure de 10 à 20 ans. La filtration glomérulaire commence à diminuer dès que la microalbuminurie devient supérieure à 300mg/l. Les chiffres tensoriels s'élèvent

- **Le stade 4 :** La néphropathie diabétique est établie. La protéinurie permanente est supérieure à 0,5g/j .L'hypertension artérielle est constante, alors qu'un syndrome néphrotique s'installe dans 6% des cas .Les lésions glomérulaires à type de glomérulosclérose, diffuse ou nodulaire sont caractéristiques, elle peuvent être associées à des lésions extrarénales, telles qu'une rétinopathie diabétique que l'on retrouve chez 90% des malades[142].

- **Le stade 5 :** En insuffisance rénale terminale, les malades pris en charge par les centres d'hémodialyses sont des candidats à la transplantation. La progression de la glomérulonéphrite diabétique dans le diabète de type 2 est moins bien connue. Le début du diabète est difficile à déterminer et la rétinopathie diabétique peut faire défaut dans 50% des cas avec néphropathie diabétique confirmé.

3.2. PHYSIOPATHOLOGIE

L'hyperglycémie provoque une dilatation des capillaires glomérulaires responsable d'un débit sanguin excessif avec ultrafiltration à travers la membrane basale. La pression hydrostatique de l'urine primitive et la pression oncotique des protéines sanguines freinent cette ultrafiltration mais la contraction du sphincter postglomérulaire l'augmente. Il en résulte une augmentation de la filtration glomérulaire et un passage d'albumine vers l'urine primitive[143].

La vasoconstriction post glomérulaire provoque une hypertrophie du mésangium qui finit par étouffer le glomérule et par diminuer le nombre de glomérules fonctionnels. Il y a donc charge accrue de filtration pour les unités restantes et augmentation du passage de l'albumine, avec d'abord une microalbuminurie puis une protéinurie vraie s'accompagnant d'une élévation de la tension artérielle et d'une baisse de l'ultrafiltration.

3.2.1. HYPERFILTRATION GLOMERULAIRE

Comporte quatre déterminants majeurs :

3.2.1.1. Débit sanguin rénal

Il tend a s'élever au cours du diabète,Il existe une corrélation entre l'élévation du débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire chez les diabétiques[144], l'élévation du débit sanguin rénal entraine l'élévation de 50% du débit de filtration

3.2.1.2. Pression oncotique systémique

Celle-ci a été rapportée, comme étant normale dans le diabète (humain et animal).

3.2.1.3. Différence de pression hydrostatique transcapillaire glomérulaire

Dans les modèles des rats, l'analyse des résistances vasculaires artériolaires a montré que l'augmentation du débit glomérulaire et de la pression sont déterminés

par la réduction des résistances vasculaires artériolaires et ceci est plus marqué dans les terminaisons artériolaires afférentes et efférentes[145].

Ces résultats ont été observés dans le diabète humain avec hyperfiltration glomérulaire, une réduction des résistances vasculaires rénales a été notée.

L'élévation de la différence de pression hydraulique transcapillaire glomérulaire a été estimée approximativement à 25 % de l'augmentation du taux de filtration glomérulaire même dans le diabète débutant[146.]

3.2.1.4. Coefficient d'ultrafiltration glomérulaire

C'est le produit de la conductivité hydraulique des capillaires et la surface des capillaires nécessaires à la filtration. Ces deux paramètres glomérulaires ne peuvent pas être mesurés en utilisant les méthodes directes courantes.[147]

Aucune modifications du coefficient d'ultrafiltration (KUF) n'a été notée dans le modèle animal(rats diabétiques) .Cependant la surface glomérulaire totale augmente Dans le diabète débutant, une corrélation significative entre le taux de filtration glomérulaire et la mesure morphométrique de la surface glomérulaire a été décrite chez les jeunes patients diabétiques insulinonécéssitants.

3.2.2. HYPERTROPHIE RENALE

Dans le diabète animal, il a été constaté un élargissement des reins dans les jours suivant l'induction du diabète.Le poids des reins augmente en moyenne de 15% dans les trois jours de diabète, avec augmentation en parallèle des protéines, et de l'ARN. La synthèse de l'ADN demeure stable pendant les trois premiers jours mais augmente plus tard.

Le traitement insulinique, débuté juste après l'induction du diabète est capable de prévenir l'augmentation du poids des reins, mais après 28 jours de traitement, l'agrandissement du rein est irréversible[148]

Dans le modèle animal, l'agrandissement glomérulaire apparaît durant les quatre jours suivant l'induction du diabète .L'élargissement tubulaire, apparaît et

excède l'élargissement glomérulaire après les 6 premières semaines du début du diabète.

Certains auteurs s'accordent à dire que ces modifications morphologiques, précédentes les altérations hémodynamiques précoces et peuvent de ce fait contribuer à leur apparition.

3.2.3. LA FONCTION TUBULAIRE

Les modifications des fonctions tubulaires apparaissent, précocement et semblent être largement rapporté au degré du contrôle métabolique.

- Le taux maximal de réabsorption du glucose est élevé, il est de même pour la réabsorption du sodium, ceci est du en partie au cotransport tubulaire proximal du sodium avec le glucose.La réabsorption tubulaire proximale, diminue l'arrivée du sodium au niveau distal : le mécanisme feed back tubulo-glomerulaire sera inhibé et le taux de filtration glomérulaire augmente.
- Inversement, l'absorption de phosphate est diminuée .Il existe une compétition nette dans la réabsorption duNa et de deux solutés, phosphate et glucose.

- Un certain nombre de protéines tubulaires, tel le N-acetyl- B-Dglucosaminidase et le rétinol binding protéin, sont présents à des taux élevés chez les diabétiques, avec une augmentation qui est relative au degré du contrôle glycémique.

3.2.4. ROLE DES FACTEURS DE CROISSANCES

Les facteurs de croissance et les cytokines comme TGF-B, IGF, VEGF jouent un rôle important dans le développement de la néphropathie diabètique.[149]

- Le TGF-B est le principal facteur, pro-fibrotique dans la néphropathie diabétique. Différentes études ont montré que le TGF-B induit une accumulation matricielle, par contre il présente un important effet anti prolifératif et anti inflammatoire.L'inhibition du TGF-B peut être une arme à double tranchant.

- Le CTGF est connu actuellement comme la cible potentielle des stratégies anti fibrotiques. Son rôle dans les lésions tissulaires

- Le BNP7 a un effet bénéfique, il agit comme un antagoniste de la fibrose rénale

TABLEAU V : EFFET DES FACTEURS DE CROISSANCES

Facteurs de croissance/Cytokine	Effets Principaux
TGF-B (tumor growth factor β)	Production de collagène, accumulation de la matrice, inhibition de métalloproteinases
PDGF (platelet derived growth factor)	Prolifération mésangiale
VEGF(vascular endothélium growthfactor)	En général, pro-angiogénétique ; dans le rein pas de rôle clair
CTGF (connective tissue growth factor)	Prosclérotique
EGF (epidermal growth factor)	Prolifération tubulaire
GH/IGF-1	Hypertrophie glomérulaire

Flyvbjerg A. Diabetologia .2000

3.3. ASPECTS HISTOLOGIQUES DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

3.3.1. ASPECT EN MICROSCOPIE OPTIQUE ET RELATION STRUCTURE – FONCTION

La glomérulosclérose diabétique à la même traduction morphologique que le diabète soit ou non insulinodépendant.Elle se caractérise par la présence de trois types de lésions glomérulaires qui s'associent à des remaniements tubulo interstitiels, artériels, et artériolaires.

3.3.1.1. Glomérulosclérose diffuse

Elle se définit par une augmentation au niveau des axes mésangiaux, de la matrice membranoide mésangiale, qui est un matériel éosinophile, PAS positif et argyrophile.Cette augmentation est globale et diffuse. Elle intéresse tous les axes mésangiaux et la majorité des glomérules.Assez souvent ,il est possible de découvrir de petits nodules intercapillaires dans des glomérules atteints de glomérulosclérose diffuse .A l'inverse,des lésions avancées de glomérulosclérose nodulaire peuvent côtoyer des remaniements évocateurs d'une glomérulosclérose diffuse

3.3.1.2. Glomérulosclérose nodulaire diabétique

Elle a été décrite en 1936 par Kimmestiel Wilson[150] : elle se traduit par l'accumulation nodulaire dans le mésangium d'un matériel éosinophile.

Les nodules ainsi formés, dits de Kimmestiel Wilson, sont acellulaires, PAS positifs, colorés en vert par le trichrome de Masson et argirophiles .Ils mesurent de 30 à 200 µ. Ils sont dénombrés dans 21 à 60% des glomérules en cas de glomérulosclérose nodulaire[151].Il existe deux types de nodules, des petits et des gros nodules. Les petits nodules sont présents dans tous les cas de glomérulosclérose nodulaire .Par contre les gros nodules n'ont été retrouvés que dans 58% des cas de la série de Stout et coll[151].

3.3.1.3. Hyalinose et lésions exsudatives

Elles ont reçu diverses appellations. Ce sont « la fibrine cap » et « la capsulage drop » des auteurs anglo-saxons.

- La lésion exsudative à type de fibrine cap s'observe se traduit par une accumulation de matériel éosinophile, fortement PAS positif entre la membrane basale et l'endothélium des anses capillaires glomérulaires.La croissance de ce dépôt entraîne une occlusion de la lumière capillaire, l'anse capillaire présentant ce dépôt est coiffée par un podocyte tuméfié et adhère à la capsule de bowman.

- Les lésions dénommés capsular drop sont peu fréquentes au cours de la glomérulosclérose diabétique[151]

3.3.2. ASPECT EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE ET RELATION STRUCTURE FONCTION

Les anomalies structurales de la néphropathie diabétique impliquent surtout le glomérule (épaississement de la membrane basale et expansion mésangiale) mais aussi des lésions artériolaires, tubulaires et intertitilles.

La mesure structurale la mieux décelée avec tous les paramètres fonctionnels rénaux est le volume fractionnel mésangial qui estime l'expansion mésangiale.

Chez les sujets atteints de diabète de type 2, l'expansion mésangiale est une modification de structure fondamentale, conduisantà une perte de la fonction rénale.

- Le taux de l'albuminurie était directement lié, aussi bien à l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire qu'au volume fractionnel mésangial .

- Le débit de la filtration glomérulaire était inversement corrélé au volume fractionnel mésangial (r = 0,47) mais pas à l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire.Bien que ces corrélations structure-fonction soient significatives, elles sont imprécises et moins nettes que dans le diabète de type 1.

Par ailleurs, les lésions glomérulaires sont moins avancées dans le diabète de type 2 que le diabète de type 1 et un nombre important de ces patients avaient des glomérules normaux malgré un taux élevé d'albuminurie. Ceci confirme les observations faites en microscopie optique [152].

- Ces résultats sont conformes à ceux observés chez les indiens Pima, où la sclérose glomérulaire globale, le volume de l'interstitium et l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire étaient identiques chez les diabétiques de type 2 sans albuminurie et chez ceux ayant une microalbuminurie pathologique. Les paramètres glomérulaires ultrastructuraux n'étaient significativement anormaux que chez les patients ayant une néphropathie cliniquement avérée[153].

- Hayashi et coll[154] ont observé des corrélations structure-fonction rénale semblables à celles observées chez des patients diabétiques de type 1.

A l'inverse, Sterby et coll. [155] ont décrit une grande variété de lésions glomérulaires chez les patients danois diabétiques de type 2 ayant une protéinurie.

D'un point de vue pronostique, il est intéressant de noter que l'hétérogénéité des lésions rénales est en rapport avec le risque de diminution progressive du débit de filtration glomérulaire. En effet, la diminution du taux de filtration glomérulaire, sur quatre ans, chez les sujets atteints de diabète de type 2 ayant une microalbuminurie ou une protéinurie, était significativement corrélée à l'importance de l'expansion mésangiale et à l'épaississement des membranes basales glomérulaires[155].

3.3.3. ROLE DES PODOCYTES DANS LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

La barrière de filtration glomérulaire représente le principal filtre rénal sélectif selon la taille des molécules. Une barrière de filtration glomérulaire intacte est l'élément principal pour une fonction rénale normale, alors que des anomalies de la structure de filtration conduisent à une protéinurie.

Le détachement des podocytes de la membrane basale glomérulaire, par apoptose, nécrose ou perte d'adhérence, peut jouer un rôle majeur dans les mécanismes conduisant à une maladie avec protéinurie ; la protéinurie est invariablement associée à un effacement des pédicelles, à leurs aplatissement et à leurs rétraction[156].

- Une diminution du nombre de podocytes a été décrite chez les indiens Pima diabétiques de type 2 ayant une protéinurie[153]. Ce concept a été récemment conforté par une étude longitudinale sur 4 ans, dans cette population. Chez les microalbuminuriques le nombre de podocytes par glomérule, évalué au début de la maladie, était le meilleur élément prédictif des modifications de la protéinurie. Un nombre faible de podocytes était corrélé à un risque supérieur d'évolution vers le stade de protéinurie abondante[157].

- Chez les diabétiques type 2 caucasoides, la densité des podocytes par glomérule était significativement diminuée chez tous les patients par rapport aux sujets non diabétiques. De plus, Le nombre absolu de podocytes par glomérules ainsi que la densité était plus faible chez les patients microalbuminuriques ou protéinuriques.

Ces patients avaient une longueur des diaphragmes de fentes diminuée en regard des membranes basales glomérulaires et des pieds des podoctyes plus larges que ceux des patients sans protéinurie ni diabète. Le niveau de filtration glomérulaire n'était lié que faiblement à la longueur de diaphragme de fente.

3.4. ASPECTS CLINIQUES ET EVOLUTIFS DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

3.4.1. NORMOALBUMINURIE

En 1934, Cambier a noté que le débit de filtration glomérulaire est élevé chez certains patients souffrant de diabète .De nombreuses études ont confirmé et ont élargie cette observation dans le diabète de type 1[158].

A âge égal, approximativement 1/3 des patients diabétiques de type1 présentent cette hyperfiltration comparés aux non diabétiques.Le degré d'hyperfiltration est moins important dans le diabète de type 2, et même manque dans certaines études[159].

L'élévation du débit de filtration glomérulaire est particulièrement prononcée chez les diabétiques nouvellement diagnostiqués avec un déséquilibre glycémique pauvre.Un traitement insulinique intensifié, réduit le débit de filtration glomérulaire vers des niveaux normaux, après une période de quelques jours ou quelques semaines dans le diabète de type1 et le diabète de type2 [160,161,162]

Les métabolites, les hormones vasoactives et l'élévation de taille des reins et des glomérules sont des médiateurs de l'hyperfiltration dans le diabète[158].

L'hyperfiltration glomérulaire est en rapport avec l'élévation du flux plasmatique rénale, La différence de pression hydraulique transcapillaire glomérulaire ainsi que la surface totale des capillaires glomérulaires .

3.4.2. NEPHROPATHIE DIABETIQUE INCIPIENS

Le concept de microalbuminurie a vu le jour au début des années 1980 quand elle a été décrite comme marqueur prédictif de la néphropathie diabétique dans le diabète de type 1. Depuis lors son champ d'application s'est élargi à d'autres pathologies, notamment le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle, ou elle représente désormais un marqueur de risque cardio vasculaire.

3.4.2.1. Mesure de la microalbuminurie

Pour sa détermination, un certain nombre de techniques semi-quantitatives et quantitatives sont utilisées en pratique routinière.

Le développement d'un test de dépistage rapide de la microalbuminurie, en ambulatoire, lors d'une consultation est une bonne alternative. En revanche, la positivité d'un test de dépistage ne peut être que présomptive imposant un contrôle par une technique de quantification.

L'albumine peut être détectée par différentes méthodes basées sur la précipitation (ébullition, Acide sulfosalyclique, ou sur la détection immunologique (radioimmunoessai, néphélémétrie).

- Les méthodes immunoréactives déterminent seulement les molécules d'albumine reconnues par les anticorps, les fragments lipidiques de l'albumine peuvent être reconnus par Dye tests et la spectrophotométrie spécifique [163].

- Les méthodes immunologiques sont plus fréquemment utilisées par les cliniciens, car elles sont faciles, et peu couteuses, elles détectent des taux faibles d'albumine, si la microalbuminurie est inférieure à 200 mg/l.

Les faibles quantités d'albumine qui ne sont pas reconnues par les méthodes immunologiques, ne sont pas négligaebles

- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) permet de détecter des taux faible d'albuminurie. L'albumine qui n'est pas immunoréactive est présente à un stade précoce de l'histoire naturelle et indique un haut risque de progression au stade de microalbuminurie, elle doit être évaluée par les études prospectives futures Quelque soit le cas, quand l'albumine non immunoréactive est retrouvée, les sujets sont à haut risque de l'élévation de l'excrétion urinaire d'albumine . En prenant en considération le coût et l'accessibilité à la technique HPLC, l'application à de larges populations peut être difficile [164].

3.4.2.2. Conditions de mesure de la microalbuminurie

Différents types de recueil des urines sont répertoriés dans la littérature :

- Urine des 24heures, miction sur un temps déterminé, échantillon du matin.

L'analyse des urines de 24 heures et des urines recueillies à des moments précis au cours de la nuit sont les méthodes de référence pour les essais cliniques, mais il est difficile de les effectuer correctement en pratique courante[165], recueil incomplet de

la diurèse ou recueil trop long (vidange vésicale initiale non jetée)[166].Actuellement, la récolte des urines des 24heures n'est plus nécessaire pour le dépistage d'une microalbuminurie.

- L'échantillon aléatoire est retenu aussi bien pour le dépistage que pour la confirmation d'un résultat positif. Le recueil d'un échantillon d'urine est effectué le matin au lever ou lors de la consultation. La concentration d'albumine urinaire dépend de la quantité d'albumine excrétée et de la concentration urinaire.

Le dépistage de la microalbuminurie est basé la détermination du rapport albuminurie/créatininurie (RAC) à partir d'un échantillon d'urine aléatoire. La détermination du (RAC) dans un échantillon d'urine permet de prédire avec précision le taux urinaire de protéine dans les urines de 24heures.elle est plus simple à effectuer et présente moins d'inconvénients pour les patients que les épreuves exigeant le recueil des urines pendant un temps donné[167].

Dans ce contexte il est préférable d'utiliser le même type de recueil tout au long du suivi du patient, vu la grande variabilité interindividuelle au cours de la journée et même d'un jour à l'autre.

Par souci de standardisation du recueil urinaire, plusieurs études ont été entreprises. C'est ainsi qu'une étude récente réalisée chez 707diabétiques adultes, avec ou sans néphropathie[168]a montré la supériorité de l'échantillon des premières urines du matin par rapport à l'échantillon urinaire aléatoire.Par contre, d'autres auteurs rapportent qu'un échantillon urinaire aléatoire est tout à fait acceptable, dans le cadre du dépistage de la microalbuminurie .[169]

Actuellement, ce sont les recommandations de l'American Diabètes Association[170] et de la National Kidney Foundation qui préconise le recueil d'un échantillon urinaire aléatoire.

3.4.2.3. Variation de l'excrétion urinaire d'albumine

Les variations de l'excrétion urinaire d'albumine dépendent de plusieurs facteurs qui doivent être pris en considération dans l'interprétation des résultats : L'insuffisance cardiaque, l'hématurie, infection du tractus urinaire produisent une

élévation transitoire de l'excrétion urinaire d'albumine, dont la persistance longtemps ou brièvement dépend de la cause, de l'intensité et de la durée de ces conditions respectives [171].

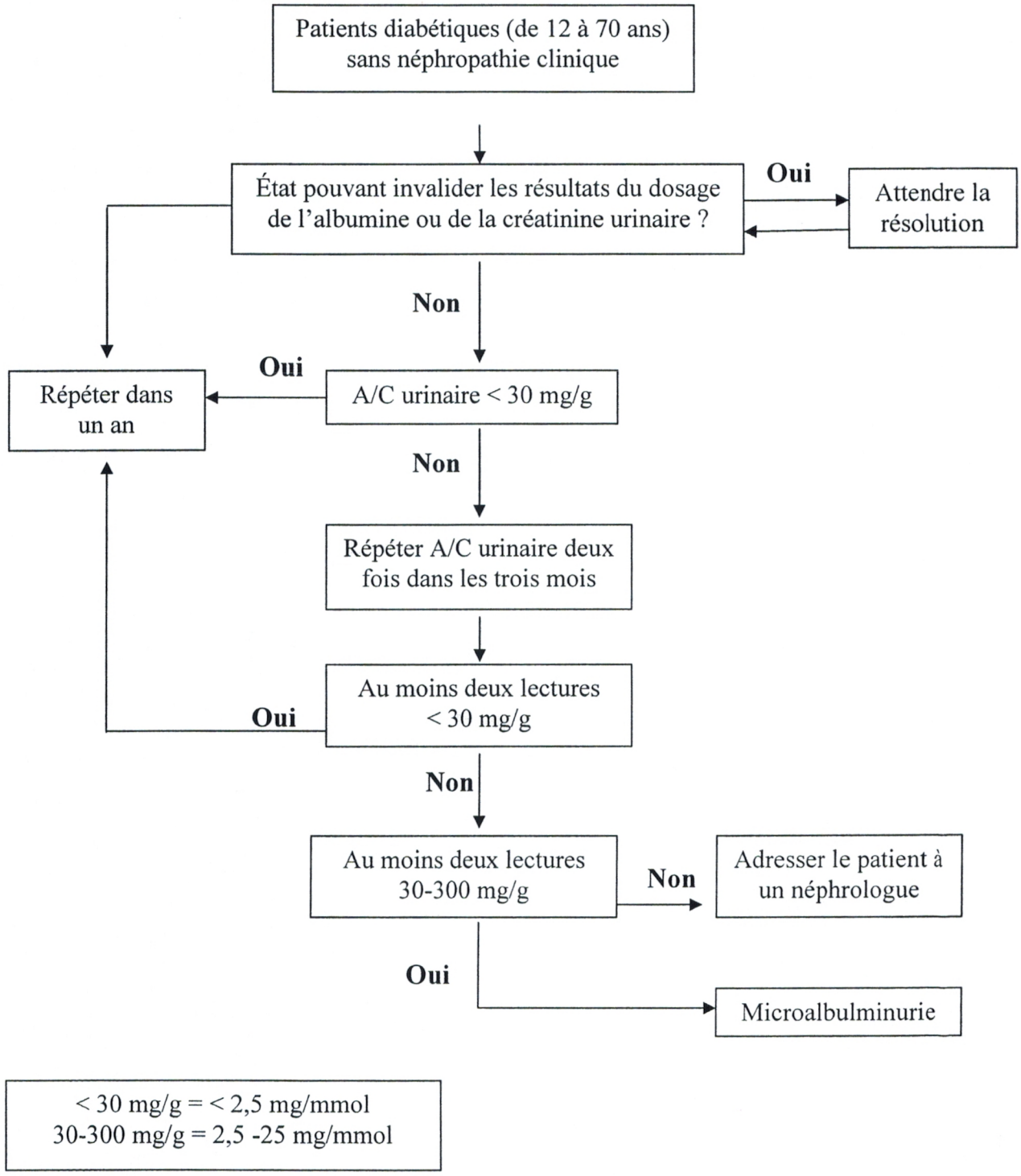
L'excrétion urinaire d'albumine suit un rythme circadien. Chez des volontaires normaux, l'excrétion urinaire d'albumine s'abaisse la nuit, approximativement 70% de la valeur durant la période d'activité[172].Des variations circadiennes similaires ont été observées chez les sujets hypertendus, en effet, leurs taux d'excrétion urinaire d'albumine sont significativement plus élevés que chez les individus normotendus. Ainsi, il est clair que la production est basse sur des collections d'urine, obtenue en périodes de réveil que celles obtenues durant le sommeil.

D'un point de vue pratique, l'évaluation doit prendre en considération certains facteurs :

a) L'excrétion urinaire d'albumine est déterminée sur deux échantillons d'urine, obtenus dans les mêmes conditions sur une période de plusieurs jours.
b) Les meilleurs échantillons sont obtenus la nuit où la première heure du matin, en effet il est nécessaire de tester les urines juste après la collection, si nécessaire, ils peuvent être gardés à basse température[173].

3.4.2.4. Recommandations sur le dépistage

FIGURE 1 : RECOMMANDATIONS SUR LE DEPISTAGE ET SUR LE TRAITEMENT DE LA MICROALBUMINURIE



3.4.2.5. Epidémiologie de la microalbuminurie

Les premières observations ont retrouvé une prévalence importante de la microalbuminurie chez les diabétiques : par la suite des études sur de larges séries ont confirmé ce résultat[174,175]

Les variations de prévalence peuvent être attribuées à des différences de populations étudiées (âge, race, pression sanguine) , de même que la technique utilisée pour détecter la microalbuminurie.

La prévalence de la microalbuminurie chez le diabétique de type 2 est estimée à 20% et jusqu'à 30% chez les sujets de plus de 55ans [176,177.]

La vitesse de progression de la néphropathie diabétique avec passage au stade macroalbuminurie chez le diabétique de type 2 avec microalbuminurie est à peu prés de 5% par an, alors que dans le diabète de type 1 cette progression est de7,5 % par an [178,179].En conséquence, l'insuffisance rénale chronique terminale survient avec un taux annuel de1 % dans le diabète de type 2 ; elle est plus importante dans le diabète de type 1 [180].Il a été noté, cependant, que la vitesse de progression de la néphropathie et du risque cardiovasculaire est ralentit chez les patients avec un contrôle glycémique strict et des pressions artérielles stables au cours de l'évolution de la maladie [181] .

3.6.2.5. Pronostic de la microalbuminurie

Plusieurs études longitudinales ont montré que de fortes microalbuminuries ont un pouvoir prédictif de 80 % de développement d'une néphropathie diabétique dans le diabète de type 1.Le un risque relatif pour développer une néphropathie diabétique est de 21 dans le diabète de type1, est de 4,4 à 21 (médian 8,5) chez les diabétiques de type 2 microalbuminuriques.

Une méthode d'analyse récente a révélé que la microalbuminurie est un prédicteur solide de mortalité et morbidité cardio vasculaire chez les diabétiques ; [182] en conséquence la microalbuminurie prédit la maladie coronaire, l'attente vasculaire et le décès cardiovasculaire chez la population non diabétique [183].

Les mécanismes qui lient la microalbuminurie à la mort cardiovasculaire ne sont pas bien compris :

- La microalbuminurie a été proposée comme marqueur de l'extension de la dysfonction endothéliale qui prédispose aux processus athérogéniques par les particules lipoprotéiques[184], comme un marqueur de développement de la maladie cardiovasculaire [183].
- L'élévation de la pression artérielle[185], la dyslipoproteinémie[186]. l'augmentation de l'agrégabilité plaquettaire, le dysfonction endothéliale[187,188,,189] l'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie ont été observées chez le diabétique microalbuminurique.
- La neuropathie autonome, associée à la microalbuminurie prédit le décès chez les diabétiques avec une tare cardiovasculaire, tandis que la persistance de la maladie coronaire basée sur l'éléctrocardiogramme standard n'est pas augmentée chez les diabétiques microalbuminuriques.
- Les études échographiques récentes ont révélé une altération de la fonction diastolique et une hypertrophie cardiaque chez les diabétiques de typel microalbuminuriques et aussi les diabétiques de type 2 [190]
- L'hypertrophie ventriculaire gauche prédispose à la pathologie cardiaque ischémique (arythmie ventriculaire, mort subite, insuffisance cardiaque) [191]

3.4.2.6. Aspect clinique et physiopathologie de la microalbuminurie

En 1969, Keen et collaborateurs ont identifié une élévation de l'excrétion urinaire chez les diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués.

Des phénomènes semblables ont été objectivés à court terme chez les diabétiques de typel avec un contrôle glycémique inadéquat, cette anomalie conduit à la microalbuminurie, qui peut être normalisée par l'amélioration du contrôle glycémique. .Plusieurs autres facteurs peuvent induire une microalbuminurie : hypertension artérielle, l'obésité, l'exercice intense, atteintes variables ou maladies chroniques, insuffisance cardiaque [192,193]

En plus d'un jour à l'autre, des variations importantes (30à50%) de l'excrétion urinaire d'albumine peuvent être notées.

Vu ces variations une microalbuminurie persistante est définie pour un taux de (30-300 mg/j) sur 2 à 3 échantillons d'urines stériles. Elle n'a pas été détectée dans le diabète de type 1chez les enfants de moins de 12ans [268], et elle est exceptionnelle dans les 5 premières années du diabète [194]

Le rythme de majoration annuelle de l'excrétion urinaire d'albumine est retrouvé chez 20% des diabétiques de type 2 [195] et diabétiques de type 1 [196]

L'excrétion urinaire d'albumine présente certaines caractéristiques :

- Elle est déterminée par la quantité filtrée à travers la barrière des capillaires glomérulaires et le taux réabsorbé par les cellules tubulaires.

- L'excrétion urinaire de la β2 microglobuline témoigne que l'albumine provient plutôt d'une fuite glomérulaire que d'une réduction de la réabsorption tubulaire d'albumine.

- Le passage transglomérulaire des molécules dépend de leur taille, de la charge sélective, des membranes des capillaires glomérulaires et des forces hémodynamiques [197].

- L'altération du flux et de la pression glomérulaire influent sur les forces diffusive et convective, du passage transglomérulaire des protéines [198].

- La détermination du rapport IgG/IgG_4 montre que la diminution de la sélectivité de la charge glomérulaire précède ou accompagne la formation d'une nouvelle barrière de passage des macromolécules, dans le développement de la néphropathie diabétique [199].

- La réduction de la négativité de charge des barrières des capillaires glomérulaires particulièrement acide sialique et héparan sulfate a été démontrée mais non confirmée [200,201].

- Le diabète à long terme, avec un certain degré d'hypertension, est associé avec une réduction des gènes et des protéines d'expression de la néphrine dans le rein [202].

- Les modifications du nombre et de la morphologie du podocyte ont été impliquées dans la pathogénie de la protéinurie et la progression de la maladie rénale diabétique [203,204].

- Une corrélation étroite entre fraction de filtration et excrétion urinaire d'albumine a été démontrée.

- La microalbuminurie diminue rapidement avec une réduction aigue de pression sanguine artérielle, ceci est un argument en faveur du rôle des facteurs hémodynamiques dans la pathogénie de la microalbuminurie .La prévalence de l'hypertension artérielle dans le diabète de type 2(moyenne âge de 60 ans) est importante : 71%, 91% et 93% dans les groupes micro, normo et macroalbuminuriques respectivement [205,206.]

- Une hypertension glomérulaire est présente dans le diabète de type 2 avec néphropathie précoce, elle est étroitement correlée à l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine,

- La néphromégalie est toujours présente, la réabsorption tubulaire proximale des liquides, Na, et glucose est majoré[207,]

3.4.3. NEPHROPATHIE DIABETIQUE PATENTE

C'est un syndrome clinique, caractérisé par une albuminurie persistante >300mg/j, une baisse irréversible du débit de filtration glomérulaire, et une élévation de la pression sanguine [208].

La rétention liquidienne est fréquemment observée à une phase précoce de la maladie rénale ; à cette phase, la fonction rénale est préservée, avec légère baisse de l'albuminémie[209].

- L'hypertension artérielle augmente la surface capillaire, et réduit le coefficient de réfléction capillaire de protéines plasmatiques, contribuant ainsi à la formation des oedémes.

- Plusieurs études sur la néphropathie diabétique ont montré que le déclin du débit de filtration glomérulaire est irréversible, mais avec grandes variabilités sur la vitesse du déclin de 2 à 20ml/mn/an [210,211], en moyenne 12ml/mn/an.

- Les études morphologiques dans le diabète de type 1et de type 2 ont montré une corrélation inverse entre le degré de lésions glomérulaires et tubulointerstitielles d'un coté et le niveau de débit de filtration glomérulaire d'un autre coté. Il existe une réduction du nombre de pores conduisant à la perte des capacités d'ultrafiltration[212] ,l'altération de la sélectivité de taille de la barrière glomérulaire, conduisant à une albuminurie progressive, avec immunoglobunurie G dans la néphropathie diabétique. L'ampleur de l'altération de capacité d'ultrafiltration, apparaît liée à une anomalie de la sélectivité de la taille de la barrière en rapport, chez les diabétiques de type2 avec néphropathie[213].

La réduction du flux plasmatique rénal est proportionnelle à la réduction du débit de filtration glomérulaire (fraction de filtration inchangée), et l'impact sur le débit de filtration glomérulaire est partiellement compensé par la diminution de la pression oncotique systémique.

4 . ATTEINTE RENALE NON DIABETIQUE

4.1. ASPECTS HISTOLOGIQUES D'AUTRES TYPES D'ATTEINTES RENALES AU COURS DU DIABETE

Parving et coll.[214] ont observé une prévalence élevée de néphropathies glomérulaires non diabétiques chez des patients danois protéinuriques atteints de diabète de type 2 .En effet, 23% des patients peuvent avoir des glomérulopathies diverses incluant des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes, des glomérulonéphrites chroniques et des glomérulonéphrites prolifératives mésangiales. Ces lésions glomérulaires peuvent être isolées ou au contraire, associées aux lésions décrites dans la néphropathie diabétique.

Dans l'étude d'une grande cohorte de patients diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie ou une protéinurie, une grande hétérogénéité des lésions rénales chez ces patients a été décrite : de fait, seulement un sous-groupe de patients avait une glomérulopathie de type diabétique. Une classification qui distingue trois groupes principaux a été proposé[215].

Catégorie C I : rein normal ou presque normal

Les biopsies de ces patients, dont 35% avaient une microalbuminurie et 15% une protéinurie, étaient presque normales ou ne montraient que de discrètes lésions touchant les glomérules, les tubes, l'interstitium et les vaisseaux.

Catégorie C II : glomérulopathie diabétique typique

Ces patients (30% avec micro-albuminurie et 50% avec protéinurie) avaient des lésions diabétiques établies avec une sévérité analogue des lésions glomérulaires tubulo-interstitielles et vasculaires. Il s'agit de l'image caractéristique de la néphropathie diabétique, observée en microscopie optique, chez les diabétiques.

Catégorie C III : aspects atypiques de l'atteinte rénale

Ces patients (35% avec microalbuminurie ou protéinurie) avaient peu de lésions caractéristiques du diabète, mais des lésions importantes concernant différents secteurs du parenchyme :

a. atrophie tubulaire, épaississement des membranes basales tubulaires avec dédoublement de certaines d'entre elles et fibrose interstitielle.

b. hyalinose artériolo glomérulaire avancée, associée fréquemment à une endartérite fibreuse des vaisseaux plus larges,

c. sclérose glomérulaire globale. Dans cette catégorie, ces différentes altérations sont présentes avec des combinaisons variables.

Les lésions tubulo-interstitielles et vasculaires pourraient aussi être liées à l'âge, à l'athérosclérose et à l'hypertension artérielle systémique.

4.2. INDICATION DE LA BIOPSIE RENALE

La biopsie rénale a une place importante dans l'évaluation physiopathologique de la néphropathie diabétique ainsi qu'en recherche clinique.
Les indications de la biopsie rénale au cours du diabète sont les suivantes[216] :

- Diabète de type 1 évoluant depuis moins de 10 ans, avec des signes cliniques de néphropathie,
- Atteinte rénale au cours d'un diabète de type 2 sans rétinopathie,
- Diminution brutale de la fonction glomérulaire (insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive) ou installation subite d'un syndrome néphrotique chez un diabétique dans le diabète de type 1 et de type 2,
- Signes cliniques ou biologiques faisant suspecter un autre type d'atteinte rénale (présence d'une hématurie ou de cylindres hématiques, absence de protéinurie, signes extra-rénaux orientant vers une maladie systémique) .

V - FACTEURS DE PROGRESSION DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

La phase de microalbuminurie se développe généralement sur une période de 10-15 ans. Ce trouble est favorisé principalement par certains facteurs (des taux élevés de glycémie, de pression artérielle et le tabagisme). Après la transition vers les stades de microalbuminurie ou de néphropathie clinique, la vitesse de progression de la néphropathie est influencée par ces mêmes facteurs, ainsi que d'autres (degré de protéinurie ou d'albuminurie, la présence de lésions oculaires, l'anémie).

Il est bien démontré qu'un contrôle métabolique de mauvaise qualité favorise le développement d'une néphropathie diabétique. Le DCCT *(Diabètes Control and Complications Trial Research Grou*p)[217]a étudié les patients diabétiques de type 1 et le UKPDS *(UKProspective Diabetes Stud*y),[218]les patients diabétiques de type 2. Ces deux études ont montré que les patients ayant un contrôle métabolique excellent développaient moins souvent une microalbuminurie ou une protéinurie durant l'évolution. En revanche, il a été observé que plusieurs patients développent une néphropathie au fil des années.

Il apparaît donc que d'autres facteurs, indépendants du contrôle métabolique, comme les facteurs génétiques ou environnementaux interviendraient et pourraient favoriser le développement d'une néphropathie diabétique. Ainsi, bien que l'hyperglycémie soit nécessaire pour le développement d'une néphropathie diabétique, elle n'est pas suffisante pour expliquer la susceptibilité et/ou la protection de certains patients diabétiques dans le développement de la néphropathie.

1. FACTEURS NON MODIFIABLES

Le diabète de type 2 montre une prévalence de 25 à 40% de néphropathie diabétique après 25 ans d'évolution du diabète.

Cette différence est basée en réalité, sur le fait que le diabète de type 2 peut rester méconnu pendant une bonne période ; en outre la prévalence dépend de facteurs ethniques, génétiques et environnementaux[219]

1.1. FACTEURS FAMILIAUX

L'histoire familiale du diabète, dans les deux types de diabète 1 et 2, est un facteur qui prédispose à la néphropathie diabétique.[220]

Certaines familles avec plusieurs patients diabétiques ne présentent pratiquement pas de néphropathie diabétique alors que, 80 % des diabétiques d'autres familles développent cette complication. Si la mère est diabétique, le risque de diabète dans la progéniture est élevé. Ceci concerne également l'apparition de la néphropathie et la progression de la réduction néphronique.[221]

-Seaquist et coll.[222]ont étudié le taux de concordance de la néphropathie diabétique dans deux types de familles dont les propositus et les apparentés avaient un diabète. Lorsque le propositus atteint de diabète de type 1 n'avait pas de néphropathie diabétique, la néphropathie ne survenait que chez deux des 12 fratries étudiées. En revanche, si les propositus avaient une néphropathie diabétique, 82 % des sujets apparentés diabétiques avaient une néphropathie évidente. Ces faits ont été largement confirmés, à la fois dans le diabète de type 1 et dans le diabète de type 2[223,219].

-Dans une étude faite chez les indiens Pima, sur deux générations de patients diabétiques de type 2, la protéinurie survenait chez 14% des patients si aucun des parents n'avait de protéinurie, chez 23% si un des parents au moins avait une protéinurie et chez 46% si les deux parents avaient un diabète avec protéinurie [223].

1.2. FACTEURS ETHNIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX

La pathologie du diabète de type 2 et de la néphropathie diabétique est influencée par la prédisposition génétique individuelle (facteur mono et polygénique) qui à son tour est influencée par les facteurs environnementaux (activité physique, régime, climat, excès de poids, contrôle métabolique) dans son expression phénotypique.

La prédisposition génétique dans le diabète de typel et de type 2 avec néphropathie a été démontrée dans diverses études, dans des populations de différentes origines ethniques.

Les grandes variances ethniques sont attribuées aux facteurs géographiques et diététiques, mais aussi à l'hétérogènéité génétique.

-Les indiens Pima, Navarro, Winnebago, Omoha ont une prévalence élevée alors[224] que l'origine européenne des caucasiens montre une prévalence plus basse [219].

-Chez les américains d'origine africaine, la prévalence de la néphropathie diabétique est quatre fois plus importante que dans la population blanche non hispanique [225].

Le pourcentage d'apparentés aux diabétiques de type 2 dialysés est cinq fois plus élevé (37%) ,que ceux des apparentés diabétiques sans néphropathie(7%)[226].

1.3. FACTEURS GENETIQUES

Plusieurs gènes candidats ont été proposés : les gènes impliqués dans le métabolisme du glucose, ceux impliqués dans la synthèse de la matrice extracellulaire et dans sa dégradation et enfin ceux impliqués dans le système rénine-angiotensine.

L'Association des études sur la néphropathie diabétique retrouve des observations contradictoires .Les bonnes connaissances sont les polymorphismes de l'insertion I/DélétionD de ACE (DCPA) et le polymorphisme de l'angiotensinogène M235T[227]. Les études initiales ont suggéré une association avec la néphropathie diabétique, mais ces résultats initiaux n'ont pas été confirmés ; des

réponses similaires ont été obtenues avec les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine.

A polipoproteines E2, Interleukin-1- RA, Aldose reductase, endothélian l, No synthase, les récepteurs adrénergiques B_3 la matrice Metallo-proteinase 9, Thrombocyte glycoprotéines IIIa, Collagéne type4, Interleukin 1, Rénine et pronatriodilatin [228].

Les résultats discordants obtenus avec l'approche « gènes candidats » est probablement due à :

- La complexité et l'hétérogénéité des facteurs génétiques de la néphropathie diabétique.
- Les relations entre les facteurs génétiques et environnementaux.
- Effets relativement modestes des gènes dans la stratification des populations, avec un nombre relativement petit des cas.

1.3.1 GENES CANDIDATS

De nombreux gènes sont impliqués comme facteur de susceptibilité et/ou de protection dans la néphropathie diabétique.

Le polymorphisme génétique des gènes du système rénine angiotensine aldostérone a été largement étudié.

L'allèle D est associé de façon significative à la néphropathie diabétique, qu'elle survienne chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2[229].

Récemment, une étude sur la relation entre le polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion (ACE) et la glomérulopathie diabétique, chez un grand nombre de patients diabétiques de type 2 ayant une excrétion urinaire d'albumine normale a été réalisée[230].

Alors que la fonction rénale était identique chez les patients de génotype II, ID ou DD, la glomérulopathie diabétique était plus sévère chez les patients DD.

Dans l'analyse des relations entre le polymorphisme PC-1 K121Q et les anomalies de structures glomérulaires des patients diabétiques de type 2 ayant une

microalbuminurie ou une protéinurie , la sévérité de la glomérulopathie était analogue chez les patients XQ ou KK[231],.

De plus, bien que les patients portant le génotype Q PC-1 avaient un taux de filtration glomérulaire plus bas, la diminution de la fonction rénale était semblable dans les deux groupes, suggérant que ce polymorphisme est plus impliqué dans les modifications hémodynamiques que dans le développement d'anomalies de structure du glomérule [231].

1.3.2. RELATIONS ENTRE LES FACTEURS GENETIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX

Récemment Janssen [232], identifie chez un nombre limité de diabétiques de type 2 avec néphropathie diabétique, une prédisposition du polymorphisme dans le gène codant pour le carnosinase.

