

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Ferhat Abbas

Sétif 1

Faculté de Médecine



جامعة فرحات عباس

سطيف 1

كلية الطب

THÈSE

POUR L'OBTENTION DE DIPLÔME DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Épidémiologie et aspects évolutifs de la maladie rénale diabétique chez les diabétiques de type 1

Présentée et soutenue publiquement le : 02 novembre 2022.

Par le Dr NECHADI Abdelmalek

Maître Assistant en Médecine Interne

Directeur de thèse :	Pr MALEK Rachid	Faculté de Médecine de Sétif
Président de jury :	Pr MAHNANE Abbes	Faculté de Médecine de Sétif
Membres de jury :	Pr BIOUD Belkacem	Faculté de Médecine de Sétif
	Pr KITOUNI Yacine	Faculté de Médecine de Constantine
	Pr SAADA Feriel	Faculté de Médecine de Sétif

Année Universitaire 2022-2023

DEDICACES

Je dédie cette thèse à :

À mes très chers parents

Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous les imprévus de la vie.

*Que ce travail, qui représente le couronnement de vos sacrifices
généreusement consentis, de vos encouragements incessants et de votre
patience, soit le témoignage de mon immense gratitude et de mon éternelle
reconnaissance, qui si grandes qu'elles puissent être, ne seront à la hauteur
de vos sacrifices et vos prières pour moi.*

*Puisse Dieu, tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé,
de bonheur et vous procurer longue vie afin que je puisse vous combler
à mon tour.*

À ma chère femme et mes chers enfants :

Marwa, Abdelmouaiz et Abdelmouhaymene

À mes chères sœurs

À mes chers frères

À ma belle-famille

*À toutes les personnes ayant accepté de faire partie de
l'étude et particulièrement aux patients.*

Qu'ils trouvent ici mes sincères reconnaissances.

REMERCIEMENTS

*Au Professeur MALEK Rachid, directeur de thèse ;
Professeur de Médecine interne à la faculté de Médecine de Sétif.*

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touché par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.

Vous m'avez inspiré l'idée du sujet. La confiance que m'avez accordé et l'immense liberté que m'avez donné m'ont été fort précieuses.

Merci pour m'avoir guidé tout au long de ce travail, vos précieux conseils, votre rigueur et force de travail m'ont permis à mener à bien ce travail.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.

*Au Professeur MAHNANE Abbes, Président de jury :
Professeur d'épidémiologie à la faculté de Médecine de Sétif.*

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant aimablement de présider mon jury de thèse. Nous vous sommes sincèrement reconnaissants pour votre aide, vos encouragements, vos conseils et votre contribution à l'élaboration de ce travail. Nous vous remercions de votre enseignement et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Soyez assuré de notre gratitude et reconnaissance.

Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

*Au Professeur BIOUD Belkacem, membre du jury :
Professeur de Pédiatrie à la faculté de Médecine de Sétif.*

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Vous avez accepté avec beaucoup d'amabilité et sans hésitation de juger ce travail. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines.

Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

*Au Professeur KITOUNI Yacine, membre du jury :
Professeur de Médecine interne à la faculté de Médecine de
Constantine.*

*Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Veuillez accepter
Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.
Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre
profonde admiration. Veuillez trouver ici, l'assurance de mes sentiments respectueux
et dévoués.*

*Au Professeur SAADA Feriel et membre du jury :
Professeur de Néphrologie à la faculté de Médecine de Sétif.*

*Veuillez accepter Professeure, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez
porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse. Soyez assurée de
l'honneur que vous me faite. Veuillez trouver ici, l'assurance de mes sentiments
respectueux et dévoués.*

C'est pour moi un réel plaisir de remercier toutes les personnes qui m'ont permis, de près ou de loin, par leur collaboration, leur soutien et leur avis judicieux, de mener à bien ce travail.

Je remercie tout particulièrement l'équipe du laboratoire central du CHU SAADNA Mohamed Abdenour de Sétif pour la réalisation des bilans sanguins et urinaires, pour son dynamisme et son aide exceptionnelle, particulièrement Monsieur BENSALÉM Khaled et Mademoiselle MESSAD Hadjira.

À Toute l'équipe du service de Médecine interne, CHU SAADNA Mohamed Abdenour de Sétif et tout le personnel de Médecine interne, CHU de Sétif. En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.

Je remercie chaleureusement Docteur MALEM Noureddine, endocrinologue à Batna pour sa collaboration, son soutien et ses conseils. Son dynamisme exceptionnel, sa générosité et sa grande rigueur sont exemplaires. Aussi, je remercie son adorable équipe de travail très solidaire.

Vifs remerciements au Docteur François BABINET, Néphrologue au ECHO Pôle Santé Sud, le MANS (France) pour sa collaboration, son aide et ses précieux conseils.

Vifs remerciements aux présidents des associations des patients diabétiques de Sétif et de Aïn El Kebira, en l'occurrence, Monsieur HAMOUDI Badreddine et Monsieur BENHIDER Khaled, pour leur collaboration et aide précieuse.

A Madame Docteur HAICHOIR ep. SEMAANE du laboratoire d'analyses médicales « EL Besma » pour la réalisation des bilans sanguins et urinaires. Merci pour votre aide et collaboration.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

3-MST	3-Mercaptopyruvate Sulfurtransférase
ACC	Acétyl-Coa Carboxylase
ACR	Albumin-Creatinine Ratio (Ratio Albuminurie sur Créatininurie)
ADA	American Diabetes Association
ADMA	Asymmetric DiMethyl Arginine (Arginine Diméthyl Asymétrique)
ADN	Acide Désoxyribo Nucléique
AGE	Advanced Glycation End-Products (Produits Avancés De Glycation)
AKR1B1	Aldo-Keto Reductase Family 1 Member B
Albuminurie A1	Albuminurie normale à légèrement augmentée < 30 mg/g (< 3 mg/mmol)
Albuminurie A2	Albuminurie modérément augmentée : entre 30 et 300 mg/g (entre 3 et 30 mg/mmol)
Albuminurie A3	Albuminurie fortement augmentée > 300 mg/g (> 30 mg/mmol)
AMPc	Adénosine Monophosphate Cyclique
AMPK	Adenosine Monophosphate Protein Kinase 5 Activated (Protéine Kinase 5' Activée Par l'Adénosine Monophosphate)
APOC1	Apolipoprotéine C1
APOE	Apolipoprotéine E
ARA II	Antagoniste des Récepteurs d'Angiotensine II
ARE	Antagoniste des Récepteurs d'Endothéline 1
ARM	Antagoniste des Récepteurs Minéralocorticoïdes
ARN	Acide Ribo Nucléique
ASCVD	AtheroSclerotic CardioVascular Disease
AT2	Angiotensine 2
BMP	Bone Morphogenetic Protein (Protéine Morphogénétique Osseuse)
CBS	Cystathionine-β-Synthase
CCR5	C-C Receptor Type 5 Chemokine (Récepteur A C-C Chimiokine de Type 5)
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
CO	Monoxyde de Carbone
CPT-1	Carnitine Palmitoyl Transferase Acyl-Coa 1