Les individus, avec une activité carnosinase basse et des niveaux de carnosine bas, ont un risque rénal bas qui peut être expliqué par la protection contre les AGE [233], stress oxydatif [234] de la carnosine.Ces données n'ont pas été confirmées dans toute la population des diabétiques de type 2.Il existe, sans doute, de multiples gènes qui codent pour l'élévation du risque rénal.

1.3.3. POPULATION ETUDIEE

Dans l'analyse de la néphropathie diabétique, peu d'études sur l'impact génétique ont été rapportées avec un nombre des cas toujours petit : ainsi la taille de l'échantillon n'a pu être considéré comme représentative [235,236],.l'étude du génome chez les individus Pima avec néphropathie diabétique a révélé 4 régions concernées, les régions des chromosomes 7 et 20 sont liées à la néphropathie et la rétinopathie,bien que la taille de l'échantillon de 98 sujets affectés dans cette étude était aussi très petit [237].

De plus les études de liaison dans le modèle animal et chez l'homme ont identifié des régions chromosomiques contenant des gènes appelés Rf1 et Rf2, qui prédisposent à l'insuffisance rénale dans le modèle animal, caractérisés par l'hypertension artérielle et la néphrosclérose. Des régions homologues dans le

génome humain sur le chromosome 10, ne montrent pas de liaison avec la maladie chez les afro- américains .[238]

Les connaissances de la prédisposition génétique de développement d'une néphropathie diabétique dans le diabète de type 2 a été améliorée par une étude récente par vardarli et al[239], une relation significative avec un locus sur le chromosome 18 a été déterminée chez 18 familles et 368 sujets examinés.

Cette région chromosomique était ultérieurement testée dans l'analyse de 101 patients affectés d'indiens Pima et leurs liaisons avec la néphropathie diabétique étaient confirmées.

2. FACTEURS MODIFIABLES

2.1. HYPERGLYCEMIE

L'hyperglycémie constitue un facteur nécessaire et essentiel dans l'évolution de la néphropathie diabétique

Il existe actuellement un faisceau d'arguments expérimentaux convergents objectivant le rôle direct de l'hyperglycémie chronique dans la genèse de la néphropathie diabétique.

L'hyperglycémie apparaît comme un des déterminants principaux de l'initiation et de l'évolution des complications microvasculaires du diabète sucré.

L'intérêt d'un contrôle glycémique strict est actuellement clairement documenté.

L'hémoglobine glyquée est apparue dans les années 1970, son dosage s'est rapidement imposé comme une analyse incontournable pour la surveillance de l'équilibre glycémique des diabétiques.

La nécessité du dosage de l'hémoglobine glyquée dans le suivi du diabète n'est plus à démontrer .Elle constitue un marqueur de choix du risque de développement ou de progression des complications micro et/ou macroangiopathiques .

2.1.1. HYPERFILTRATION GLOMERULAIRE

L'hyperfiltration est le phénomène qui apparaît dans des conditions d'hyperglycémie modérée.

L'hyperglycémie peut entraîner une vasodilatation, ceci survient dans la circulation rétinienne et dans l'artériole glomérulaire.

Dans les groupes non sélectionnés de patients diabétiques avec un taux de filtration glomérulaire classé à sa limite supérieure , l'augmentation de la concentration de la glycémie en moyenne de 1 mmol/l par infusion intraveineuse de glucose entraîne en moyenne une augmentation du taux de filtration glomérulaire approximative de 6%.

L'infusion des corps cétoniques à doses supra physiologiques chez les diabétiques a été démontrée être la cause de l'augmentation de 33% du taux de filtration glomérulaire : elle est accompagnée par une augmentation de 16 % du flux plasmatique rénal et 14 % de la fraction de filtration.

La réduction aigue de la glycémie chez les patients diabétiques par infusion d'insuline réduit le débit de filtration glomérulaire en 30 à 60 minutes.

Des études ont montré, chez le rat diabétique, que l'élévation de la pression glomérulaire est réduite par l'infusion d'insuline même quand l'hyperglycémie est maintenue.[240]

2.1.2. PREVENTION PRIMAIRE

Deux études sur l'influence du contrôle glycémique sont concordantes. L'étude UKPDS a évalué sur un suivi moyen de 11 ans, les avantages d'un traitement intensifié par antidiabétiques oraux ou insulinothérapie chez des diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués **(Tableau VI).**

Les sujets randomisés dans les groupes de traitement intensif ont présenté une réduction du risque de développer une microalbuminurie de 33% à 12 ans d'évolution du diabète, mais la différence n'est plus significative à 15 ans d'évolution probablement du fait d'un effectif insuffisant [241].

2.1.3. PREVENTION SECONDAIRE

Aucune étude n'a évalué l'impact du contrôle glycémique en prévention secondaire du diabète de type 2.

L'étude UKPDS [242] n'a inclu que des patients diabétiques type 2 nouvellement diagnostiqués et ne pouvait donc pas répondre à cette question.

Dans une étude japonaise, là encore, le petit nombre de patients microalbuminuriques à l'inclusion rend les résultats difficilement fiables ; il semble cependant montrer un effet favorable de l'insulinothérapie intensifiée sur la progression vers la macroalbuminurie [243]

En revanche, chez le diabétique de type 1, une stabilisation du débit de la microalbuminurie a pu être obtenue sous l'effet d'un contrôle métabolique strict[244]

2.1.4. PREVENTION TERTIAIRE

L'hyperglycémie est un facteur de risque de la néphropathie diabétique[245]. Chez les patients avec néphropathie patente, le taux moyen de l'hémoglobine glyquée est corrélé avec la perte de la fonction rénale .[246]

-Au Royaume Uni, une étude prospective sur le diabète a montré que le contrôle intensif de la glycémie avec les sulfonylurées ou l'insuline, réduit le risque de la néphropathie diabétique ainsi que d'autres complications microvasculaires, (mais pas les complications macrovasculaires chez les diabétiques de type 2).

-Dans une étude ramdomisée conduite au Japon, le contrôle glycémique intensif avec trois à quatre injections d'insuline par jour entraîne une baisse de la vitesse de progression d'une néphropathie ou de son apparition sur une période de six ans, comparé à un traitement conventionnel avec une ou deux injections par jour [247].

TABLEAU VI : ÉTUDES DE PREVENTION PRIMAIRE DE LA NEPHROPATHIE DU DIABETE CHEZ LES MALADES DIABETIQUES DE TYPE 2 PAR LE CONTROLE GLYCEMIQUE

Nom de l'étude année (références)	**But de l'étude**	**Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen**	**Critères de jugement**	**Résultats RR groupe intervention– groupe témoin**	**Commentaires**
United Kingdom Prospective Diabetes Study[241] (UKPDS) 1998	Prévention de la microalbuminurie chez des diabétiques bénéficiant d'un traitement antidiabétique intensif vs conventionnel	Randomisée, ouverte n = 3867 11 ans	Apparition d'une microalbuminurie	Dans le groupe intensif : Apparition d'une microalbuminurie RR : 0,76 à 9 ans RR : 0,67 à 12 ans Pas de différence significative avant neuf ans et après 15 ans de suivi	Seulement 342 malades étaient suivis à 15 ans contre 1260 à 12 ans ce qui peut expliquer la perte de significativité à 15 ans
Étude Kumamoto[243] 1995	Prévention de la microalbuminurie chez des diabétiques bénéficiant d'un traitement antidiabétique intensif ou conventionnel	Randomisée, ouverte n = 110 6 ans	Apparition d'une microalbuminurie Apparition d'une macroprotéinurie	Dans le groupe intensif : Apparition d'une microalbuminurie RR : 0,27 Apparition d'une macroprotéinurie RR : 0,36	55 malades étaient en prévention primaire ; 55 malades étaient en prévention secondaire. Les malades étaient des diabétiques de type 2 avec un IMC normal

RR : risque relatif ; IMC : index de masse corporelle. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

2.2. HYPERTENSION ARTERIELLE

2.2.1. CARACTERISTIQUES GENERALES

Le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle sont fréquemment associés et exposent le malade à un risque majeur de complications cardiovasculaires et rénales.

Depuis la publication des recommendations de L'ANAES sur le thème de l'hypertension artérielle en 2000 [248], il n'ya pas eu de nouvelles données succeptibles de modifier la définition pratique de l'hypertension artérielle.Les recommendations américaines[249] ont introduit la notion de pré-hypertension dans le but de réduire l'apparition de l'hypertension par la généralisation de mesures hygièno-diététiques dans la population générale pré-hypertendue.**(Annexe 7)**

Toutes les études épidémiologiques ont montré la plus grande prévalence de l'hypertension artérielle chez le sujet diabétique (de type 1ou 2) par rapport au non diabétique, de même âge et de même sexe.

Elle est supérieure à 50% chez le diabétique de plus de 45ans avec des critères maintenant dépassés de pression artérielle≥160/95mmHg[240] ; à ces chiffres sa prévalence est trois fois plus élevée chez les hommes diabétiques que chez les hommes non diabétiques appariés.[250]

Lorsque des chiffres ≥140/90mmHg sont choisis pour définir l'hypertension, le nombre de diabétiques de type1et de type2 hypertendus augmente nettement et passe à 51% et 80% respectivement [251].

Environ 40 % des malades diabétiques de type2 hypertendus développent une atteinte rénale qui peut conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale.

Quelque soit le stade de la néphropathie, l'atteinte rénale aggrave encore le risque cardiovasculaire. En fait, la majorité des diabétiques de type 2 hypertendus décèdent de complications cardiovasculaires avant d'avoir atteint le stade de dialyse.

Plusieurs grands essais cliniques ayant inclus des malades diabétiques de type 2 hypertendus ont été conduits ces 20 dernières années avec comme critères de jugement la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.

Dans le diabète de type 1 l'hypertension artérielle est souvent secondaire à une néphropathie sous jacente d'origine glomérulaire, alors que dans le diabète de type 2, elle précède fréquemment la découverte du diabète, et contribue aussi au développement de l'atteinte rénale et accélère sa dégradation [252] .

Ainsi l'hypertension artérielle est souvent essentielle et ne peut être expliquée par l'atteinte rénale seule car une majorité de diabétiques de type 2 hypertendus ne développent pas de néphropathie diabétique clinique.

En cas de microalbuminurie, l'atteinte rénale est secondaire à l'hypertension dans un tiers des cas seulement : le rein est victime et non coupable de l'hypertension artérielle [253].Une élévation de 20mmHg de la pression artérielle systolique double la vitesse de progression de l'atteinte rénale[254].

La correction de l'hypertension artérielle influence favorablement le cours évolutif de la néphropathie diabétique, quelque soit le stade, l'altération de la filtration glomérulaire en particulier, l'évolution de la rétinopathie diabétique, les risques de décéder d'une atteinte cardiaque ou cérébro-vasculaire .En cas de microalbuminurie, le contrôle tensionnel permet une diminution de la progression de la néphropathie de 29% ; pour ceux dont la protéinurie est supérieure ou égale à 300mg/l,la diminution constatée n'est plus significative [255]ou au contraire est franche [256].

Aujourd'hui, l'arsenal des antihypertenseurs permet en mono ou polythérapie d'atteindre un objectif tensionnel maintenant fixé chez les diabétiques à un niveau inférieur ou égal à 130/85 mm Hg.

2.2.2. ASPECT CLINIQUE ET EVOLUTIF

2.2.2.1. La prévention primaire

La prévention primaire de la néphropathie diabétique concerne les diabétiques normoalbuminuriques.Elle consiste ainsi chez un patient ayant une excrétion d'albumine normale d'éviter l'apparition d'une microalbuminurie .Deux moyens ont été évalués **(TableauVII)**

- Le blocage du système rénine angiotensine chez le sujet normotendu

- Le traitement antihypertenseur chez les sujets hypertendus

a) Blocage du système rénine angiotensine aldostérone

L'impact du blocage du système rénine angiotensine aldostérone chez les sujets normotendus a été déterminé part deux études ; les résultats de ces essais étaient concordants, car dans les deux cas il existe une réduction du risque d'apparition de la microalbuminurie et une diminution du débit de l'excrétion urinaire d'albumine [257,258]

L'étude menée par Ravid et coll [258], a été réalisée chez les diabétiques de type2 et a compris 156 patients.

Chez les patients sous placebo 19,5 % des patients ont développé une microalbuminurie dans le groupe placebo, et seulement 6,5 % dans le groupe sous enalapril, ainsi, la réduction du risque de la microalbuminurie atribuable à l'enalapril était de 66%.

b) Traitement Antihypertenseur

Dans l'essai ABCD [259], l'objectif de pression artérielle à atteindre chez le patient hypertendu pour prévenir l'apparition de la microalbuminurie se situe à des chiffres voisins de 130/80 mmHg. .

Chez le malade hypertendu déjà traité, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ramipril, énalapril, trandolapril) retardent dans toutes les études, l'apparition de la microalbuminurie. Il faut souligner l'intérêt de l'étude BENEDICT qui montre que le trandolapril retarde de façon significative l'apparition de la microalbuminurie alors que la pression artérielle est strictement identique dans tous les bras de l'étude.[260]

Les anticalciques n'ont pas cet effet spécifique de prévention rénale.
En effet, dans l'essai ABCD [259], la nisoldipine diminue moins l'excrétion urinaire d'albumine que l'énalapril et le vérapamil ne fait pas mieux que le placebo dans BENEDICT [260].

2.2.2.2. Prévention secondaire

La prévention secondaire de la néphropathie diabétique consiste chez un malade ayant une microalbuminurie à éviter l'apparition d'une macroprotéinurie.

À ce stade de miceoalbuminurie, la majorité des malades sont hypertendus mais certains patients sont encore normotendus .Deux moyens ont été évalués :

- Le blocage du système rénine angiotensine aldostérone chez le sujet normotendu **(Tableau VIII).**
- Le traitement antihypertenseur chez le sujet hypertendu **(Tableau IX)**

Blocage du système rénine angiotensine

Le blocage du système rénine angiotensine aldostérone chez des malades normotendus a fait l'objet de plusieurs études [261,262].

Dans ces essais, ont été utilisés soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion en monothérapie ou associé à un diurétique thiazidique [262], soit un sartan [263,264].

Le critère de jugement était dans tous les essais, l'évolution du débit de la microalbuminurie[261,262] et dans deux études, l'incidence de passage à la macroprotéinurie [261,264].Les résultats sont concordants dans toutes les études avec une diminution du débit de la microalbuminurie et un moindre passage au stade de macroprotéinurie. Sartan et inhibiteurs de l'enzyme de conversion semblent d'efficacité comparable[264]

Il a été mis en évidence que l'effet antiprotéinurique était en partie indépendant de la baisse de la pression artérielle

Enfin l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion – diurétique thiazidique diminue plus le débit de la microalbuminurie que l'inhibiteur de l'enzyme de conversion seul [265], ce qui s'explique par la plus grande efficacité du blocage du système rénine angotensine aldostérone en cas de déplétion sodée [266,267].

Traitement antihypertenseur

Le traitement anti-hypertenseurs en prévention secondaire chez le diabétique hypertendu a été évalué dans plusieurs grands essais [268,269].

Le principal critère de jugement est le débit de la microalbuminurie qui diminue dans toutes les études [268,269]. Cet effet est en partie indépendant de la baisse de pression artérielle par le blocage du système rénine angiotensi aldostérone.

-Ceci est bien démontré dans l'étude MARVAL[268] et dans l'étude d'Agardh et al. [270] où le blocage du système rénine angiotensine aldostérone diminue le débit de la microalbuminurie, alors qu'à baisse tensionnelle égale, les anticalciques sont sans effet où ont un effet moindre.

-L'étude CALM, l'association sartan–IEC ne réduit pas plus le débit de la microalbuminurie que l'IEC en monothérapie en dépit d'une baisse plus importante de la pression artérielle avec le traitement combiné[271].

- L'étude IRMA 2 a évalué l'incidence de passage au stade de protéinurie.

L'irbésartan retarde l'apparition de la macroprotéinurie avec un effet–dose de protection rénale. Ainsi, le risque relatif d'apparition de la macroprotéinurie est moitié moindre à la posologie de 300 mg/j d'irbésartan par rapport à 150 mg/j [272].

- L'essai DETAIL est intéressant car le principal critère de jugement était l'évolution sur cinq ans du débit de filtration glomérulaire évalué par une méthode de référence. Dans ce travail, il a été comparé l'énalapril au telmisartan.
Les deux molécules font jeu égal en termes de diminution du débit de filtration glomérulaire.

Au total, la prévention secondaire de la néphropathie du diabète passe par le blocage du système rénine angiotensine aldostérone par les IEC ou les sartans chez le malade normotendu. À l'inverse de la prévention primaire chez le malade normotendu, l'indication est formelle compte tenu de la microalbuminurie.

- Le traitement anti-hypertenseur chez le malade hypertendu avec utilisation en première intention des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des sartans[273,274.]

- Les anticalciques à longue durée d'action ne seront utilisés qu'en seconde intention si les valeurs cibles de pression artérielle ne sont pas atteintes après blocage du système rénine angiotensine aldostérone.

2.2.2.3. Prévention tertiaire

La prévention tertiaire de la néphropathie du diabète consiste chez un malade ayant une protéinurie d'éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. À ce stade, tous les malades sont hypertendus.

Il n'y a pas d'études avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le diabète de type 2, cependant les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 sont certainement protectrices,.Le seul traitement évalué a été le blocage du système réninre angiotensine aldostérone associé au traitement antihypertenseur habituel.

Deux grandes études avec un sartan :RENAAL[275] et IDNT [276]ont été menés.

Dans l'étude IDNT, l'irbesartion à entraîner une réduction remarquable dans l'incidence de la protéinurie en comparaison avec l'amlodipine et le placebo [276].

De façon similaire Brenner et Coll. [275] on retrouvé que chez 1513 patient avec diabète de type2 et néphropathie patente, traités par losartan, il a été noté 16 % de doublement de la créatinine, insuffisance rénale chronique terminale et/ou le décès en comparaison avec le placebo.

Dans les deux essais, une diminution du risque relatif de doublement de la créatinine et d'insuffisance rénale chronique terminale ainsi qu'une diminution du débit de la protéinurie a été mise en évidence **TABLEAU (X)**Le pronostic reste sombre chez le diabétique avec néphropathie, à peu prés 90 % d'entre eux décèdent en moins de 14 ans après apparition d'une macroalbuminurie.

Une analyse post-hoc de RENAAL confirme que les valeurs cibles de la pression artérielle chez le diabétique de type 2 doivent être inférieures à130/80 mmHg pour la néphroprotection [277].

Une analyse post-hoc d'IDNT montre que la pression artérielle optimale pour la prévention cardiovasculaire est 120/85 mmHg [278].

Il n'existe pas d'étude d'association IEC–sartan en prévention tertiaire en dehors de celle de Rossing dans laquelle seulement 20 malades ont été inclus [279].Le double blocage du système rénine angiotensine aldostérone entraîne une baisse minime du débit de la protéinurie.

TABLEAU VII : ÉTUDES DE PREVENTION PRIMAIRE DE LA NEPHROPATHIE DU DIABETE CHEZ LES MALADES DIABETIQUES DE TYPE 2 PAR BLOCAGE DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE CHEZ LE MALADE NORMOTENDU OU PAR TRAITEMENT ANTI-HTA CHEZ LE MALADE HYPERTENDU

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention– groupe témoin	Commentaires
Enalapril chez le diabétique normotendu et avec une EUA normale[258] 1998	Prévention de la microalbuminurie par énalapril (10 mg/j) vs placebo chez des malades diabétiques avec EUA et PA normales	Randomisée, double insu n = 156 6 ans	Apparition d'une microalbuminurie Débit de la microalbuminurie Évolution de la clairance de la créatinine	Dans le groupe énalapril Apparition d'une microalbuminurie RR : 0,34 Augmentation moins importante du débit de la microalbuminurie (p = 0,001)Clairance de la créatinine : –1,5 ml/min par an vs –4 ml/min par an groupe placebo (p = 0,04)	**À l'inclusion les patients avaient une PA moyenne inférieure à 107 mmHg (certains malades étaient probablement hypertendus)**
Heart Outcomes[257] Prevention and Evaluation (MICROHOPE) 2000	Prévention de la microalbuminurie par ramipril (10 mg/j) vs placebo chez des malades diabétiques avec EUA normale (68 % de la population de l'étude) et avec PA normale (44 % de la population de l'étude	Randomisée, double insu n = 3496 4,5 ans	Apparition d'une microalbuminurie Débit de la microalbuminurie chez tous les malades	Dans le groupe ramipril : Apparition d'une microalbuminurie RR : 0,76 Diminution du débit de la microalbuminurie (p = 0,02)	**Effet protecteur du ramipril possiblement en rapport avec une diminution des chiffres tensionnels**
United Kingdom[255] Prospective Diabetes Study (UKPDS) 1998	Prévention de la microalbuminurie chez des diabétiques en fonction de deux objectifs de PA (150/85 vs 180/ 105 mmHg)	Randomisée, ouverte n = 1148 (758 dans le groupe contrôle strict de la PA vs 390 groupe contrôle de la PA moins strict) 8 ans	Apparition d'une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 50 mg/l	Dans le groupe contrôle PA strict : apparition d'une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 50 mg/l RR : 0,71 à six ans Pas de réduction du RR à trois ans et à neuf ans de suivi	**Seulement 56 % des maladesdans le groupe contrôle PA strict et 37 % dans le groupe contrôle PA moins strict a atteint l'objectif de PA Faible effectif àneuf ans (465 malades contre 817 à six ans)**
Appropriate Blood[259] pressure Control in Diabetes (ABCD trial) 2000	Chez des diabétiques de type 2 ayant une EUA normale ou élevée,comparaison de l'évolution des paramètres rénaux entre : contrôlestrict de la PA vs contrôle moins strict énalapril (40 mg/j) vs nisoldipine (60 mg/j)	Randomisée, double Insu n = 470 dont 150 malades (32 %) étaient en prévention secondaire et 82 (17 %) en prévention tertiaire 5 ans	Clairance de la créatinine Fréquence de passage d'une EUA normale à la microalbuminurie et de la microalbuminurie à la macroprotéinurie Débit de l'EUA	Pour la comparaison en fonction desdeux niveaux de PA : pas de différencepour les trois critères de jugement (baisse de 5 ml/min par an de la clairance dans les deux groupes) Pour la comparaison des deux antihypertenseurs: pas de différence pour les critères de jugement sauf pour l'EUA qui diminuait plus sous	**Dans** l'étude de comparaison des **deux objectifs de PA, il existait une minime différence de PA entre les deux groupes : 132/ 78 mmHg (contrôle strict) vs 138/86 (contrôle moins strict). Dans l'étude de comparaison des deux antihypertenseurs, il n'existait pas de différence de PA.**
BErgamo NEphrologic[260] Diabetes Complications Trial (BENEDICT) 2004 [93]	Prévention de la microalbuminurie par trandolapril (2 mg) vs vérapamil (240 mg) vs trandolapril (2 mg) + vérapamil (180 mg) vs placebo	Randomisée, double insu (quatre groupes) n = 1204 3 ans	Apparition d'une microalbuminurie	Apparition d'une microalbuminurie dans les groupes randolapril et trandolapril + vérapamil RR : 0,47Pas de réduction du RR avec le vérapamil seul	**Seul le trandolapril permet de retarder l'apparition de la microalbuminurie Pression artérielle strictement identique dans les quatre groupes**

RR : risque relatif ; EUA : excrétion urinaire d'albumine ; PA : pression artérielle. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

TABLEAU VIII : ÉTUDES DE PREVENTION SECONDAIRE DE LA NEPHROPATHIE DU DIABETE CHEZ LES MALADES DIABETIQUES DE TYPE 2 NORMOTENDUS PAR LE BLOCAGE DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention–groupe témoin	Commentaires
Enalapril in normotensive type 2 diabetes patients with[261] MA 1997	Évaluer l'effet antiprotéinurique de l'énalapril (10 mg/j) chez des malades diabétiques avec microalbuminurie et PA normale	Randomisée, simple insu n = 103 5 ans	Apparition d'une macroprotéinurie Débit de la microalbuminurie	Dans le groupe énalapril : Apparition d'une macroprotéinurie RR : 0,32 Débit de la MA : –16,7 vs +12 %/ an groupe placebo	Fonction rénale stable et comparable dans les deux groupes
Losartan on MA in normotensive type 2 diabetes patients[263] 2003	Évaluer l'effet antiprotéinurique du losartan (100 mg/j) chez des malades diabétiques avec microalbuminurie et PA normale	Randomisée, double insu n = 147 10 semaines	Débit de la microalbuminurie	Diminution de la microalbuminurie de 34 % sous losartan. Pas de modification sous placebo	En analyse multivariée, l'effet antiprotéinurique du losartan était indépendant de la réduction de la PA. Suivi très court
Effets du valsartan et du captopril chez des diabétiques avec MA[264] 1999	Comparer l'effet antiprotéinurique du valsartan (80 et 160 mg/j) vs captopril (75 mg/j) vs placebo chez des malades diabétiques avec microalbuminurie et PA normale ou HTA	Randomisée, double insu, (quatre groupes) n = 122 1 an	Débit de la microalbuminurie Apparition d'une macroprotéinurie Évolution de la fonction Rénale	Diminution équivalente de la MA dans les trois groupes d'intervention Pas de différence entre les groupes avec traitement et le groupe témoin pour l'apparition d'une macroprotéinurie et l'évolution de la fonction rénale	Effectif des quatre groupes réduit.
PREterax in[262] albuMInuria rEgRession (PREMIER) 2003 [97]	Comparer l'effet antiprotéinurique de l'association perindopril–indapamide (2–0,625 mg/j) vs enalapril (10 mg/j) chez des malades diabétiques avec microalbuminurie et PA Normale	Randomisée, double insu n = 480 1 an	Débit de la microalbuminurie	Diminution de la microalbuminurie de 27 % sous énalapril et de 42 % sous l'association perindopril–indapamide (p = 0,002 entre les deux groupes)	La diminution plus importante du débit de la microalbuminurie dans le groupe perindopril–indapamide persiste après ajustement des chiffres de PA

RR : risque relatif ; MA : microalbuminurie ; PA : pression artérielle ; HTA : hypertension artérielle. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

TABLEAU IX : ÉTUDES DE PREVENTION SECONDAIRE DE LA NEPHROPATHIE DU DIABETE CHEZ LES MALADES DIABETIQUES DE TYPE 2 HYPERTENDUS PAR LE TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude, Nombre de sujets inclus, Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention–groupe témoin	Commentaires
MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) [268] 2002	Évaluer l'effet antiprotéinurique du valsartan (80 mg/j) et de l'amlodipine (5 mg/j) indépendamment de l'effet anti-HTA chez le diabétique avec microalbuminurie normotendu (35 % des malades) ou Hypertendu (65 % des malades)	Randomisée, double insu n = 332 24 semaines	Débit de la microalbuminurie	Diminution de la microalbuminurie de 43 % sous valsartan Pas de diminution de la microalbuminurie sous amlodipine	Le bénéfice du valsartan est retrouvé aussi bien chez les malades normotendus que chez les hypertendus. Suivi court
Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria [271] study (CALM) 2000]	Évaluer l'effet antiprotéinurique du candesartan (16 mg/j) et du lisinopril (20 mg/j) et leur association chez le diabétique avec HTA et microalbuminurie	Randomisée, double insu (trois groupes) n = 197 24 semaines	Débit de la microalbuminurie	Diminution de la microalbuminurie de 24 % sous candesartan, de 39 % sous lisinopril et de 50 % sous l'association candesartan–lisinopri	PA systolique et diastolique plus basses de 10 mmHg et de 5 mmHg avec l'association candesartan–lisinopril par rapport aux monothérapies Suivi court
Lisinopril vs [377] nifédipine 1996	Comparer l'effet antiprotéinurique du lisinopril (10 à 20 mg/j) vs nifédipine retard (20 à 40 mg/j) chez des malades diabétiques avec microalbuminurie et HTA	Randomisée, double insu n = 335 1 an	Débit de la microalbuminurie	Diminution du débit de la microalbuminurie supérieure en moyenne de 20 µg/min dans le groupe lisinopril Baisse de PA identique dans les deux groupes	Fonction rénale stable et comparable dans les deux groupes
IRbesartan in [272] MicroAlbuminuric patients with type 2 diabetes (IRMA2) 2001	Prévention de la macroprotéinurie par irbésartan 150 et 300 mg/j vs placebo chez des malades diabétiques avec HTA et microalbuminurie	Randomisée, double insu (trois groupes) n = 590 ans	Apparition d'une macroprotéinurie Débit de la microalbuminurie	Dans le groupe irbésartan : Apparition d'une macroprotéinurie RR : 0,65 (150 mg/j) RR : 0,34 (300 mg/j) Réduction du débit de la MA de 24 % sous irbésartan 150 mg/j Réduction du débit de la MA de 38 % sous irbésartan 300 mg/j	La PA moyenne était significativement plus basse de 1 mmHg dans le groupe irbésartan 300 mg/j par rapport au placebo
Diabetics Exposed to [269] TelmisArtan and enalaprIL (DETAIL) 2004	Comparaison de l'évolution du DFG sous telmisartan (80 mg/j) et énalapril (20 mg/j) chez des diabétiques avec HTA et microalbuminurie	Randomisée, double insu n = 250 5 ans	Diminution du DFG (clairance iohexol) Débit de la microalbuminurie	Diminution du DFG de 14,9 ml/ min sous énalapril et de 17,9 ml/min sous telmisartan à inq ans (différence non significative entre les deux traitements) Diminution identique de la microalbuminurie dans les deux groupes	La PA était identique dans les deux groupes mais plus de 60 % des malades avaient une PA systolique supérieure à 140 mmHg

RR : risque relatif ; PA : pression artérielle ; MA : microalbuminurie ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HTA : hypertension artérielle. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

TABLEAU X : ÉTUDES DE PREVENTION TERTIAIRE DE LA NEPHROPATHIE DU DIABETE CHEZ LES MALADES DIABETIQUES DE TYPE 2 HYPERTENDUS

Nom de l'étude année (références)	But de l'étude	Type d'étude Nombre de sujets inclus Suivi moyen	Critères de jugement	Résultats RR groupe intervention– groupe témoin	Commentaires
Reduction of Endpoints in NIIDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan[273] (RENAAL) 2001	Évaluer l'effet du losartan (50 à 100 mg/j) vs placebo sur la fonction rénale et la mortalité CV chez des malades diabétiques avec HTA et macroprotéinurie	Randomisée, double insu n = 1513 3,5 ans	Critère composite : doublement de la créatinémie + IRCT + mortalité toutes causes Doublement de la créatinine IRCT Mortalité toutes causes IVG	Dans le groupe losartan : Critère composite RR : 0,84 Doublement de la créatinine RR : 0,75 IRCT RR : 0,72 IVG RR : 0,68 Réduction de 35 % du débit de la protéinurie sous losartan	Dans le groupe losartan, la PA moyenne était plus basse de 3 mmHg par rapport au groupe placebo à un an Pas de différence significative pour la mortalité cardiovasculaire.
Irbésartan Diabetes Nephropathy Trial[275] (IDNT) 2001	Évaluer l'effet de l'irbésartan (300 mg/j) vs l'amlodipine (10 mg/j) vs placebo sur la fonction rénale et la mortalité cardiovasculaire chez des malades diabétiques avec HTA et macroprotéinurie	Randomisée, double insu (trois groupes) n = 1715 2,6 ans	Critère composite : doublement de la créatinémie + IRCT + mortalité toutes causes Doublement de la créatinémie IRCT Mortalité toutes causes	Pour l'irbésartan par rapport au placebo : Critère composite RR : 0,81 Doublement de la créatinine RR : 0,71 Diminution de 33 % de la protéinurie Pas de différence significative entre amlodipine et placebo sur les critères de jugement rénaux	Dans les groupes irbésartan et amlodipine, la PA moyenne était plus basse de 3,3 mmHg par rapport au groupe placebo. Pas de différence significative pour la mortalité cardiovasculaire entre les trois bras.

RR : risque relatif ; PA : pression artérielle ; IRCT : insuffisance rénale chronique terminale ; IVG : insuffisance ventriculaire gauche. Dans ce tableau, seuls sont mentionnés les critères de jugements pour lesquels l'intervention apporte un bénéfice significatif.

2.3. DESORDRE LIPIDIQUE

Dans le modèle animal, des travaux sur la néphropathie diabétique notent un rôle important des anomalies lipidiques dans la progression de l'atteinte rénale, qui peut léser les glomérules et accélérer la perte de la fonction rénale. Dans ces modèles, l'hypercholestérolémie entraîne des lésions glomérulaires relativement modestes ; cependant en présence d'une atteinte rénale les lésions rénales peuvent s'exacerber par l'hypercholestérolémie .Les rats Zuker, qui souffrent d'une obésité héréditaire, une hyperlipidémie, et une insulinorésistance, développent aussi une sclérose ségmentaire, qui semble jouer un rôle dans la progression de la néphropathie[280].

Chez l'homme, des études prospectives ont établi la relation entre la Cholestérolémie et le déclin du débit de filtration glomérulaire chez les diabétiques de type 1 ; alors que chez les diabétiques de type 2, les résultats sont plus difficiles à interpréter ; cette pathologie est multifactorielle (Insulinorésistance, hypertension artérielle, obésité, dysmétabolisme).

- Chez les diabétiques type 1et 2 une corrélation a été noté entre la concentration du cholestérol sanguin et la progression de la néphropathie diabétique, principalement dans des études univariées'[281,282,283] D'autres travaux ont révélé que le cholestérol est un facteur de risque indépendant .

- Moorhead et coll[284], ont posé l'hypothèse , qu'après les premiers événements qui entraînent des lésions des parois des capillaires glomérulaires, l'hyperlipidémie joue un rôle dans la progression de la maladie rénale chronique, avec passage des lipides et des lipoprotéines dans le mésangium.

-Silveiro et coll[285]ont noté une corrélation positive entre la cholestérolémie et l'hyperfiltration glomérulaire dans le diabète type 2 avec protéinurie.Tandis que Jerums et coll[286] n'ont pas décélé de modifications du cholestérol total chez les mêmes types de patients, en dépit d'une progression de l'albuminurie sur une période de plus de 11ans .

- Yokota et col [287] n'ont pas retrouvé de corrélation chez 54 diabétiques de type 2, mais l'ensemble de ces patients avaient un âge supérieur à 71ans.

- Sur cinq ans d'observation chez 94 patients diabétiques type2, Hasslacher et Col retrouvent une corrélation positive entre le déclin de fonction rénale et le taux de triglycérides, mais pas le cholestérol[288].

- Dans le cours évolutif de la fonction rénale, il n'a pas été noté de corrélation entre les sous classes du LDL[289] et Lpa [290]

- La relation entre le polymorphisme de l'apolipoproteine E et la fonction rénale a été évaluée[291]. L'allèle apoE2 était significativement plus élevée chez les patients diabétiques (9,6%) que chez les patients sans insuffisance rénale (3,2%) ou les contrôles non diabétiques(3,7%).Dans d'autres études [292], l'allèle E2 était considérée comme un prédicteur négatif de la clairance de la créatinine et un prédicateur positif de l'excrétion urinaire d'albumine .

L'effet rénoprotecteur de l'inhibiteur de la 3hydroxy-3méthyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase chez les diabétiques de type 1et2 avec micro ou macroalbuminurie n'est pas prouvé par tous les essais thérapeutiques .Bien que toutes les études étaient de courte durée, comportaient un petit nombre de patients ,qui se trouvaient déjà à un stade avancé de la ,néphropathie (stade de doublement de la créatinine).

- Ravid et colla[293]ont étudié 94 diabétiques type 2 avec microalbuminurie 30-300 mg/dl, qui ont été examinés tous les 3 mois pendant 5ans et randomisés pour recevoir l'énalapril (10mg/j) ou le placebo. Dans le groupe placebo, le déclin de la fonction rénale au delà de 5ans était de 13% et dépendait aussi bien du niveau de cholestérol total initial ($R=0,783, P<0,001$) que de la pression sanguine initiale, l'hémoglobine glycosylée et l'albuminurie .Dans le groupe traité par l'énalapril, le déclin de la fonction rénale était seulement de (1% sur 5ans),mais dans les deux cas une corrélation avec le cholestérol total initial (0,735 ,$P<0,001$) était significative quand l'influence de la pression sanguine est écarté .L'hypercholestérolémie est par conséquent un facteur de risque indépendant de l'aggravation de la néphropathie chez le diabétique de type 2

- Sasaki et coll[294] ont examiné les effets de 12 semaines de traitement avec la Pravastatin (10mg)chez 9 patients avec diabète de type2.Le rapport

albumine/créatinine urinaire a diminué avec un traitement chez ces patients avec micro ou macroalbuminurie.

-La réduction de l'albuminurie chez les diabétiques de type2 suivi par un traitement par Pravastatin a aussi été retrouvée dans une étude rapportée par Shiji et coll [295] :

Chez 12 patients diabétiques type 2 avec hypercholéstérolémie qui prenaient 10-20mg de pravastatin quotidiennement pendant 12 semaines, le rapport albumine/créatinine urinaire diminue significativement pour une moyenne de 49 à 20 mg/g.Ces résultats ont prouvé qu'un traitement avec l'inhibiteur de la HMG CoA réductase, atténue les lésions glomérulaires induites par les lipides, ainsi qu'une réduction de l'albuminurie.

-Dans une étude randomisée en double aveugle et une étude contrôle –placebo, Nielson et coll[296] ont investigué l'effet de la simvastatin (10-20mg/j) pendant 36 semaines sur la fonction rénale et l'excrétion urinaire d'albumine, chez 18 patients diabétiques type 2 avec microalbuminurie persistante et une hypercholéstérolémie modérée. Bien que la dyslipidemie était remarquablement améliorée par la simvastatin, le débit de filtration glomérulaire était réduit et l'excrétion urinaire d'albumine était augmentée dans le groupe placebo (sans aucune modification dans le groupe sous simvastatin), ces progrès ne sont pas jugés significatifs, en raison d'un suivi trop court pour prouver un effet clair.

Le traitement du cholestérol par (HMG COA) sur une longue période semble retarder la baisse du débit de filtration glomérulaire et la progression de l'excrétion urinaire d'albumine.

Certains mécanismes expliquent le rôle de l'hyperlipidémie et le rôle des traitements hypolipémiants dans la progression des lésions de néphropathie diabétique .La prolifération des cellules mésangiales a été objectivée dans plusieurs maladies rénales expérimentales[297].Elle est responsable de lésions tissulaires mésangiales glomérulaires et contribue à la glomérulosclérose.Après l'apparition des lésions, les facteurs de croissance (PDGF, EGF) contribuent à la prolifération des cellules mésangiales .

L'analogie avec les processus pathologiques qui apparaissent dans le développement de l'athérosclérose et les modifications conduisant à la

glomérulosclérose prête l'attention sur les facteurs de risque communs potentiels comme l'hypertension artérielle et l'hyperlipidémie [298]

2.4. TABAGISME

L'effet néfaste du tabagisme dans la maladie rénale diabétique et non diabétique a été établi [299] .Les patients diabétiques de type 2 tabagiques ont un risque plus élevé de microalbuminurie que ceux non tabagiques, et leur vitesse de progression vers le stade terminal de l'insuffisance rénale est deux fois plus rapide.Le tabagisme multiplie par deux ou trois le risque de décès chez les personnes atteintes de diabète.

De nombreuses données scientifiques suggèrent que le tabagisme est un facteur de risque indépendant de la néphropathie diabétique. Pour le diabète de type 1 comme pour celui de type 2, le tabagisme : augmente le risque de microalbuminurie, réduit la période entre le développement du diabète et celui de l'albuminurie, accélère la vitesse de progression de la microalbuminurie vers la néphropathie clinique et l'insuffisance rénale terminale.

Il a été démontré qu'arrêter de fumer réduisait considérablement la progression de la néphropathie diabétique chez les personnes atteintes de diabète de type 1.
Un effet similaire est probable pour les personnes atteintes de diabète de type 2.
L'association documentée entre le fait de fumer et la néphropathie diabétique implique que la cigarette joue un rôle dans le développement de celle-ci. Pour tester cette hypothèse, des études se sont intéressées à la relation entre les habitudes du fumeur, le taux d'excrétion urinaire d'albumine, le taux de filtration glomérulaire et les anomalies glomérulaires ultrastructurales chez les patients caucasoïdes diabétiques de type 2. Si on compare ces données avec celles de non-fumeurs, les fumeurs ont des valeurs augmentées d'albuminurie, du débit de filtration glomérulaire et d'épaisseur de la membrane basale glomérulaire,ces modifications sont particulièrement obsérvées chez les grands fumeurs, suggérant un effet dose-dépendant des cigarettes sur celle-ci [300]

De plus le tabac empêche l'effet néphroprotecteur du blocage du système rénine angiotensine aldostérone [301]. L'arrêt du tabac doit donc être un objectif prioritaire dans

la prise en charge du malade, or cet objectif est largement négligé comme en témoigne une enquête américaine chez des médecins généralistes [302].

2.5. REGIME PROTIDIQUE

La relation entre une consommation élevée de protéine et le risque de déclenchement et de progression de la néphropathie diabétique n'est pas encore bien établie. Des essais cliniques n'ont pas démontré de façon cohérente qu'une restriction de la consommation de protéine était bénéfique.

- Dans une étude chez le diabétique de type 1, le régime hypoprotidique a un effet protecteur sur l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale [303].Alors que dans le diabète de type2, la restriction protidique n'a fait l'objet que d'un seul essai de grande envergure [304]. Dans cet essai ayant inclus 191 diabétiques de type 2, un régime enrichi en polyphénols pendant quatre ans a permis de réduire de façon significative l'aggravation de la fonction rénale par rapport à une restriction protidique standard [305]
- Une méta-analyse[306] a indiqué qu'il était bénéfique de limiter la consommation de protéine à 0,6 g/kg/jour maximum afin de ralentir la progression de la néphropathie diabétique chez les personnes dont la progression persiste malgré un contrôle optimal de la glycémie et de la pression artérielle et l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'effet de la restriction protidique n'est pas impressionnant, comparativement à celui d'un traitement antihyperteur. Une des raisons de cet échec est la difficulté de prise en charge diététique des malades diabétiques de type 2[304]
Ainsi aucune recommandation ne peut donc être donnée sur l'apport protidique.
En plus chez les diabétiques avec néphropathie avérée, la réduction des apports protidiques majore le risque de dénutrition

2.6. Conclusion

L'étude STENO-2[307]constitue un modèle de prise en charge globale du malade diabétique de type 2. Dans cette étude, les patients ont été suivis pendant huit ans en moyenne. Elle a comparé chez 160 malades une prise en charge « standard » à un traitement« Intensif » fondé sur les données d'interventions pharmacologiques ou non pharmacologiques régulièrement mises à jour.

Ces données concernaient la glycémie, les lipides, l'hypertension artérielle, la microalbuminurie ainsi que la prévention cardiovasculaire.

Cette étude met bien en évidence l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire cardiovasculaire et rénale chez le diabétique de type 2.

Une telle approche thérapeutique se conçoit dans un réseau de soins intégrant médecins généralistes, diabétologues, cardiologues et néphrologues.