CSE	Cystathionine-Lyase
CV	Cardio-Vasculaire
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DT1	Diabète de Type 1
DT2	Diabète de Type 2
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EMA	Agence Européenne des Médicaments
EPO	Erythropoïétine
ERK1/2	Extracellular signal-Regulated Kinase 1/2
ET1	Endothéline 1
FADD	Fas Associated via Death Domain (Fas Associée avec le Domaine de Mort)
FDA	Food and Drug Administration
FRMD3	Ferm Domain Containing 3
GAPDH	GlycérAldéhyde-3-Phosphate Déshydrogénase
GLP-1	Glucagon-Like Peptide 1
GLP-1 RA	Antagonistes du GLP-1
GLUT4 (SLC2A4)	GLUcose Transporter 4 (Transporteur De Glucose 4)
GMI	Glucose Management Indicator
GWAS	Genome Wide Association Studies
H₂S	Hydrogen Sulfide (Sulfure d'hydrogène)
HAT	Histone Acétyl Transférase
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HR	Hasard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
ICAM-1	InterCellular Adhesion Molecule-1
IEC	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IL-1	Interleukine 1
IL-6	Interleukine 6
IL-6R	Il-6 Receptor (Récepteur de l'Il-6)
IRAK1	Interleukin (IL)-1 Receptor–Associated Kinase (Récepteur d'Il-1 Kinase)
IRAK2	Interleukin (IL)-2 Receptor–Associated Kinase (Récepteur d'Il-2 Kinase)
IRT	Insuffisance Rénale Terminale
iSGLT2	Inhibiteurs des Cotransporteurs Sodium-Glucose de Type 2
IκB	Ikappab Kinase ou IKK
JAK	Janus Kinase
JAK-STAT	Janus Kinase-Signal Transducers and Activators of Transcription
KDIGO	Kidney Disease Improval Global Outcomes
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events (Événements CardioVasculaires Majeurs)
MAP	Mitogen Activated Protein
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MBG	Membrane Basale Glomérulaire
MCV	Maladie CardioVasculaire
MDA	Malondialdéhyde
MDRD	Modification of The Diet in Renal Disease
MMP-9	Matrix MetalloProteinase-9 (Métalloprotéinase-9 Matricielle)
MRC	Maladie Rénale Chronique
MRD	Maladie Rénale Diabétique
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
MyD88	Myéloïde 88
NAD	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NaHS	Sodium HydroSulphide (Hydrosulfure de Sodium)
ND	Néphropathie Diabétique
NEM-2	Néoplasie Endocrinienne Multiple 2
NF-B	Nuclear Factor-B
NF-κB	Nuclear Factor-Kappa B

NHANES	National Health And Nutrition Examination Survey
NIK	NF- Inducing Kinase (NF-Kb Kinase Induisant)
NKF-KDOQI	National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NO	Oxyde Nitrique
NOX4	NADPH Oxydase 4
Nrf2	Nuclear Factor erythroid 2-related factor (Facteur Nucléaire Erythroïde-2)
PARP-1	Poly ADP Ribose Polymérase 1
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PKC	Protéine Kinase C
RAGE	Récepteurs des AGE (Advanced Glycation End-Products)
ROS	Reactive Oxygen Species (Espèces Réactives de l'oxygène)
RR	Risque Relatif
S100A8/9	S100 Calcium-Binding Protein A8/9
Scys	Serum cystatin (Cystatine Sérique)
SGK1	Serum/Glucocorticoid regulated kinase 1 (Glucocorticoid-Regulated Kinase 1)
SGLT2	Sodium/Glucose Cotransporteur 2
SIRT6	Sirtuines
Smad2	SMAD Family Member 2
SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SOD	Superoxyde Dismutase
SRAA	Système Rénine-Angiotensine Aldostérone
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TAR	Time Above Range
TBR	Time Below Range
TGF-β1	Tumor Growth Factor- B1
TIR	Time In Range
TNFR1	Tumor Necrosis Factor Receptor 1
TNFR2	Tumor Necrosis Factor Receptor 2
TNF-α	Facteur de Nécrose Tumorale Alpha

TRADD	TNFRF1 Associated via Death Domain (TNFR du Domaine de Mort Associé)
TRAF2	TNF Receptor Associated Factor 2
TRAF2-RIP	TNF Receptor Associated Factor 2-Receptor-Interacting Protein
USAG-1	Uterine Sensitization-Associated Gene-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFA	Vascular Endothelial Growth Factor A