Il a récemment été démontré que la stratégie ciblée multi-interventionnelle réduisait d'environ 50 % les événements cardiovasculaires et microvasculaires chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et de microalbuminurie, ceci consiste à :

atteindre les cibles suivantes

- HbA1c inférieure à 6,5 %
- pression artérielle systolique inférieure à 130 mmHg
- pression artérielle diastolique inférieure à 80 mmHg
- cholestérol à jeun inférieur à 4,5 mmol/l
- taux de triglycérides à jeun inférieur à 1,7 mmol/l
- Utilisation universelle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de l'aspirine.

VI - ASSOCIATION DES AUTRES COMPLICATIONS A LA NEPHROPATHIE

1. NEPHROPATHIE ET RETINOPATHIE DIABETIQUE

La relation entre la rétinopathie diabétique et l'insuffisance rénale chronique comme complications tardives du diabète est bien établie.P contre il y a peu de renseignements quant à l'éventuelle valeur prédictive d'une rétinopathie sur la survenue d'une néphropathie.

Les critères retenus, quant aux stades de la rétinopathie diabétique ou de la néphropathie, diffèrent d'une publication à l'autre.

- Dans une étude sur une population de diabétiques de type 2[308], 42 % des patients ont une rétinopathie diabétique de degré variable et la microalbuminurie est de 34 %.

- Dans une autre étude avec un suivi de plus de 5 ans [309], la prévalence de la néphropathie clinique est de 7 % et celle de la rétinopathie diabétique est de 31 %.

- La Wisconsin Epidemiologic Study [310] incluant 1370 diabétiques diagnostiqués dès l'âge de 30 ans, montre une prévalence de rétinopathie diabétique variant de 28 à 77 % selon que le diabète a duré depuis l'âge de 5 ou de 15 ans. La sévérité de cette rétinopathie est rapportée au taux d'hémoglobine glycosylée, à l'élévation de la pression systolique et à la présence d'une protéinurie.

Chez les diabétiques de type 2[311], l'étiologie diabétique d'une néphropathie pourrait être établie cliniquement devant l'association d'une protéinurie et d'une rétinopathie diabétique. Pluisieurs études[312] ont noté constamment une rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type 2 entrant en dialyse. En l'absence de rétinopathie diabétique, l'insuffisance rénale pourrait être due à une autre cause que le diabète dans la moitié des cas [313], justifiant la biopsie rénale.

Le lien entre hypertension artérielle, insuffisance rénale et œdème maculaire a été envisagé à plusieurs reprises. La WESDR, a estimé en 1984, que la prévalence de l'œdème maculaire était trois fois plus élevée chez les diabétiques porteurs d'une protéinurie que chez les diabétiques sans protéinurie.

2. ASSOCIATION NEPHROPATHIE, RETINOPATHIE ET COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Dans une grande étude de population réalisée aux USA à l'université du **Colorado**[314], le but était de démontrer la relation existante entre l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) et les complications du diabète de type 2 (947 sujets).trois catégories ont été déterminées : albuminurie normale (>20 ug/min), microalbuminurie (20-200 µg/min), albuminurie abondante (>200 ug / min) ;Ils ont été comparés en fonction de la survenue d'une rétinopathie ,une maladie cardiovasculaire ,une neuropathie.Les analyses par régression logistique multiple ont retrouvé des associations conséquentes et indépendantes avec la rétinopathie, la neuropathie et la maladie cardio-vasculaire.

Une étude transversale réalisée en Israël [315] ,sur 532 diabétiques de type2 appartenant à trois communautés différentes dont l'objectif était d'évaluer le rapport existant entre le traitement diabétique d'une part et la rétinopathie, la coronaropathie et la microalbuminurie d'autre part.

L'analyse multivariée par régression logistique a été utilisée pour évaluer l'association indépendante existant entre chacun des nombreux facteurs étudiées et les trois complications. Le traitement par l'insuline était le seul facteur associé de manière indépendante aux trois complications.

Les autres facteurs : l'hémoglobine glyquée, l'acide urique, les valeurs de pression artérielle systolique ainsi que l'indice de masse corporel était associé de manière indépendante à l'une au moins mais jamais aux trois complications en même temps.

- Dans l'étude de Parving, la prévalence de la microalmbuminurie et la macroalbuminurie a été étudiée chez 557 patients diabétiques de type 2[316]. .La population étudiée a été répartie en 3 groupes : normoalbuminurie $\leq$ 300 mg/ jour

(n = 323), la microalbuminurie de 31 à 299 mg /jour et la macroalbuminurie $\geq$ 300 mg/jour.La prévalence de la microalbuminurie était de 27 %, celle de la macroalbuminurie était de 14 %, et chez eux on noté une prévalence élevée de l'obésité, de l'hémoglobine glyquée, de l'hypertension artérielle, de la rétinopathie proliférative, de la maladie coronaire, et du pied diabétique.

3. NEUROPATHIE ET NEPHROPATHIE DIABETIQUE

La neuropathie périphérique est présente chez presque tous les patients avec néphropathie avancée.

Le pied diabétique avec sepsis conduisant à l'amputation se produit fréquemment, dans plus de 25% des cas, il est du probablement à l'association de la pathologie neurologique et artérielle[317].

La neuropathie autonome peut être asymptomatique ou se manifester par une neuropathie autonome cardiaque ou des symptômes d'impotence.

Presque tous les patients qui souffrent de néphropathie ont des anomalies des tests évaluant les fonctions autonomes.

- Grenfell et Wtkins [318] ont rapporté que plus de la moitié des patients avec néphropathie sévère ont des symptômes de neuropathie autonome (agueusie, impuissance, hypotension orthostatique, diarrhée). Une vessie neurogène diabétique est aussi fréquente, elle est rencontrée dans plus de 30% des cas.

4. AUTRES COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES

Les complications macroangiopathiques[319,320,321] par exemple, l'accident vasculaire cérébral, la sténose de l'artère carotide, la pathologie vasculaire périphérique sont deux à cinq fois plus fréquentes chez les patients néphropathes.

C- PRESENTATION DE L'ETUDE

I - PRINCIPE DE REALISATION

1. PROTOCOLE DE L'ETUDE

1.1. OBJECTIFS

Objectifs principaux

- Estimer la prévalence de la néphropathie chez les diabétiques de type 2.
- Identifier les facteurs de risque associés à la néphropathie et à sa progression

Objectifs secondaires

- Caractériser les différents stades de la néphropathie diabétique.
- Estimer la prévalence des complications dégénératives associées à la néphropathie (neuropathie, rétinopathie).

1.2. POPULATION ET METHODES

1.2.1. PRESENTATION DE LA WILAYA DE TLEMCEN

1.2.1.1. Données Démographiques

La wilaya de Tlemcen se situe au Nord ouest Algérien, avec une superficie de 9017 Km^2. et une population de 870.000 habitants, répartie sur 20 daïras et 53 communes

1.2.1.2. Données sanitaires

a) Infrastructures Publiques

La wilaya de Tlemcen dispose de:

- 01 centre hospitalo-universitaire de 36 services, soit 804 lits
- 06 secteurs sanitaires.
- 03 Centres hospitaliers
- 05 cliniques privées
- 16 polycliniques
- 12 centres de santé
- 10 laboratoires privés
- 230 salles de soins
- 01 maison de diabétiques à Tlemcen ville

b) Présentation des secteurs sanitaires

TABLEAU XI : PRESENTATION DES SECTEURS SANITAIRES DE LA WILAYA DE TLEMCEN

Secteurs Sanitaires	Hôpital	Polycliniques	Centres de santé
Tlemcen	Centre Hospitalo-Universitaire	Bréa, Sabra, Agadir, Sidi-chaker	Ain-Fezza Zelboun
Maghnia	Centre Hospitalier	Maghnia Ville,Bab el Assa MarsaBen-Mehidi	Sidi-Medjahed
Ghazaouet	Centre Hospitalier	Nedroma	Tounane
Sebdou	Centre de santé	Sebdou-Ville, El-Fahs	Sidi-Djilali
Remchi	Centre Hospitalier	Remchi, Hennaya, Honaine, Ain-youcef	Sebaa-chioukh El-Fehoul, Bordj-Arima
O.Mimoun	Centre de santé	O-Mimoun, Bensakrane	Sidi-Abdli Sidi-Zouaoui

c) Les infra Structures privées

Un nombre croissant de cabinets médicaux de diabétologie, de cliniques privées, de laboratoires d'analyses participent à la prise en charge des malades.

d) Répartition des diabétiques

TABLEAU XII : REPARTITION DES DIABETIQUES SELON LES SECTEURS SANITAIRES

Secteur Sanitaire	Population Générale	Population des diabétiques
Tlemcen	280000	6450
Maghnia	157000	1200
Remchi	137000	910
Ghazaouet	123000	1700
Sebdou	82000	1000
O.Mimoun	77514	900
	870500	**12160**

1.2.2. POPULATION CIBLE

La prévalence du diabète de type 2 est estimée, selon l'office national des statistiques, à 12160 patients. Afin d'avoir un échantillon aussi représentatif que possible et de ne pas sous estimer les complications rénales, en travaillant uniquement dans le centre hospitalo-universitaire, le recrutement des sujets se fait dans les secteurs sanitaires et cabinets privés.

Dans les secteurs sanitaires, les médecins généralistes assurent les consultations de diabétologie essentiellement les diabétiques de type 2.

La population d'étude est constituée de sujets diabétiques de type 2 résidant dans la wilaya de Tlemcen, et dont l'âge est supérieur à 35 ans.

En fonction de la population desservie, les diabétiques suivis au niveau des différentes polycliniques des Daïras sont répartis comme suit :

TABLEAU XIII : RECRUTEMENT DES DIABETIQUES DE TYPE 2 DANS LES DIFFERENTS SECTEURS SANITAIRES

Secteur sanitaire	Nombre de Daïras	Nombre de diabétiques Type 2	%
Tlemcen	4	361	52,9
Maghnia	4	67	9,8
Remchi	3	63	9,2
Ghazaouet	3	90	13,2
Sebdou	3	51	7,4
Ouled Mimoun	3	50	7,3
		620	**100**

1.2.2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale analytique concernant les diabétiques porteurs de néphropathie quelque soit son origine.

1.2.2.2 Recrutement

Les sujets sont recrutés selon un mode prospectif, auprès de la consultation des diabétiques (Maison du diabétique), qui reçoit les patients de Tlemcen ville et des différentes communes de la wilaya, ainsi que les différents secteurs sanitaires et cabinets privés

Les données sont obtenues par notification passive sur des fiches uniformisées pré-établies.

1.2.2.3 Nombre de sujets nécessaires à l'enquête :

Afin d'estimer le nombre de sujets entrant dans le cadre de l'étude, nous utilisons la formule de l'intervalle de confiance autour d'une proportion $\mathbf{N= \varepsilon^2 pq/ i^2}$

Pour une fréquence de la néphropathie diabétique de 20% (q=100%-20%), l'échantillon calculé est de n = 682 pour une précision de 0,03 au seuil de 95%.

Le recrutement a été effectué selon le principe de l'échantillonage en grappe, après stratification selon le critère de daira

Du 1 Janvier 2005 au 30 Décembre 2006, 682 patients ont été recrutés.15 patients ont été exclus, car supposés être des diabétiques de type 2, mais présentaient un diabète de type 1 très probable, 47 patients ont été exclus pour dossiers incohérents.

Au total, notre échantillon comportait 620 patients.

1.2.2.4 Sélection des patients pour l'étude

Les cas étudiés sont les diabétiques de type 2, sous antidiabétiques oraux, traités par insuline transitoirement ou mis secondairement sous insuline (délai de deux ans), ainsi que ceux sous traitement diététique seulement.

Critères d'inclusion

- Sujets des deux sexes de plus de 35 ans
- Diabétiques de type 2 (traitement diététique, anti- diabétiques oraux)
- Diabétiques de type 2, traités par insuline transitoirement
- Diabétiques de type 2, mis secondairement sous insuline (délai de deux ans)

Critères d'exclusion

- Diabétiques type 2 ne résidant pas dans la wilaya de Tlemcen.

1.3. METHODOLOGIE DE DEROULEMENT PRATIQUE DU TRAVAIL

1.3.1. EXAMEN CLINIQUE

- **L'interrogatoire** recherche les antécédents personnels (histoire du diabète, les traitements reçus, les habitudes et mode de vie), l'histoire familiale de diabète, d'hypertension artérielle, de maladie cardio-vasculaire, d'œdèmes, de néphropathie chronique, d'insuffisance rénale.

- **L'examen anthropométrique**

L'obésité androide est déterminée par la mesure du tour de taille.

Le tour de taille est mesuré à mi-distance entre la crête iliaque et le rebord inférieur costal .Un point de repère est obtenu en demandant au sujet de s'incliner sur le côté.

- **L'examen cardio-vasculaire** est basé sur :

1) La mesure de la pression artérielle (systolique, diastolique), après dix minutes de repos.

La prise de la pression artérielle a été réalisée avec un tensiomètre à mercure, au niveau du bras droit, après dix minutes de repos, en position couchée.

Pour l'éstimation de la population hypertendue, nous avons inclus, tout patient connu hypertendu et recevant un traitement médical, ainsi que les patients qui ont présenté à 3 consultations successives des chiffres tensionnels $\geq$ 140/80 mmHg.

Nous avons retenu une hypertension artérielle chez le diabétique à partir de 140/80mmHg, en accord avec les recommendations pratique de l'ANAES **2000**.Nous n'avons pas tenu compte de la conférence de consensus JNC VII ou la population diabétique hypertendue n'est pas catégorisée . **(Annexe 7)**

2) L'examen minutieux des axes vasculaires est réalisé ou tous les pouls périphériques sont examinés de façon symétrique.

- **L'examen ophtalmologique**

Les patients sont reçus au service d'ophtalmologie afin de réaliser :

1) Un examen détaillé du fond d'œil (recherche d'une rétinopathie diabétique)

2) Ophtalmoscopie directe et examen au verre à trois miroirs de Goldman et à la lampe à fente (recherche d'une cataracte)

3) Une mesure du tonus oculaire à la recherche d'une hypertonie oculaire ou d'un glaucome. **(Annexe 15)**

- **L'examen neurologique** évalue la sensibilité superficielle et profonde et les réflexes ostéotendineux.
- La neuropathie sensitive repose sur des signes cliniques et des symptomes, les douleurs surtout nocturnes, la diminution de la sensibilité et la faiblesse musculaire.

Les signes cliniques sont retrouvés par les troubles de la sensibilité superficielle tactile et douloureuse et par la sensibilité au diapason (anomalie de la perception de la vibration au diapason)

La neuropathie autonome n'a pu être détectée que par l'interrogatoire vu l'impossibilité de pratiquer des examens complémentaires.

1.3.2. EXAMENS PARA CLINIQUES

1.3.2.1. EXAMEN ELECTROCARDIOGRAPHIQUE

L'électrocardiogramme a été réalisé dans le service de néphrologie de façon standardisée, avec les dérivations précordiales de V1 à V6, D1 à D3 et AVR, AVL, AVF. Les ECG faits étaient interprétés par les cardiologues supervisant l'étude. **(Annexe 13)**

1.3.2.2. EXAMEN ECHOCARDIOGRAPHIQUE

Un examen échocardiographique a été réalisé à la recherche de signes de retentissement de l'hypertension artérielle, de la coronaropathie et afin d'apprécier la fonction cardiaque

- L'hypertropphie septale est définie par la mesure du septum interventriculaire (SIV > 13mm)

-Différentes mesures échocardiographiques ont été réalisées (**Annexe 14**)

1.3.2.3. EXAMENS SANGUINS

- Dosage sanguin sur prélèvement à jeun de différents paramètres :
- Urée, créatinine,
- Glycémie à jeun
- Hémoglobine glyquée
- Protides, albumine
- Cholestérol total
- Cholestérol (HDL, LDL),
- Triglycérides

Les mesures ont été effectuées par méthode semi-automatique, sur spectrophotomètre

1) Le cholestérol : est quantifiable par photométrie grâce aux réactions couplées **(annexe :8)**

2) Les lipoprotéines de faible densité (LDL) présentes dans l'échantillon, précipitent en présence de sulfate de polyvinyle. La concentration en cholestérol est calculée en faisant la différence entre les valeurs en cholestérol dans le sérum et dans le surnageant obtenues après centrifugation.

3) Les lipoprotéines (HDL) précipitent par addition de l'acide phospholique et le chloride de magnésium. Après centrifugation le liquide surnageant contient les HDL. Ce cholestérol est déterminé enzymatiquement.

4) La détermination quantitative des triglycérides repose sur une méthode colorimétrique enzymatique .Cette méthode repose sur l'action de la lipoprotéine lipase par une rapide et complète hydrolyse des triglycérides en glycérol par oxydation en dihydroxyacétone phosphate et peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène produit, agit avec 4-aminophenazone et le 4-chlorophenol dans une action catalytique du peroxydase aboutissant à une coloration rouge **(annexe 8)**

5) La mesure de l'urée est basée sur une méthode enzymatique

L'ion ammonium forme une réaction avec les salicylates et l'hypochlorite et donne une coloration verte . **(annexe :8)**

6) La méthode de mesure de la créatinine est basée sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium comme décrit par Jaffé. La réaction de la créatinine avec le picrate alcalin forme un complexe rouge. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

7) L'estimation de la filtration glomérulaire est reflétée par la clairance de la créatinine. Elle est déterminée par la formule de Cockroft et Gault, sa valeur est rapportée à la surface corporelle : **(annexe :9)**

- La fonction rénale est décrite en plusieurs niveaux **(Annexe 9).**
- La filtration glomérulaire physiologique étant de 130 ± 20 ml/minute,

1) L'insuffisance rénale chronique est affirmée que si la clairance est < 90 ml/min (au-delà, il faut connaître les chiffres antérieurs).

2) L'hyperfiltrationglomérulaire est affirmé au delà de 150 ml/mn

8) Le dosage de l'hémoglobine glyquée a été réalisé par le système DCA 2000-HbA_{1c}, du laboratoire Bayer. Ce dosage met en œuvre une méthode d'immmunoagglutination (anticorps monoclonal spécifique de la chaîne terminale de l'hémoglobine glyquée fixée sur des particules de latex)[322,323].

Le test mesure à la fois la concentration spécifique en HbA_{1C}[324], la concentration totale en hémoglobine et le ratio exprimé en pourcentage d'HbA_{1C}.

a) Méthodes de mesure

- Mesure de l'hémoglobine totale : Le ferricyanure de potassium oxyde l'hémoglobine de l'échantillon en méthémoglobine qui réagit avec un thiocyanate pour former un composé coloré, la thiocyaméthémoglobine : l'intensité de la coloration mesurée à 530nm est proportionnelle à la concentration en hémoglobine totale de l'échantillon.
- Mesure de la fraction HbA_{1C} : Cette mesure repose sur une réaction d'inhibition de l'agglutination au latex .Un agent agglutinant (constitué d'haptènes HbA_{1C} liées à des polymères) entraîne l'agglutination de particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonal de souris spécifique de l'HbA_{1C}.

L'agglutination entraîne une dispersion de la lumière qui se traduit par une augmentation de l'absorbance à 530nm.

L'HbA_{1C} de l'échantillon entre en compétition avec l'agent agglutinant au niveau des sites de liaison fixés sur le latex, entraînant une inhibition de l'agglutination mesurée par une diminution de l'absorbance à 530nm .La concentration en HbA_{1C} est ensuite calculée à l'aide d'une courbe d'étalonnage concentration/absorbance mesurée.

- Le pourcentage d'HbA_{1C} de l'échantillon est ensuite calculé de la façon suivante :

Toutes les mesures et tous les calculs sont effectués automatiquement par l'appareil DCA 2000, le résultat en % d'HbA_{1C} s'affichant à l'écran.

L'appareil d'analyse DCA2000 est étalonné en usine par le fabricant.

Le DCA 2000 est conçu pour s'étalonner automatiquement lors de la mise en route et au cours de chaque dosage.

b) Evaluation des performances de l'appareil

Les données sur la précision et la corrélation sont les résultats d'études menées par des équipes indépendantes dans différents laboratoires.

Trois investigateurs indépendants ont réalisé les dosages de l'HbA_{1C} sur DCA 2000 à partir de deux solutions sanguines de contrôles différentes.

Les valeurs attendues ont été déterminées à partir d'études menées par le fabricant.

- La précision intra-série a été évaluée à l'aide de contrôles normal et anormal, à deux reprises, pour chaque série d'échantillons.

Les valeurs d'$HbA1_C$ des échantillons allant de 3,8% à 14% (veineux et capillaires) ont été déterminées en comparant les résultats sur DCA 2000 HbA1c (y) à ceux obtenus en Chromatographie liquide haute performance à échange d'ions (HPLC)

(Annexe : 12)

- La sensibilité du test consiste à mettre en évidence des HbA_{1C} inférieures à 2,5% cependant seuls les résultats compris entre 2,5 et 14% sont affichés

1.3.2.4 DOSAGES URINAIRES

1) Bandelette urinaire

Recherche de signes d'infection urinaire, de protéinurie, qui correspond à un taux supérieur ou égal à 0,5g/j, d'hématurie microscopique.

Il s'agit de bandelettes imprégnées de bleu de bromophénol et d'un tampon citrate.
Le test est basé sur la modification d'un papier réactif coloré fixé sur un support plastique rigide, la lecture se fait par comparaison à une échelle colorimétrique, en respectant les temps de lectures spécifiques. Elle détecte :

- Protéines : Virage d'un indicateur coloré, sensibilité> 50mg/j
- Leucocytes : Détection des estérases des polynucléaires, sensibilité > 20 L/mm^3
- Nitrite : Détection des nitrites par transformation des nitrates sous l'action des entérobactéries.

2) Microalbuminurie

Elle est recherchée dans tous les cas de négativité de la protéinurie à la bandelette urinaire. La mesure de la microalbuminurie a été réalisée par l'appareil DCA 2000.

La mesure est réalisée à deux-voire3-reprises à deux mois d'intervalle sur un échantillon d'urine du matin. Si les résultats de deux mesures sont contradictoires (un test positif, l'autre négatif) un troisième test est effectué systématiquement[325].

Un rapport albumine/créatinine >2,5 chez l'homme, et > 3,5 chez la femme confirme l'existance d'une microalbuminurie.

- Ce test permet de mesurer de manière quantitative et pratique les faibles taux d'albumine et de créatinine dans les urines, ainsi que le rapport albumine/créatinine.

-Cette méthode a été conçue pour être réalisée sur des échantillons urinaires recueillis aléatoirement ou en fonction du temps .Le résultat est disponible en 7 minutes.

-La cassette contient tous les réactifs nécessaires à la mesure de l'albumine et de la créatinine.

Le taux d'albumine et le taux de créatinine sont tous deux déterminés dans la cassette de réactifs.

- Pour la détermination du taux d'albumine, un anticorps spécifique se lie à l'albumine en présence de polyéthylène glycol .Les complexes albumine/anticorps formés provoquent une augmentation de la turbidité, dont on mesure l'absorbance à 531nm. Le taux d'albumine est alors déterminé à l'aide d'une courbe d'étalonnage de l'absorbance par rapport au taux de créatinine .Le rapport albumine : créatinine A/C, est alors calculé.

- Les solutions d'étalonnage utilisées afin de déterminer la valeur des paramètres d'étalonnage sont faites avec une préparation liquide d'albumine , composée de>99% de monomère, forme sous laquelle on trouve l'albumine dans les urines .Ces solutions d'étalonnage ont été comparées à la préparation de référence pour les protéines dans le sérum humain et ont démontré qu'elles donnaient des résultats identiques.

- Afin de garantir la bonne qualité des procédures de l'analyse et des résultats pour le rapport microalbuminurie/créatinine ,Le système DCA 2000 réalise 48 vérifications du système optique, électronique, mécanique et des réactifs au cours de chaque analyse d'un échantillon .Ces vérifications incluent le contrôle de l'étalonnage pour chaque analyse .Si une erreur système ou du test se produisait ,le système reporterait automatiquement un message d'erreur empêchant la transmission d'un résultat- patient erroné.

-Tous les calculs et les mesures sont effectués automatiquement par l'appareil .L'écran de l'instrument affiche la concentration d'albumine (mg/l), la concentration de créatinine sélectionnée (soit en mg/dl) et le rapport albumine/créatinine (pas d'unité affichée à la fin de l'analyse).

3) Créatinine urinaire

a) Méthodes de mesure

Le test de détermination du taux de créatinine est basé sur les travaux de chimie de Benedict/Behre[326] selon lesquels la créatinine s'associe à l'acide 3,5 dinitrobenzoique à pH élevé pour former un complexe coloré, mesuré à 531 nm.

Le taux de créatinine est alors mesuré à l'aide d'une courbe d'étalonnage de l'absorbance par rapport au taux de créatinine.

b) Evaluation des performances de l'appareil

- Les données concernant la précision et la corrélation sont des résultats obtenus par le personnel de différents cabinets médicaux et par celui d'un grand centre de traitement du diabète et de recherche sur cette affection.

- Deux témoins distincts préparés commercialement à partir d'urines artificielles ont été soumis à de multiples tests DCA2000 microalbumine/créatinine par trois chercheurs indépendants La précision interne au plan d'évaluation a été évaluée en incluant en double dans chaque série de tests d'échantillons cliniques des témoins de valeur haute et basse.

- Les valeurs limites du taux d'albumine et de créatinine des échantillons cliniques, de 5mg/l à 350mg/l pour l'albumine et de 15mg/dl à 370 mg/dl pour la créatinine ont été déterminées en utilisant la technique DCA 2000 microalbumine/créatinine (y) et la technique Jaffe automatisée (x) pour la créatinine .Sur le site1,il s'agit d'échantillon aléatoire ,d'échantillon chronométré pendant la nuit et d'échantillon chronométrée sur 24heures .Sur les sites 2 et 3 ,il s'agit d'échantillon recueillis au hasard et d'échantillons chronométrés nocturnes .(**Annexe :12**)

4) Protéinurie des 24 heures

En cas de présence d'une protéinurie à la bandelette urinaire, celle -ci est déterminée en g/j et ceci par la mesure du rapport protéine /créatinine sur un échantillon urinaire.

1.3.2.5. EXPLORATION HISTOPATHOLOGIQUE

Une ponction biopsie rénale avec étude anatomo-pathologique a été réalisée dans les situations suivantes :

- Atteinte rénale au cours d'un diabète de type 2 sans rétinopathie.
- Signes cliniques ou biologiques faisant suspecter un autre type d'atteinte rénale (présence d'une hématurie ou de cylindres hématiques, absence de protéinurie, signes extra rénaux orientant vers une maladie systémique.

1.4. RECUEIL DES DONNEES

Les données cliniques : sont recueillies par le clinicien lors d'une consultation du patient diabétique de type 2 durant la période du 01 Janvier 2005 au 31 Décembre 2006. **(Annexe :16)**

1.5. VARIABLES ETUDIEES

Les variables retenues pour l'analyse statistique. **(Annexe : 17)**

1.6. ANALYSE DES DONNEES

La description de l'échantillon porte sur 620 patients. Les variables qualitatives sont présentées en terme d'effectifs et de pourcentage et les variables quantitatives en termes de moyennes ± écart-type et de médiane, minimum et maximum.

1.6.1. ANALYSE UNIVARIEE

En analyse univariée, les moyennes ont été comparées à l'aide d'une analyse de variance (ou d'un test de Kruskall-Wallis en l'absence d'égalité des variances, testée elle-même par un test de Bartlett) et les proportions par un test du Chi-2 (ou un test exact de Fisher si les conditions du test du Chi-2 n'étaient pas remplies : effectifs théoriques < 5).

Une analyse univariée à la recherche des variables associées à la microalbuminurie et à la variable protéinurie et/ou microalbuminurie a été réalisé. Les odds ratios (ORs) ont été estimés à l'aide de la régression logistique.

Les valeurs du OR sont représentées par un intervalle de confiance à 95% et α=5% .

L'analyse univarié a été réalisé sur logiciel **Epi info Version 6**

1.6.2. ANALYSE MULTIVARIEE

Une analyse multivariée à la recherche des variables indépendamment associées a été réalisée à l'aide de la régression logistique. Les variables pertinentes au regard de la question posée ont été introduites dans le modèle initial et sélectionnées par une procédure pas à pas ascendant.

La mesure des OR est considérée comme significative pour $p< 0,2$

L'analyse multivariée a été réalisé sur **Logiciel R**

II - RESULTATS DE L'ETUDE

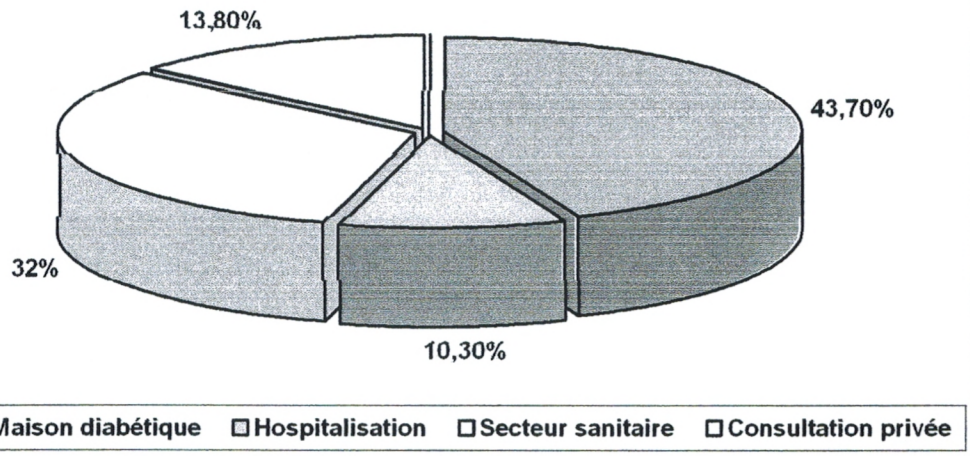
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION GENERALE.

1.1. REPARTITION SELON LE LIEU DE RECRUTEMENT

Nous avons étudié les caractéristiques d'une population constituée de : 620 patients

Le recrutement au niveau de la maison du diabétique a enregistré le plus grand nombre avec 43,7% de diabétiques de type2.

FIGURE 2 : REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON LE LIEU DE RECRUTEMENT



1.2. CARACTERES GENERAUX

La répartition selon le sexe rapporte 390 femmes soit une fréquence de 62,9%. Le sex ratio est de ***0,58***.

L'age moyen est de 59,4 ± 0,4 ans. Les âges extrêmes sont 35 et 91 ans d'où une étendue de 56 ans.

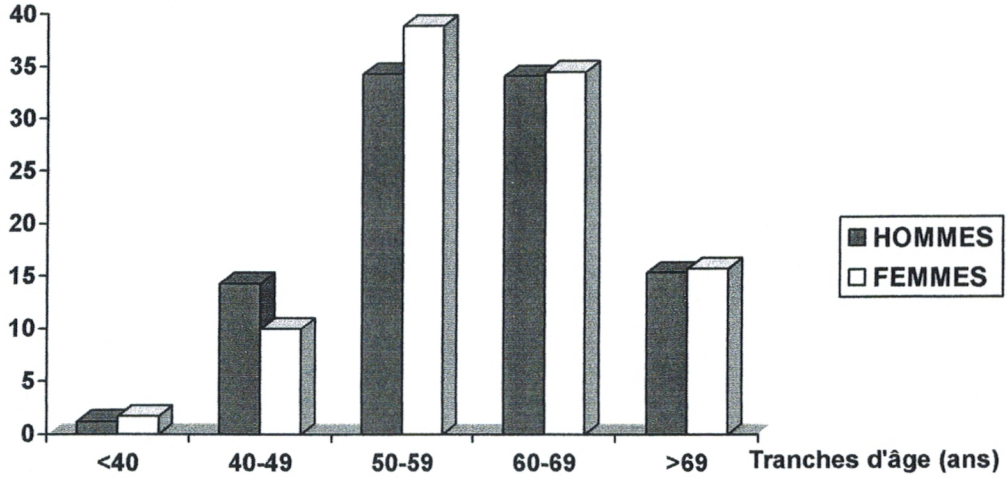
La répartition selon les tranches d'âges montre une distribution unimodale semblable à la distribution de Gauss, ou la classe modale se situe dans la tranche 50-59 ans.Ceci correspond à une fréquence de 35,8%, pour une médiane 59 an.

La distribution de l'âge dans l'ensemble de notre population est illustrée par(**figure3)**

TABLEAU XIV : CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION DE L'ETUDE

Effectif	620	
Age *(ans)*	59,4± 0,4	
Sexe	***Homme***	***Femme***
	230	390
Anthropométrie *(%)*		
Critère Obésité:*(Tour de taille > 88 cm Femme, >102cm Homme)*	66,8%	93,4%
Critère Obésité:*(Tour de taille > 80 cm Femme, >94cm Homme)*	69,3%	98,4%

FIGURE 3 : REPARTITION DE LA POPULATION DE L'ETUDE EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE



1.3. CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIQUES ET SANITAIRES

Dans la population étudiée 424 patients soit 68,3% est illettrée, 316 soit 81% des femmes ne présentent aucun niveau d'instruction avec des différences significatives par rapport aux hommes p=0,0001

La prévalence de la population inactive est de 490 patients soit 79,1 %, avec prédominance de la population féminine 356 patients soit 91,5% **vs** 113 soit 49% des hommes .La différence est significative entre les deux sexes p=0,0001

Parmi la totalité des sujets étudiés, 308 patients soit 49,6% présentaient une pathologie associée. L'hypertension artérielle est la pathologie t la plus fréquemment associée au diabète, 249 patients soit 40,2%.

Des antécédents de pathologies familiales ont été recherchés chez 605 patients. Une pathologie familiale chronique est notée chez 393 soit 65% des cas.
Le caractère familial du diabète de type 2 est évident dans cette étude, et concerne 363 soit 60% de la population générale.

TABLEAU XV : CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES ET SANITAIRES DE LA POPULATION GENERALE

	Homme *N=230*		**Femme** *N=390*	
	(n)	***(%)***	***(n)***	***(%)***
Analphabétisme	108	46,8	316	81,0
Inactivité	113	49,0	378	96,9
Antécédents Personnels	98	2,6	210	53,8
Antécédents Familiaux	151	65,9	282	72,3

1.4. CARACTERES SPECIFIQUES AU DIABETE

Si l'apparition des signes cardinaux fait découvrir le diabète dans 320 cas soit 51,7%, le diagnostic lors d'un examen systématique est presque aussi fréquent 259 cas soit 41,7% ; l'existence de complications (rétinopathie sévère, infections cutanée et urinaire, etc. ....) n'a révélé le diabète que dans 32 cas soit 5,1% , alors que le diabète gestationnel a été noté chez 9 patientes soit 1,5%.

La durée moyenne d'évolution du diabète est de 8,9±0,3 ans, 358 soit 57,7% des sujets ont une durée commune d'évolution de moins de 10 ans. Les femmes présentent une durée d'évolution significativement plus élevée que les hommes 9,2± 6,4 ans vs 8,6±7,4 ans, p=0,04.

TABLEAU XVI : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DU DIABETE DE LA POPULATION GENERALE

Circonstances de découverte		Examen Systématique	41,7 %
		Signes cardinaux	51,7 %
		Complications	5,1 %
		Grossesse	1,5 %
		Moyenne	**Extrême**
Anciennete déclarée Interrogatoire	*(ans)*	8,9± 6,9	(1-40)
HbA_{1C}	*(%)*	8,9± 1,8	(5,6-14)
Traitements		Diététique seule	4,9 %
		Antidiabétiques oraux	64,5 %
		Insuline	19,6 %
		Insuline+ADO	10,8 %

ADO : Antidiabétiques oraux

1.5. EXPLORATION BIOLOGIQUE

Les dosages du cholestérol total et des triglycérides ont été réalisés dans 557 soit 90 % des cas.

- L'exploration du profil lipidique note des taux élevés de :
  - Cholestérol total $\geq$ 2,3 g/l : 134 patients soit 24 %
  - LDL Cholestérol $\geq$ 1,30g/l : 207 patients soit 37%
  - Triglycérides $\geq$ 1,50g/l : 162 patients soit 29%
- Des taux bas de HDL Cholestérol < 0,35g/l sont notés chez 241 soit 43,2 % des patients.

L'estimation de la clairance de la créatinine par la méthode de Cokroft et Gault retrouve une clairance moyenne de 89,7± 31,7 ml/mn

TABLEAU XVII : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DE LA POPULATION GENERALE

		IC 95%	Valeurs extrêmes
Cholestérol total	*(g/l)*	1,83±0,4	0,8-5,2
Cholestérol HDL	*(g/l)*	0,42 ±0,4	0,1-1,6
Cholestérol LDL	*(g/l)*	1,28±0,4	0,2-2,5
Triglycérides	*(g/l)*	1,4±0,6	0,2-7,8
Urée	*(mmol/l)*	4,29± 0,1	2,0-30,8
Créatinine	*(µmol/l)*	100,3±4,2	61,2 – 1377
Clairance de la créatinine	*(ml/mn)*	89,7±31,7	5,6-170

1.6. COMPLICATIONS DEGENERATIVES ASSOCIEES AU DIABETE

1.6.1. COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES

L'hypertension artérielle connue et traitée ou dépistée au cours de notre étude est présente dans 394 soit 63% des cas.

Il n'y a pas de différence significative entre la survenue de l'hypertension artérielle et le sexe, ce qui expliquerait un risque non significatif RR =1,11 [0,97 - 1,27].

La recherche d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie des membres inférieurs a été réalisée par l'interrogatoire et l'examen clinique et a révélé une faible proportion, respectivement 14 soit 2,3% et 29 soit 4,7% des cas.

Le pied diabétique est relevé dans 37 soit 5,9% des cas.

TABLEAU XVIII : COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES SELON LE SEXE DE LA POPULATION GENERALE

	Homme *N=230*		**Femme** *N=390*		
	(n)	***(%)***	***(n)***	***(%)***	***p***
Hypertension artérielle	136	59,1	254	65,1	*NS*
Artériopathie	15	6,5	12	3,1	*NS*
Séquelle AVC	5	2,2	8	2,1	*NS*
Pied diabétique	24	10,4	13	3,3	*NS*

1.6.2. COMPLICATIONS MICROANGIOPATHIQUES

Un examen fond d'œil a été réalisé chez 573 soit 92% des patients, (363 femmes /210 hommes). Une rétinopathie diabétique à ses différents stades a été décelée dans 269 soit 46,9% des cas (173femmes/96hommes). La maculopathie diabétique cause essentielle de cécité est notée dans 24 soit 4,2% des cas

Nous avons noté une fréquence élevée 263 soit 42,4% des cas de neuropathie sensitive superficielle et profonde.

La neuropathie sensitive est plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

La neuropathie autonome est plutôt plus importante chez l'homme, sans différence significative entre les deux sexes.

TABLEAU XIX : COMPLICATIONS MICROANGIOPATHIQUES SELON LE SEXE DE LA POPULATION GENERALE

	Homme		**Femme**		
	(n)	***(%)***	***(n)***	***(%)***	
		N= 210		***N=363***	
Rétinopathie diabétique	96	45,7	173	47,6	0,05
		N=230		***N=390***	
Neuropathie sensitive	90	41,3	173	44,3	*NS*
Neuropathie motrice	11	5,3	21	5,4	*NS*
Neuropathie autonome	28	12,3	32	8,9	*NS*

2. CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION DE L'ETUDE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

2.1. REPARTITION SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

La population générale a été répartie en trois groupes, selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine : Les normoalbuminuriques, les microalbuminuriques, et les proteinuriques, définis selon le rapport albuminurie/créatininurie (cf : Méthodologie de mesure de l'albuminurire), **(Annexe 5)**

Les populations microalbuminuriques et proteinuriques représentent 306 soit 49,1% des patients .

Les microalbuminuriques représentent 203 soit 32,7% de la population étudiée.

TABLEAU XX : REPARTITION DE LA POPULATION GENERALE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

Normoalbuminuriques		**Microalbuminuriques**		**Proteinuriques**	
RAC (<2,5 : Homme) RAC (<3,5 : F*emme*)		*RAC (2,5-25 : Homme)* RAC (3,5-25 : *Femme*)		(RAC>25)	
(N)	*(%)*	*(N)*	*(%)*	*(N)*	*(%)*
314	**50,7**	203	**32,7**	103	**16,4**

2.2. REPARTITION SELON LE SEXE

Il n'y a pas d'association statistique entre l'excrétion urinaire d'albumine et le sexe.

TABLEAU XXI : REPARTITION DE LA POPULATION GENERALE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE ET SELON LE SEXE

	Homme *N=230*		**Femme** *N=390*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*
Normoalbuminuriques *RAC (<2,5 : Homme) RAC (<3,5 : Femme)*	105	45,6	210	53,8
Microalbuminuriques *RAC (<2,5 : Homme) RAC (<3,5 : Femme)*	67	29,1	135	34,6
Proteinuriques *(RAC>25)*	58	25,2	45	11,5

2.3. REPARTITION SELON L'AGE

2.3.1. AGE MOYEN

L'âge moyen des trois populations est comparable. Il n'existe pas de différence significative entre les trois groupes.

TABLEAU XXII : AGE MOYEN SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

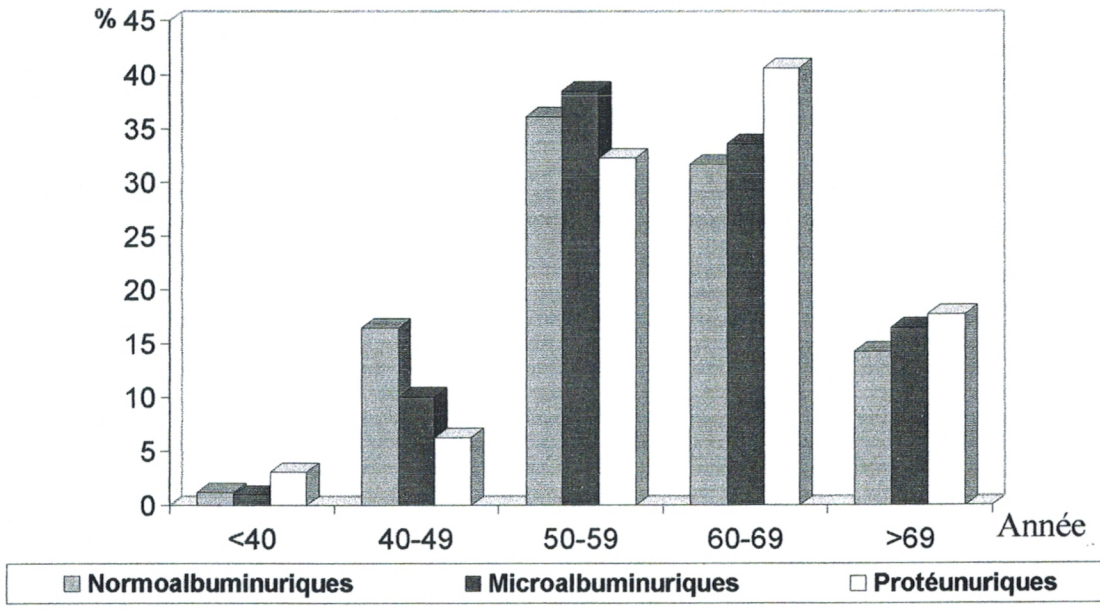
	Normoalbuminuriques	**Microalbuminuriques**	**Proteinuriques**
Valeurs moyennes	58,7±9,6	59,7± 9,0	60,9±9,6
Extrême ***(ans)***	(36-86)	(38-91)	(35-86)

2.3.2. DISTRIBUTION DE L'AGE

La répartition des trois groupes étudiés en tranches d'âge de 10 ans, note les fréquences les plus élevées dans les tranches d'âge (50-59ans) et (60-69ans).