LISTE DES TABLEAUX

N° Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Prévalence et incidence du DT1 dans le monde -----	02
Tableau 2	Développement de la maladie rénale diabétique -----	12
Tableau 3	Facteurs de risque de la maladie rénale diabétique -----	13
Tableau 4	Gènes liés à la maladie rénale diabétique -----	20
Tableau 5	Résultats cardiovasculaires et rénaux dans les quatre grandes études princeps -----	54
Tableau 6	Mesures CGM standardisées pour les soins cliniques -----	63
Tableau 7	Orientation sur la cible pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients diabétiques -----	63
Tableau 8	Répartition en groupes d'âge de la population d'étude -----	73
Tableau 9	Répartition des patients, selon l'âge, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	77
Tableau 10	Répartition des patients, selon le sexe, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	77
Tableau 11	Répartition des patients, selon l'âge et le sexe, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	78
Tableau 12	Répartition des patients, selon l'ancienneté du diabète, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	78
Tableau 13	Répartition des patients, selon l'ancienneté du diabète et le sexe, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	79
Tableau 14	Répartition des patients, selon l'ancienneté du diabète et l'âge, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	80
Tableau 15	Répartition des patients, ayant ou pas une sécurité sociale, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	81
Tableau 16	Répartition des patients, selon la sécurité sociale et l'ancienneté du diabète, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	81
Tableau 17	Répartition des patients, selon la pratique ou non d'activité physique, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	82
Tableau 18	Répartition des patients, selon la présence des complications microvasculaires du diabète, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	82
Tableau 19	Répartition des patients, selon la présence des complications neurovégétatives du diabète (neuropathie autonome cardiaque, gastroparésie, diarrhées motrices et dysfonction érectile), wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	83
Tableau 20	Répartition des patients, selon le schéma d'insulinothérapie, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	83
Tableau 21	Répartition des patients, selon l'indice de masse corporelle, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	84
Tableau 22	Répartition des patients, selon le ratio albuminurie/créatininurie (ACR) sur urines fraîches, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	84
Tableau 23	Répartition des patients, selon le débit glomérulaire (DFG), wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	85
Tableau 24	Répartition des patients, selon le débit glomérulaire (DFG) et le taux d'ACR, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	85
Tableau 25	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon l'âge, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	86
Tableau 26	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon le sexe, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	86
Tableau 27	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon l'âge et le sexe, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	87
Tableau 28	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon la sécurité sociale, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	87
Tableau 29	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon l'ancienneté du diabète, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	88

Tableau 30	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon les complications microvasculaires du diabète, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	88
Tableau 31	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon les facteurs de risque, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	89
Tableau 32	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique et hypertendus qui reçoivent ou non un traitement antihypertenseur, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	89
Tableau 33	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon la pratique ou non d'activité physique, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	89
Tableau 34	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon le schéma d'insulinothérapie, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	90
Tableau 35	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon les doses d'insuline reçus par jour, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	90
Tableau 36	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique et hypertendus traités par les différentes classes d'antihypertenseurs, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	91
Tableau 37	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon le traitement par une statine, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	91
Tableau 38	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon l'indice de masse corporelle, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	92
Tableau 39	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon la pression artérielle (systolique et diastolique), wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	92
Tableau 40	Répartition patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon la glycémie à jeûn, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	93
Tableau 41	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon l'hémoglobine glyquée, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	94
Tableau 42	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon la clairance de la créatinine, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	94
Tableau 43	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon le taux de cholestérolémie, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	95
Tableau 44	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon le taux de triglycéridémie, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	95
Tableau 45	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon le taux de LDLc, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	96
Tableau 46	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon le taux d'hémoglobine, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	96
Tableau 47	Répartition des patients, atteints de la MRD, selon le taux d'hémoglobine et l'hémoglobine glyquée, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	97
Tableau 48	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon le ratio albuminurie/créatininurie sur urines fraîches, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	97
Tableau 49	Répartition des patients, atteints de la maladie rénale diabétique, selon le débit glomérulaire et le taux d'ACR, wilaya de Sétif, 2016-2018 -----	98
Tableau 50	Caractéristiques de base de tous les participants et les patients ayant une maladie rénale diabétique -----	100
Tableau 51	Caractéristiques de base des diabétiques de type 1, stratifiées selon l'excrétion urinaire d'albumine -----	102
Tableau 52	Caractéristiques de base des diabétiques de type 1, stratifiées selon le débit de filtration glomérulaire -----	103
Tableau 53	Répartition des patients, selon le débit de filtration glomérulaire et l'excrétion urinaire d'albumine (catégories de l'albuminurie) -----	104