Les proteinuriques représentent la population la plus âgée.

FIGURE 4 : REPARTITION PAR TRANCHE D'AGE ET SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE



2.4. CARACTERES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

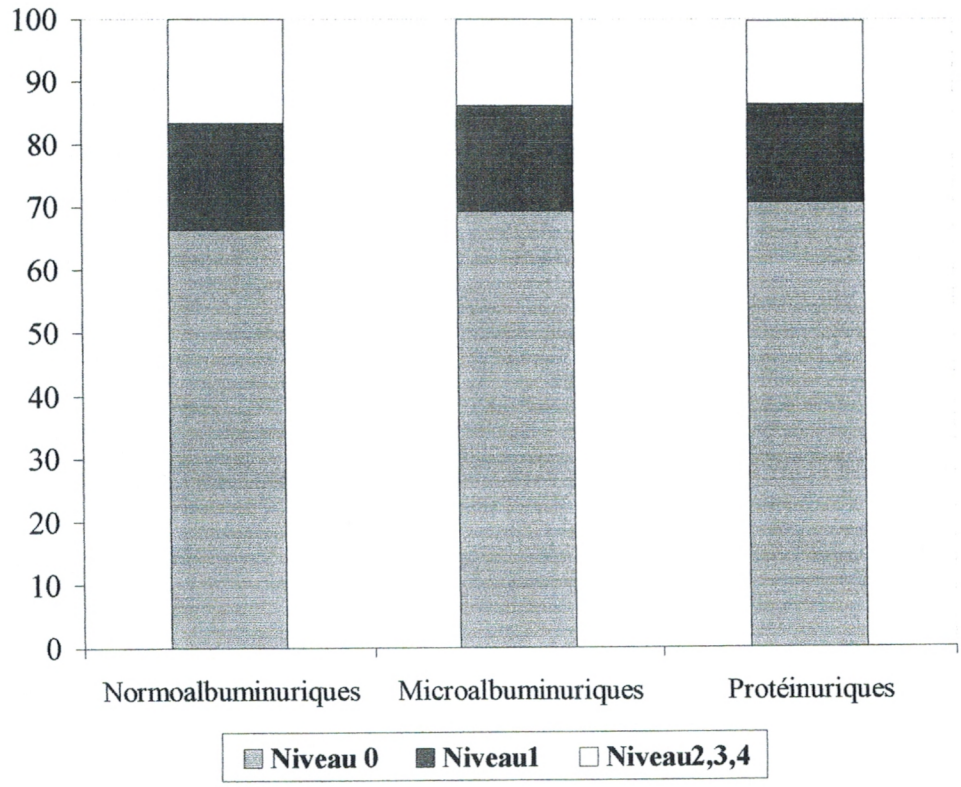
2.4.1. NIVEAU D'INSTRUCTION

L'analphabétisme concerne respectivement

Normoalbuminuriques :	223 patients soit	70,7%
Microalbuminuriques :	141 patients soit	69,3%
Proteinuriques :	69 patients soit	66,4%

La comparaison des moyennes, des différents niveaux d'instruction, dans les trois groupes, ne révèle pas de différence significative.

FIGURE 5: REPARTITION DES NIVEAUX D'INSTRUCTION SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE



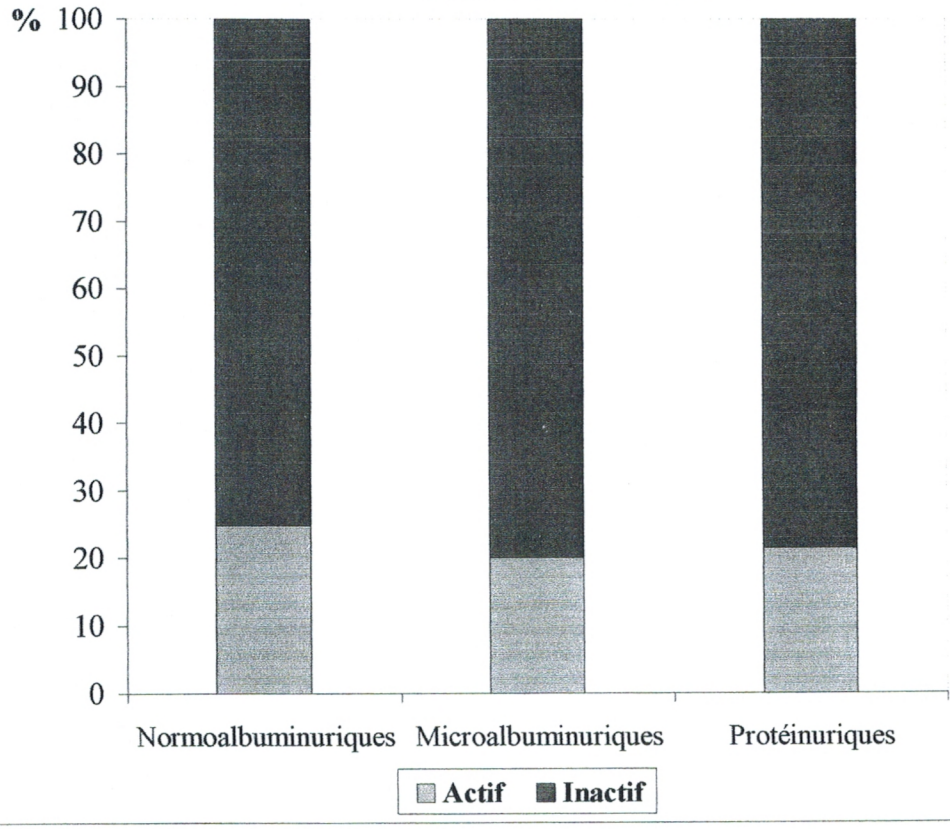
2.4.2. ACTIVITE PROFESSIONNELLE

Les trois groupes sont définis par un taux d'inactivité élevé.

Normoalbuminuriques :	247 patients	soit	78,6 %
Microalbuminuriques :	163 patients	soit	80,0 %
Proteinuriques :	77 patients	soit	75,1 %

La comparaison des taux d'inactivité ne révèle pas de différence significative entre les trois groupes

FIGURE 6 : ACTIVITE PROFESSIONNELLE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE



2.5. ANTECEDENTS

2.5.1. ANTECEDENTS PERSONNELS

Selon les données de l'interrogatoire, le pourcentage de pathologies personnelles est élevé chez les normoalbuminuriques, et va en se majorant ; 62,1% des proteinuriques présentent une pathologie associée au diabète.

TABLEAU XXIII : FREQUENCE DES ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES

	Normoalbuminuriques *N= 314*		**Microalbuminuriques** *N=203*		**Proteinuriques** *N=103*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
Antécédents Personnelles	145	46,0	99	48,3	64	62,1

L'analyse des pathologies associées au diabète dans les trois groupes, retrouve la fréquence la plus élevée de l'hypertension artérielle chez les proteinuriques, avec une différence significative entre les trois groupes.

TABLEAU XXIV : FREQUENCE DES PATHOLOGIES PERSONNELLES SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N=314*		**Microalbuminuriques** *N=203*		**Proteinuriques** *N=103*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
HTA	102	32,4	73	35,9	52	50,4	0,05
AVC	2	0,6	3	1,4	3	2,9	*NS*
Dyslipémie	67	21,3	46	22,6	23	22,3	*NS*
Coronaropathie	26	8,2	10	5,1	7	6,7	NS
Autres	7	2,2	7	2,4	2	1,9	NS

AVC : Accident vasculaire cérébral
HTA : Hypertension arterielle

2.5.2. ANTECEDENTS FAMILIAUX

Les antécédents familiaux de pathologies chroniques n'ont pas pu être déterminés chez 15 patients, soit 2,4% de la population de l'étude.

Une pathologie familiale est notée respectivement chez 72,8%, 69,3% et 74,1% des normoalbuminuriques, microalbuminuriques et proteinuriques, sans différence significative entre les trois groupes.

TABLEAU XXV : FREQUENBCES DES ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES FAMILIAUX SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N=309*		**Microalbuminuriques** *N=201*		**Proteinuriques** *N=95*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
Pathologies familiales	225	72,8	140	69,3	69	72,6

La détermination des différents antécédents pathologiques familiaux dans les trois groupes met en évidence une fréquence élevée des antécédents du diabète quelque soit le groupe.

TABLEAU XXVI : FREQUENCE DES ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES FAMILIAUX ISOLEE OU ASSOCIEE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N=309*		**Microalbuminuriques** *N=198*		**Proteinuriques** *N=98*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
Diabète	200	64	116	58,1	55	56,0	*NS*
Hypertension	19	6,1	32	16,1	15	15,3	*NS*
AVC	6	1,9	2	0,9	3	2,9	*NS*
Dyslipémie	9	2,9	26	13,1	8	8,1	*NS*
coronaropathie	20	6,4	10	4,9	5	5,1	*NS*
Autres	6	1,9	1	0,5	2	1,9	*NS*

2.6. CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

La découverte du diabète suite à un tableau symptomatique fait de signes cliniques caractéristiques de la pathologie est la plus fréquente, elle est objectivée dans

- 156 soit 49,6% des normoalbuminuriques
- 109 soit 53,6% des microalbuminuriques
- 54 soit 52,4% des proteinuriques.

TABLEAU XXVII : CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE DU DIABETE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N=314*		**Microalbuminuriques** *N=203*		**Proteinuriques** *N=103*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
Examen Systématique	143	45,5	78	38,4	39	37,8	*NS*
Signes cardinaux	156	49,6	109	53,6	54	52,4	*NS*
Complications	9	2,8	12	5,9	09	8,7	*NS*
Grossesse	6	1,9	4	1,9	1	0,9	*NS*

2.7. HABITUDES ET MODE DE VIE

Le tabagisme concerne une faible proportion dans les trois groupes.Il est de même pour l'activité professionnelle et physique.

TABLEAU XXVIII : FREQUENCE DU TABAGISME ET DES DIFFERENTES ACTIVITES PERSONNELLES SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N=314*		**Microalbuminuriques** *N=203*		**Proteinuriques** *N=103*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
Tabagisme	31	10,0	23	11,3	10	9,7	*NS*
Activité physique	25	7,9	15	7,3	18	17,4	*NS*
Marche à Pied	135	2,9	71	34,9	38	36,8	*NS*
Activité professionnelle	41	13,0	15	7,3	8	7,7	*0,05*

2.8. ANTHROPOMETRIE

Une mesure précise du tour de taille a été réalisée chez 537 soit 86,6% de la population générale

- Normoalbuminuriques : 267 soit 85,0 % des cas
- Microalbuminuriques : 190 soit 93,5 % des cas
- Proteinuriques : 80 soit 77,6 % des cas

L'étude de la prévalence de l'obésité selon deux définitions : NCEP-ATPIII[327] (tour de taille>88 chez la femme et >102 chez l'homme), et celle plus récente recommandée par la Fédération Internationale du Diabète **(FID : 2005)** (tour de taille>80 chez la femme et >94 chez l'homme) retrouve :

- Une obésité androïde chez la quasi-totalité des femmes, quelque soit le taux d'excrétion urinaire d'albumine .Elle est notée chez 96,9%, 99,1%, et 97,7% des normoalbuminuriques,microalbuminuriques et proteinuriques .
- Les hommes présentent un tour de taille > 94 cm chez respectivement 56,8%, 65,7% ,71,5% des normoalbuminuriques,microalbuminuriques et proteinuriques.

TABLEAU XXIX : PARAMETRES ANTHROPOMETRIQUES CHEZ LES NORMOALBUMINURIQUES ET LES MICROALBUMINURIQUES

Critères Obésité : (Tour de taille > 80 cm Femme, > 94cm Homme)

	Normoalbuminuriques		**Microalbuminuriques**		
Tour de taille	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
	N=102		*N=72*		
Homme	58	56,8	48	65,7	*NS*
	N=165		*N=118*		
Femme	160	96,9	117	99,1	*NS*

TABLEAU XXX : PARAMETRES ANTHROPOMETRIQUES CHEZ LES NORMOALBUMINURIQUES ET LES MICROALBUMINURIQUES

Critères Obésité : (Tour de taille > 88 cm Femme, > 102cm Homme)

	Normoalbuminuriques		**Microalbuminuriques**		
Tour de taille	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
Homme	*N=102*		*N=72*		
	29	28,4	13	18,1	*NS*
Femme	*N=165*		*N=118*		
	147	89	114	96,0	0,05

TABLEAU XXXI : PARAMETRES ANTHROPOMETRIQUES CHEZ LES MICROALBUMINURIQUES ET LES PROTEINURIQUES

Critères Obésité : (Tour de taille > 80 cm Femme, > 94cm Homme)

	Microalbuminuriques		**Proteinuriques**		
Tour de taille	***(n)***	***(%)***	***(n)***	***(%)***	***p***
	N=72		***N=35***		
Homme	48	65,7	25	71,5	*0,01*
	N=118		***N=45***		
Femme	117	99,1	44	97,7	*NS*

TABLEAU XXXII : PARAMETRES ANTHROPOMETRIQUES CHEZ LESMICROALBUMINURIQUES ET LES PROTEINURIQUES

Critères Obésité : (Tour de taille > 88 cm Femme, > 102cm Homme)

	Microalbuminuriques		**Proteinuriques**		
Tour de taille	***(n)***	***(%)***	***(n)***	***(%)***	***p***
	N=72		***N=35***		
Homme	13	18,1	10	28,5	*NS*
	N=118		***N=45***		
Femme	114	96,0	38	84,4	*0,04*

2.9. ETUDE DE LA DUREE D'EVOLUTION

2.9.1. DUREE D'EVOLUTION GLOBALE

La durée moyenne d'évolution du diabète croît avec le taux d'excrétion urinaire d'albumine.

La comparaison des normoalbuminuriques et des microalbuminuriques montre une différence significative entre les deux groupes p=0,008.

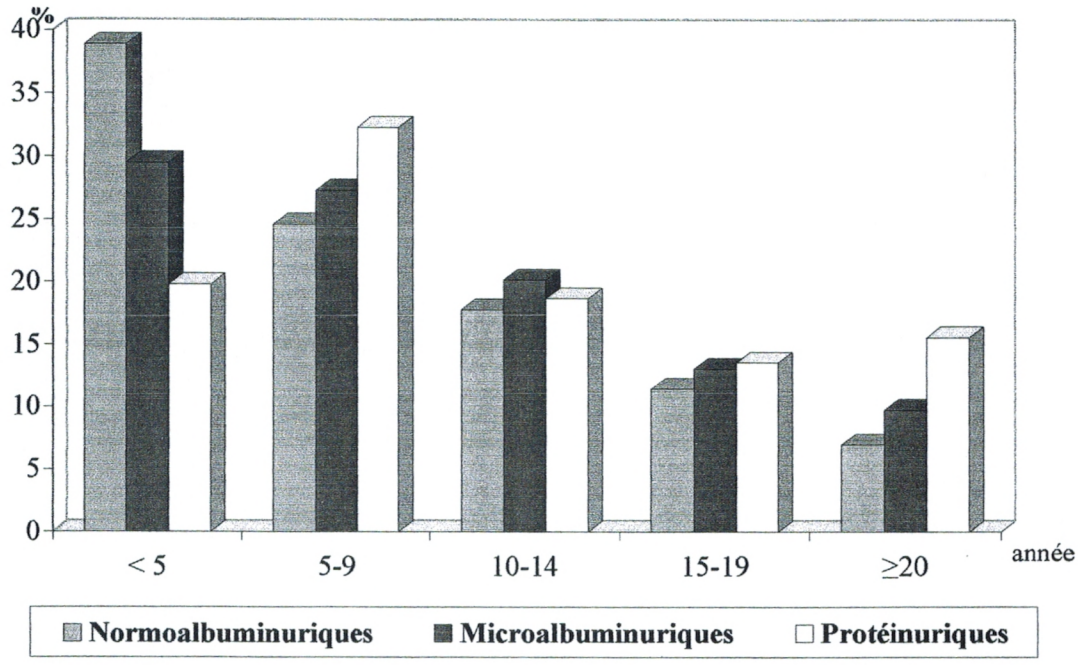
La comparaison des durées moyennes entre microalbuminuriques et proteinuriques montre une différence significative p= 0,009.

TABLEAU XXXIII : DUREE MOYENNE D'EVOLUTION DU DIABETE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N=314*	**Microalbuminuriques** *N=203*	**Proteinuriques** *N=103*
Valeurs moyennes *(ans)*	7,8±6,1	9,5±7,1	11,9± 8,2
Extrême	(1-25)	(1-35)	(1-40)

Le pourcentage des normoalbuminuriques décroit avec l'ancienneté du diabète, par contre le pourcentage des proteinuriques est le plus élevé pour des durées de diabète de plus de 15ans

FIGURE 7: REPARTITION SELON L'ANCIENNETE DU DIABETE ET SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE



2.9.2. DUREE D'EVOLUTION SELON L'AGE

L'étude de la relation de l'âge avec une ancienneté du diabète de plus de dix ans, note une fréquence de 62,9 %, des proteinuriques âgés de plus de 60 ans ,qui présentent un diabète évoluant depuis plus de dix ans,.Cette fréquence est plus importante que celles des normoalbuminuiques et des microalbuminuriques du même âge, avec une différence significative entre les trois groupes ***p=0,02*** .

TABLEAU XXXIV : REPARTITION DE L'ANCIENNTE DU DIABETE >10 ANS SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	NORMOALBUMINURIQUES		MICROALBUMINURIQUES		PROTEINURIQUE	
	N=134		*N=96*		N=54	
	(N)	*(%)*	*(N)*	*(%)*	*(N)*	*(%)*
AGE > 60 ANS	47	35,0	42	46,8	34	62,9

2.10. EQUILIBRE GLYCEMIQUE

2.10.1. EQUILIBRE GLYCEMIQUE GLOBAL

La comparaison des valeurs moyennes d'hémoglobine glyquée de deux groupes, normoalbuminurique et microalbuminurique par l'analyse statistique appropriée met en évidence une différence significative (p=0,000001).Ceci est noté également chez les microalbuminuriques et les proteinuriques (p=0,01)

TABLEAU XXXV : TAUX D'HEMOGLOBINE GLYCOSYLEE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques	Microalbuminuriques	Proteinuriques
	N=314	*N=203*	*N=103*
Valeurs moyennes *(%)*	8,6±1,7	9,4±1,8	8,9±1,8
Valeurs extrêmes	(4,7-13)	(5,5-14)	(5,6- 13,7)

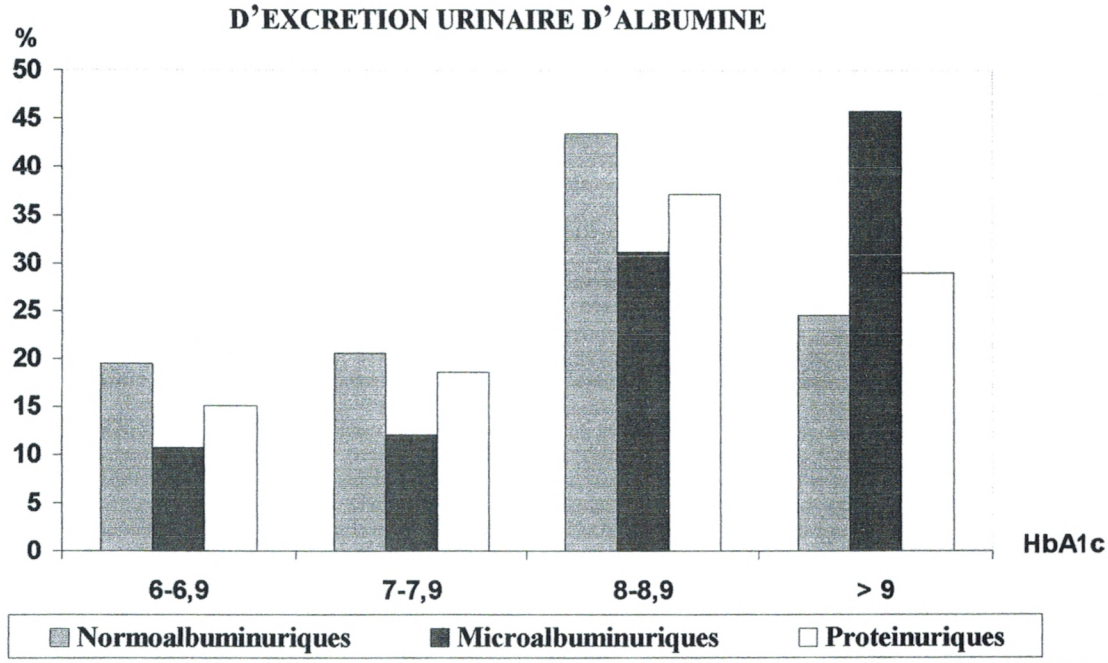
Tout groupe confondu, l'équilibre du diabète est médiocre par la détermination de taux d'hémoglobine glyquée. Un déséquilibre du contrôle glycémique, reflété par un taux d'hémoglobine glyquée ≥ à 8% est rencontré respectivement chez :

203 soit 64,9% des normoalbuminuriques

156 soit 77% des microalbuminuriques

67 soit 65,5% des proteinuriques. **(Figure 8)**.

FIGURE 8 : COMPARAISON DES TAUX HbA_{1C} SELON LES NIVEAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

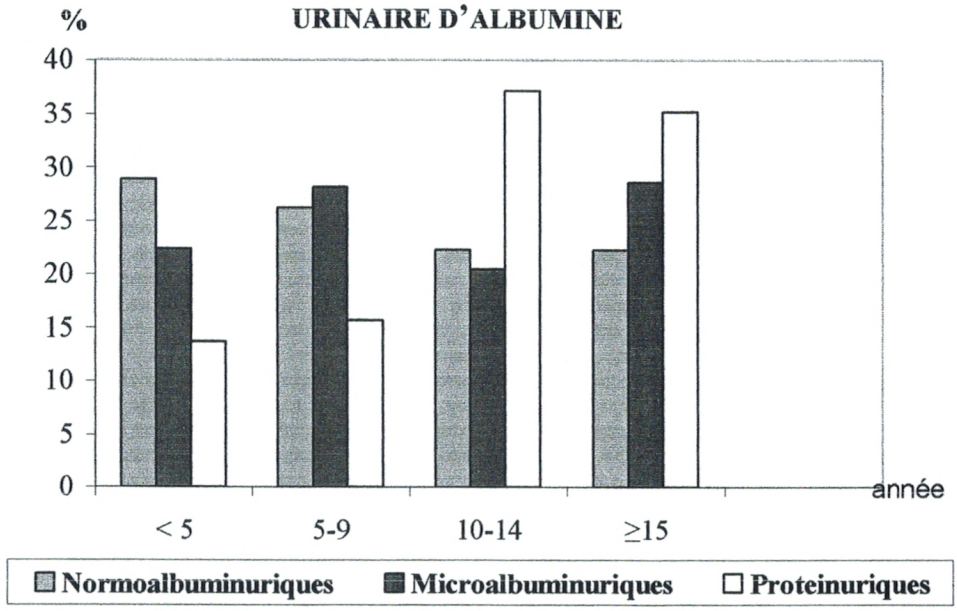


2.10.2. EQUILIBRE GLYCEMIQUE SELON LA DUREE D'EVOLUTION DU DIABETE

L'étude de la relation de l'équilibre glycémique à l'ancienneté du diabète (par régression logistique) met en évidence un déséquilibre glycémique proportionnel à l'ancienneté du diabète dans les trois groupes.

Pour une durée d'évolution de moins de 5ans jusqu'une ancienneté de plus de 15ans, un contrôle glycémique médiocre avec hémoglobine glyquée ≥ 8% est constant **(Figure 9).**

FIGURE 9: RELATION DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE $HbA_{1C} \geq 8\%$ A L'ANCIENNETE DU DIABETE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE



L'exploration de l'équilibre glycémique chez le tabagique retrouve des valeurs moyennes comparables, sans différence significative entre les trois groupes.

Le contrôle glycémique est médiocre dans les trois groupes, avec un taux moyen d'hémoglobine glyquée supérieure à 8% dans tous les cas.

TABLEAU XXXVI : EQUILIBRE GLYCEMIQUE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE CHEZ LES TABAGIQUES

	Normoalbuminuriques *N=31*	**Microalbuminuriques** *N=23*	**Proteinuriques** *N=10*
Valeurs moyennes *(%)*	8,6±1,5	9,1±1,7	8,2±1,7
Valeurs extrêmes	6,2-11,3	5,5-11,7	5,4-10

2.11. TRAITEMENT DU DIABETE

L'insuline semble d'utilisation plus large chez les proteinurique 50 cas soit 48,5% vs 82 cas soit 26,1% chez les normoalbuminuriques , mais les antidiabétiques oraux restent prescrits dans tous les cas, dans plus de 50% des cas

TABLEAU XXXVII : REPARTITION DES DIFFERENTES MODALITES DE TRAITEMENTS DU DIABETE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N=314*		**Microalbuminuriques** *N=203*		**Proteinuriques** *N=103*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
Diététique	13	4,1	8	3,9	0	0,0	*NS*
ADO	219	69,7	130	64,0	53	51,4	0,004
Insuline	41	12,7	38	18,7	41	39,8	0,02
ADO+Insuline	41	12,7	27	13,3	9	8,7	*NS*

ADO : Antidiabétiques oraux

2.12. TRAITEMENTS ASSOCIES

Aux antidiabétiques oraux, d'autres médicaments sont associés au long cours chez 444 soit 71,6% des cas de la population générale.

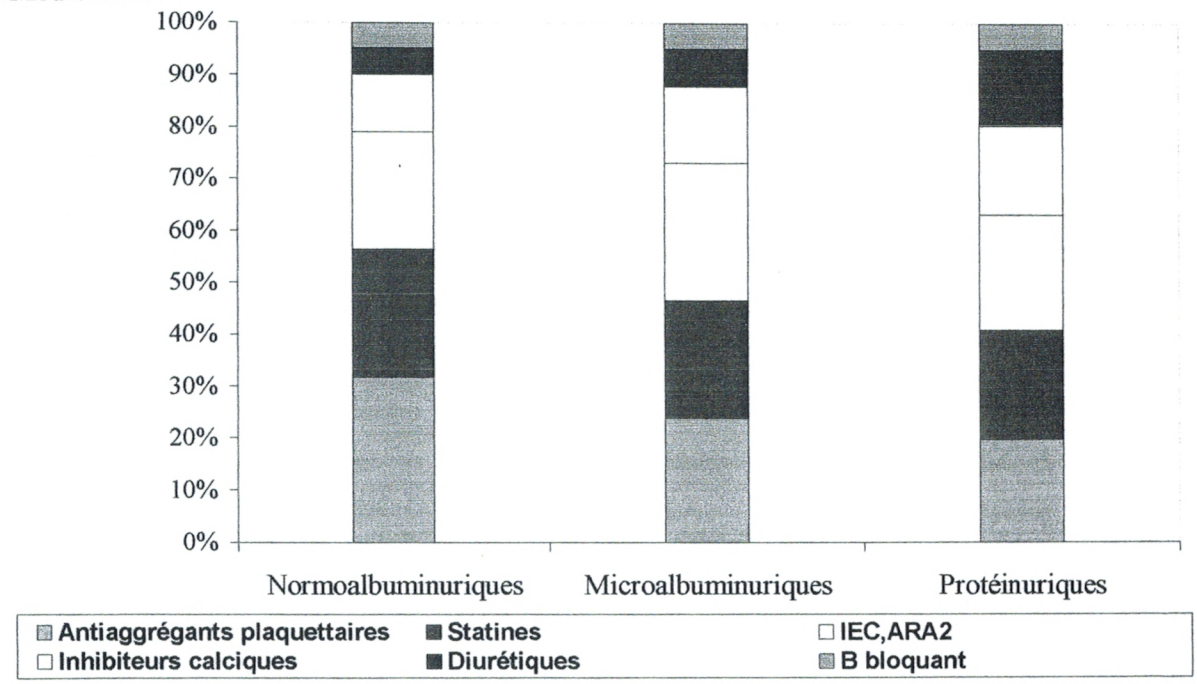
TABLEAU XXXVIII : FREQUENCE DES TRAITEMENTS ASSOCIES AUX MEDICAMENTS ANTIDIABETIQUES ORAUX

	Normoalbuminuriques *N= 314*		**Microalbuminuriques** *N= 203*		**Proteinuriques** *N=103*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
Patients	213	67,8	151	74,3	80	77,6

Le traitement associé aux traitements du diabète est principalement à type d'antiagrégants plaquettaires, hypolipémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine, dans les trois groupes étudiés.

La fréquence des différentes classes thérapeutiques ne présente pas de différence significative entre les trois groupes.

FIGURE 10 : FREQUENCE DES TRAITEMENTS ASSOCIES AUX MEDICAMENTS ANTIDIABETIQUES ORAUX



2.13. BILAN LIPIDIQUE

Le profil lipidique a tendance à se modifier en fonction du temps et du taux d'excrétion urinaire d'albumine, avec élévation des taux du cholestérol total et du LDL Cholestérol et baisse des taux du HDL Cholestérol

Des taux de LDL Cholestérol élevés intéressent 61,9% des proteinuriques .Une hypertriglycédéremie est rencontrée respectivement chez 30,5%, 36,6% et 36,2% des normoalbuminuriques, microalbuminuriques et proteinuriques **(Figure 11)** .

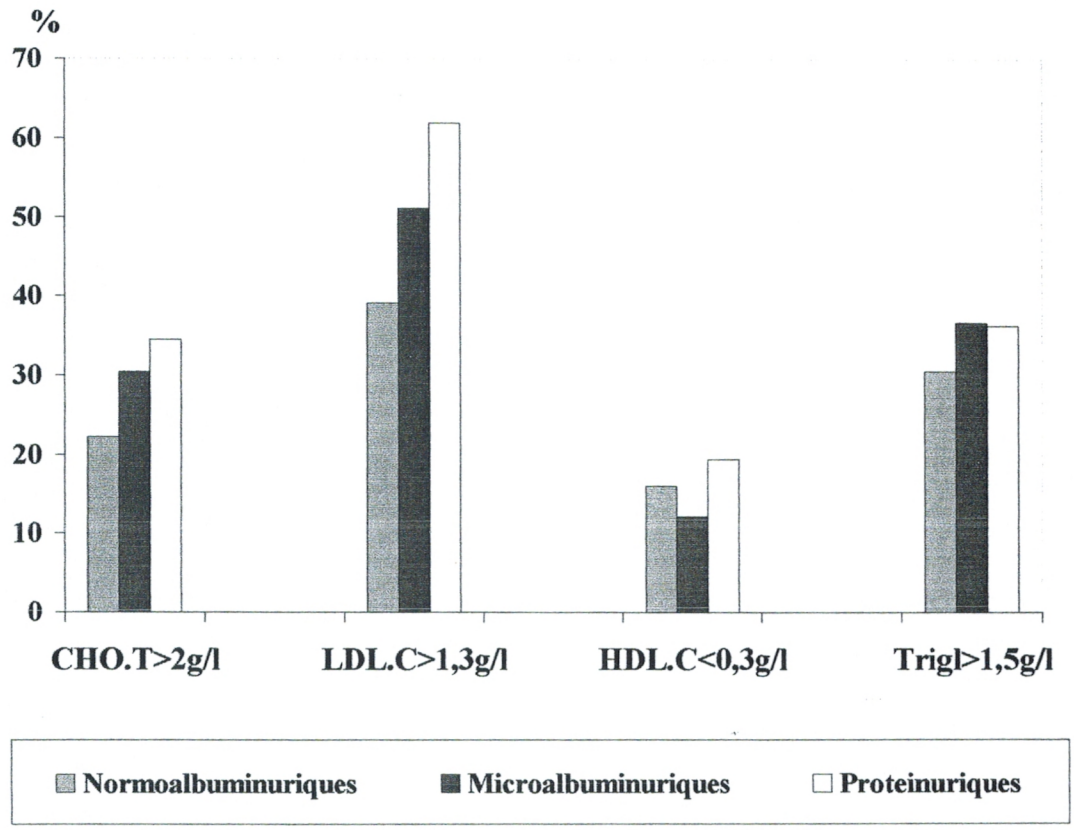
TABLEAU XXXIX : COMPARAISON DES VALEURS DES FRACTIONS LIPIDIQUES CHEZ DEUX POPULATIONS NORMOALBUMINURIQUE ET MICROALBUMINURIQUE

Variables	Taux moyen des fractions lipidiques	*p*
Cholestèrol total		
Normoalbuminuriques	1,7±0,3	0,009
Microalbuminuriques	1,8±0,3	
HDL Cholestèrol		
Normoalbuminuriques	0,4±0,1	*NS*
Microalbuminuriques	0,4±0,1	
LDL Cholestérol		
Normoalbuminuriques	1,2±0,3	0,004
Microalbuminuriques	1,3±0,3	
Triglycérides		
Normoalbuminuriques	1,4±0,7	*NS*
Microalbuminuriques	1,3±0,5	

TABLEAU XL : COMPARAISON DES VALEURS DES FRACTIONS LIPIDIQUES CHEZ DEUX POPULATIONS MICROALBUMINURIQUE ET PROTEINURIQUE

Variables	Taux moyen des fractions lipidiques	*p*
Cholestérol		
Microalbuminuriques	1,8±0,3	
Proteinuriques	1,9±0,6	*NS*
HDL Cholestérol		
Microalbuminuriques	0,4±0,1	0,05
Proteinuriques	0,3±0,1	
LDL Cholestérol		
Microalbuminuriques	1,3±0,3	0,04
Proteinuriques	1,3±0,3	
Triglycérides		
Microalbuminuriques	1,3±0,5	
Proteinuriques	1,4±0,5	*NS*

FIGURE 11: FREQUENCE DES ANOMALIES LIPIDIQUES SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE



2.14. COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES

2.14.1. HYPERTENSION ARTERIELLE

2.14.1.1. Ancienneté de l'hypertension artérielle

L'ancienneté de l'hypertension artérielle est comparable dans les deux groupes microalbuminuriques et normoalbuminuriques.

L'analyse globale de la variance ne montre pas de différence significative entre les trois groupes.

TABLEAU XLI : ANCIENNTE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N= 173*	**Microalbuminuriques** *N= 139*	**Proteinuriques** *N= 82*
Valeur moyennes *(ans)*	6,2±6,3	6,1±6,9	7,4±7,0
Valeurs extrêmes	(1-24)	(1-30)	(1-35)

Le risque relatif de l'hypertension artérielle chez les microalbuminuriques est de RR=1,52 [1,19 - 1,93], la population hypertendue correspond aux patients connus et traités, et aussi ceux qui ont présenté des chiffres tensionnels supérieurs ou égal à 140/80mmHg à trois reprises

Le risque relatif de l'hypertension artérielle chez les proteinuriques, est de RR=2,08 [1,24 -3,50].

TABLEAU XLII : FREQUENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

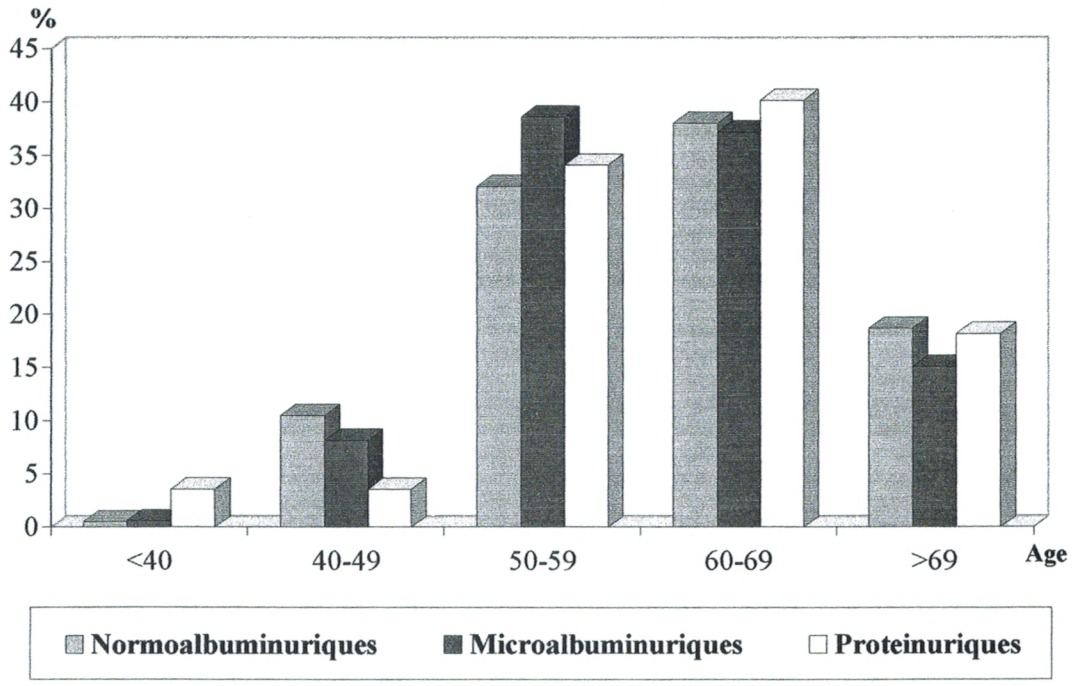
	Normoalbuminuriques *N= 314*		**Microalbuminuriques** *N= 203*		**Proteinuriques** *N= 103*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
Hypertendus	173	55	139	68,4	82	79,6

2.14.1.2. Hypertension artérielle selon l'age

Fréquences élevées de l'hypertension artérielle dans les trois groupes étudiés. Elle est présente respectivement chez 173 soit 55 % , 139 soit 68,4 % , 82 soit 79,6 % des normoalbuminuriques,microalbuminuriques et proteinuriques.

La présentation graphique a un aspect semblable de celle de la répartition de la population des diabétiques par tranches d'âge.

FIGURE 12 : REPARTITION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PAR TRANCHES D'AGE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE



2.14.2. EXPLORATION ELECTROCARDIOGRAPHIQUE

Un examen électrocardiographique a été réalisé chez 558 soit 90% des patients.

- Normoalbuminuriques : 291 patients
- Microalbuminuriques : 191 patients
- Proteinuriques : 76 patients

Des anomalies électriques ont été décelées dans 231 soit 41 ,3% des cas

- Normoalbuminuriques : 111 patients
- Microalbuminuriques : 73 patients
- Proteinuriques : 47 patients

Les anomalies éléctrocardiographiques sont plus fréquentes chez les proteinuriques .Le risque relatif d'anomalies éléctrocardiographiques dans ce groupe est de RR =1,55 [1,10- 2,17]

TABLEAU XLIII :: FREQUENCE DES ANOMALIES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N= 291*		**Microalbuminuriques** *N= 191*		**Proteinuriques** *N=76*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
Patients	111	38,4	73	38,2	47	61,8

Les troubles éléctrocardiographiques sont principalement à type de troubles de la conduction et des signes d'insuffisance coronaire. L'hypertrophie ventriculaire gauche est plus fréquente chez les proteinuriques.

TABLEAU XLIV : REPARTITION DES DIFFERENTES ANOMALIES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N= 111*		**Microalbuminuriques** *N= 73*		**Proteinuriques** *N= 47*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
Trouble de la conduction	67	60,3	36	49,3	24	51,0	*NS*
Signes ischémie -lésion	18	16,2	18	24,6	12	25,5	*NS*
Séquelle infarctus	13	11,7	10	13,6	5	10,6	*NS*
Trouble repolarisation	11	9,9	8	10,9	6	12,7	*NS*
Hypertrophie VG	7	6,3	7	9,5	7	14,8	*NS*
Trouble du rythme	7	6,3	4	5,4	3	6,3	*NS*

2.14.3. EXPLORATION ECHOCARDIOGRAPHIQUE

2.14.3.1. Interprétation des anomalies échographiques

-Une échographie cardiaque a pu être réalisée chez 463 patients, soit 74,6% de la population étudiée.

- Lesq proteinuriques présentent la fréquence la plus élevée de l'existance d'une anomalie echocardiographiques,75,7% des cas

-Une différence significative est notée entre les trois groupes p=0,002

TABLEAU XLV : ANOMALIES ECHOGRAPHGIQUES SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N= 242*		**Microalbuminuriques** *N= 151*		**Proteinuriques** *N=70*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
Patients	118	48,7	77	50,9	53	75,7

Les anomalies échographiques les plus fréquentes sont à type de cardiopathie hypertensive avec un retentissement sur la fonction diastolique du ventricule gauche.

TABLEAU XLVI : INTERPRETATION ECHOCARDIOGRAPHIQUE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques N=242		**Microalbuminuriques N=151**		**Proteinuriques N=70**		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	
Anomalies échographiques	*N= 150*		*N= 104*		*N= 65*		*p*
Cardiopathie Hypertensive	73	48,6	56	53,8	25	38,4	NS
Altération diastolique	44	29,3	26	25,0	26	38,6	NS
Dysfonction systolique	2	1,3	3	2,8	4	6,1	NS
Valvulopathie	20	13,3	11	10,5	8	12,3	NS
Cardiopathie ischémique	11	7,3	8	7,6	3	4,6	NS

2.14.3.2. Evaluation du septum interventriculaire

La mesure échographique du septum interventriculaire a été réalisée chez 335 patients soit 54% de la population générale .Dans les trois groupes cette mesure concerne :

-Normoalbuminuriques : 187 soit 59,5% des cas

-Microalbuminuriques : 100 soit 49,2% des cas

-Proteinuriques : 48 soit 46,6% des cas

La comparaison des valeurs moyennes du septum interventriculaire entre microalbuminuriques et proteinuriques est significative p= 0,0006

TABLEAU XLVII : VALEUR MOYENNE DU SEPTUM INTERVENTRICULAIRE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques	**Microalbuminuriques**	**Proteinuriques**
	N= 187	*N= 100*	*N= 48*
Valeur moyenne *(mm)*	10,8 ± 2,5	10,5± 2,3	12,2± 2,6
extrêmes	(6- 20)	(6-18)	(7-18)

Une hypertrophie du septum interventriculaire (SIV≥ 13) est à une fréquence la plus élevée chez les proteinuriques 43,7%.

TABLEAU XLVIII : FREQUENCE DE L'HYPERTROPHIE DU SEPTUM INTER VENTRICULAIRE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques		**Microalbuminuriques**		**Proteinuriques**	
	N= 187		*N= 100*		*N= 48*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
SIV≥ 13mm	53	28,2	25	25	21	43,7

2.14.3.3. Evaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche

L'évaluation des valeurs moyennes de la fraction d'éjection du ventricule gauche chez les trois groupes note des valeurs moyennes satisfaisantes dans tous les cas :

TABLEAU XLIX : VALEURS MOYENNES DES FRACTIONS D'EJECTION DU VENTRICULE GAUCHE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N=187*	**Microalbuminuriques** *N=100*	**Proteinuriques** *N=48*
Valeur moyenne *(%)*	64,6±9,1	63,2± 8,9	64,8± 10,3
extrêmes	(6- 20)	(6-18)	(7-18)

Une défaillance cardiovasculaire avec une fraction d'éjection < 40% est notée à de faibles fréquences dans les trois groupes ; Elle est la conséquence d'une cardiopathie hypertensive évoluée, et dans certains cas d'une cardiopathie ischémique sévère.

TABLEAU L : REPARTITION DES DIFFERENTES FRACTIONS D'EJECTION DU VENTRICULE GAUCHE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N=187*		**Microalbuminuriques** *N=100*		**Proteinuriques** *N=48*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
< 40 %	4	2,1	4	4	3	6,2
40-50%	10	5,3	3	3	1	2,0
> 50%	173	92,6	93	93	45	93,7

2.14.4. INSUFFISANCE CORONAIRE

2.14.4.1. Fréquence de l'insuffisance coronaire

L'insuffisance coronaire définie sur des critères éléctrocardiographiques et échocardiographiques a été retrouvée dans 23 % des cas dans la population générale

Le risque relatif d'une insuffisance coronaire chez les microalbuminuriques, est de RR=1,41[de 1,07 - 1,85 ; p=0,03]

Le risque relatif d'une insuffisance coronaire chez les proteinuriques, est de RR=1,74 [1,13 - 2,67 ; p=0,02]

Les proteinuriques présentent les fréquences les plus élevées de coronaropathie .

TABLEAU LI : FREQUENCE DE L'INSUFFISANCE CORONAIRE (ELECTRIQUE ET ECHOGRAPHIQUE) SELON LE TAUXD'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques		**Microoalbuminuriques**		**Proteinuriques**	
	N= 227		*N= 146*		*N= 71*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
Signes d'insuffisance coronaire	34	14,9	36	24,6	21	29,

2.14.4.2. Intérprétation éléctrocardiographique de l'insuffisance Coronaire

Les signes d'insuffisance coronaire sont à des fréquences d'autant plus élevées que le niveau d'excrétion urinaire d'albumine est plus important

TABLEAU LII : RESULTATS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES DE L'INSUFFISANCE CORONAIRE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques		**Microalbuminuriques**		**Proteinuriques**	
	N= 291		*N= 191*		*N= 76*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
Signes ischémie -lésion	18	6,1	18	9,4	12	15,6
Séquelle infarctus	13	4,4	10	5,2	5	6,5
Insuffisance coronaire	**31**	**10,5**	**28**	**14,6**	**21**	**22,1**

2.14.4.3. Insuffisance coronaire et durée d'évolution du diabète

La durée moyenne d'évolution du diabète chez les proteinuriques coronariens est également la plus élévée avec une différence significative , p=0,06

TABLEAU LIII : RELATION DE LA DUREE D'EVOLUTION DU DIABETE AVEC L'INSUFFISANCE CORONAIRE A L'ELECTROCARDIOGRAMME SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques	**Microalbuminuriques**	**Proteinuriques**
	N= 31	*N= 28*	*N= 17*
Valeurs moyenne	9,7±7,1	9,9±7,2	13,9±9,1
Extrêmes	(2-25)	(2-29)	(3-30)

2.14.5. EXPLORATIONS DES DIABETIQUES HYPERTENDUS

Les diabétiques hypertendus ont été sélectionnés et les facteurs induisant un risque cardiovasculaire ont été évalués dans les trois groupes.

Le retentissement cardiovasculaire d'une hypertension artérielle est autant plus important que la fuite urinaire d'albumine s'élève, il est de même pour la dyslipidémie, avec une hypercholéstérolémie intéressant 31,7% des proteinuriques et un LDL cholestérol > 1,30g/l chez 58,3% d'entre eux.

TABLEAU LIV : EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRECHEZ LE DIABETIQUE HYPERTENDU SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

		Normoalbuminuriques			Microalbuminuriques			Proteinuriques		p
	N	*(n)*	*(%)*	*N*	*(n)*	*(%)*	*N*	*(n)*	*(%)*	
S I V **> 13mm**	94	36	38,2	70	24	34,1	43	21	48,8	NS
Coronaropathie	130	19	14,7	109	27	24,8	66	20	30,6	NS
Cho total **> 2g/l**	158	33	20,8	130	34	26,1	82	26	31,7	0,05
LDL Chol **>1,30g/l**	151	60	39,7	116	54	46,5	60	35	58,3	0,04
HDL Cho **< 0,30g/l**	151	18	11,9	116	12	10,1	60	8	13,5	NS
HbA1C **≥ 8%**	167	102	61,0	141	106	75,1	72	46	63,8	0,05
Tabagisme	160	17	10,6	136	17	12,5	87	7	8,0	NS

2.14.6. AUTRES COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES

La recherche de séquelles d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie des membres inférieures a été réalisée par l'interrogatoire et l'examen clinique et montre une faible proportion, respectivement 14 soit 2,3% , et 30 soit 4,7% des cas .

Le pied diabétique est noté dans 37 cas soit 5,9% des cas.

TABLEAU LV : FREQUENCE DES COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES CHEZ DEUX POPULATIONS NORMOALBUMINURIQUE ET MICROALBUMINURIQUE

	Normoalbuminuriques *N=314*		**Microalbuminuriques** *N=203*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
Artériopathie	14	4,4	12	5,9	0,04
Séquelles AVC	4	1,2	3	1,5	0,01
Pied diabétique	14	4,4	11	5,4	0,04

TABLEAU LVI : FREQUENCE DES COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES CHEZ DEUX POPULATIONS MICROALBUMINURIQUE ET PROTEINURIQUE

	Microoalbuminuriques *N=203*		**Proteinuriques** *N=103*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
Artériopathie	12	5,9	4	3,8	NS
Séquelles AVC	3	1,5	7	6,7	0,03
Pied diabétique	11	5,4	12	11,6	NS

2.15. COMPLICATIONS MICROANGIOPATHIQUES

2.15.1. COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Un examen fond d'œil a été réalisé chez soit 580 soit 93,5% des patients de la population générale..

- Normoalbuminuriques 299 soit 51,5% des cas
- Microalbuminuriques 193 soit 33,2% des cas
- Proteinuriques 88 soit 15,1% des cas

Les complications ophtalmologiques (rétinopathie diabétique, cataracte) sont significativement plus importantes chez les microalbuminuriques.

TABLEAU LVII : REPARTITION DES COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES CHEZ NORMOALBUMINURIQUE ET LES MICROALBUMINURIQUE

	Normoalbuminuriques *N=299*		**Microalbuminuriques** *N = 193*		
	(n)	***(%)***	***(n)***	***(%)***	***p***
Rétinopathie diabétique	103	34,4	105	54,4	0,003
Cataracte	61	20,9	47	24,3	0,05
Glaucome	6	1,9	3	1,6	0,01

La rétinopathie diabétique présente une fréquence plus importante chez les proteinuriques, avec une différence significative par rapport aux microalbuminuriques, p=0,01

TABLEAU LVIII : REPARTITION DES COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES CHEZ LES MICROALBUMINURIQUES ET LES PROTEINURIQUES

	Microalbuminuriques *N=193*		**Proteinuriques** *N=88*		
	(n)	***(%)***	***(n)***	***(%)***	***p***
Rétinopathie diabétique	105	54,4	64	72,7	0,01
Cataracte	47	24,3	32	36,3	*NS*
Glaucome	3	1,6	3	3,4	*NS*

2.15.2. FREQUENCE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE

Une rétinopathie diabétique à ses différents stades a été retrouvée dans 272 soit 46,9% des cas. La maculopathie diabétique cause essentielle de cécité est notée dans 24 cas soit 4,2% .

La comparaison de deux populations normoalbuminurique et microalbuminurique montre que la rétinopatnie diabétique est associée à la microalbuminurie avec un risque relatif RR= 1,72 [1,15 à 2,5].

TABLEAU LIX : FREQUENCE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE SELON LE TAUX D'ECRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N= 299*		**Microalbuminuriques** *N= 193*		**Proteinuriques** *N=88*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
Rétinopathie	103	34,4	105	54,4	64	72,7

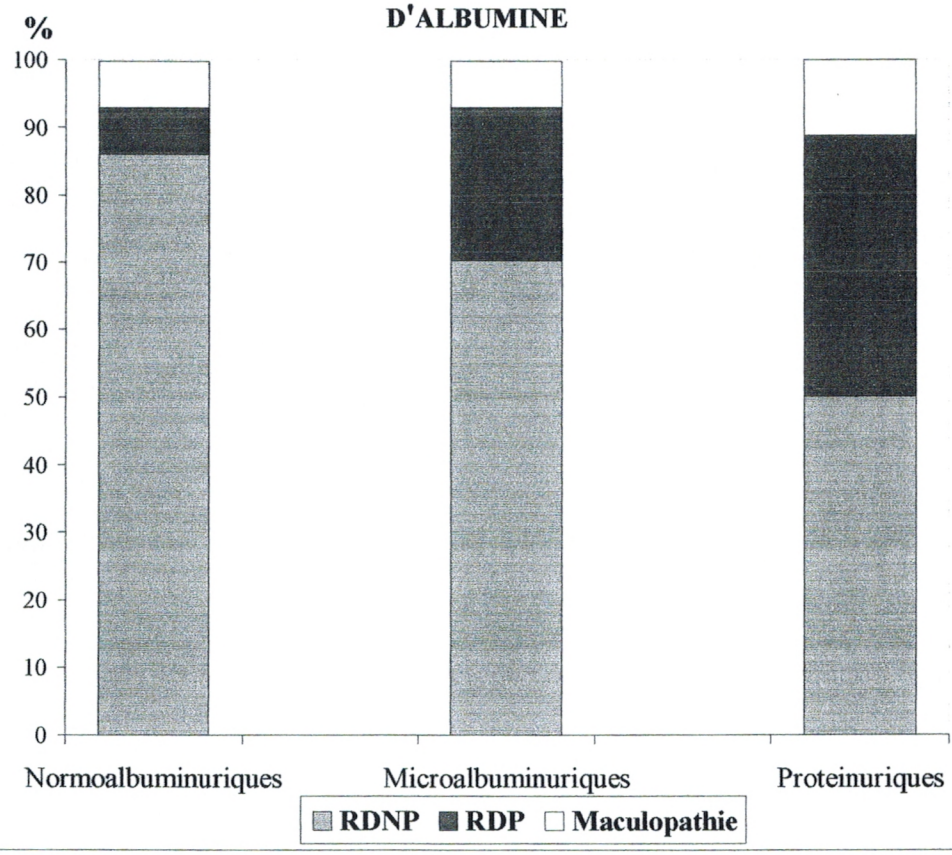
La comparaison de deux populations microalbuminurique et proteinurique montre qu'une rétinopathie diabétique est associée à la protéinurie avec un risque relatif deRR= 3,2 [1,22 - 8,41] .

La comparaison des trois populatuions note une différence significative avec p=0,001.

2.15.3. RETINOPATHIE DIABETIQUE SELON LES STADES EVOLUTIFS

La sévérité de la rétinopathie diabétique est parallèle aux taux d'excrétion urinaires d'albumine avec une fréquence de la rétinopathie proliférante qui atteint 38,5% de la population proteinurique.

FIGURE 13 : REPARTITION DES DIFFERENTS STADES DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE



RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante

RDP : rétinopathie diabétique proliférant

2.15.4. RETINOPATHIE DIABETIQUE SELON LA DUREE D'EVOLUTION

L'étude de la relation de la rétinopathie diabétique aux taux d'excrétion urinaire d'albumine pour une durée du diabète de plus de 10ans , note uneascension des fréquences des stades les plus sévères avec l'élévation du taux d'éxcrétion urinaire d'albumine , les différences sont significatives entre les trois groupe

P< 0,006

TABLEAU LX : DIFFERENTS STADES DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE POUR UNE EVOLUTION CONNUE DU DIABETE DE PLUS DE 10 ANS ET SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques N= 299		*Microalbuminuriques N= 193*		*Proteinuriques N= 88*	
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*
RDNP	253	84,6	135	69,6	45	51,0
RDP	16	5,4	43	22,4	23	26,1
Maculopathie	22	7,3	13	6,7	7	7,9

RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante

RDP : rétinopathie diabétique proliféran

2.16. LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

La neuropathie sensitive superficielle et profonde a été décelée chez 273 soit 44% des cas.

Les fréquences élevées de neuropathie sensitive concernent les trois groupes.

TABLEAU LXI : REPARTITION DES DIFFERENTS TYPES DE NEUROPATHIES SENSITIVES SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques N=112		*Microalbuminuriques N=97*		*Proteinuriques N=64*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
N. Superficielle	82	73,4	65	67,7	40	63,1	*NS*
N. Profonde	7	6,3	8	8,0	3	5,2	*NS*
N. Mixte	23	20,6	23	24,1	20	31,5	*NS*

N : neuropathie

La neuropathie sensitive chez les microalbuminuriques présente un risque relatif de RR=1,34 [1,08 -1,66]

TABLEAU LXII : FREQUENCE DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE CHEZ DEUX POPULATIONS NORMOALBUMINURIQUE ET MICROALBUMINURIQUE

	Normoalbuminuriques *N=314*		**Microalbuminuriques** *N=203*		
	(n)	***(%)***	***(n)***	***(%)***	***p***
N. Sensitive	112	35,2	97	47,8	NS
N. Motrice	15	4,8	13	6,4	0,05
N. Autonome	28	8,5	25	12,2	NS

N.: neuropathie

La neuropathie sensitive chez les proteinuriques présente un risque relatif RR=1,71[1,19 - 2,45]

TABLEAU LXIII : FREQUENCE DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE CHEZ DEUX POPULATION MICROALBUMINURIQUE ET PROTEINURIQUE

	Microalbuminuriques *N=203*		**Proteinuriques** *N=103*		
	(n)	***(%)***	***(n)***	***(%)***	***p***
N. Sensitive	97	47,8	64	62,1	0,02
N. Motrice	13	6,4	4	3,8	NS
N. Autonome	25	12,2	7	6,8	*NS*

N : neuropathie

2.17. COMPLICATIONS RENALES

2.17.1. EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE

La créatininémie est significativement plus élevée chez les patients protéinuriques que chez les patients normoalbuminuriques ou chez les patients microalbuminuriques. ($p<0,0001$).

L'estimation de la clairance de la créatinine par la méthode de Cokroft et Gault ne révéle pas de différence significative de filtration glomérulaire entre patients normoalbuminuriques et microalbuminuriques.

TABLEAU LXIV : EXPLORATION BIOLOGIQUE RENALE DES DIABETIQUES SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

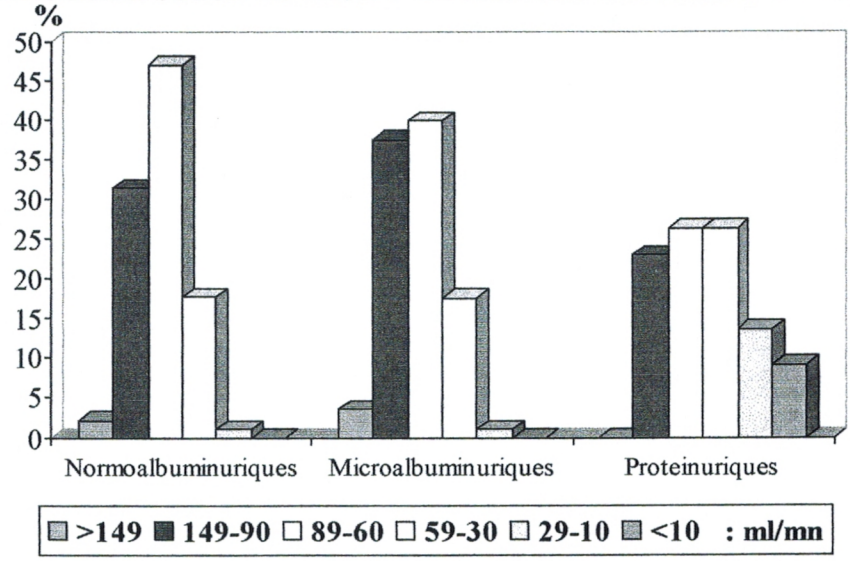
		Normoalbuminuriques *N=314*	**Microalbuminuriques** *N=203*	**Proteinurique** *N=103*
Valeurs moyennes				
Urée	*(mmol/l)*	0,33±0,3	0,42±0,6	0,73±0,7
		(0,1 -0,8)	(0,15-2)	(0,2-3)
Créatinine	*(µmol/l)*	80,9±19,3	84,4±33,4	213,8±251,6
		(44-158)	(44-369)	(49,2-1425)
Clairance de créatinine	*(ml/mn)*	84,2±28,1	85,8±28,7	62,7±41,7
		(24,8- 175)	(14,4-170)	(5,6-170)

L'hyperfiltration glomérulaire (clairance de la crétinine >149ml/mn) est notée chez 5% des normoalbuminuriques, et 6% des microalbuminuriques

Une insuffisance rénale modérée à sévère concerne 40,4% des proteinuriques. **(Figure 14)**

Une insuffisance rénale sévère (clairance<30ml/mn) est notée chez 2% des normoalbuminuriques et 3% des microalbuminuriques

FIGURE 14: REPARTITION DES NIVEAUX DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

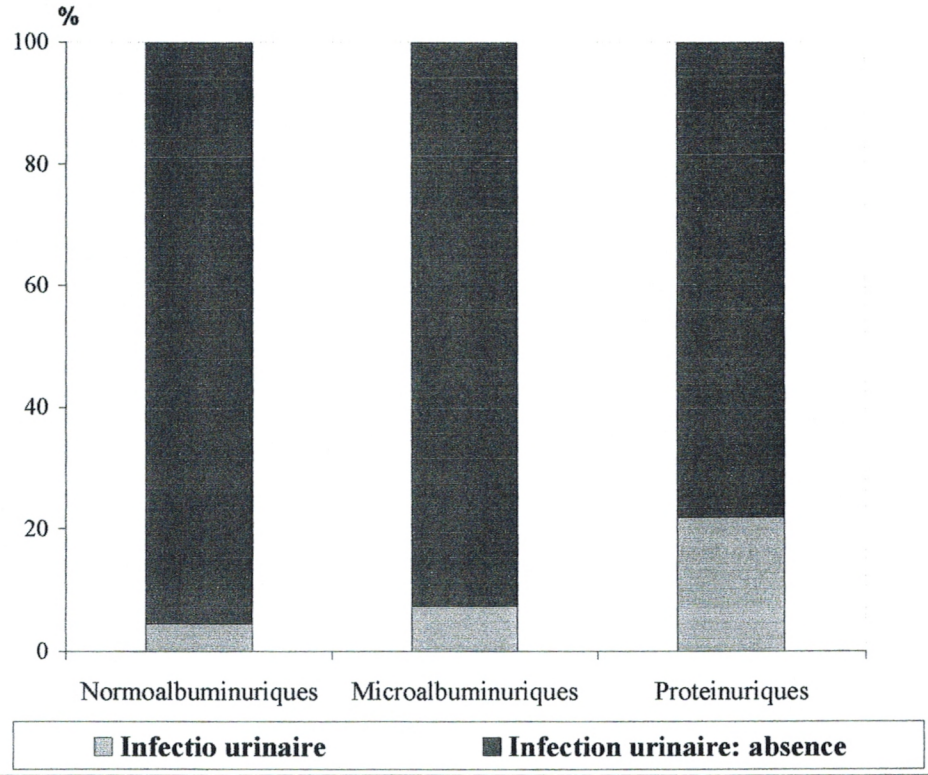


2.17.2. FREQUENCE DE L'INFECTION URINAIRE

La fréquence de l'infection urinaire n'est pas importante 14 cas soit 4,5% chez les normoalbuminuriques et 15 cas soit 7,4% chez les microalbuminuriques, mais avec une différence significative entre les deux groupes. p= 0,05 .

L'infection urinaire présente une fréquence plus importante chez les proteinuriques 23 cas soit 21,9 %, avec une différence significative par rapport aux microalbuminuriques p= 0,006

FIGURE 15 : FREQUENCE DE L'INFECTION URINAIRE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE



3. EVALUATION GLOBALE DES CORRELATIONS DU TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE AUX DIFFERENTS PARAMETRES

3.1. RESULTAT GLOBAL DE L'ANALYSE UNIVARIEE

3.1.1. CONTROLE GLYCEMIQUE

Le déséquilibre glycémique est noté à des fréquences élevées 62,3% ,77,9%,63,4% chez les normoaklbuminuriques,microalbuminuriques,proteinuriques avec une différence significative entre les groupes p= 0,006 .

La durée d'évolution du diabète et le recours à l'insulinothérapie sont d'autant plus importante que le taux d'excrétion urinaire d'albumine s'éléve.

TABLEAU LXV : ANALYSE GLOBALE DU CONTROLE GLYCEMIQUE SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques *N=314*		**Microalbuminuriques** *N=203*		**Proteinuriques** *N=103*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
Durée d'évolution **≥15ans**	55	17,6	48	23,9	31	30,1	*NS*
Hémoglobine glyquée **> 8%**	195	62,3	158	77,9	55	63,4	0,006
Insulinothérapie	77	24,8	67	33,1	50	48,5	0,02

3.1.2. COMPLICATIONS VASCULAIRES

3.1.2.1. Complications macroangiopathiques

La fréquence de l'hypertension artérielle est proportionnelle au taux d'excrétion urinaire d'albumine, avec une différence significative entre les trois groupes

TABLEAU LXVI : ANALYSE DES COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques		*Microalbuminurques*		*Proteinuriques*		
	N=314		*N=203*		*N=103*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
HTA	173	55,8	139	68,4	82	79,6	0,0001
AVC	4	1,2	3	1,6	5	4,9	*NS*
Artériopathie	12	3,8	13	6,4	11	10,7	*NS*

HTA : Hypertension artérielle , AVC : Accident vasculaire cérébral

3.1.2.2. Complications microangiopathiques

Les complications microvasculaires sont d'autant plus important que s'éléve le taux d'excrétion urinaire d'albumine, à savoir rétinopathie et neuropathie sensitive.

L'analyse globale de la variance retrouve des différences significatives entre les trois groupes.

TABLEAU LXVII : ANALYSE DES COMPLICATIONS MICROANGIOPATHIQU SELTAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

	Normoalbuminuriques		**Microalbuminuriques**		**Proteinuriques**		
	N=314		*N=203*		*N=103*		
	(n)	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*(n)*	*(%)*	*p*
N.Sensitive	112	35,2	97	47,8	64	62,1	0,002
N.Motrice	14	4,8	13	6,4	4	3,8	NS
N.Autonome	28	8,5	25	12,2	7	6,8	0,05
	N=299		*N=191*		*N= 88*		
Rétinopathie	103	34,4	105	54	64	72,7	0,0003
	N=237		*N=139*		*N=72*		
DFG < 90 ***(ml/mn)***	115	48,5	73	52,5	48	65,8	0,05

3.1.. ANALYSE DES FACTEURS ET MARQUEURS LIES A LA PRESENCE DE MICROALBUMINURIE

L'analyse des facteurs connus pour être liés à la progression de la néphropathie montre une association significative à la présence de microalbuminurie

D'autres complications microangiopathiques sont associées significativement à la présence d'une microalbuminurie.

.

TABLEAU LXVIII : ANALYSE DES FACTEURS ET DES MARQUEURS ASSOCIES A LA PRESENCE DE LA MICROALBUMINURIE

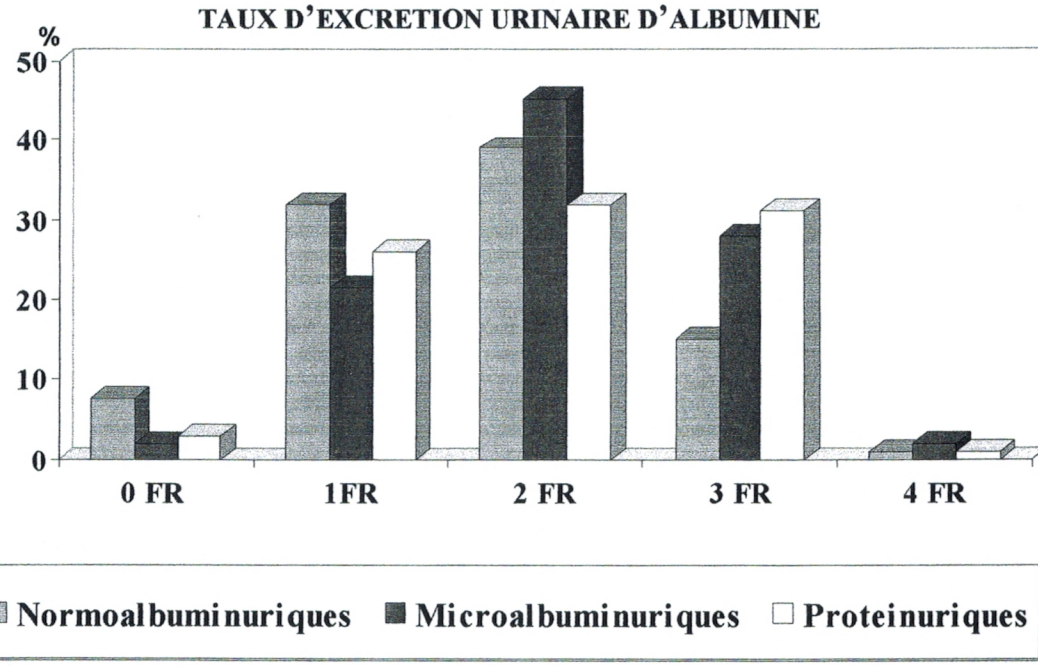
Variables	Caractère	OR	IC	*p*
HTA	Oui	1,9	1,3-2,9	0,0016**
Tabac	Oui	1,5	0,8-2,5	0,17*
HbA_{1c}	8-10%	1,4	0,9-2,3	0,12*
HbA_{1c}	>10%	3,2	1,2-5,2	<0,0001**
Chol total	>2 *g/l*	1,7	1,1-2,6	0,017**
LDL Chol	>1,*3g/*l	1,7	1,2-2,6	0,0081**
Triglycérides	>1,5g/l	1,4	0,9-2,1	0,1*
Rétinopathie	Oui	2,3	1,5-3,3	<0,0001**
N Sensitive	Oui	1,4	0,2-2,1	0,06*
N Autonome	Oui	1,8	1,0-3,2	0,04**

Quatre facteurs de risque associés à l'élévation du taux d'excrétion urinaire d'albumine ont été évalués (Hypertension artérielle, déséquilibre glycémique, hypercholestérolémie et tabagisme).

La population générale étudiée, quelque soit le groupe est à haut risque de complications microangiopathiques et macroangiopathiques.

La quasi-totalité des patients cumule au moins un facteur de risque, 5,3% seulement des patients ne présentent aucun facteur de risque.

FIGURE 16: FREQUENCE DES FACTEURS DE RISQUE RENAL SELON LE TAUX D'EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE



3.2. RESULTAT FINAL DE L'ANALYSE MULTIVARIEE

3.2.1. VARIABLES ASSOCIEES A LA PRESENCE DE MICROALBUMINURIE

Le modèle initial contient les variables pertinentes au regard de la question posée. Les variables introduites sont : le sexe, l'âge, le niveau d'instruction, l'obésité, la durée du diabète, le tabagisme, la pratique d'une activité physique, la pratique de la marche à pied, l'activité professionnelle importante, la présence d'une hypertension, le niveau d'hémoglobine glyquée, le niveau sanguin de cholestérol total, le niveau sanguin de triglycérides.

Le modèle final retient le tabagisme, la présence d'une hypertension artérielle, le niveau d'hémoglobine glyquée et le niveau sanguin de cholestérol total en tant que variables indépendamment associées à la présence d'une microalbuminurie.

Ce modèle a été ensuite ajusté sur le type de recrutement, la région d'origine et le débit de filtration glomérulaire en classes.

TABLEAU LXIX : ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A LA PRESENCE D'UNE MICROALBUMINURIE

Modèle final (N=331)

Variables		OR	IC 95%	*p*
Tabac	Oui	2.4	[1.1-5.2]	0.02**
Hta	Oui	2.4	[1.4-4.0]	0.0008**
HbA_{1c}	8-10%	1.6	[0.9-2.9]	0.11*
HbA_{1c}	>10%	3.2	[1.7-5.9]	0.0003**
Cholestérol	>=2g/l	2.1	[1.2-3.6]	0.009**

C index de Harell : 0,72

3.2.2. VARIABLES ASSOCIEES A LA PROTEINURIE ET LA MICROALBUMINURIE

Le modèle initial contient les variables pertinentes au regard de la question posée. Les variables introduites sont : le sexe, l'âge, le niveau d'instruction, l'obésité, la durée du diabète, le tabagisme, la pratique d'une activité physique, la pratique de la marche à pied, l'activité professionnelle importante, la présence d'une hypertension artérielle, le niveau d'hémoglobine glyquée, le niveau sanguin de cholestérol total, le niveau sanguin de triglycérides.

Le modèle final retient le tabagisme, la présence d'une hypertension artérielle, le niveau d'hémoglobine glyquée et le niveau sanguin de cholestérol total en tant que variables indépendamment associées à la présence d'une protéinurie et/ou microalbuminurie.

TABLEAU LXX : ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A LA PRESENCE DE PROTEINURIE OU DE MICROALBUMINURIE

Modèle final (N=301)

Variables		OR	IC 95%	*p*
Tabac	Oui	2.1	[1.1-4.3]	0.03**
Hta	Oui	2.9	[1.9-4.7]	<0.0001**
HbA_{1c}	8-10%	1.5	[0.9-2.4]	0.14*
HbA_{1c}	>10%	2.6	[1.5-4.6]	0.0007**
Cholestérol	>=2g/l	1.9	[1.1-3.1]	0.01**

index de Harell : 0.7*

3.2.3. VARIABLES ASSOCIEES A LA PROTEINURIE

Le modèle initial contient les variables pertinentes au regard de la question posée. Les variables introduites sont : le sexe, l'âge en classes, le niveau d'instruction, l'obésité en classes, la durée du diabète en classes, le tabagisme, la pratique d'une activité physique, la pratique de la marche à pied, l'activité professionnelle importante, la présence d'une hypertension artérielle, le niveau d'hémoglobine glyquée en classes, le niveau sanguin de cholestérol total en classes, le niveau sanguin de triglycérides en classes.

Le modèle final retient la présence d'une hypertension artérielle en tant que variable indépendamment associée à la présence d'une protéinurie (sexe masculin à la limite de la signification). Ce modèle a été ensuite été ajusté sur le type de recrutement, la région d'origine et le débit de filtration glomérulaire en classes .

TABLEAU LXXI : ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS DE RISQUES ASSOCIES À LA PRESENCE DE PROTEINURIE.

Modèle final (N=205)

Variables		OR	IC 95%	*p*
HTA	Oui	2,4	[1,1-5,1]	0,03**
Sexe	masculin	1,5	[0,9-3,2]	0,10*

C index de Harell : 0.65

4. EXPLORATION HISTOLOGIQUE DE LA NEPHROPATHIE

4.1. POPULATION CIBLE

A partir de la population générale, 111 patients (17,9%) présentent une néphropathie (87 microalbuminuriques, 24 proteinuriques), mais ne présentent pas de rétinopathie

Parmi les 103 patients proteinuriques, 24 patients ne présentent pas de rétinopathie diabétique ; une biopsie rénale avec étude anatomopathologique s'impose. Nous avons réalisé cet examen chez 13 d'entre eux.

Parmi les microalbuminuriques, 87 patients ne présentent pas de rétinopathie diabétique ; parmi eux 60 patients sont hypertendus .Une biopsie rénale peut s'imposer réellement que chez les 27 patients non-hypertendus.

4.2. RESULTATS DE L'EXPLORATION HISTOLOGIQUE

L'étude histologique révèle qu'une néphropathie autre que la néphropathie diabétique était présente chez sept patients

Il est difficile dans notre étude de déterminer une fréquence exacte et de comparer nos résultats à d'autres séries, sachant que nous n'avons pu réaliser cette exploration que chez 13 patients seulement .Onze patients ont refusée cette investigation Ils présentaient une néphropathie, mais pas de syndrome néphrotique évident

TABLEAU LXXII : CARACTERISTIQUES GENERALES DES DIABETIQUES BIOPSIES

	(n)	**Caractèristique Générales**
Age		61 (65-49) ans
Sexe		7 Femmes / 6 Hommes
Durée d'évolution du diabète		5,8 ± 1,2 ans
Indication Biopsie	6	- Syndrome néphrotique impur
	5	- Protéinurie permanente
	1	- Hématurie microscopique
	1	- Adénopathies disséminées : Suspicion de sarcoidose

TABLEAU LXXIII : RESULTATS HISTOLOGIQUES RENAUX

Néphropathie diabétique		**Autres**	
(n)	**TYPE**	*(n)*	**TYPE**
4	- Néphropathie Diabétique type I	1	- Lésion glomérulaire minim
1	- Néphropathie Diabétique type II	1	- Hyalinose segmentaire et focale
		3	- Glomérulonéphrite extra-membraneuse
		1	- Néphroangiosclérose bénigne
		1	- Granulome inflammatoire
		1	- Fibrose interstitielle

D - DISCUSSION

1. PRINCIPAUX RESULTATS

1.1. REPRESENTATIVITE DE L'ECHANTILLON

Notre mode de recrutement est fondé principalement sur des centres de santé des secteurs sanitaires où la majorité des diabétiques de type 2 sont suivis dans des consultations de médecine générale. Le recrutement a concerné également les patients suivis dans des consultations privées.

Selon les estimations de prévalence du diabète de type 2dans la wilaya de Tlemcen, Celle-ci serait de 12160 diabétiques ; notre travail a pu appréhender un échantillon de 620 diabétiques type2 connus, correspondant à 5% de l'ensemble des diabétiques recensés dans la wilaya de Tlemcen

1.2. COMPARAISON DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES

Nous avons tenté de comparer nos résultats à plusieurs études (principalement européennes) s'étant intéressé à un ou plusieurs aspects de notre étude

Quelques résultats de travaux nationaux ou maghrébins ont été commentés concernant principalement l'exploration d'une population globale de diabétiques de type2.

Il est à noter qu'il existe très peu de données sur la néphropathie du diabète de type2 et les facteurs associés, publiés au Maghreb.

1.2.1. REPARTITION DE LA POPULATION DE L'ETUDE

La répartition de la population de l'étude selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine retrouve des fréquences proches d'un ensemble de travaux dans différents pays :

50,7% normoalbuminuriques, **32,7%** microalbuminuriques et **16,4%** Proteinuriques

Les variations entre pays s'expliquent par la survenue dans des ethnies différentes. Les fréquences les plus élevées sont retrouvées dans les populations indiennes, alors que dans des pays européens les pourcentages sont comparables à ceux de notre étude.

TABLEAU LXXIV : PREVALENCE DE LA NEPHROPATHIE : ENQUETES EPIDEMIOLOGIQUES

	Année	Patients	Microalbuminurie (%)	Protéinurie (%)
Algérie[3]	2005	-	-	14,5
Tunisie[328]	2001	-	27,4	25,1
Bénin[329]	2001	152	-	28,0
France [330,331]	1998	427	22,0	9,0
	1995	5572	29,6	-
Royaume –unis[332]	1997	3867	10,6	4,7
Danemark [333]	1991	549	27,0	14,0
Pays Bas [334]	1991	137	42,0	16,0
USA[335]	1993	398	29,0	21,0
Japon [336]	1991	927	26,0	15,0
Indiensd'Oklahoma[337]	1980	973	-	30,0
Indiens Pimas[338]	1985	-	-	48,0
Notre étude		620	32,7	16,4

L'Algérie, pays en voie de développement et en phase de transition épidémiologique assiste à un accroissement important du diabète de type 2 et par conséquent celui de la néphropathie associée.

Cette ascension est en rapport avec la sédentarité et l'obésité « phénomène » comparable aux pays occidentaux. Les apports caloriques et la consommation importante de lipides sont deux caractéristiques d'un changement de style de vie.

Le diabète de type 2 est estimé à 12160 patients dans la wilaya de Tlemcen, pour une fréquence de néphropathie patente de 16,4%, et par extrapolation le nombre total

de diabétiques pouvant nécessiter un traitement par épuration extrarénale serait éstimé à 66.000 patients, pour une population de 33milions d'habitants en Algérie .

Pour un nombre total actuel de 11.000 dialysés à travers le territoire algérien, ces données prévisionnelles donnent la mesure de l'enjeu en terme de santé publique

Et redoute l'afflux important de diabétiques dans les unités de dialyses.

-Dans les pays occidentaux, mais également dans certains pays en développement, le diabète de type 2 représente la première cause croissante d'insuffisance rénale chronique terminale.

TABLEAU LXXV : PREVALENCE DES DIABETIQUES EN INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE

Pays	Année	*(%)*
Tunisie[339]		22,0
France[340]		17,1
Allemagne[25]		36,1
Etats –Unis[26]		42,8
Travail personnel		20,4

1.2.2. EXPLORATION RENALE

1) La créatininémie évolue de façon parallèle au taux d'excrétion urinaire d'albumine .Ce résultat est évident, sachant que l'existence d'une protéinurie correspond au stade IV de la néphropathie diabétique ou a une néphroangiosclérose évoluée. L'insuffisance rénale chronique est de règle.

- Dans une étude transversale[342], auprès de 933 patients, la créatininémie était significativement plus élevée chez les patients protéinuriques (1,2 ± 0,01 mg/dl) que chez les patients normoalbuminuriques (1,1 ± 0,02 mg/dl) ou chez les patients microalbuminuriques (1,1 ± 0,04 mg/dl).

- Une autre étude a m l'absence de différence de filtration glomérulaire entre patients normoalbuminuriques et patients microalbuminuriques [343].

2) L'appréciation de la fonction rénale à différents niveaux d'excrétion urinaire d'albumine retrouve :

- Une fréquence maximale de l'insuffisance rénale chez les proteinuriques (Clairance<60ml/mn), 49,4% des patients avaient une insuffisance rénale chronique modérée à sévère.

- Une hyperfiltration, qui correspond à une clairance de la créatinine ≥150ml/mn est notée chez 6% des normoalbuminuriques.Il n'est pas surprenant de déceler une hyperfiltration chez 5% des microalbuminuriques. Des résultats comparables ont pu être documentés de manière très précise dans une population particulière, celle des Indiens Pima[338] . Dans cette tribu plus de la moitié des sujets présentaient un diabète de type 2, et l'augmentation de la filtration glomérulaire était de :

- 6% chez les sujets qui sont au stade d'un test d'hyperglycémie provoquée anormal, et elle continue à augmenter de 14% sur une période de suivi de 4 ans
- de 16% pour ceux chez lesquels le diagnostic de diabète est fait, et elle continue à augmenter de 18% sur cette période de 4 ans
- de 24% pour ceux qui ont une microalbuminurie- mais sans protéinurie, et reste stable sur cette période de 4 ans
- la filtration glomérulaire se normalise chez les diabétiques avec protéinurie, puis diminuera de 35% sur cette période de 4 ans.

1.2.3. AGE

1) Dans notre étude l'âge médian au diagnostic est de 59,4 ans. Ce résultat est proche de celui de l'étude Codiab[330], Entred[344], Malek[13] et Aribi[345] et qui rapportent que la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 55et 65ans.

2) Dans les trois groupes étudiés, l'âge moyen est comparable.

Les proteinuriques représentent la population la plus âgée : 58% des sujets de plus de 60ans vs 45% des normoalbuminuriques. Chez les proteinuriques, ceci est probablement en rapport avec :

- un diabète qui a évolué pendant plusieurs années

-l'amélioration de la prise en charge des complications dégénératives,d'où allongement de la survie des diabétiques ,qui atteignent les stades ultimes de la néphropathie.

1.2.4. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

1) La plus grande fréquence de découverte du diabète par des signes cliniques caractéristiques (par rapport au dépistage systématique) objectivée dans les trois groupes peut s'expliquer raisonnablement par le fait que le diabète non insulinodépendant, est une maladie qui évolue longuement de manière asymptomatique, avec un début non aisément identifiable ; ceci est favorisé par le bas niveau socio-économique et l'analphabétisme qui concernent plus de la moitié de la population dans les trois groupes..

- La fréquence est supérieure que dans d'autres études 51,7% **vs** 26,4% Thèse, Aribi[345] 20% , Codiab[330] 25% , Entred [344] (16%)
- Par contre nos résultats sont concordants avec ceux de Malek[13] .Dans son travail préliminaire sur le dépistage du diabète de type2 dans la Wilaya de Sétif, le diabète était méconnu chez presque la moitié de la population 48% des cas, expliquant la découverte tardive du diabète dans notre pays.

Il est ainsi nécessaire de généraliser les compagnes de dépistage du diabète de type2 à travers le territoire Algérien et d'organiser des séminaires de formation des

médecins généralistes, a qui revient le grand mérite de découverte de nouveau cas à des stades infracliniques de la maladie.

-En France, dans plus de 90 % des cas, le diagnostic de diabète de type 2 est porté par un médecin généraliste[346]

2) Le faible pourcentage de complications permettant de découvrir le diabète (comparativement aux études Entred) pourrait s'expliquer partiellement par le caractère de latence clinique durable de la rétinopathie, une des complications souvent annonciatrices du diabète de type 2.

- Dans la grande cohorte de l'UKPDS Lors du diagnostic, la prévalence de la rétinopathie diabétique était de 21% lors du diagnostic du diabète[347]

TABLEAU LXXVI : CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DU DIABETE

(%)	**Aribi[345]**	**Entred[344]**	**Notre étude**
Examen systématique	66,4	60	41,0
Signes cardinaux	26,4	16	51,7
Complications	5,3	15	5,1
Grossesse	2,8	2	1,5

1.2.5. LA DUREE D'EVOLUTION

1) La durée d'évolution du diabète est proportionnelle aux taux d'excrétion urinaire d'albumine :

- Le pourcentage des normoalbuminuriques décroit de 38,7% à 5ans d'évolution du diabète à 7% pour une ancienneté de plus de 15ans

- La fréquence maximale de la microalbuminurie est notée après 5à10 ans d'évolution, correspondant exactement à celle cité dans la classification de Mogensen[141] de la néphropathie diabétique ; Toutefois nous retrouvons une fréquence presque égale de microalbuminurie chez les diabétiques ayant une évolution de moins de cinq ans

- Les proteinuriques présentent la fréquence la plus élevée des trois groupes, pour un diabète évoluant depuis plus de 15ans témoignant de l'évolution naturelle de la néphropathie ;

Il est surprenant que la proportion des proteinuriques ayant moins de cinq années d'évolution de diabète, reste importante 20%.

Ces résultats globaux suggèrent :

- D'une part, d'un diabète plus ancien que les délais décrits par le patient. Une période de latence clinique au cours de laquelle le diabète n'est pas diagnostiqué alors que la néphropathie évolue.

- D'autre part la part d'une néphroangiosclérose sur rein de sujet âgé n'est pas à écarter, compte tenu de l'âge moyen de la population étudiée et en absence de biopsie rénale systématique.

1.2.6. CONTROLE GLYCEMIQUE

1) Le contrôle glycémique est médiocre dans les trois groupes, pouvant expliquer la précocité des complications microangiopathiques (fréquence considérable d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie à un stade précoce correspondant à une ancienneté de moins de5ans). Ceci dépend probablement de plusieurs facteurs :

- d'une part, d'une surveillance inadéquate du diabète par le patient lui même :
  - mauvaise observance des régimes et des traitements, obésité. Ces facteurs favorisants sont la conséquence de certaines caractéristiques générales (68,3% de la population générale présente un bas niveau d'instruction, inactive dans 79,1% des cas).
  - le suivi médical n'est pas régulier et souvent anarchique (consultation de plusieurs médecins), d'où instauration tardive de l'insulinothérapie

- d'autre par, le dosage de l'hémoglobine glyquée de façon périodique et régulière est loin d'être appliquée de façon systématique.

Ces résultats sont médiocres comparativement à d'autres travaux réalisés sur des séries plus larges.

TABLEAU LXXVII : EQUILIBRE GLYCEMIQUE : RESULTATS COMPARATIFS

	Espoir[348]	Diastep[349]	Cnam[350]	Ecodia[351]	Notre étude
Nombre	**4930**	**15239**	**3626**	**4119**	**620**
Hb_{1C} ***<6,5%***	27 %	32 %	25,6 %	33,4 %	10,2 %
Hb_{1C} ***6-8 %***	39 %	42 %	31,5 %	35,2 %	22,6 %
Hb_{1C} ***>8 %***	34 %	26 %	42,9 %	31,4 %	67,2 %

2) Le déséquilibre glycémique est corrélé à l'ancienneté du diabète dans les trois groupes, avec les proportions les plus importantes chez les proteinuriques suggérant le rôle délétère du déséquilibre glycémique dans l'évolution de la néphropathie

- Dans l'étude WSDR[352] ,398 diabétiques sous insulinothérapie, 441 diabétiques non traités par insuline ont été suivis pendant 4 ans. Les patients ayant une protéinurie étaient exclus. À la fin du suivi, une protéinurie était observée chez 17,3 % .La survenue d'une protéinurie était positivement associée avec la durée du diabète, le nombre de paquets année de cigarettes, l'hémoglobine glyquée,

1.2.7. OBESITE

Quelque soit le taux d'excrétion urinaire d'albumine, l'obésité est quasi constante chez les femmes et intéresse plus de la moitié des hommes selon les critères de la FID 2005 (tour de taille> 94cm) .L'explication de cette obésité rejoint celle du déséquilibre glycémique, à savoir (l'inactivité, le régime alimentaire inapproprié, l'éducation inadéquate du diabétique rendu difficile par le bas niveau d'instruction de la majorité des patients).

- Une enquête multicentrique en Tunisie[353] sur 938 patients retrouve une fréquence de 41% chez les hommes et 37,1% chez les femmes, mais ces résultats intéressent les deux types de diabète (1et 2)

- Une étude cas-témoin réalisée[354] en Guadeloupe chez des diabétiques de type 2 et les non diabétiques retrouve une moyenne de tour de taille :

- chez les hommes de 97,3cm vs 89 cm
- chez les femmes 96,3cm VS 87,7 cm

Cette différence persistait dans chaque sexe, pour tous les tertile d'âge.

- L'étude OPACI[355] (Optimise Cardiovascular Prevention in Diabétic) visait à déterminer le risque cardiovasculaire. Cette étude a retrouvé un tour de taille >80cm chez la femme et >94cm chez l'homme dans 85,7% des cas.

- L'enquête DANA[356] sur 1557 diabétiques de type 2 ayant pour but d'étudier la relation entre la microalbuminurie et les marqueurs des anomalies du syndrome métabolique montre une corrélation de la microalbuminurie avec le tour de taille (p=0,0001), mais aussi avec la pression artérielle (p=0,009) et le taux d'hémoglobine glyquée (p=0,0001)

1.2.8. DESORDRES LIPIDIQUES

1) Les désordres lipidiques sont présents dans les trois groupes, avec une sévérité parallèle au taux d'excrétion urinaire d'albumine. Des taux de LDL cholestérol supérieurs à 1,30g/l sont notés chez respectivement 39,1%, 51,2%, 61,9% des populations normoalbuminuriques, microalbuminuriques et proteinuriques

- La corrélation entre la concentration du cholestérol sanguin et la progression de la néphropathie diabétique a été démontrée dans des études univariées et des études de regression multiples[282,283]

- Chez 406 patients diabétiques type2 , suivis pendant plus de 7 ans, le cholestérol initial était hautement prédictif (R=0,568 P<0,001) d'une diminution ultérieure de la fonction rénale.[357]

2) Le traitement hypolipémiant, à base de statines, bien qu'administré dans les trois groupes, devrait être plus largement instauré sachant que le niveau de prescription reste inférieur aux recommandations.

TABLEAU LXXVIII : DESORDRES LIPIDIQUES ET PRESCRIPTION THERAPEUTIQUE

	Normoalbuminuriques (%)	**Microalbuminuriques (%)**	**Proteinuriques (%)**
LDL Cholestérol ≥*1,30 g*	39,1	51,2	61,3
Triglycérides ≥ *1,50 g*	30,3	36,6	36,2
Prescription de statines	34,6	22,7	21,0

Le rôle bénéfique des statines a bien été démontré :

- Sasaki et coll [294] ont examiné les effets de 12 semaines de traitement avec la Pravastatin (10mg) chez 9 patients avec diabète de type2. Le rapport albumine/créatinine urinaire a diminué avec un traitement chez ces patients avec microalbuminurie ou protéinurie.

- Shiji et coll [295] : ont également confirmé La réduction de l'albuminurie chez les diabétiques de type2 suivi par un traitement par Pravastatin.

1.2.9. TABAGISME

1) Si la fréquence du tabagisme dans la population générale est de 11,4% vs 16% dans l'étude Entred[358] ; celui-ci concerne exclusivement les hommes 26,5%.

2) Les fréquences sont comparables dans les trois groupes 25,2%, 34,2% et 23,2%.

Chez les normoalbuminuriques, microalbuminuriques, proteinuriques

- L'association documentée entre le tabagisme et la néphropathie diabétique a été déterminée chez une population caucasoïde ; les fumeurs avaient des valeurs augmentées d'albuminurie, du débit de filtration glomérulaire et d'épaississement de la membrane basale glomérulaire [300]

3) La corrélation de l'équilibre glycémique au tabagisme n'est pas différent dans les trois groupes, Dans notre étude, ce résultat est prévisible du fait que la majorité des patients quelque soit le taux d'excrétion urinaire d'albumine présente un diabète déséquilibré.

- Une étude cas-témoin chez les diabétiques de type2[359] a évalué la proportion de patients diabétiques fumeurs, et a déterminer les associations entre le tabagisme, le contrôle glycémique et la microalbuminurie.

La proportion de fumeurs chez les diabétiques de type 2 était de 10-12 %, plus élevée chez ceux âgés de moins de 60 ans (17-22 %) que chez les patients plus âgés (7-9 %).

Les diabétiques de type2 fumeurs avaient une hémoglobine glyquée plus élevée.

Les fumeurs avaient aussi une plus grande fréquence de microalbuminurie,

(20 % vs 13 %). Des analyses en régression logistique multiple ont montré que le tabagisme était associé de façon indépendante avec des taux élevés d'HbA1c

($p < 0,001$) et avec une microalbuminurie ($p < 0,001$),

1.2.10. HYPERTENSION ARTERIELLE

1) Dans notre étude, l'hypertension artérielle connue et traitée est notée dans 6 3% des cas.

- En Algérie [3], il n'existe pas d'étude tenant compte des biais de recrutement : elle est présente dans le diabète type 2 entre 63 et 73 % à l'hôpital et autour de 36 % dans les centres de santé primaire.

- En Tunisie [353], Dans une enquête sur la santé et les soins médicaux, la fréquence était de 42,4% pour les diabétiques de type2.

2) La prévalence de l'hypertension artérielle croit avec le stade de néphropathie : Ces données sont comparables aux résultats de Tarnow [251] et Bouhanik[360]

TABLEAU LXXIX : FREQUENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE (ETUDE TARNOW ET BOUHANIK VS TRAVAIL PERSONNEL)

Prévalence HTA	Tarnow[251]	Bouhanik[360]	Notre étude
Normoalbuminurie	51 %	71 %	55,0 %
Microalbuminurie	73 %	90 %	68.4 %
Protéinurie	82 %	93 %	79,6 %

- Nos résultats se rapprochent également de ceux de Parving[316]; la prévalence de la protéinurie chez 557 patients était de 14%, associée à une prévalence élevée de l'obésité, de l'hypertension artérielle et des taux élevés d'hémoglobine glyquée.

3) L'hypertension artérielle augmente avec l'âge des sujets, avec une fréquence maximale dans les trois groupes, dans la tranche d'âge 60-69 ans, ce qui est prévisible, compte tenu que l'hypertension artérielle chez le diabétique de type2 est secondaire essentiellement à l'athérosclérose.[361]

- Une fréquence élevée de l'hypertension artérielle est compatible avec les données de la littérature qui signale que l'hypertension artérielle précède souvent l'apparition du diabète de type 2, et participe à l'apparition et à l'aggravation des complications macroangiopathiques et microangiopathiques[252].

- L'étude UKPDS a noté qu'un bon suivi tensionnel diminue l'incidence des complications microangiopathiques (rétinopathie, protéinurie)[241] .
Un contrôle tensionnel strict permettait la diminution de la survenue d'une insuffisance rénale. Sur un suivi de 6 ans, la progression vers la microalbuminurie était significativement moins fréquente dans le groupe avec contrôle tensionnel strict (- 29 %, p = 0,008) par rapport au groupe avec contrôle modéré.
Sur la même période, la progression vers la protéinurie était moins fréquente dans le groupe avec contrôle tensionnel strict.

4) Un traitement antihypertenseur en monothérapie, bithérapie et même trithérapie est suivi chez les normoalbuminuriques, microalbuminuriques, proteinuriques avec des fréquences respectives de 60,8%,53,3%, 58,9% de l'ensemble des traitements instaurés (traitement :antihypertenseurs, hypolipémiants, antiaggrégants plaquettaires).
- Dans l'étude française CODIAB, 45,4 % des hommes et 56,0 % des femmes avaient un traitement antihypertenseur [330]

5) Parmi les différentes classes des antihypertenseurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine sont les plus utilisés dans les trois groupes. Ils représentent par rapport à l'ensemble des traitements prescrits (antihypertenseurs, hypolipémiants, antiaggrégants plaquettaires) les fréquences suivantes :

TABLEAU LXXX : FREQUENCE DES DIFFERENTES CLASSES DES ANTIHYPERTENSEURS

	Normoalbuminuriques (%)	Microalbuminuriques (%)	Proteinuriques (%)
IEC, ARA 2	31,5	26,5	22,2
Inhibiteurs calciques	15,5	14,7	17,1
Diurétiques	07,1	07,2	14,6
B bloquants	06,7	04,9	05,0

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ARA2 : Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine

Dans la population de notre étude les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine doivent être plus largement prescrit, autant pour leurs effets antihypertenseurs que pour leurs effets néphroprotecteurs en prévention secondaire (réduction du risque d'apparition d'une microalbuminurie) et prévention tertiaire (diminution du débit de l'excrétion urinaire d'albumine).

6) Les microalbuminuriques et les proteinuriques normotendus ne reçoivent pas ces traitements, ce qui influencerait certainement le cours évolutive défavorable de la néphropathie

-Il est bien démontré par les études interventionnelles[360,260,261] l'effet bénéfique du blocage du système rénine angiotensine aldostérone et leurs supériorités sur les autres antihypertenseurs dans la néphroprotection .

1.2.11. CORONAROPATHIE

1) La prévalence de la maladie coronaire de la population générale est de 23% :

- En Algérie [3]l'atteinte coronaire exacte chez le diabétique est difficile à estimer du fait de l'inégalité d'accès aux explorations cardiologiques. En 1997, Les signes cliniques et électriques d'une maladie coronaire sont trouvés chez 10,8 % des diabétiques étudiés.

Une étude nationale a retrouvé une fréquence de 18,4%[362]

- Dans la littérature, la plupart des études réalisées sont de grandes enquêtes prospectives de cohortes :

- L'étude CODIAB[330] 10 %
- L'étude UKPDS[363] 12,9%
- L'étude de Southwell[364] 32%
- L'enquête SOFRES [365] 17%.
- L'étude de SIMON [366] 13%
- population de Framingham[367] 30-50%

2) La fréquence de l'atteinte coronaire s'accroît avec la sévérité de la néphropathie

- 14,9% des normoalbuminuriques,
- 24,4% des microalbuminuriques
- 29,5% des proteinuriques présentent des signes de séquelles d'infarctus ou des signes d'ischémie-lésions.

- Dans le travail de Borch-Johnson et al, chez 2000 patients suivis pendant 10 ans, la présence de microalbuminurie s'accompagnait d'un doublement du risque de développement d'une cardiopathie ischémique [368.]

- Dans le travail de Yudkin et al, Chez des diabétiques, âgés de plus de 40ans, et suivis pendant plus de 3,5 ans.

Les complications cardiovasculaires étaient de 74% chez les microalbuminuriques vs 30% chez les normoalbuminuriques [369]

3) La fréquence de l'atteinte coronaire s'accroît aussi avec la durée d'évolution du diabète. Les proteinuriques coronariens représentent les pourcentages les plus importants de coronaropathie et ont en parallèle les durées d'évolution du diabète les plus longues.

- L'étude prospective[370] de Kuusisto et al, effectuée sur une population finlandaise âgée de 65 à 74 ans concernant 1298 sujets (1069 non diabétiques et 229 diabétiques) suivis pendant 3à 5 ans, a permis de constater que l'équilibre de l'hémoglobine glyquée ($p<0,01$) et la durée d'évolution du diabète ($p<0,05$) sont les 2 facteurs de risque les plus significativement associés aux événements coronariens et à la mortalité coronarienne lors de l'analyse univariée

4) La pathologie coronaire et les complications cardiovasculaires anomalies éléctrocardiographiques(signes d'ischémie-lésions ,séquelles d'infarctus) et échocardiographiques(anomalies de la cinétique segmentaire) sont plus fréquentes chez les diabétiques hypertendus par rapport aux normotendus quelque soit le taux d'excrétion urinaire d'albumine .L'hypertension artérielle contribue ainsi aux complications macrovasculaires du diabétique de type2.

- L'étude UKPDS a noté que le risque cardio-vasculaire augmentait de 15 % pour chaque augmentation de la pression systolique de 10 mmHg[371,] dans le diabète de type 2.

5) La coronaropathie du diabétique de type 2 est considérée comme un signe d'alarme de la mortalité cardiovasculaire. Ce risque est plus élevé en présence d'une microalbuminurie voir d'une protéinurie

La population de notre étude est à haut risque de mortalité cardiovasculaire ,puisque 24,4% des microalbuminuriques et 29,5% des proteinuriques sont coronariens.

Ces résultats ont été confirmés dans de larges études

- MOGENSEN[372] a mentionné ce risque dès 1984, en montrant, sur une période de 10ans, que les courbes de survie chez les diabétiques variaient en fonction des concentrations urinaires d'albumine : La mortalité était augmentée de

- 76% chez les diabétiques à excrétion urinaire d'albumine normale
- 146% chez les diabétiques ayant une microalbuminurie comprise entre 30-140 mg/l.

- Les études de MATTOCK ET NEIL[373,374] ;de même que la WESDR Study[375] (cohorte effectuée chez 840 diabétiques de type2 suivis pendant 12ans)confirment que la mortalité cardiovasculaire ,en particulier coronaropathie était multipliée par 3 chez les microalbuminuriques par rapport aux normoalbuminuriques .

- Enfin selon les conclusions de la 3EME TASK FORCE EUROPEENNE [376,377] pour la prévention des maladies cardiovasculaires, les patients diabétiques avec microalbuminurie sont systématiquement considérés comme à haut risque cardio-vasculair

1.2.12. RETINOPATHIE DIABETIQUE

1) Dans notre étude 46,9% des patients sont atteints de rétinopathie diabétique, dont 10,9 % de rétinopathie diabétique proliférante

-Ces estimations se situent dans la moyenne des prévalences étudiées, dans différents pays.

TABLEAU LXXXI : PREVALENCE DE LA RETINOPATHIE : ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE

	Année	Nombre	Toute Rétinopathie (%)	Rétinopathie proliférante (%
Algérie[3]	2005	-	38,5	8,5
Afrique sub-saharienne[378]	2000	-	15-52	-
France[330]	1998	427	33,1	3,3
Royaume-Unis [332]	1997	3867	37,0	-
Pays –Bas[334]	1991	137	35,0	4,0
Rochester USA[379]	1993	278	55,0	3,0
Indiens Pimas[380]	1993	789	34,0	2,1
Indiensd'Oklahoma[337]	1980	942	24,0	3,0
Notre Etude	2006	620	46,9	10,9

2) L'exploration de la rétinopathie diabétique dans les trois groupes retrouve :

- Une fréquence de la rétinopathie proportionnelle au taux d'excrétion urinaire d'albumine avec une fréquence atteignant les 72% chez les proteinuriques

- La sévérité de la rétinopathie diabétique est parallèle également aux stades de la néphropathie, avec une fréquence maximale de la rétinopathie proliférante chez les proteinuriques.

- En comparaison avec le diabète de type1, il existe moins de publications sur la concordance entre rétinopathie et néphropathie diabétique, bien que celles disponibles s'accordent à nos résultats :

- Dans une étude [381] sur une population de diabétiques de type2, une rétinopathie diabétique de degré variable était présente dans 42% vs 46,2% (Notre étude) et la prévalence de la microalbuminurie est de 34 % vs 32,7% (Notre étude).

3) La relation entre la sévérité de la rétinopathie et celle de la néphropathie est également notée lors de la sélection dans les trois groupes, des patients ayant une durée d'évolution de plus de 10ans.

-La Wisconsin Epidemiologic Study [382] incluant 1 370 diabétiques diagnostiqués dès l'âge de 30 ans, montre :

- une prévalence de rétinopathie diabétique variant de 28 à 77 % **vs** 34,4% à 72,7% selon que le diabète a duré 5 ou 15 ans.
- La sévérité de cette rétinopathie est rapportée au taux d'hémoglobine glycosylée, à l'élévation de la pression systolique et à la présence d'une protéinurie

1.2.13. NEUROPATHIE DIABETIQUE

1) La neuropathie sensitive (superficielle et profonde est la plus fréquente 45,6% **vs** 31,1%[330]étude Codiab

2) Dans les trois groupes , l.La fréquence de la neuropathie sensitive superficielle est plus importante que celle motrice

La fréquence de la neuropathie sensitive s'élève parallèlement au taux d'excrétion urinaire d'albumine .Ce résultat plaide en faveur d'une concordance entre neuropathie et néphropathie.

- Nos résultats sont comparables à des études sur de larges séries : par exemple celle de l'université du **Colorado** [314] ayant pour but de démontrer la relation existant entre l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) et les complications du diabète de type 2 . Cette étude a montré que l'EUA était associé de manière significative à la présence de rétinopathie ($p<0,001$) de neuropathie ($p<0,001$) et de maladie cardiovasculaire ($p<0,001$).

1.2.14. FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A LA NEPHROPATHIE

1) A la suite de l'analyse univariée, l'analyse multivariée nous a permis de confirmer l'existence d'une association statistique significative entre des facteurs modifiables ,l'incidence de la néphropathie (microalbuminurie,protéinurie)et de discuter le lien de causalité .C'est ainsi que l'hypertension artérielle, le déséquilibre glycémique ,

l'hypercholestérolémie, le tabagisme semblent être effectivement des facteurs d'apparition et de progression d'une néphropathie.

2) La comparaison de deux types d'analyse des résultats (données épidémiologiques d'une part et données d'interventions d'autre part) permet de valider, à posteriori, le modèle épidémiologique de survenue des complications et de vérifier si ce qui est théoriquement prédit par l'épidémiologie est correctement ciblé par les traitements.

- L'étude UKPDS[383] (étude épidémiologique et interventionnelle) a permis de confirmer la part des différents facteurs dans la progression des complications.

Dix ans après le diagnostic de diabète, 22 % des patients ont au moins une complication de macroangiopathie (IDM, angor ou AVC) et 12 % une complication de microangiopathie.

Les résultats de l'étude d'intervention montrent qu'une baisse de 0,9 % de l'hémoglobine glyquée moyenne sur 10 ans (7,0 % dans le groupe intensif vs 7,9 % dans le groupe conventionnel) est associée à une réduction significative des différentes complications **(Tableau LXXXII)**.

L'étude thérapeutique a permis de montrer, à 9 et 12 ans, un bénéfice sur la microalbuminurie des contrôles glycémiques et tensionnels (la pression artérielle systolique et pression artérielle diastolique).

TABLEAU LXXXII : RESULTATS DE L'ETUDE D'INTERVENTION DE L'UKPDS

Complications	*(%)*
Toutes complications confondus	12
Complications de microangiopathie	25
Infarctus du myocarde	16
Cataracte	24
Rétinopathie	21
Albuminurie	33

- L'étude danoise Sténo[384] est randomisée et ouverte. Après stratification pour la microalbuminurie (30-100 et 101-300 mg/24 heures), les patients sont attribués au hasard soit dans un groupe intervention (traitement intensif), soit dans un groupe contrôle (traitement conventionnel),pour le traitement antihypertenseur, le contrôle glycémique strict et hypolipémiant).Les auteurs concluent à long terme qu'un traitement intensif de plusieurs facteurs de risque chez des patients diabétiques type 2 avec microalbuminurie diminue , le risque d'événements cardiovasculaires et microvasculaires de 50%. Et une réduction considérable de la morbidité liée à la macro- et à la micro angiopathie après un suivi moyen d'environ 8 années.

1.2.15. EXPLORATION HISTOLOGIQUE

1) À partir de la population microalbuminurique et proteinurique, 111/306 (87 microalbuminuriques, 24 proteinuriques) soit 36,2% ne présentent pas de rétinopathie diabétique, rendant la néphropathie diabétique peu probable, cependant une exploration histologique s'impose chez 60 patients seulement, sachant que 51 microalbuminuriques sont hypertendus, cette microalbuminurie est probablement en rapport avec une néphroangiosclérose

- Une néphropathie diabétique est ainsi probable chez 195 patients soit 63,7% de l'ensemble des néphropathes VS 68% dans une enquête menée en 1988 [303]

2) En dehors de la néphropathie diabétique, d'autres causes d'insuffisance rénale sont en effet possibles, et fréquentes, chez le diabétique de type 2 en raison de l'âge des patients, souvent âgés, de la prévalence de l'hypertension artérielle et d'une manière plus générale, il s'agit de patients à risque vasculaire global très élevé [214].

2. VALIDITE DES RESULTATS

2.1. LA VALIDITE INTERNE

Elle repose sur l'exclusion des erreurs systématiques (biais), dans la sélection, l'observation des diabétiques et dans l'analyse des résultats

Biais de sélection

Le biais de sélection peut apparaître dans la sélection des cas, en rapport avec la définition des diabétiques et des critères d'inclusion

Dans notre étude, l'échantillonnage a été stratifié selon la répartition des patients au niveau des différentes Daïras Il serait été préférable de stratifier selon le lieu exact de suivi, mais la réalisation de cette échantillonnage aurait été difficile sachant que nous n'avons pas de données sur les lieus exacts (consultation privée, secteur sanitaire, médecins généralistes) et qui sont souvent multiples.

Par conséquent nous avons un manque d'étanchéité entre les différents compartiments.

Biais d'observation

-Ces biais peuvent exister si les données ont été recueillies par des méthodes non comparables ,ou lorsque la durée exacte du diabète ne peut être mesurée, ce qui est le cas dans le diabète de type2

Biais de mémorisation

Ce biais est lié aux types de questions posées aux malades.

Biais de Berkson

Correspond à la probabilité pour qu'un sujet puisse rentrer dans la constitution de l'échantillonBiais de Classification

La définition d'une variable microalbuminurie ou protéinurie a été réalisée de manière très précise, pour ces deux variables, il n'y a probablement pas de biais de classification

2.2. VALIDITES EXTERNES

Ce sont les aspects qui considèrent que les résultats obtenus peuvent êtres extrapolés à la population générale .Plusieurs de nos résultats peut refléter réellement la population générale des diabétiques tel le déséquilibre glycémique conséquent d'un ensemble de paramètres(niveau d'instruction, suivi anarchique de la maladie).

E- CONCLUSION

Devant l'incidence élevée du diabète de type2 et de ses complications macroangiopathiques et microangiopathiques, nous nous sommes assignés, à travers cette enquête, d'étudier le profil épidémiologique de la population diabétique de type 2 de la wilaya deTlemcen.

Nous avions mis en évidence :

- Un âge moyen de 59,4± 0,4 ans
- Une découverte tardive du diabète, souvent à l'occasion d'une présentation clinique caractéristique
- Une ancienneté du diabète connu, peu différente entre microalbuminuriques et normoalbuminuriques, reflétant les difficultés d'un diagnostic précoce
- L'obésité (définie par le tour de taille) est retrouvée chez plus de 95% des femmes et 65% des hommes, et pour laquelle, la sédentarité et la non compliance au régime en seraient les déterminants principaux
- Un déséquilibre glycémique significatif, supérieur à 8% d'hémoglobine glyquée quelque soit le groupe ou le traitement entrepris (insuline et/ou antidiabétiques oraux) ; ce constat impose la redéfinition de la stratégie de prise en charge médicale de l'hyperglycémie chronique et des moyens à mettre en œuvre
- Une hypertension artérielle, de prévalence élevée, souvent contemporaine du diagnostic du diabète, multifactorielle et insuffisamment corrigée quand le traitement est entrepris ; compte tenu du rôle délétère de l'hypertension sur le pronostic cardiovasculaire, il est indispensable de recadrer l'intervention thérapeutique et les objectifs à atteindre.

La population néphropathe définie par l'existence d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie est éstimée à 49,1% ;Le risque d'insuffisance rénale est élevé d'autant plus élevé que les facteurs de risque rénal y sont associés de manière significative :hypertension artérielle, déséquilibre glycémique, hypercholestérolémie et tabagisme.

Dans ce contexte, il n'est pas surprenant d'observer une fréquence élevée des autres complications microangiopathiques : rétinopathie et neuropathie.

Evidemment, la rigueur méthodologique impose de tenir compte de tous les facteurs susceptibles de biaiser la validité des résultats de cette étude, et donc de pondérer les conclusions d'impact sanitaire.

- La présence de microalbuminurie dans un contexte de diabète de type 2, d'hypertension artérielle, d'obésité fait discuter sa place de marqueur de risque rénal ;dans tous les cas sa détection, qui devraît être systèmatique, impose un côntrole médical rigoureux,augmentant les chances de néphroprotection .
- Les facteurs génétiques n'ont pas été évalués dans ce travail, ils pourraient intervenir dans le développement d'une néphropathie diabétique.

Les résultats de cette étude pourraient être extrapolés à la population générale, eu égard à l'homogénéité des caractéristiques socio économiques et sanitaires nationales ; ainsi à l'horizon 2025, avec une projection de 2,5 millions de diabétiques de type2 , la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale par dialyse et /ou transplantation exigerait des moyens humains et matériels considérables et absorberait un budget de santé publique démesuré.

Pour cela, une politique préventive et curative du diabète de type2 devrait voir le jour ; elle s'articulerait sur :

- Le développement des différents axes de prévention en ciblant correctement les objectifs à atteindre et en impliquant, au premier rang, le sujet diabétique.
- La formation médicale continue, portant aussi bien sur les aspects fondamentaux, curatifs et préventifs du diabète de type2 que sur la prise en charge adéquate des facteurs de risque
- La constitution de réseau de suivi du diabétique .

F- BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

[1] **McCarty D, Zimmet P.**
Diabetes 1994 to 2010: global estimates and projections.
Leverkusen: Bayer AG, 1994; 1–46

[2] **Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S.**
End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions.
Am J Kidney Dis 1999; 34: 795–808

[3] **Belhadj M, Daoud A, Khalfa S, Malek R.**
Le diabète en Algérie. Présentation au deuxième congrès maghrébin d'Endocrinologie
Diabétologie Nutrition. Fèz, 24-27 novembre 2005, 34-40.

[4] **Comité OMS d'experts du diabète sucré.**
Deuxième rapport. Genève, Série de rapports techniques 646,1980

[5] **Report of World Health Organization Consultation.**
Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.
World Health Organization, Department of non-communicable disease surveillance. Geneva, WHO publications, 1999, 59 pages

[6] **Expert Committee On The Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus.**
Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.
Diabetes Care, 1997; 20: 1183-119

[7] **Sobnwi E,Mauvais-JarvisF,VexiauP,Mbanya JC,Gautier JF .**
Diabetes in African .Part 1: epidemiology and clinical specifities .
Diabetes Metab 2001;27:628-34

[8] **Motala A, Omar MA, Pirie FJ.**
Diabetes in Africa. Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes in Africa.
J Cardiovasc Risk 2003; 10: 77-83.

[9] **Gharbi MH, Ajdi F.**
Epidémiologie du diabète sucré au Maroc. Présentation au deuxième congrès maghrébin d'Endocrinologie
Diabétologie Nutrition. Fèz, 24-27 novembre 2005, 33.

[10] **Kamoun M, Abid M, Ben Abdallah N, Ben Slama C, Kacem M, Slimane H**
Epidémiologie du diabète en Tunisie. Etude multicentrique de la Société tunisienne d'endocrinologie
DIABETE 2004. Ibidem, pages 41-6.

[11] **Bezzaoucha A,**
Le diabète sucré connu à Alger : Fréquence et conséquences. Diabète et *métabolisme (Paris), 1992, 18, 229-235*

[12] **Houti L.**
Thèse de doctorat en sciences médicales .Epidémiologie du diabète de type2 dans la wilaya d'Oran
Institut des sciences médicales d'Oran 2000

[13] **Malek R .**
Le diabète sucré dans la wilaya de Sétif .Etude épidémiologique.
Thèse, Doctorat en Sciences Médicales, Institut des sciences médicales de Sétif 1998. 108-122

[14] **Projet Tahina**
Synthèse, enquête morbidité hospitalière en Algérie
INSP, Alger, Janvier 2003

[15] **Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.**
Global Summary of the HIV/ AIDS Epidemic
Lancet December 2004: Joint United Nationre

[16] **Brun E,Nelson RG,Benneti BHet al**
Diabetes duration and cause specific mortality in the Verona Diabetes Study,
Diabetes Care, 2000; 23, 1119-1123

[17] **Zopinni G, Verlato GLeuzinger C et al .**
Body mass index and the risk of mortality in type 2 diabetic patients from VeronaInt
J Obes Relat METAB Disord,2003 : 27/ 281-285

[18] **SaydahSH,EberhardtMS,Loria CM,BrancatiFL,**
Age and the burden of death attribuable to the diabetes in the United States .
Am J Epidemiol ,2002;156:714-719

[19] **Kimmestiel P, Wilson C.**
Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney.
Am J Pathol, 1936; 12: 83-97.

[20] **Osterby R, Gundersen HJ.**
Glomerular size and structure in diabetes mellitus 1. Early abnormalities.
Diabetologia, 1975; 11: 229-239.

[21] **Gall M-A, Rossing P, Skøtt P, et al**
Prevalence of micro-and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients.
Diabetologia 1991 ; 34: 655-661.

[22] **Borch-Johnsen K**:
The prognosis of insulin-dependent diabetes mellitus. An epidemiological approach.
Dan Med Bull 1989 .39: 336-349.

[23] **Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, et al**:
Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med 321:1074-1079, 1989.*

[24] **Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S:**
End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions.
Am J Kidney Dis 1999 ; 34: 795-808.

[25] **Schwenger V, Mussig C, Hergesell O, et al**:
Incidence and clinical characteristics of renal insufficiency in diabetic patients.
Dtsch Med Wochenschr 2001 ;126: 1322-1326.

[26] **National Institute of Diabetes and Digestive and kidney Diseases**:
United States Renal Data System: USRDS 2001 Annual Data Report.
Bethesda, MD, National Institutes of Health, 2001.

[27] **La prise en charge des diabétiques urémiques.**
Règles de Bonnes Pratiques Cliniques proposés par l'ALFEDIAM et la Société de Néphrologie.
Diabetes Metab, 1999 ; 25 : 72-76

[28] **Rossing P, Hougaard P, Barch-Johsen K, Parving H-H**:
Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year follow-up study.
BMJ 1996 ; 313:779-784.

[29] **Bakris Gl.**
The évolution of treatment guidelines for diabetic nephropathy. Strategies integrate JNC VI, more recent protocols.
Postgrad Med, 2003; 113: 35-50

[30] **Ritz AJ.**
Glomérular complications of diabetes: prevention and management.
Clin Cornerstone, 2003; 5: 22-37

[31] **Gambara V, Mecca G, Remuzzi G et al**.
Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes
J Am Soc Nephrol, 1993, 3, 1458-1466.

[32] **Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD, Sturgill BC, Kaiser DL,**
Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I and type II disease presenting with renal dysfunction.
Am J Nephrol 1988; 8(3): 220-225.

[33] **Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M**.
Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus : a multicentric study on 393 biopsies.
Am J Kid Dis, 2002, 39, 713-720.

[34] **Kleinknecht D, Bennis D, Altmann JJ.**
Increased prevalence of non-diabetic renal pathology in type II diabetes mellitus.
Nephrol Dial Transplant 1992 ; 7: 1258-1259

[35] **Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, et al**:
Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus.
N Engl J Med1996 ; 335: 1636-1642, .

[36] **Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH.**
The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy.
Diabetologia 1993; 36 (10): 1071—8.

[37] **Koch M, Thomas B, Tschope W, Ritz E.**
Survival and predictors of death in dialyzed diabetic patients.
Diabetologia 1993; 36: 1113-1117.

[38] **Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T.**
Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes.
J Am. Soc. Nephrol. 1993; 3: 1458-1466.

[39] **Chantrel F, Dimitrov Y, Moulin B, Hannedouche T.**
Renal biopsy in diabetes.
Diabetologia .1997 ;7 : 110-115

[40] **Richards NT, Greaves I, Lee SJ, Howie AJ, Adu D, Michael J.**
Increased prevalence of renal biopsy findings other than diabetic glomerulopathy in type II diabetes mellitus [see comments].
Nephrol Dial transplant 1992; 7 (5): 397-9.

[41] **John L, Rao PS, Kanagasabapathy AS.**
Prevalence of diabetic nephropathy in-non-insulin dependent diabetics.Indian *JMed Res 1991;94(1):24-9*

[42] ***Lipkin GW.***
More than one kind of type 2 diabetes with renal disease do not have diabetic nephropathy.
J Am Soc Nephrol, 1994, 5, 37.

[43] **OLSEN S, MOGENSEN CE.**
Non-diabetic renal disease in NIDDM proteinuric patients may be rare in biopsies from clinical practice.
Diabetologia, 1996, 39, 1638-1645

[44] **Davi G, Ciabattoni G, Consoli A et al.**
In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f2 alpha and platet and platelet activation in diabetes mellitus: effect of impoved metabolic control and vitamin E supplementation.
Circulation, 1999; 99: 224-229

[45] **Sobel BE.**
The potential influence of insulin and plasminogen activator inhibitor type 1 on the formation of vulnerable atherosclerotic plaques associated with type 2 diabetes. *Proc Assoc Am Physicians, 1999; 111:313-318.*

[46] **Ledru F, Ducimentiere P, Battaglia S et al.**
New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study.
J Am Coll Cardiol, 2001; 37: 1543-1550

[47] **Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF et al.**
Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. .
Circulation, 2000; 102: 2180-2148.

[48] **Chinetti G, Griglio S, Antonucci M et al.**
Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages.
J Biol Chem, 1998; 273: 25573-25580

[49] **Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ et al.**
C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study.
Diabetes, 2002; 51: 1596-1600.

[50] **Pradhan AD, Manson JE, Rifai N et al.**
C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus.
JAMA, 2001; 286: 327-334.

[51] **Ferrier TM.**
Radiologically demonstrable arterial calcifications in diabetes mellitus.
Aust Ann Med, 1964; 13: 222-228.

[52] **Neubauer B.**
A quantitative study of peripheral arterial calcification and glucose tolerance in elderly diabetics and non diabetics.
Diabetologia, 1971; 7: 409-413

[53] **Dybdahl H, Ledet T.**
Diabetic macroangiopathy: quantitative histopathological studies of the extramural coronary arteries from type 2 diabetic patients.
Diabetologia, 1987; 30: 882-886.

[54] **Rasmussen LM, Heickendorff L.**
Accumulation of fibronectin in aortas from diabetic patient: a quantitative immunohistochemical and bio-chemical study.
Labo invest, 1989; 61: 440-446.

[55] **Huijberts MS, Wolffenbuttel BH, Struyker Boudier H et al.**
Aminoguanidine treatment increases elasticity and dercreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats.
J Clin Invest, 1993; 92: 1407-1411.

[56] **Osterby R, Gundersen HJ.**
Fast accumulation of basement membrane materiel and the rate of morphological changes in acute experimental diabetic glomerular hypertophy.
Diabetologia, 1980; 18: 493-500.

[57] **Osterby R.**
Glomerular structural changes in type 1(insulin-dependent) diabetes mellitus: causes, consequences, and prevention.
Diabetologia, 1992; 35: 803-812.

[58] **Kitsiou PV, Tzinia AK, Stetler-Stevenson WG et al.**
Glucose-induced changes in integrins and matrix-related functions in cultured human glomerular epithelial cells.
Am J Physiol Renal Physiol, 2003; 284: F671-679

[59] **Tsilibary EC.**
Microvascular basement menbranes in diabetes mellitus.
J Pathol, 2003 ; 200 : 537-546.

[60] **Williamson J, Tilton R, Chang K, Kilo C.**
Basement membrane abnormalities in diabetes mellitus: relationship to clinical microangiopathy.
Diabetes/Metabolism Reviews, 1988; 4: 339-370

[61] **Ulrich P, Cerami A.**
Protein glycation, diabetes, and aging.
Recent Prog Horm Res, 2001; 56: 1-21.

[62] **Calles-Escandon J, Cipolla M.**
Diabetes and endothelial dysfonction : a clinical perspective.
Endocrine Reviews, 2001 ; 22 : 36-52.

[63] **Larger E, Marre M, Corvol P, Gasc JM.**
Hyperglycemia-induced defects in angiogenesis in the chicken chorio-allantoic membrane model.
Diabetes, 2004; 53: 752-761.

[64] **Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M.**
Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy.
J Clin Invest, 1996; 97: 2883-2890.

[65] **Tepper OM, Galiano RD, Capla JM et al.**
Human endothelial progenitor cells from type 2 diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures.
Circulation, 2002: 106; 2781-2786.

[66] **Poulaki V, Qin W, Joussen AM et al.**
Acute intensive insulin the-rapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1 alpha and VEGF.
J Clin Invest, 2002; 109:805-815

[67] **Wakisaka M, Kitazono T, Kato M et al.**
Sodium-coupled glucose transporter as a functional glucose sensor of retinal micro-vascular circulation.
Circ Res, 2001; 88: 1183-1188.

[68] **Abiko T.Abiko A.clermont AC et al.**
Characterization of retinal leukostasis and hemodynamics in insulin resistance and diabetes: Role of oxidants and protein Kinase-C activation .
Diabetes, 2003: 52:829-837

[69] **Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A et al.**
Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina.
Am J Pathol, 2001; 158: 147-152.

[70] **Barber AJ.**
A newview of diabetic retinopathy: a neurodegene-rative disease of the eye.
Prog Neuropsychopharmacol
Biol Psychiatry, 2003; 27: 283-290.

[71] **Brownlee M.**
Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications.
Nature, 2001; 414: 813-820.

[72] **Du X, Matsumura T, Edelstein D et al.**
Inhibition of GAPDH activity by poly (ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells.
J Clin Invest, 2003: 112: 1049-1057.

[73] **Lee AY, Chung SK, Chung SS.**
Demenstration that polyol accumulation is reponsible for diabetic ataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens.
Proc Natl Acad Sci USA, 1995; 92: 2780-2784.

[74] **Vlassara H, Palace M.**
Glycoxydation: the menace of diabetes and aging.
Mount Sinai I Med, 2003; 70: 232-241.

[75] **Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L.**
Advanced glycation end-products: a review.
Diabetologia, 2001; 44: 129-146.

[76] **Stitt A.**
The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic rethinopathy.
Exp Mol Pathol, 2003; 75: 95-103

[77] **Koya D, King GL.**
Protein Kinase C activation and the development of diabetic complications.
Diabetes, 1998; 47: 859-866.

[78] **Finkel T, Holbrook NJ.**
Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing.
Nature, 2000; 408: 239-247.

[79] **Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G.**
Oxidative stress and diabetic vascular complications.
Diabetes Care, 1996; 19: 257-267.

[80] **Spitaler M, Graier W,**
Vascular targets of redox signaling in diabetes mellitus.
Diabetologia, 2002; 45: 476-494.

[81] **Cai J, Boulton M.**
The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions.
Eye, 2002; 16: 242-260.

[82] **Hopfner R, Gopalakrishnan V,**
Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications.
Diabetologia, 1999; 42: 1383-1394.

[83] **Frustaci A, Kajstura J, CHIMENTI C et al.**
Myocardial cell death in human diabetes.
Circ Res, 2000; 87: 1123-1132.

[84] **Candido R, Allen TJ.**
Haemodynamics in microvascular complications in type 1 diabetes.
Diabetes Metab Res Rev, 2002; 18: 286-304.

[85] **Levy BI, Ambrosio G, Pries AR et Struijker-Boudier HA.**
Microcirculation in hypertension: a new target for treatment?
Circulation, 2001; 104: 735-740.

[86] **Ishii H, Jirousek MR, Koya D et al.**
Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor.
Science, 1996; 272: 728-731.

[87] **Boeri D. Maiello M. Lorenzi M.**
Increased prevalence of microthromboses in retinal capillaries of diabetic individuals.
Diabetes, 2001; 50: 1432-1439.

[88] **Ckman JA, Creager MA, Libby P.**
Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management.
JAMA, 2002; 287: 2570-2581.

[89] **Sowers JR, Haffner S.**
Treatment of cardiovascular and renal risk factors in the diabetic hypertensive.
Hypertension, 2002; 40: 781-788

[90] **Creager MA, Lucher TF.**
Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy —part 1.
Circulation, 2003; 108: 1527-1532.

[91] **Henry P, Makowski S, Richard P et al.**
Incerased incidence of moderate coronary stenosis in diabetic patients: substrate for myocardial infarction?
Am Heart J, 1997; 134: 1037-1043

[92] **Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF** *et al.*
Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus.
Circulation 2000; 102: 2180-2184

[93] **Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S** et al.
Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels.
Circulation. 1999; 99: 2239-2242

[94] **Aronson SM.**
Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus.
J Neuropathol Exp Neurol, 1973 ; 32 : 183-196.

[95] **Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P et al.**
Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population.
Stroke, 1996; 27: 210-215.

[96] **Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE et al.**
Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators.
Diabetes Care, 1999; 22: 1077-1083.

[97] **Burchfiel C, Curb D, Rodriguez B et al.**
Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program.
Stroke, 1994; 25: 951-957.

[98] **Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M.**
Predictors of stoke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes.
Stroke, 1996; 27: 63-68.

[99] **Gerstein HC, Mann JF, Yi Q** et al.
Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals.
JAMA, 2001; 286: 421-426.

[100] **Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M.**
Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Stroke, 1999; 30: 1787-1791.

[101] **Davis TM, Millns H, Stratton IM** et al.
Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective *Diabetes Study (UKPDS) 29.*
Arch Intern Med, 1999; 159:1097-1103.

[102] **Barber PA ,Demchuk AM, Zhang J,Buchan AM.**
Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute strobe before thrombolytic therapy .Aspects study group .Alberta Stroke Programme Early CT Score
Lancet ,2000;355:1670-1674

[103] **Weinberger J, Biscarra V, Weisberg MK, Jacobson JH.**
Factors contributing to stroke
Diabetes Care, 1999; 22: 333-338.

[104] **Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL et al.**
Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group.
Neurology, 2000; 54: 660-666

[105] **Megherbi SE, Milan C, Minier D et al.**
Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED
Stroke project. Stroke, 2003; 34: 688-694.

[106] **Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T** et al. .
Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome.
Neurology, 1996; 47: 366-375.

[107] **Gahn G, Von Kummer R.**
Ultrasound in acute stroke :
A Neuroradiology review,2001; 43: 702-711.
A Neuroradiology review,2001; 43: 702-711.

[108] **Simons PC, Algra A, Bots ML** et al.
Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients.
The SMART Study (Second Manifestations of ARTERIAL disease).
Circulation, 1999; 100: 951-957.

[109] **Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B** et al.
Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus.
Am J Med, 1983; 74: 540-544

[110] **Stegmayr B, Asplund K.**
Diabetes as a risk factor for troke. A population perspective.
Diabetologia, 1995; 38: 1061-1068.

[111] **Gray CS, Taylor R, French JM** et al.
The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke.
Diabet Med, 1987; 4: 237-240

[112] **Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F.**
Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat.
Neurology, 1982; 32: 1239-1246.

[113] **Helgason CM.**
Blood glucose and stroke.
Stroke, 1988; 19: 1049-1053.

[114] **Consensus Panel.**
Report and recommandations of the San Antonio conferences on diabetic neuropathy.
Diabetes, 1998; 37: 1000-1004.

[115] **Rundles RW.**
Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases.
Medicine 1945; 24: 111-160

[116] **Fagerberg SE, Petersen I, Steg G, Wilhemsen L.**
Motor disturbances in diabetes mellitus. A clinical study using electromyography and nerve conduction velocity determination.
Acta Med Scand 1963; 174: 711-716.

[117] **Pirart J.**
Diabetic neuropathy: a metabolic or vascular disease?
Diabetes 1965; 14: 1-9.

[118] **Harris M, Eastman R, Cowie C,**
Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the US population.
Diabetes Care 1993; 16: 1446-1452.

[119] **Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG.**
Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD:
National Diabetes Data Group, National Institutes of Health, National Institute of *Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995:409-428.*

[120] **Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al.**
Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic.
Diabetes Care. 2001;24:250-256.

[121] **Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM.**
Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a pri-mary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria.
Diabetes Care. 1992;15:1386-1389. 311:1047-1052.

[122] **Kelkar P, Masood M, Parry GJ.**
Distinctive pathologie findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy).
Neurology, 2000; 55 (1): 83-88

[123] **Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC.**
Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus.
Arch Neurol, 1995; 52: 1053

[124] **Boudoin D.**
Les polyneuropathies axonales ascendantes progressives. [thèse de médecine].
Paris XI, 1985.

[125] **Pavy FW.**
Address on diabetes, Washington International Congress.
Med News 1887; 24: 357-361

[126] **Said G, Bigo A, Améri A, Gayno JP, Elgrably F, Chanson PG.**
Slama. Uncommon early onset neuropathy in diabetic patients.
J Neurol 1998; 245: 61-68.

[127] **Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, Moulonguet A.**
Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy.
Ann Neurol 1994 ; 35 : 559-569.

[128] **Henricsson M, Nysrtrom L, Blohme G et al.**
The incidence of retinipathy 10 yeaurs after diagnosis in young adult people with diabetes.
Diabetes Care, 2003; 26: 349-354.

[129] **Klein R, Klein BEK, Moss SE.**
Visual impairment in diabetes.
Ophthalmology, 1984; 91: 1-9.

[130] **Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S et al.**
the EURODIAB Complications Study Group. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe.
Ophthalmology, 1997; 104: 252-260.

[131] **JerneldB,AlgreveP,**
Relationship of duration and onset of diabetes to prevalence of diabetic retinopathy
Am J Ophtalmol ,1986;102:431-437

[132] **Chen MS ,Kao CSK?Chang CJC et al**
Prevalence and risk factors of diabetic rétinopathy among non-insulin-dependent diabetic subjects .
Am J Ophtalmol ,1992;114:723-730

[133] **Sparrow JM,Mcleod BK,Smith DTW et al**
The prevalence of diabetic retinopathy and maculopathy and their risk factors in non-insulin-treated diabetic patients of an English town .
Eye,1993;7:158-163

[134] **Youni N,Broadbent M,Harding SP,Vora JP.**
Prevalence of diabetic eye disease in patients enteringa systemic primary care-hased eye screening program .
Diabet Med ,2002;98:2018-2026

[135] **Henricsson M, Nysrtrom L, Blohme G et al.**
The incidence of retinipathy 10 yeaurs after diagnosis in young adult people with diabetes.
Diabetes Care, 2003; 26: 349-354.

[136] **Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, Harding SP.**
Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic
Eye Study. Eye, 1999; 13: 160-165.

[137] **Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, et al.**
Relationship between the severity of retinopathy and progression to photo-coagulation in patients with type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52).
*Diabet Me*d. *2001;18:178-184.*

[138] **Klein R, Klein BEK, Moss SE et al.**
The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: IX Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less then 30 years.
Arch Ophthalmol, 1989; 107: 237-243.

[139] **Klein BE, Klein R, Wang Q, et al.**
Older-onset diabetes and lens opacities. The Beaver Dam Eye Study.
*Ophthalmic Epidemio*l. 1995;2:49-55.

[140] **Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, et al.**
Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey.
Ophthalmology. 1995;102:48-53.

[141] **Mogensen CE,Christensen CK,Vittinghus E.**
The stages in diabetic renal diseases:with emphasis on the stage of incipient diabetic néphropathie.
Diabetes 1983 32 (suppl.2): 64-72

[142] **Tisher CC,Hostette RT.**
Diabetic nephropathy .In CC Tischer,BM Brenner (Eds): Renal pathology with clinical and functional correlations.
JB Lippincott Compagny, 2 éddition ,Philadélpphia,1994,pp 1387-1412

[143] **Ritz AJ.**
Glomérular complications of diabetes: prevention and management.
Clin Cornerstone, 2003; 5: 22-37

[144] **Cambier, P.**
Application de la théorie de Rehberg à l'étude Clinique des affections rénales et du diabète.
Annales de Médecine,1934 ; 35, 273-99.

[145] **Cortes P, Levin NW, Dumier F, Rubenstein AH, Verghese CP, Venkatachalam KK .**
Uridine triphosphate and RNA synthesis during diabetes-induced renal growth.
American Journal of Physiology,1980, 238, E349-57.

[146] **Ditzel J, Schwartz M .**
Abnormal glomerular filtration in short term insulin-treated diabetic subjects.
Diabetes,1967, 16, 264-7.

[147] **Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM, Vernet AT.**
The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients.
Kidney International,1982, 21, 730-8.

[148] **Friedman EA.**
No supranormal GFR in type II diabetics.
Kidney International,1988, 31, 179 (abstract).

[149] **Flybbjerg A.**
Putative patophysiologycal role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease .
Diabetologia ,2000;43:1205-1223

[150] **Fioretto P, Mauer M, Bortoloso E et al.**
Glomerular ultrastructure in type 2 diabetes.
J Am Soc Nephrol, 1998, 9, 114 A (Abs).

[151] **Kimmlestiel P, wilson C.**
Intercapillary lesions in the glomerule of the kidney.
Am J Pathol 1936 **12:** 83-97

[152] **Stout LC, Kumar S, Whorton EB.**
Focal mesangiolysis and the pathogenesis of the Kimmelstiel-Wilson nodule.
Hum Pathol 1993 ***24:*** *77-89*

[153] **Fioretto P, Mauer M, Brocco E et al.**
Patterns of renal injury in type 2 (non insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria.
Diabetologia, 1996, 39, 1569-1576..

[154] **Hayashi H, Karasawa R, Inn H et al.**
An electron microscopic study of glomeruli in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus.
Kidney Int, 1992, 41, 749-757.

[155] **Sterby R, Gall MA, Schmitz A et al.**
Glomerular structure and function in proteinuric type 2 (non insulin dependent) diabetic patients.
Diabetologia, 1993, 36, 1064-1070.

[156] **Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S et al.**
Podocyte loss and progressive glomerular injury in type 2 diabetes.
J Clin Invest, 1997, 99, 342-348.

[157] **Kriz W, Gretz N, Lemley KV.**
Progression of glomerular disease : Is the podocyte the culprit ?
Kidney Int, 1998, 54, 687-697.

[158] **Christiansen JS**:
On the pathogenesis of the increased glomerular filtration rate in short-term insulin-dependent diabetes.
Dan Med Bull 1984 ; 31: 349-361.

[159] **Stadler G, Schmid R**:
Severe functional disorders of glomerular capillaries and renal hemodynamics in treated diabetes mellitus during childhood.
Ann Paediatr 1959 ;193: 129-138 .

[160] **Schmitz A, Christensen T, Jensen FT**:
Glomerular filtration rate and kidney volume in normoalbuminuric non-insulin-dependent diabetics–lack of glomerular hyperfiltration and renal hypertrophy in uncomplicated NIDDM.
Scand J Clin Lab Invest 1989 ;49: 103-108 .

[161] **Myers BD, Nelson RG, Williams GW, et al**:
Glomerular function in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus of recent onset.
J Clin Invest 1991 ;88: 524-530.

[162] **Schmitz A, Hansen HH, Christensen T**:
Kidney function in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients, before and during treatment.
Diabetologia 198 ;932: 434-439.

[163] **Comper WD, Jerums G, Osicka TM.**
Differences in urinary albumin detected by four immunoassays and high-performance liquid chromatography.
Clin Biochem 2004; 37: 105-111.

[164] **Pegoraro A, Singh A, Bakir AA, Arruda JA, Dunea G.**
Simplified screening for microalbuminuria.
Ann Intern Med 1997; 127: 817-819.

[165] **Brinkman JW, Bakker SJL, Gansevoort RT *et al.***
Which method for quantifying urinary albumin excretion gives what outcome ? A comparison of immunonephelometry with high-performance liquid chromatography.
Kidney Int 66 2001,[Suppl 92]: 69-75.

[166] **Chaiken RL, Khawaja R, Bard M, et al.**
Utility of untimed uri-nary albumin measurements in assessing albuminuria in black NIDDM subjects.
Diabetes Care. 1997;20:709-713.

[167] **Toto R.D.**
Microalbuminuria: definition, detection, and clinical significance.
J Clin Hypertens, 2004, 6 (11 Supply.3), 2-7.

[168] **Babazono T., Takahashi C., Iwamoto Y.**
Defination of microalbuminuria in first-morning and randon spot urine in diabetic patients.
Diabetes Care, 2004, 27, 1838-1839.

[169] **Ben Ewald B.M., Attia J.**
Which test to detect microalbuminuria in diabetics patients? A systematic review.
Aust Fam Physician,2004, 33, 565-567.

[170] **American Diabetes Association**
Nephropathy in diabetes (Position Statement).
Diabetes Care, 2004, 27 (Supply.1), S79-S83.

[171] **Bigazzi R, Bianchi S.**
Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension.
Nephrol Dial Transplant 1995; 10 [Suppl 6]: 10-14.

[172] **Redon J, Miralles A, Lurbe A, Pascual JM, Lozano JV.**
Urinary albumin excretion at night in essential hipertension.
Med Clin (Barc) 1995; *104: 608-611 (in Spanish).*

[173] **Gonzalez Castro ML, Sagredo Perez J, Cebrecos Tamayo R, Enriquez Duenas O, de Baranda RA, Cordero Guevara J.**
The stability of the microalbuminuria numbers in relation to their reading time and mode of preservation.
Aten Primaria 1999 31; 23: 533-536 (in Spanish).

[174] **Dinneen SF, Gerstein HC.**
The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature.
Arch Intern med 1997; 157: 1413-1418.

[175] **Grillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M et al.**
Microalbuminuria in nondiabetic adults : relation et blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking. The Gubbio Population Study.
Arch Intern Med 1998, 158: 1933-1939.

[176] **Mimran A, Ribstein J, DuCailar G, Halimi JM.**
Albuminuria in nermals and essential hypertension.
J Diabetes Complications 1994; 8: 150; 56.

[177] **Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.**
Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy,
Lancet 2000; 355: 253-259.

[178] **Kimmelstiel P, Wilson C**:
Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney.
Am J Pathol 12:83-96, 1936.

[179] **Deckert T, Parving H-H, Andersen AR, et al**:
Diabetic nephropathy. A clinical and morphometric study. *In* Eschwege E (ed): Advances in diabetes Epidemiology. Amsterdam,
Elsevier Biomedical Press, 1982, pp 235-243.

[180] **Borch-Johnsen K, Kreiner S**:
Proteinuria, Value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus.
BMJ 1987 ; 294:1651-1654, .

[181] **Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T**:
The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus.
Diabetologia 1985 ;28: 590-596,.

[182] **Dinneen SF, Gerstein HC**:
The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Arch Intern Med 1997 ;157:1413-1418, ..

[183] **Winocour PH**:
Microalbuminuria.
BMJ 1992 ;304:1196-1197,

[184] **Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al**:
Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis.
Diabetologia 1989 ;32:219-226, .

[185] **Parving H-H, Hommel E, Mathiesen ER, et al**:
Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes.
BMJ 1988 ;296: 156-160, .

[186] **Nielsen FS, Voldsgaard AI, Gall M-A, et al**:
Apolipoprotein(a) and cardiovascular disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy.
Diabetologia 1993 ; 36:428-444 .
Dan Med Bull 1991; 38:134-144 .

[187] **Schajkwijk CG, Ligtvoet N, Twaalfhoven H, et al**:
Amadori albumin in type 1 diabetic patients—correlation with markers of endothelial dysfunction, association with diabetic nephropathy, and localization in retinal capillaries.
Diabetes 1999 ;48:2446-2453.

[188] **Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, et al**:
Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.
Diabetologia 1993 ;36:642-647, .

[189] **Yip J, Mattock MB, Morocutti A, et al**:
Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria.
Lancet 1993 342:883-887.

[190] **Nielsen FS, Ali S, Rossing P, et al**:
Left ventricular hypertrophy in non-insulin dependent diabetic patients with and without nephropathy.
Diabet Med 1997 ; 14: 538-546, .

[191] **Frolich E, Apstein C, Chobanian AV, et al**:
The heart in hypertension.
N Engl J Med 1992. ; 327:998-1008, .

[192] **Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, et al**:
Microalbuminuria and potential confounders.
Diabetes Care 1995 ; 18 : 572-581, .

[193] **Parving H-H**:
Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus.
J Hypertens 1996 ;14: S89-S94,

[194] **Viberti GC, Walker JD, Pinto J**:
Diabetic nephropathy. *In* Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P.
International Textbook of Diabetes Mellitus. London, John Wiley and sons, 1992, pp 1267-1328.

[195] **Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al**:
Long-term stabilizing effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients.
Ann Intern Med 1993 ;118: 577-581, .

[196] **Borch-Johnsen K, Wenzel H, Viberti GC, Mogensen CE**:
Is screening and intervention for microalbuminuria worthwhile in patients with insulin depandent diabetes.
BMJ 1993 ; 306: 1722-1725, .

[197] **Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD**:
Molecular basis of proteinuria of glomerular origin.
N Eng J Med 1978 ;298: 826-833, .

[198] **Brenner BM, Bohrer MP, Baylis C, Deen Mogensen CE,**
Kidney Function and Glomerular Premeability to Macromolecules in Juvenile Diabetes [thesis].
Dan Med Bull 1972 ; 19 (supp 3): 1-40, .

[199] **Shimomura S, Spiro RG**:
Studies on macromolecular components of human glomerular basement menbrane and alterations in diabetes. Decreased levels of heparan sulfate proteoglycan and laminin.
Diabetes 1987 ; 36: 374-381, .

[200] **Van Den Born J, van Kraats AA, Bakker MAH, et al**:
Reduction of heparan sulphate-associated anionic
Diabetologia 2003 ; 44: 364-367,

[201] **Bonnet F, Cooper ME, Kawachi H, et al**:
Irbesartan normalizes the deficiency in glomerular nephrin expression in a model of diabetes and hypertension.
Diabetologia 2001 ; 44: 874-877,

[202] **Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S**:
Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes.
J Clin Invest , *2001;* 99: 342-348, , ..

[203] **Mifsud SA, Allen TJ, Bertram JF, et al**:
Podocyte foot process broadening in experimental diabetic nephropathy: Amelioration with renin-angiotensin blockade.
Diabetologia , 2001 ;44: 878: 882, .

[204] **Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM**:
Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients.
Kidney Int 2001 ; 59: 2104-2113, .

[205] **Tarnow L, Rossing P, Gall M-A, et al**:
Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after JNC-V.
Daibetes care 1994 ;17: 1247-1251, .

[206] **Mathiesen ER, Feldt-Rasmussen B, Hommel E, et al**:
Stable glomerular filtration rate in normotensive IDDM patients with stable microalbuminuria.
Diabetes Care 1997 ;20: 286-289, .

[207] **Nosadini R, Velussi M, Brocco E et al**.
Course of renal function in type2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate
Diabetes, 2000, 49, 476-484

[208] **Parving H-H, Smidt UM, Friisberg B, et al**:
A prospective study of glomerular filtration rate eand arterial blood pressure in insulin-dependent diabetics with diabetic nephropathy.
Diabetologia 1981 ; 20: 457-461,1.

[209] **Mogensen CE**:
Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial antihypertensive treatment. Scan
J Clin Lab Invest 1976 ; 36: 383-388,.

[210] **Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Keen H**:
Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy.
Am J Med 74: 256-264, 1983.

[211] **Myers BD, Nelson RG, Williams GW, et al**:
Glomerular function in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus of recent onset.
J Clin Invest 1991 ; 88: 524-530,.

[212] **Andersen S, Blouch K, Bialek J, et al**:
Glomerular permselectivity in early stages of overt diabetic nephropathy.
Kidney Int 2000 58: 2129-2137,.

[213] **Amoah E, Glickman JL, Malchoff CD, Sturgill BC, Kaiser DL, Bolton WK**.
Clinical identification of nondiabetic renal disease in diabetic patients with type I and type II disease presenting with renal dysfunction.
Am J Nephrol 1988; 8(3): 220-225.

[214] **Parving HH, Gall MA, Skott P, et al.**
Prevalence and cause of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients.
Kidney Int 1992; 41: 758-762

[215] **Fioretto P, Mauer M, Brocco E et al**.
Patterns of renal injury in type 2 (non insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria.
Diabetologia, 1996, 39, 1569-1576):15-8

[216] **Glassock RJ, Hirschman GH, Striker GE.**
Workshop on the use of renal biopsy in research on diabetic nephropathy: a summary report.
Am J Kidney Dis 1991; 18 (5): 589-92.

[217] **The Diabetes Control and Complications Trial Reseach Group** (see comments)
The effect of intensive treatment of diabetes on the developpement and progression **of** long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus ;
N Engl J Med, 1993.329(14) : 977-86

[218] **Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study**
16: Overview of 6 year's therapy of type II diabetes: a progressive disease.
Diabetes, 1995; 44: 1249-1258

[219] **Pettitt DJ, SaadMF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC.**
Familial predisposition to renal disease in two generations ofPima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.
Diabetologia 1990; 33: 438–443

[220] **Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennet PH.**
Diabetic kidney disease in Pima Indians.
Diabetes Care 1993; 16: 335-41.

[221] **Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH.**
Intrauterine Diabetes exposure end the risk of renal disease in diabetic Pima Indians.
Diabetes 1998; 47: 1489-93.

[222] **Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J.**
Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy.
N Engl J Med 1989; 320: 1161-5.

[223] ***Bo*rch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E.**
Is diabetic nephropathy an inherited complication ?
*Kidney Int, 1992, **41,** 719-722.*

[224] **Trevisan R, Fioretto P, Barbosa J et al.**
Insulin-dependent diabetic sibling pairs are concordantfor sodium-hydrogen antiport activity.
*Kidney Int, 1999, **55,** 2383-2389.*

[225] **Freedman BI, Spray BJ, Tuttle AB, Buckalew VM.** The
familial risk of end-stage renal disease in African Americans.
Am J Kidney Dis 1993; 21: 387–393

[226] **Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, Savage PJ, Moll PP, Hawthorne** VM. Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. N Engl J Med 1989; 321: 1074–1079
Hypertension 1998; 31: 627–63

[227] **Schmidt S, Ritz E.**
Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and diabetic nephropathy in type II diabetes.
Nephrol Dial Transplant 1997;12 [Suppl 2]: 37–41

[228] **Lindner T, Wanner C, Berger M.**
Genetic aspects of diabetic nephropathy.
Kidney Int 2003; 84 [Suppl]: S186–S191
Hypertension 1998; 31: 627–631

[229] **Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y** et al.
Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy.
*Diabetologia, 1998, **41,** 47-53.*

[230] **Solini A, Dalla Vestra M, Saller A** et al.
The angiotensin-converting enzyme DD genotype isassociated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes.
*Diabetes, 2002, **51,** 251-255.*

[231] **De cosmo S, Trevisan R, Dalla Vestra M** et al.
PC-1 amino acid variant Q121 is associatedwith a lower glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients with abnormal albumin excretionrates.
*Diabetes Care, 2003, **26,** 2898-2902.*

[232] **Janssen B, Hohenadel D, Brinkkoetter P, et al.**
Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy: association with a leucine repeat of the carnosinase gene CNDP1.
Dabetes 2005; 54: 2320-7.

[233] **Hipkiss AR, Chana H.**
Carnosine protects proteins against methylglyoxal-mediated modifications.
Biochem Biophys Res Commun 1998; 248: 28-32.

[234] **Kohen R, Yamamoto Y, Cundy KC, Ames BN.**
Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine persent in muscle and brain.
Proc Natl Acad Sci U S A 1988; 85: 3175-9.

[235] **Bowden DW, Sale M, Howard TD et al.**
Linkage of genetic markers on human chromosomes 20 and12 to NIDDM in Caucasian sib pairs with a history of diabetic nephropathy.
Diabetes 1997; 46: 882–886

[236] **Solini A, Giacchetti G, Sfriso A et al.**
Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme andangiotens inogen genes in type 2 diabetic sibships in relation to albumin excretion rate.
Am J Kidney Dis 1999; 34: 1002–1009

[237] **Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Knowler WC.**
Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group.
Diabetes 1998; 47:821–830

[238] **Adler SG, Pahl M, Seldin MF.**
Deciphering diabetic nephropathy:progress using genetic strategies.
Curr Opin Nephrol Hypertens 2000; 9: 99–106

[239] **Vardarli I, Baier LJ, Hanson RL et al.**
Gene for susceptibility to diabetic nephropathy in type 2diabetes maps to 18q22.3–23.
Kidney Int 2002; 62: 2176–2183

[240] **Cooper M.**
Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy
Diabetologia,2001;25:99-124

[241] **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.**
Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compa-red with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes *(UKPDS 33). Lancet 1998;352: 837–53.*

[242] **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.**
Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).
Lancet 1998;352:854-65. [Erratum, Lancet 1998;352:1557.]

[243] **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al.**
Intensive insulin therapy prevents the progression ofdiabetic microvascular complications in Japanese patientswith non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study.
Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103–17.

[244] **Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T.**
Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes.
Lancet 1986;2:1300

[245] **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.**
The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.
N Engl J Med 1993;329:977-86.

[246] **Mulec H, Blohmè G, Grande B, Bjorck S.**
The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy.
Nephrol Dial Transplant 1998;13: 651-5.

[247] **Wang,PH.,**
Metaanalysis of the effects of intensive glycemic control on late complications of type 1 mellitus .
Lancet 1993,341:1306-0

[248] **Agence nationale d'accrétation et d'évaluation en santé**
Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle
Paris :Anaes ; 2000

[249] **National Heart Lung and Blood Institute .**
Prévention ,detection ,evaluation,and treatment of high blood pressure .
JNC VII. Bethesda :NHLBI ;2003

[250] **Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D.**
Diabetes, other risk factors, and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the multiple Risk Factor Intervention Trial.
Diabetes Care, 1993; 16: 434-444.

[251] **Tarnow L, Rossing P, Gall MA et al.**
Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients begore and after the JNC-V.
Diabetes Care, 1994; 17: 1247-1251.

[252] **Dupuy O, Bauduceau B, Mayaudon H.**
HTA et néphroprotection: l'avis du diabétologue.
Diabétologie et facteurs de risque, 2000 ; 47 : 76-79.

[253] **Marre M, Berrut G.**
Physiopathologie de l'hypertension artérielle des diabétiques.
Médecine Thérapeutique, 1996 ; 2 : 87-92.

[254] **Mogensen CE.**
Prediction of clinical nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria ?
Diabetes, 1990; 39: 761-767.

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

[256] **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al.**
For the collaborative study group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.
N Engl J Med, 2001; 345: 851-860.

[257] **The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.**
Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy.
Lancet 2000;355:253–9.

[258] **Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R.**
Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetesmellitus. A randomized, controlled trial.
Ann Intern Med1998;128:982–8.

[259] **Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW.**
Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes.
DiabetesCare 2000;23 suppl ;223-229

[260] **Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al.**
Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes.
N EnglJ Med 2004;351:1941–51.

[261] **Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H.**
Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria.
Diabetes Care1997;20:1576–81.

[262] **Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, et al.**
Effects of low dose perindopril–indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression:
Premier. Hypertension 2003;41:1063–71.

[263] **Zandbergen AAM, Baggen MGA, Lamberts SWJ, Bootsma AH, de Zeeuw D, Ouwendijk RJT.**
Effect of losartan on microalbuminuria in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus.
Ann Intern Med 2003;139:90–6.

[264] **Muirhead N, Feagan BF, Mahon J, Lewanczuk RZ, Rodger N, Botteri F**
The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetesmellitus: a placebo-controlled trial.
Curr Ther Res 1999;60:650–60.

[265] **Parving HH,Lehnert H,Brochner-Mortensen J,Gomis R, Andersen S,Arner P**
Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes andMicroalb uminuria Study Group.The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345: 870–878 .

[266] **Esnault V, Ekhlas A, Delcroix C, Moutel MG, Nguyen JM.**
Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents.
J Am Soc Nephrol 2005;16:474–81.

[267] **Heeg JE, De Jong PE, Van Der Hem GK, De Zeeuw D.**
Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of lisinopril.
Kidney Int 1989;36:272–9.

[268] **Viberti G, Wheeldon NM,**
For the MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect.
Circulation 2002;106:672–8.

[269] **Barnett HA, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al.**
Angiotensin-receptor blockade vs converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy.
N Engl J Med 2004;351:1952–61

[270] **Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, Angelkort B, Barnett AH.**
Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathyby lisinopril than by nifedipine.
J Hum Hypertens 1996;10:185–92.

[271] **Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW.**
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;321:1440–4.

[272] **Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al.**
The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type2 diabetes.
N Engl J Med 2001;345:870–8.

[273] **Ravid M,Savin H,Jutrin Iet al**
Long term effect of ACE inhibition on developement of nephropathy in diabetes mellitus type 2
Kidney Int Suppl.1994:45:S161-164

[274] **UK Prospective Diabetes Study Group**
Efficacy of aténolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type2diabetes :
UKPDS 39.BMJ,1998;317:713-720

[275] **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al.**
Effects of losartan on renal andcard iovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.
N Engl J Med 2001; 345: 861–869

[276] **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al.**
Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.
N Engl J Med 2001;345:851–60

[277] **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;163:1555–65.

[278] **Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL.**
Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial.
J Am Soc Nephrol 2005;16:2170

[279] **Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH.**
Renoprotectiveeffects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial.
Diabees Care 2003;26:2268–74.

[280] **Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, et al:** T.
Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study.
Diabetologia 1983 ; 25: 496-501

[281] **Rossing P.**
Promotion, prediction, and prevention of progression in diabetic nephropathy.
Diabet Med 1998 ;15:900-919, .

[282] **Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al:**
Progression of diabetic nephropathy.
Kidney Int 2001 ; 59:702-709, .

[283] **Breyer JA, Bain P, Evans JK, et al:**
Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy.
Kidney Int 1996 ; 50:1651-1658, .

[284] **Moorhead JF, EL-Nahas M, Chan MK, Varghese Z:**
Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease.
Lancet 1982 ; 2:1309-1311, .

[285] **Silveiro SP, Freidman R, Gross JL.**
Glomerular hyperfiltration in NIDDM patients without overt proteinuria.
Diabetes Care, 1993, 16, 115-119.

[286] **Jerums G, Allen TJ, Tsalamandris C, et al.**
Relationship of progressively increasing albuminuria to apoprotein (a) and blood pressure in type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetic patients.
Diabetologia, 1993, 36, 1037-1044.

[287] **Yokata C, Kimura G, Inenaga T, Kanavo Y.**
Risk factor for progression of diabetic nephopathy.
Am J Nephrol, 1995, 15, 488-492.

[288] **Hasslacher C, Bostedt-Kiesel A, Kempe HP, Wahl P.**
Effect of metabolic factors and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients.
Diabetologia, 1993, 36, 1051-1056.

[289] **Lahdenpera S, Groop PH, Tilly-Kiesi M, et al.**
LDL subclasses in IDDM patients: relation to diabetic nephropathy.
Diabetologia, 1994, 37, 681-688.

[290] **Keane WF.**
Lipids and the kidney .
Kidney Int,1994,46,910-920.

[291] **Horita K, Eto M, Makino I.**
Apolipoprotein E2, renal failure and lipid abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Athérosclerosis, 1994, 107, 203-211.

[292] **Werle E, Fiehn W, Hasslacher C.**
Apolipoprotein E polymorphism and renal function in German type 1 and type 2 diabetic patients.
Diabetes Care, 1998, 21, 994-998

[293] **Ravid M, Neumann L, Lishner M.**
Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: effect of ACE inhibitors.
Kidney Int, 1995, 47, 907-910

[294] **Sasaki T, Kurata H, Nomura k, Utsunomiya K, Ikeda Y.**
Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus.
Jpn J Med, 1990, 29, 156-163.

[295] **Shoji T, Nishizawa Y, Toyokawa A, Kawagishi T, Okuno Y, Morii H.**
Decreased albuminuria by pravastatin in hyperlipidemic diabetics.
Nephron, 1991, 59, 664-665.

[296] **Nielsen S, Schmitz O, Moller N, et al.**
Renal function and insulin sensitivity during simvastatin treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria.
Diabetologia, 1993, 36, 1079-1086.

[297] **Johnson RJ.**
The glomerular response to injury: progression or resolution?
Kidney Int, 1994, 45, 1782-1796.

[298] **Diamond J, Karnovsky MJ.**
Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis.
Kidney Int, 1988, 33, 917-924.

[299] **Orth SR, Ritz E, Schrier RW.**
The renal risks of smoking.
Kidney Int1997;51:1669-77.

[300] **Baggio B, Budakovic A, Dalla Vestra M et al.**
Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients.
J Am Soc Nephrol, 2002, 13, 2730-2736.

[301] **Chuahirun T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster**
Progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition.
Am J Kidney Dis 2002;39:376–82

[302] **Malarcher AM, Ford ES, Nelson DE, Chrismon JH, Mowery P, Merritt RK, et al.**
Trends in cigarette smoking and physicians'advice to quit smoking among people in the US.
Diabetes Care 1995;18:694–7.

[303] **Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH.**
Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy.
Kidney Int 2002;62:220–224

[304] **B, Iovanna C, Raccah D, Darmon P, Morange S, Vague P,et al.**
A randomized trial of low-protein diet in type 1 and intype 2 diabetes mellitus patients with incipient and overtnephropathy.
J Ren Nutr 2005;15:398–406

[305] **Klein R, Klein BE, Moss SE.**
Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus.
Ann lntern Med 1996 .;124: 90-96.

[306] **Facchini FS, Saylor KL.**
A low-iron-available, polyphenol-enriched,carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy.
Diabetes 2003;52:1204–9.

[307] **P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving Gaede HH, Pedersen O.** Multifactorial intervention and cardiovascular diseasin patients with type2 diabetes. *Ann lntern Med 1996 ; 124: 90-96.*

[308] **Eggertsen R, Kalm H, Blohme G.**
The value of screening for retinopathy and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes in primary health care.
Scan J Prim Health Care 1993 11: 135-140

[309] **Wirta OR, Pasternack AL, Oksa HH et al.**
Occurrence of late specific complications in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.
J Diabet complications 1995 9: 177-185.

[310] **Klein R, Klein BE, Moss SE et al.**
The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years.
Arch Ophthalmol 1984 102: 527-532.

[311] **Grenfell A, Bewick M, Parsons V et al.**
Non-insulin-dependent diabetes and renal replacement therapy.
Diabet Med 1988 5: 172-176

[312] **Biesenhagh G, Zazgornik J.**
High mortality and poor quality of life during predialysis period in type II diabetic patients with diabetic nephropathy.
Ren Fail 1994 16: 263-

[313] **Parving HH, Oxeninoll B, Svendsen PA et al.**
Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion.
Acta Endocrinol 1982 100 550-555

[314] **Savage S Estacio RO Jeffers B.**
Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy ,neuropathy and cardiovascular disease in NIDDM
Diabetes care 1996 ;19(11) : 1243-8

[315] **Weitzmann Smailslos**
M Association of diabétis retinopathy ischemic heart diseas and microalbuminuria with diabetic treatment
Diabetes care.2000;12,222-224

[316] **Parving H**
Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type diabetic patients
Diabétologia 1991. 655-661.

[317] **Ellenberg M**
Diabetic truncal mononeuropathy a new clinical syndrome
Diabees Care 1978.1:10-13

[318] **Grenfell M,Gall M-A, Rossing P, Skøtt P, et al**:
Prevalence of micro-and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients.
Diabetologia 1991 ;34: 655-661

[319] **Marshall SM,Alberti KGMM** :
Comparaison of the prévalence and associated features of abnormal albumin excrétion in insulin-dependent and non-insulin-dépendent diabetes .
Q J Med 1989 ;70 :61-71

[320] **Thomsen AC :**
The Kidney in Diabetes Mellitus .
Copenhagen ,Munksgaard, 1965

[321] **Jarrett RJ :**
Cardiovascular disease and hypertension in diabetes mellitus.
Diabetes Metab Rev 1989 ;5 :547-558.

[322] **Larsen M.L, Horder M,and Mogensen E.F**
Effet of long –term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes melitus
N.Eng.J.Med. 323(1990) : 1021-1025

[323] **Nathan D.M**
Hemoglobin A_{1C}.Infatuation of the real thing ?
N.Eng.J.Med.323(1990) :1062-1063

[324] **Knowles B.J, Haigh W.B, Michaud G.C,and Marchesi V.T.A**
Monoclonal antibody-based immunoassay for hemoglobin A_{1C}
Diabetes 35 (1986) : Suppl.94A.

[325] **Benedict, S.R.,and Behre,J.A.** :
Some application of a new Color Reaction for Creatinine
J.Biol.Chem.114 :515-532 ;1936

[326] **Feldt –Rasmuseen ,B.,et al . :**
Microalbuminuria : An important Diagnostic Tool .
J. Diabet .Complications .8 :137-145 ;1994 .

[327] **The Third Report ofthe National Cholesterol EducationProgram**
(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation,and Treatment of High Blood Cholesterol in n
Adults (Adult Treatment Panel III).
JAMA2001; 285(19):2486-97.

[328] **Oueslati Soulef.**
Néphropathie diabétique épidémiologie Facteurs de risque-prévention.
Thèse, Faculté de medicine de Tunis 2001 ; 12 : 84

[329] **François Djrolo, Vénérand Gatien Attolou, Dossou Gilbert Avode, Fabien Houngbe, Simon Akpona, Benjamin Addra, Nicolas Kodjoh,**
Faculté des sciences de la santé, Département de médecine interne, Cotonou, Bénin..
Cahiers d'études et de recherhe Francophnes /Santé, Mai, Juin 2001 Volume11 ,Numéro2 ,105-9 .,

[330] **Delcourt C, Vauzelle-Kervroedan F, Cathelineau G, Papoz L and the CODIAB-INSERM-ZENECA Pharma Study Group.**
Low prevalence of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus in France :a multicenter study.
Etude COTIAB. J Diabetes Complications, 1998 ;12 :p88-95

[331] **Marre M, Girault A, Vasmant D.**
Prévalence de la microalbuminurie chez les diabétiques de type 2 français suivis par leur médecin généraliste.
Diabètes Métabol 1995; 21: 34-40.

[332] **Davis TME, Stratton IM, Fox CJ, Holman RR, Turner RC.**
U.K. prospective diabetes study 22. The U.K. Prospective Diabetes Study Group.
Diabetes Care 1997; 20: 1435-41.

[333] **Gall Rossing P Skott P.**
Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy, and large vessel disease in European in diabetic type 2 patients
Diabetologia 1991; 34: 655-61.

[334] **Verhoeven Sballegooie ,**
Casparie AF Impact of late complications in type 2 diabetes in a Dutch population
Diabetic Med 1991; 8: 435-8

[335] **Klein R Klein BEK**
Prevalence of microalbuminuria on older onset diabetes
Diabetes Care 1993; 16: 1325-30 21

[336] **Nomiyama R, Nunoi K, Tsutsu N, Satho Y**
Diabetic clinic group One days survey of albiminuria in diabetic out patients in Fukuoka prefecture Japan
J diabet Comp 1991; 5: 155-6

[337] **West Kmerdreich LJ, Stobrt JA**
A detailled study of risk factors for retinopathy and nephropathy in
Diabetes 1980; 29:501

[338] **Kunzelmann C, Pettitt D.**
Incidence of nephropathy in type 2 diabetes mellitus.
Am J Epidemio 1985; 122; 547-8

[339] **Kheder .A , Ben Moussa.F .**
Service de Médecine Interne A Hôpital Charles Nicolle, Tunis-Tunisie
Colloque « France Maghreb » Rabat : 2005 ; 2-3 Décembre

[340] **Halimi,S.,Zmirou,D.,Benhamou,P.Y.,et al**
Huge progression of diabetes prevalence and incidence among dialysed patients in mainland France and oveseas french territories
A second national survey six years apart .(uremidiab2 study).Diabetes et Metabolism 1999.25 :507-512

[341] **Sari,R., Benzian,W.,Benmansour,M**
Epidémiologie descriptive de la néphropathie diabétique ,expérience du service de néphroklogie ,CHU.Tlemcen
II journée nationale ;Tlemcen , Rein et Diabète 20 Février 2003

[342] **Berrut G, Bouhanick B, Fabbri P,Guilloteau G,Bled F, Le Jeune J, Marre M.**
Microalbuminuria as a predictor of a drop in glomerular filtration rate in subjects with non-insulin-dependent diabetesmellitus and hypertension.
Clin Nephrol. 1997; 48: 92-7.

[343] **Savage S, Nagel NJ, Estacio RO, Lukken N, Schrier RW.**
Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes.
Am J Kidney Dis 1995; 25: 836-44.

[344] **Fagot-Campagna A, Ihaddadène K, Vallier N et al.**
Etude ENTRED : Programme de santé publique pour une meilleure prise en charge des maladies
Diabetes Metab, 2003 : 29, suppl 1 : 1S46

[345] **Medjari- Aribi S ,**
Complications vasculaires et facteurs de risque assicies chez le diabétique de type2 dans la wilaya d'Oran
Thèse Doctorat en sciences médicales,Faculté de médecine d'Oran2000 : 192-195

[346] **Blazy D, Nguyen M.**
La population diabétique en France. Résultats d'une étude portant sur un panel représentatif. *Diabetes Metab, 1993 ; 19 :p483-490*

[347] **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS).**
VIII. Study design, progress and performance.
Diabetologia, 1991 ;34(12) :p877-890.

[348] **Ricordeau P,Weill A,Vallier N,Bourrel R,Fender P,Allemand H.**
L'épidémiologie di diabète en France métropolitaine
Diabetes Med 2000 ;26(Suppl 6) : 11-24

[349] **Trento M, Passera P, Bajardi M et al.**
Lifestyle intervention by group care prevents deterioration of type 2 diabetes: a 4- year randomised controlled clinical trial.
Diabetologia, 2002; 45: 1231-1239

[350] **Detournay B, Gros S, Charbonnel B et al.**
Managing type 2 diabetes in France : the ECODIA survey.
Diabetes Metab, 2000;26: 363-369

[351] **Weill A, Ricordeau P, Vallier N et al.**
Les modalités de suivi des diabétiques non insulino-traités en France métropolitaine durant l'année 1998.
Diabetes Metab, 2000 ; 26, Suppl, 6 : S39-S48

[352] **Klein R, Klein BEK, Moss SE.**
Incidence of gross proteinuria in older-onset diabetes. A population-based perspective.
Diabetes 1993; 42: 381-9.

[353] **Kamoun M, Abid M, Ben Abdallah N, Ben Slama C, Kacem M, Slimane H, et al.**
Epidémiologie du diabète en Tunisie.
Etude multicentrique de la Société tunisienne d'endocrinologie DIABETE 2004.Ibidem, 41-6.

[354] **Deloumeaux J. ; Ninin E. ; Foucan L.**
Anthropometric parameters and type 2 diabetes: a case-control study in a Guadeloupean population .Département d'Information médicale et de Santé publique, CHU de Pointe-à-Pitre, GUADELOUPE
*Diabetes & metabolism **ISSN** 1262-3636 . 2004, vol. 30, n°1, pp. 75-80*

[355] **Nobels F, Debacker N, Scheen AJ, au nom du Conseil**
Scientifique d'IPQED. Initiative pour la Promotion de la Qualité et Epidémiologie du diabete sucré (IPQED).
Rev Med Liège, 2005, 60, 624-627.

[356] **Scheen AJ, Van Gaal L**
Microalbuminurie marqueur du syndrome plu-rimétabolique dans la population diabétique de Etude DANA (Diabetes Assistance and Nephropathy Aware-ness.
Diabetes Metab, 1998, **24**, Suppl 1, P099.

[357] **Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R.**
Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia.
Arch Intern Med, 1998, 158, 998-1004.

[358] **Romon I, Fosse S, Weill A, Varroud-Vial M, Fagot-Campagna A.**
Prévalence des complications macrovasculaires et niveau de risque vasculaire des diabétiques en France,
Etude Entred 2001. BEH 2005;

[359] **Nilsson P. M. ; Gudbjörnsdottir S. ; Eliasson B. ; Cederholm J.**
Smoking is associated with increased HbA_{1c} values and microalbuminuria in patients with diabetes - data from the National Diabetes Register in Sweden
*Diabetes & metabolism **ISSN** 1262-3636 2004, vol. 30, n°3, pp. 261-268*

[360] **Bouhanick B, Berrut G, Fabbri P, Fressinaud P, Marre M.**
La néphropathie chez le diabétique non-insulino-dependent,
Presse Med. 1996, 25 : 1251-6.

[361] **Wang SL,Head J, Stevens L, Fuller JH,**
Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients . The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes
Diabetes care 1996 ;19 :305-12

[362] **Khalfa.M**
Enquête sur le diabète sucré en Algérie.
Rapport du 11^{éme} congrés médical Maghrébin à Sousse : 1982

[363] **Turner RC, Millns H,Neil Haw et al .,**
The for United Kingdom Prospective Diabetes Study Group .Risk factors for coronary artery disease in NIDDM The diabetes United Kingdom Prospective
Diabetes Study (UKPDS 23).Br Med J 1998 ; 316 :823.

[364] **Southwell A**
Eckland Managing the burden of type 2 diabetes, an internationnal survey of physicians practical
Diabetes international 1997 ; 14 :7201-206. 394.

[365] **Blazy D Nggyen M**
La population diabétique en France portant sur un panel représentatif
Diabetes & Metab 1993 ; 19 : 783-490

[366] **Simon D Thervet F**
Characteristics of diabetic patients treated by general practionners
Diabetes 1998 ; 47 Suppl 1 A 386

[367] **Wingard DL**
BarrettConnor Heart disease and diabetes in Harris MI (ed)
Diabetes in America Bethesda Md National Institutes of Health 1995 ; pp429-448.

[368] **Borch –Johnson K,Feldt-Rausmussen B,Strangaard Set al.**
Urinary albumin excrétion .An independent predictor of ischemic heart disease
Arterioscler Thromb Vasc Biol1999 ;19 :1992-7 .

[369] **Yudkin JS,Forrest RD, Jackson CA,**
Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non –diabetic subjects.
Lancet 1988 ;2 :530-3

[370] **Kuusisto J, Mykkänen I, Pyörälä K, Laasko M.**
NIDDM and Its Metabolic Control Predict Coronary Heart Disease in Elderly Subjects. *Diabetes, 1994 ;43(8) :p960-967.*

[371] **Chanson P, Timsit J, Charbonnel B.**
Données actualisées de l'UKPDS ; implication pour la prise en charge des patients diabétiques *de type 2.*
MT Endocrinologie, 2000 ; 3 :p207-216.

[372] **Mogensen CE.**
Microalbumineria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes
N.Engl J Med 1984 ;310 : 356-60

[373] **Mattok MB,Morrish NJ ,Viberti GC.**
Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM.
Diabetes 1992 ;41 : 736-41.

[374] **Neil A,Hawkins H,Potok Met al**
A prospective population based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM
Diabetes Care 1993 ;16 : 996-1003

[375] **Valmadrid CT,Klein R, Moss SE et al**
The risk of cardiovascular diseases mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus .
Arch Intern Med 2000 ;160 : 1093-100<

[376] **Gaede P, Vedel P, Larsen N, et aL**
Multifactorial inter-vention and cardiovascular disease in patients with type2 diabetes.
N Engl J Med, 2003, **348**, 383-393.

[377] **Scheen AJ.**
Comment j'explore ... Le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans : de Framingham
SCORE 2003. Rev Med Liège, 2004, 59, 460-466.

[378] **E.H. Sidibe**
Centre Marc SANKALE, Hôpital Abass NDAO B.P. 5062, FANN – DAKAR
Diabetes & MetabolismVol 26 - N° 4 - Septembre 2000 p. 322 - 322

[379] **Dick PJ, Kratz KM, Karnes JL, Klein R, Melton MJ**
The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population based study
Diabetic Med.1993;12,95-99.

[380] **Liu QZ Pettitt DG Hanson RL**
Glycated haemoglobin, plasma glucose and diabetic retinopathy: cross sectional and prospective analyses
Diabetologia 1993; 36: 428-32

[381] **Eggertsen R, Kalm H, Blohme G.**
The value of screening for retinopathy and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes in primary health care.
Scan J Prim Health Care 1993 11: 135-140

[382] Klein BE et al
Wisconsin Epidemiologic,Changes in diabetic rétinopathy
Diabete Care ,1999;22:1984

[383] Philippe Chanson, José Timsit, Bernard Charbonne
Medecine thérapeitique endocrinologie reproduction
Revue traitemet du diabète de type2 ; Juin 2000, Numéro 3, 207-16

[384] Scheen AJ, Estrella F.
L'étude Steno2 : plaidoyer pour une prise en charge globale et intensive du patient diabétique de diabète de type2.
Rev Med Liège, 2003, 58, 109-111.

[385] Rith-Najarian SJ, Slousky T, Gohdes DM.
Identifying diabetics patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting: a prospective evaluation of simple screening criteria.
Diabetes Care, 1992; 15: 1386-1389

[386] Dyck PJ ,Kratz KM,Karnes JL et al .
The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy,retinopathy and nephropathy in a population – based cohort : the Rochester diabetic neuropathy study [386] ? *Neurology ,1993;43: 817-826*

[387] Massin P, K. Angioi-Duprez, F Bacin et al.
Recommandations de l'ALFEDIAM pour le dépistage, la surveillance et le traitement de la Rétinopathie Diabétique.
Diabète et Métab, 1996 ; 22 : 203-209

[388] European Society of Hypertension.
guidelines for the management of arterial hypertension.
J Hypertens 2003;21:1011-53.

[389] Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Pooter JF. British HypertensionSociety guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. BMJ 2004;328:634-40.

[390] National Heart Foundation of Australia.
Hypertension management. Guide for doctors 2004.
Melbourne: NAFA; 2004.

[391] Touyz RM, Campbell N, Logan A, GledhillN, Petrella R, Padwal R. The 2004 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: Part II therapy. Can J Cardiol 2004;20(1):55-9.

[392] Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW,et al. National Kidney Foundation. National practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003;139:137-47.

SUMMARY

The type 2 diabetes represents a public health challege as the diabetic nephropathy is a major cause of morbimortality.

The present prospective cross-sectional analytical study has targed type 2 diabetic persons -390 women and 230 men- whose average age is 59,4 ±0,4 years ,with an identified diabetes duration of 8,9±0,3years and under insulin thérapy in 30,4% cases .Microalbuminuria or proteinuria –identifying the clinical nephropathy- are respectively observed in 32,7% and in 16,4% cases,while renal insufficiency rates an estimate of 24,7% cases .

As for hypertension, poor glycemic control, hypercholéstérolémia and smoking they are risk factors independantly associated with the appearance and the progression of the diabetic nephropathy .

The building of a follow-up network for the diabetic would allow an effective management of the constituted nephropathy and the associated risk factors .

Key words : Type2 diabetes - Epidemiology -Nephropathy -Microalbuminuria - Risk factors

RESUME

Le diabète de type 2 constitue un défi de santé publique, et la néphropathie diabétique une cause majeure de morbimortalité

Ce travail prospectif est une étude transversale analytique ayant intéressé 390 femmes et 230 hommes diabétiques de type2, d'âge moyen de : 59,4±0,4 ans, une anciénneté de diabète connue de 8,9±0,3 ans et sous insulinothérapie dans 30,4% des cas.
- La microalbuminurie ou la protéinurie-définissant la néphropathie clinique - sont obsérvées dans 32,7% et 16,4% des cas alors que l'insuffisance rénale - éstimée - représente 24,7%.

Le tabagisme, l'hypertension artérielle, le taux d'hémoglobine glyquée et l'hypercholestérolémie sont des facteurs de risque indépendamment associés à l'apparition et la progression de la néphropathie diabétique
La constitution d'un réseau de suivi du diabétique permettrait la prise en charge efficace de la néphropathie constituée et des facteurs de risque associés

Mots clés : Diabète de type 2, Epidémiologie, Néphropathie, Microalbuminurie, Facteurs de risque.

G- ANNEXES

ANNEXE 1: CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DIABETE TYPE 2

	Concentration du glucose en g/l (mmol/l)		
	Sang total		
	Sang Veineux	**Sang capillaire**	**Plasma Veineux**
Diabète			
-Glycémie à jeun	≥ 1,10 (6,1)	≥ 1,10 (6,1)	≥ 1,26 (7,0)
-ou à 2 h de L'HGPO	≥ 1,80 (10,0)	≥ 2,00 (11,1)	≥ 2,00(11,1)
Intolérance au glucose			
-Glycémie à jeun	< 1,10 (6,1)	< 1,10 (6,1)	< 1,26 (7,0)
- et à 2 h de L'HGPO	1,20-1,79 (6,7-9,9)	1,40-1,99 (7,8-11,0)	1,40-1,99 (7,8-11,0)
Hyperglycémie modérée à jeun			
-Glycémie à jeun	1,00-1,09 (5,6-6,0)	1,00-1,09 (5,6-6,0)	1,10-1,25 (6,1-6,9)
-à 2 h de L'HGPO	< 1,20 (6,7)	< 1,40 (7,8)	< 1,40 (7,8)

Report of World Health Organization Consultation. [5], *1999, 59 pages*

ANNEXE 2 : GRADE DE RISQUE PODOLOGIQUE

	Grade de risque podologique
Grade 0	Pas de neuropathie
Grade 1	Neuropathie
Grade 2	Neuropathie+Déformation du pied + artérite
Grade 3	Antécédents d'ulcérations

Rith-Najarian SJ, *Diabetes Care, 1992; 15: 1386*

ANNEXE 3 : CLASSIFICATION DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

Stade préclinique

a)- Anomalies de l'électrophysiologie (**EMG**)
Diminution de la vitesse de conduction nerveuse (**VCN**)
Diminution de l'amplitude des potentiels d'action musculaire et nerveux

b)- Anomalies de l'évaluation sensitive quantitative
Sensibilité vibratoire/tactile
Sensibilité thermique (chaud/froid)
Autre

c)- Anomalies de l'évaluation de la fonction autonome
Diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque
Diminution de la fonction des muscles sudoripares
Augmentation de la latence pupillaire

Stade clinique

a)- Neuropathie diffuse
Polynévrite sensitivomotrice symétrique et distale :
atteinte des petites fibres
atteinte de grosses fibres
mixte

b)- Neuropathie autonome
Anomalie de la fonction pupillaire
Dysfonction des muscles sudoripares
Neuropathie autonome génito-urinaire :
dysfonction urinaire
dysfonction sexuelle
Neuropathie autonome digestive
diarrhée diabétique
Neuropathie autonome cardiovasculaire
Hypoglycémies non ressenties

c)- Neuropathie focale
Mononévrite (des membres supérieurs ou inférieurs)
Multinévrite
Polyradiculonévrite (pouvant accompagner la neuropathie diffuse)
Mononévrite crânienne

Dyck PJ [386] , *Neurology ,1993;43:817*

ANNEXE 4 : CLASSIFICATION DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE, ALFEDIAM

Pas de rétinopathie diabétique :	
RD non proliférante :	- RDNP minime, - RDNP modérée, - RDNP sévère (RD préproliférante)
RD proliférante :	- RDP minime - RDP modérée, - RDP sévère, - RDP compliquée
Maculopathie Diabétique :	- Maculopathie œdémateuse (œdème maculaire : localisé, diffus, non cystoïde) - Maculopathie ischémique

Massin P [387], *Diabète et Métab, 1996 ; 22 : 203-209*

ANNEXE 5 :

STADES DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

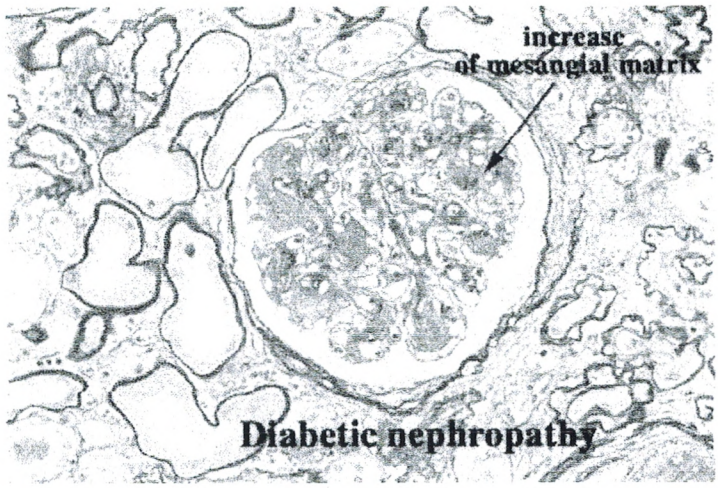
	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
	Hypertrophie rénale Hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie	Insuffisance rénale
Albuminurie	Normale	Normale	Microalbuminurie (30-300 mg/24h ou 20-200mg/l)	Protéinurie > 300 mg/24h Ou 200mg/l	Protéinurie massive à faible 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 10 ml/min/an en l'absence de traitement	Basse à effondrée

Mogensen CE [141] *Diabetes 1983 32 (suppl.2): 64-72141*

EXCRETION URINAIRE D'ALBUMINE

Type d'albuminurie	**EUA**		**RAC**	
	µg/min	*mg/jour*	*mg/mmol* femmes	*mg/mmol* hommes
Normale	< 20	< 30	< 3,5	<2,5
Microalbulminurie	20-200	30-300	3,5-35	2,5-25
Protéinurie	> 200	> 300	> 35	> 25

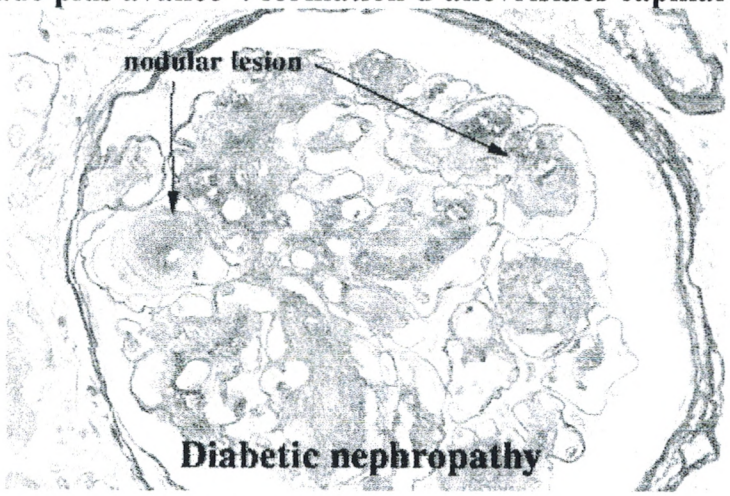
ANNEXE 6 : ASPECT HISTOLOGIQUE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE



***Premier stade de la néphropathie diabétique* : Augmentation de la matrice mésangial**



Stade plus avancé : formation d'anévrismes capillaries



Stade plus avancé de la ND : organisartion nodulaire
(celebres nodules décrit par Kimmelstiel et Wilson)

Kimmlestiel P, wilson C.[151] . *Am J Pathol* 1936 12: 83-97

ANNEXE 7:

CLASSIFICATION DE L'HTA ET RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

CNP-VII CLASSIFICATION ET LA GESTION DE LA PRESSION ARTERIELLE POUR LES ADULTES

Anaes 2000 France [248]	HTA : PA > 140/90 mmHg HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg
ESH/ESC 2003 Europe [388]	Pression artérielle optimale : < 120/80 mmHg Pression artérielle normale : 120 –129/80-84 mmHg Pression artérielle normale haute : 130-139/85-89 mmHg HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg HTA systolique isolée : ≥140/< 90 mmHg
JNC VII 2003 Etats-Unis [249]	Pression artérielle normale : <120/< 80 mmHg Pré-hypertension : 120-139/80-89 mmHg HTA stade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA stade 2 : ≥ 160/≥100 mmHg
BHS-IV 2004 Grande-Bretagne [389]	HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg
NHF 2004 Australie [390]	Pression artérielle normale : < 120/80 mmHg Pression artérielle normale haute : 120-139/80-89 mmHg HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg HTA systolique isolée : ≥ 140/< 90 mmHg
Canada 2004 [391]	Pression artérielle normale haute : 130-139/85-89 mmHg HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-180/100-105 mmHg

OBJECTIF TENSIONNEL

Sujet hypertendu	140 /90 mmHg
En cas de diabète associé	140 / 80 mmHg
En cas d'insufisance rénale associée	130 / 85 mmHg
En cas d'insufisance rénale associée Si la protéinurie est superieur à 1gr/24 heure	125 / 75 mmHg

Recommendations de l'Agence nationale d'accrétation et d'évaluation en santé: Anaes *; 2000* [248]

ANNEXE 8 : PRINCIPES DE REACTIONS CHIMIQUES POUR LA DETERMINATION QUANTITATIVE PAR SPECTROPHOTOMETRIE

Cholésterol

$$\text{Cholesterol esters} + H_2O \longrightarrow \text{Cholesterol} + \text{Acide Gras}$$

$$\text{Cholestérol} + {}^{1/2}O_2 + H_2O \longrightarrow \text{Cholésténone} + H_2O_2$$

Triglycérides

$$\text{Triglycérides} + 3H_2O \xrightarrow{\text{L3PL}} \text{Glycérol} + 3\text{RCOOH}$$

$$\text{Glycérol} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{GK},Mg^{2+}} \text{G-3-P} + \text{ADP}$$

$$\text{G-3-P} + O_2 \xrightarrow{\text{GPO}} \text{DAP} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{4-aminoatipyrine} + \text{phlorophéno} \xrightarrow{\text{POD}} \text{4-(p-benzoquinone-monoimino) - Phenazone} + 2H_2O + HCL$$

Urée

$$\text{Urée} + H_2O + 2H^+ \xrightarrow{\text{Uréase}} 2NH_3 + CO_2$$

ANNEXE 9 : MESURE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

Formule de Cockcroft et Gault
– avec la créatininémie exprimée en mg/l :

chez l'homme :
DFG (ml/min) = [(140-âge)] x poids / 7,2 x créatininémie en mg/l],

chez la femme :
DFG (ml/min) = [(140-âge)] x poids / 7,2 x créatininémie en mg/l] x 0,85

– avec la créatininémie exprimée en µmol/l :

DFG (ml/min) = [(140-âge) x poids / créatininémie en µmol/l] x k,
Avec k = 1,23 pour les hommes, 1,04 pour les femmes, poids en kg, âge en années.

CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Stade1	anomalies biologiques permanentes (protéinurie) et/ou échographiques avec FG > 90ml/mn
Stade2	IR latente : créatininémie normale ou sub-normale mais 60 ml/mn <FG< 90 ml/mn
Stade3	IR patente compensée (30 ml/mn <FG< 60 ml/mn
Stade4	IR patente décompensée (FG< 30 ml/mn, anémie, hyperparathyroïdisme…) imposant la préparation à l'E.E.R
Stade5	IR dépendante de l'EER (IRT FG< 15-10 ml/mn ; environ 600 µmol créatinine) pouvant évoluer vers le "coma urémique"

Levey AS [392], *.National practice guidelinesfor chronic kidney disease:evaluation classification, and stratification. Ann Intern Med 2003;139:137–47.*

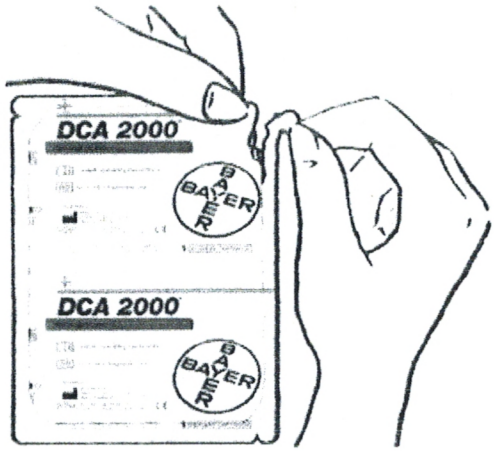
ANNEXE 10 : **APPAREIL DCA 2000**

DOSAGE HEMOGLOBINE A_{1C} - MICROALBUMINE/CREATININE URINAIRE

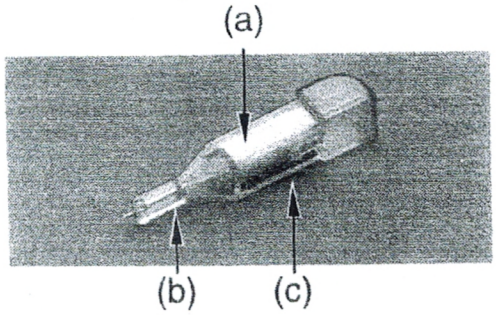


ANNEXE 11 : KIT REACTIF HEMOGLOBINE A_{1C}

Manipulation des cassettes de réctifs

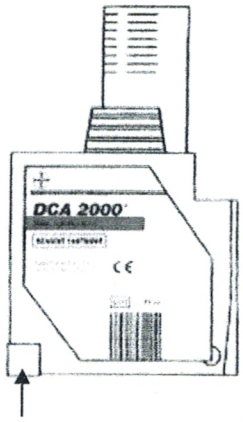


Capillaire de prélevement

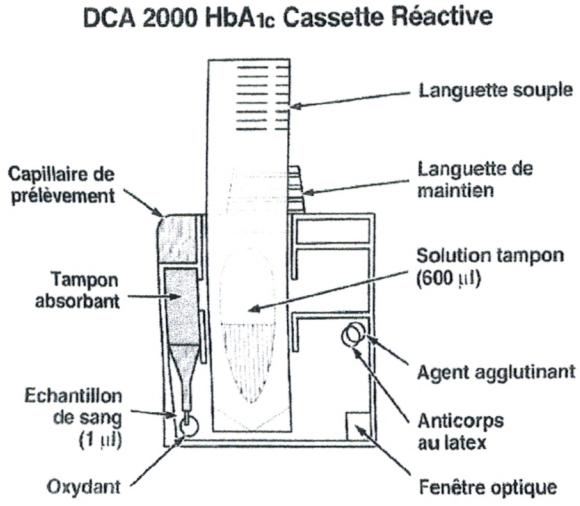


a : Tampon absorbant
b : Tampon absorbant
c : Mecanisme de blocage

Cassette de réactif DCA 2000 hémoglobine A_{1c}



Fenêtre optique



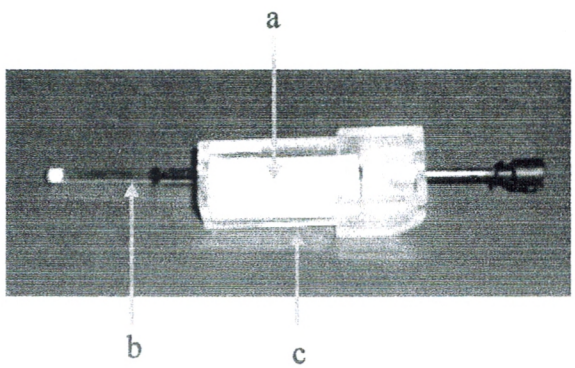
ANNEXE 11 (SUITE):

KIT DE REACTIF MICROALBUMINE/CREATININE

Manipulation des cassettes de réctifs

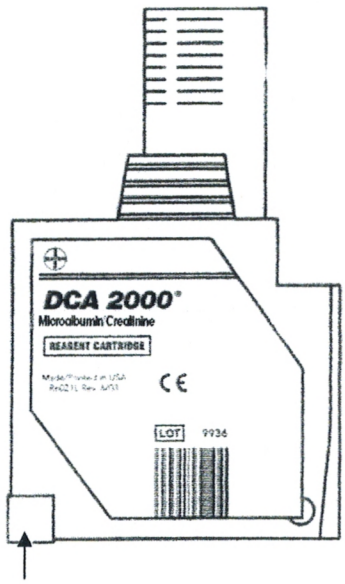


Capillaire de prélevement

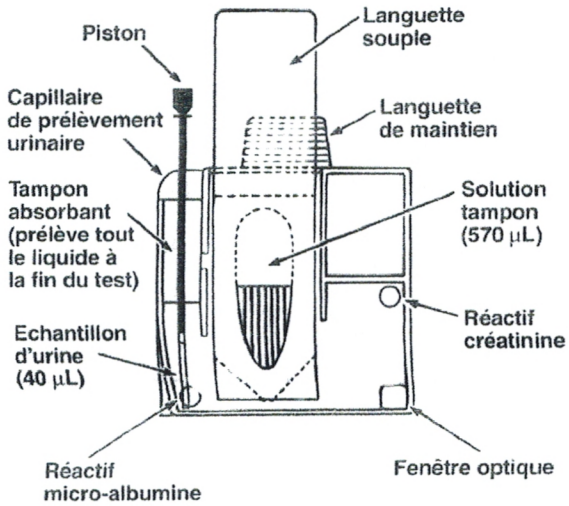


a : Tampon absorbant
b : Capillaire en vert
c : Mecanisme de fixation

Cassette de réactif DCA 2000 microalbumine/creatinine



Fenêtre optique



ANNEXE 12 : CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES DE PERFORMANCES DU DOSAGE DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE

Laboratoire N°	Type d'échantillon	Nombre de dosages	Droite de régression	Erreur standard estimée	Coefficient de corrélation
1	Veineux	50	y= 0.26+0.91x	0.42	0.98
1	Capillaire	50	y= 0.00+0.94x	0.51	0.98
2	Veineux	47	y= 0.42+0.89x	0.39	0.98
2	Capillaire	47	y= 0.34+0.91x	0.50	0.97
3	Veineux	49	y= 0.34+0.94x	0.42	0.98
3	Capillaire	50	y= 0.58+0.91x	0.52	0.97

Larsen M.L[322] *;N.Eng.J.Med. 323(1990) : 1021*

ANNEXE 12 (SUITE) :

CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES DE PERFORMANCES DE L'ALBUMINURIE

N° de site	Type d'échantillon	Méthode de comparaison	Albumine Nombre de tests	Droite de régression (mg/L)	Erreur standard	Coefficie de corrélati
1	Au hasard	R/A	281	y= (-)1.0+0.869x	8.0	0.99
1	La veille, chronométrés	R/A	221	y= (-)0.4+0.878x	6.8	0.99
1	En 24h, chronométrés	R/A	67	y= (-)0.5+0.855x	10.4	0.99
2	Combinaison : au hasard et la veille en les chronométrant	Turbidimétrie	137	y= 0.1+0.857x	6.2	0.99
3	Combinaison : au hasard et la veille en les chronométrant	Néphélémétrie	129	y= 0.6+1.06x	7.0	0.99

Feldt –Rasmuseen ,B.,et al. [326]***:*** *J. Diabet .Complications .8 :137-145 ;1994 .*

CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES DE PERFORMANCES DE LA CREATININURIE

N° de site	Type d'échantillon	Méthode de comparaison	Albumine Nbre de tests	Droite de régression (mg/L)	Erreur standard	Coefficient de corrélation
1	Au hasard	Jaffe automatisée	276	y=(-)0.2+1.06x	5.1	0.99
1	La veille,	Jaffe automatisée	266	y=(-)2.1+1.08x	4.2	1.00
1	chronométrés	Jaffe automatisée	70	y=(-)3.2+1.08x	3.8	1.00
	En 24h, chronométrés					
2	Combinaison : au hasard et la veille en les chronométrant	Jaffe automatisée	224	y=(-)2.3+1.02x	5.6	1.00
3	Combinaison : au hasard et la veille en les chronométrant	Jaffe automatisée	196	y=(-)3.0+1.12x	4.9	0.99

Feldt –Rasmuseen ,B.,et al. [326]***:*** *J. Diabet .Complications .8 :137-145 ;1994 .*

ANNEXE 13: INTERPRETATION ELECTRIQUE

NOM : …… PRENOM : …… DATE DE NAISSANCE : ……..

INTERPRÉTATION ELECTRIQUE

INTREPRETATION DE SIGNES EN FAVEUR D'HYPERTROPHIE CAVITAIRE

VENTRICULAIRE :

AURICULAIRE :

RECHERCHE DE SIGNES DE CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE :

RECHERCHE D'AUTRE ANOMALIES :

SIGNATURE

ANNEXE 14: INTERPRETATION ECHOCARDIOGRAPHIQUE

NOM :……PRENOM :……DATE DE NAISSANCE……...

INTERPRÉTATION ECHOGRAPHIQUE

DETERMINATION DE DIFFERENS PARAMETRES :

- VGTD
- VGTS
- SIV
- PAROI POSTERIEURE
- FRACTION D'EJECTION
- ANOMALIES VALVULAIRES
- PERICADE
- AORTE :
    - DEBIT
    - Ø
- ECART INTER SIGMOIDIEN

CONCLUSION

SIGNATURE

ANNEXE 15 : EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

Acuité visuelle : Loin : Prés :		
Cornée : CA Iris Cristallin		
Tonus oculaire	**mmHg**	**mmHg**
FO : stade de RD Absence		
RDNP	- Débutante - Moy - Modérée - Sévère	- D - M - M - S
RDP Modérée		
Sévère	- Néo V^X pré rétinienne - Néo V^X papillaires	
Compliquée	- HIV - Mb Trac - DR - GNV	
Maculopathie	- OM focal - OM diffus - Circinée - Ischémique	
Examen complémentaires - Angio - Écho A/B - Autres		
Résultat : - Angio - Écho - Autres		
Traitement : - PPR - Photo coagulation focale - GRID - Cryoapplication - Autres.		

Cataracte OD OG

Glaucome OD OG

ANNEXE 16 : VARIABLES ETUDIEES

Désignation de la variable	Données Retenues
Identification du sujet	Numéro d'identification : Centre : Adresse Nom, prénom : Age : Sexe Niveau d'instruction Profession
Anthropométrie	Poids *(Kg)* : Taille *(cm)* :: Tour Taille (*cm*)
Histoire du Diabète	Année de découverte Durée d'évolution Circonstance de découverte Motif d'insulinothérapie
Habitudes et mode de vie	Antidiabétique *Oui 1* *Non 2* Insulinotraité *Oui 1* *Non 2* Consommation de Tabac Activité physique Marche à pied à 1H/jour Activité professionnelle importante
Traitement associé	Antihypertenseurs Hypolipémiants Autres
Exploration cardio-vasculaire	ECG HTA Echo Doppler Artérite AVC
Exploration Ophtalmologique	Rétinopathie Cataracte Glaucome
Explorations Néphrologiques	
Biologie sanguine	Urée Créatinine
Biologie urinaire	Protéinurie Hématurie Créatininurie Microalbuminurie
Histologie	Ponction biopsie rénale
Explorations Neurologiques	Neuropathie sensitivo-motrice Neuropathie autonome
Biologie sanguine	Cholestérol HDL.Cholestérol LDL.Cholestérol Triglycérides Glycémie Hémoglobine glyquée Protides Clearance de la créatinine estimée

Etude de la néphropathie chez le diabétique du type 2

Identification du sujet	
Numéro d'identification :	☐☐☐☐
Date :	☐☐.☐☐
Centre :	
Nom :	
Prénom :	
Date de Naissance :	☐☐.☐☐
Age :	☐☐☐☐☐☐
Adresse :	
.....	☐☐☐☐☐☐
Caractéristiques socio-démographiques	
Niveau d'instruction : *Sans 0, Primaire 1, Moyen 2, Secondaire 3, Supérieur 4, Indéterminé 9*	☐
Profession :	☐
Anthropométrie	
Poids *(Kg)* :	☐☐☐
Taille *(cm)* :	☐☐☐
BMI (Kg/m^2) :	☐☐.☐☐
Tour Taille (*cm*)	☐☐☐
Tour de Hanche (*cm*)	☐☐☐
Rapport : Tour de Taille/Tour de Hanche	☐☐.☐☐

Antécédents

I.- Antécédents personnels :

Avez-vous eu les pathologies suivantes : ☐

Oui 1, Non 2

Si Oui : ☐☐

HTA 1, AVC 2, Dyslipidémie 4, Coronaropathie 8 Néphropathie 16

II.- Antécédents familiaux :

Avez-vous eu les pathologies suivantes : ☐

Oui 1, Non 2

Si Oui : ☐☐

Diabète 1, AVC 2, Dyslipidémie 4, Coronaropathie 8, Mort subite16 , Néphropathie 32

III.- Antécédents Gynéco-obstétricaux :

Etes-vous en période de ménopause : ☐

Oui 1, Non 2

Si Oui, à quel âge ? ☐☐

Histoire du diabète

Année de découverte ☐☐☐☐

Durée d'évolution ☐☐

Circonstance de découverte ☐

Examen systématique 1, Signes cardinaux 2, Grossesse 4 Complication8,

Si Oui, Laquelle

.....

Traitement du Diabète

Antidiabétiques oraux ☐

Oui 1 Non 2

Insulinotraité ☐

Oui 1 Non 2

Si oui, la durée d'insuline ☐☐

Motifs *Echapement antidiabétiques oraux1 acido-cétose2, Complications 3, Infections 4*	☐☐
Si sulfamide : *Nombre de comprimés* Diététique seule 1, Insuline 2, Sulfamides4, Biguanides 8, Autres 16 ,Indéterminé 9 Si insuline : *Nombre d'injections* Si biguanide : *Nombre de comprimés* Si autres : *Nombres de comprimés*	☐☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Habitudes et mode de vie Consommation de Tabac *Oui 1 Non* 2 Si oui *Nombre de cigarettes/jour* *Durée de consommation* Activité physique Sport *Oui Non 2* Marche à pied à 1H/jour *Oui 1 Non 2* Activité professionnelle importante *Oui 1 Non 2*	 ☐ ☐☐ ☐☐ ☐ ☐ ☐

Traitement associé Y a-t-il un traitement associé : *Oui 1 Non 2* Si Oui, il s'agit de *IEC 1,ARA2, IC2, BB 4, Hypolipémiant 8, Diurétique16Aspirine(32)* *Autres(64)*	☐ ☐☐
Exploration cardio-vasculaire **ECG** a-t-il été pratiqué : *Oui1 Non 2* Les résultats sont : *Sans anomalies1, Avec anomalie2, Anomalies de conduction4, Séquelles d'infarctus8, HVG16, Ischémie-Lésion32, Trouble de repolarisation 64, Non précisé 99* **HTA** Etes-vous hypertendu ? *Oui 1 Non 2* Si Oui, *Année de découverte* *Prise de la Tension Artérielle* *PAS couché* *PAS debout* **EchoDoppler :** Cardiopathie Ischémique *Oui 1 Non2* Cardiopathie Hypertensive *Oui1 Non 2* *Autres* *Oui 1 Non 2* *Laquelle* ……..	 ☐ ☐☐ ☐ ☐☐☐☐ ☐☐ ☐☐ ☐☐ ☐☐ ☐ ☐ ☐

Artérite :

Oui1 *Non2* ☐

AVC :

Oui1 *Non2* ☐

Pied Diabétique

Atteinte ☐

Oui1 *Non2*

Si atteinte ☐

Gauche1, Droit2, Bilatérale 4

Bilan pied ☐

Ulcére1 *Nécrose2*

Neuro Artérite4 *Amputation 8*

Si Amput

Orteil1 *Transmétatarsien 2* ☐

Mi-jambe4 *Mi-cuisse 8*

Exploration Ophtalmologique

Rétinopathie

Absente 1 *Présente(2* *FO non fait 9* ☐

Si rétinopathie

Non Proliférante 1 *Pré proliférante2* ☐

Proliférante 4 *Stade quatre 8*

Cataracte ☐

Oui 1 *Non2*

Glaucome

Oui1 *Non2* ☐

Examen Néphrologique

Oedèmes des membres inférieurs et /ou de la face
Oui 1 Non 2 ☐

Infection Urinaire
Oui1 Non2
Si oui signes évocateurs
Dysurie1 *Pollakurie2* ☐
Hématurie 4 *Brulures Mictionelles8*
Leucocytes Y *Nitrites Y,N* ☐
ECBU..... ☐

Protéinurie
Oui1 Non2
Dosage g/24H ☐
Hématurie ☐☐
Oui 1 Non2

☐

Créatininurie ☐☐☐☐,22

Microalbuminurie

Présente1 *Absente2* ☐
Si présente
Première ☐☐☐☐,22
Deuxième ☐☐☐☐,22
Troisième ☐☐☐☐,2

Ponction biopsie rénale
Faite1 *Non faite2* ☐

Si Faite
Résultats
.....
.....
.....

Neuropathie	
Neuropathie sensititive *Oui1* *Non2*	☐
Neuropathie sensi-motrice *Oui1* *Non2*	☐
Neuropathie autonome *gastroparesie1* *diahrrée 2* *Vessie4*	☐
BIOLOGIE SANGUINE	
Créatinine	☐☐☐
Urée	☐☐.☐
Cholestérol	☐.☐☐
HDL.Cholestérol	☐.☐☐
LDL.Cholestérol	☐.☐☐
Triglycérides	☐☐.☐
Glycémie	☐.☐☐
HB glyquée	☐☐.☐
HB glyquée 1	☐☐.☐
HB glyquée 2	☐☐.☐
Protides	☐☐☐
Clearance de la créatinine estimée	☐☐☐

Etude de la néphropathie chez le diabétique du type 2

Identification du sujet	
Numéro d'identification :	☐☐☐☐
Date :	☐☐.☐☐
Centre :	
Nom :	
Prénom :	
Date de Naissance :	☐☐.☐☐
Age :	☐☐☐☐☐☐
Adresse :	
.....	☐☐☐☐☐☐
Caractéristiques socio-démographiques	
Niveau d'instruction : *Sans 0, Primaire 1, Moyen 2, Secondaire 3, Supérieur 4, Indéterminé 9*	☐
Profession :	☐
Anthropométrie	
Poids *(Kg)* :	☐☐☐
Taille *(cm)* :	☐☐☐
BMI (Kg/m^2) :	☐☐.☐☐
Tour Taille (*cm*)	☐☐☐
Tour de Hanche (*cm*)	☐☐☐
Rapport : Tour de Taille/Tour de Hanche	☐☐.☐☐

Antécédents

I.- Antécédents personnels :

Avez-vous eu les pathologies suivantes : ☐

Oui 1, Non 2

Si Oui : ☐☐

HTA 1, AVC 2, Dyslipidémie 4, Coronaropathie 8 Néphropathie 16

II.- Antécédents familiaux :

Avez-vous eu les pathologies suivantes : ☐

Oui 1, Non 2

Si Oui : ☐☐

Diabète 1, AVC 2, Dyslipidémie 4, Coronaropathie 8,
Mort subite16 , Néphropathie 32

III.- Antécédents Gynéco-obstétricaux :

Etes-vous en période de ménopause : ☐

Oui 1, Non 2

Si Oui, à quel âge ? ☐☐

Histoire du diabète

Année de découverte ☐☐☐☐

Durée d'évolution ☐☐

Circonstance de découverte ☐

Examen systématique 1, Signes cardinaux 2, Grossesse 4
Complication8,

Si Oui, Laquelle

.....

Traitement du Diabète

Antidiabétiques oraux ☐

Oui 1 Non 2

Insulinotraité ☐

Oui 1 Non 2

Si oui, la durée d'insuline ☐☐

Motifs *Echapement antidiabétiques oraux1 acido-cétose2, Complications 3, Infections 4*	☐☐
Si sulfamide : *Nombre de comprimés* Diététique seule 1, Insuline 2, Sulfamides4, Biguanides 8, Autres 16 ,Indéterminé 9 Si insuline : *Nombre d'injections* Si biguanide : *Nombre de comprimés* Si autres : *Nombres de comprimés*	☐☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Habitudes et mode de vie Consommation de Tabac *Oui 1* *Non* 2 Si oui *Nombre de cigarettes/jour* *Durée de consommation* Activité physique Sport *Oui* *Non 2* Marche à pied à 1H/jour *Oui 1* *Non 2* Activité professionnelle importante *Oui 1* *Non 2*	 ☐ ☐☐ ☐☐ ☐ ☐ ☐

Traitement associé

Y a-t-il un traitement associé : ☐

Oui 1 *Non 2*

Si Oui, il s'agit de ☐☐

IEC 1,ARA2, IC2, BB 4, Hypolipémiant 8, Diurétique16Aspirine(32)

Autres(64)

Exploration cardio-vasculaire

ECG

a-t-il été pratiqué : ☐

Oui1 *Non 2*

Les résultats sont : ☐☐

Sans anomalies1, Avec anomalie2, Anomalies de conduction4, Séquelles d'infarctus8, HVG16, Ischémie-Lésion32, Trouble de repolarisation 64, Non précisé 99

HTA

Etes-vous hypertendu ? ☐

Oui 1 *Non 2*

Si Oui,

Année de découverte ☐☐☐☐

Prise de la Tension Artérielle

PAS couché ☐☐ ☐☐

PAS debout ☐☐ ☐☐

EchoDoppler :

Cardiopathie Ischémique ☐

Oui 1 *Non2*

Cardiopathie Hypertensive ☐

Oui1 *Non 2*

Autres

Oui 1 *Non 2*

Laquelle ..... ☐

Artérite :

Oui1 *Non2* ☐

AVC :

Oui1 *Non2* ☐

Pied Diabétique

Atteinte ☐

Oui1 *Non2*

Si atteinte ☐

Gauche1, Droit2, Bilatérale 4

Bilan pied ☐

Ulcére1 *Nécrose2*

Neuro Artérite4 *Amputation 8*

Si Amput

Orteil1 *Transmétatarsien 2* ☐

Mi-jambe4 *Mi-cuisse 8*

Exploration Ophtalmologique

Rétinopathie

Absente 1 *Présente(2* *FO non fait 9* ☐

Si rétinopathie

Non Proliférante 1 *Pré proliférante2* ☐

Proliférante 4 *Stade quatre 8*

Cataracte ☐

Oui 1 *Non2*

Glaucome

Oui1 *Non2* ☐

Examen Néphrologique

Oedèmes des membres inférieurs et /ou de la face
Oui 1 Non 2 ☐

Infection Urinaire
Oui1 Non2
Si oui signes évocateurs
Dysurie1 *Pollakurie2* ☐
Hématurie 4 *Brulures Mictionelles8*
Leucocytes Y *Nitrites Y,N* ☐
ECBU..... ☐

Protéinurie
Oui1 Non2
Dosage g/24H ☐
Hématurie ☐☐
Oui 1 Non2 ☐

Créatininurie ☐☐☐☐22

Microalbuminurie

Présente1 *Absente2* ☐
Si présente
Première ☐☐☐☐22
Deuxième ☐☐☐☐22
Troisième ☐☐☐☐2

Ponction biopsie rénale
Faite1 *Non faite2* ☐

Si Faite
Résultats
.....
.....
.....