LISTES DES FIGURES

N° Figure	Titre	Page
Figure 1	Conceptualisation des risques associés à la maladie rénale chronique -----	04
Figure 2	Définition de la maladie rénale diabétique -----	08
Figure 3	Classification des stades et des risques de la MRD en fonction du DFG et de l'excrétion urinaire d'albumine selon KDIGO depuis 2012 -----	10
Figure 4	Histoire naturelle de la néphropathie diabétique dans le DT1 selon Mogensen -----	11
Figure 5	Albuminurie et perte annuelle de fonction rénale d'après les valeurs moyennes rapportées -----	16
Figure 6	Niveau de pression artérielle moyenne et perte annuelle de fonction rénale d'après Bakris -----	17
Figure 7	Proportion de sujets ayant développé une microalbuminurie au cours de l'étude DCCT/EDIC en fonction de leur génotype I/D de l'enzyme de conversion -----	21
Figure 8	Physiopathologie de la maladie rénale diabétique -----	25
Figure 9	Le rôle central des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les complications diabétiques -----	26
Figure 10	Synthèse endogène de H ₂ S dans le système rénal -----	29
Figure 11	Effets du H ₂ S sur le stress oxydatif dans les maladies rénales diabétiques -----	30
Figure 12	Un modèle proposé d'inflammation rénale diabétique médiée par H ₂ S -----	31
Figure 13	Glomérulopathie diabétique -----	32
Figure 14	Rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la néphropathie diabétique -----	35
Figure 15	Contributeurs cellulaires au recrutement de myofibroblaste et à la fibrose tubulo-interstitielle subséquente -----	38
Figure 16	Gestion des facteurs de risque rein-cœur -----	43
Figure 17	Différentes voies d'intervention thérapeutique dans la MRD pour en prévenir l'évolution -----	44
Figure 18	Surveillance de la créatinine sérique et du potassium pendant un traitement par IEC ou ARA II - ajustement posologique et surveillance des effets -----	50
Figure 19	Approche suggérée pour le dosage de la metformine en fonction du niveau de la fonction rénale -----	59
Figure 20	Facteurs guidant les décisions sur les cibles individuelles d'HbA1c -----	61
Figure 21	Les moyens de surveillance glycémique -----	62
Figure 22	Pyramide des âges de la population de Sétif 2016 -----	Annexe 2
Figure 23	Carte Sanitaire de la wilaya de Sétif -----	Annexe 2

DÉDICACES	i
REMERCIEMENTS	ii
ABRÉVIATIONS	vi
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES FIGURES	xiii
SOMMAIRE	xiv

SOMMAIRE

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Chapitre I : Actualités sur la maladie rénale diabétique.

I-Introduction -----	1
II-Épidémiologie -----	5
III-Définition -----	8
IV-Facteurs de risque de la maladie rénale diabétique -----	11
1- Hyperglycémie chronique-----	14
2- Protéinurie-----	15
3- Hypertension artérielle-----	16
4- Activation locale du système rénine-angiotensine-----	17
5- Les anomalies lipidiques-----	18
6- L'insulino-résistance-----	18
7- Obésité-----	19
8- Facteurs génétiques-----	19
9- Autres facteurs-----	23
V-Physiopathologie -----	24
1- Espèces réactives de l'oxygène-----	25
2- Voies de détection des éléments nutritifs-----	27
3- La pathogénèse multifactorielle de la MRD-----	28
4- Rôle du sulfure d'hydrogène dans la MRD-----	28
5- Principaux changements dans le glomérule diabétique-----	31
6- La glomérulosclérose diabétique-----	34
7- Implication des cytokines pro-inflammatoires dans la ND-----	35
8- Dysfonction tubulaire rénale et fibrogenèse-----	37

9- Mécanismes génétiques menant à la ND-----	39
9.1. Enzyme de conversion de l'angiotensine-----	39
9.2. Le protéineezrine, radixine, Moesin domaine contenant 3-----	40
VI-Dépistage de la maladie rénale diabétique-----	42
VII-Prise en charge de la maladie rénale diabétique-----	43
1- Interventions sur le mode de vie chez les patients atteints de diabète et maladie rénale chronique-----	44
1.1. Les apports de protéines-----	45
1.2. La réduction des apports sodés-----	46
1.3. Activité physique-----	46
1.4. Sevrage tabagique-----	47
2- Médicaments conventionnels pour la maladie rénale diabétique-----	48
3- Nouveaux médicaments pour la maladie rénale diabétique-----	51
3.1. Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2-----	51
3.2. Agonistes des récepteurs du peptide-1 de type glucagon-----	54
4- Metformine-----	57
5- Intervention thérapeutique-----	60
5.1. Contrôle de la glycémie-----	60
5.2. Surveillance glycémique-----	61
5.3. Contrôle de la pression artérielle et réduction de la protéinurie-----	64
VIII-Conclusion-----	65

Chapitre II : Diabète de type 1 et la maladie à Coronavirus 2019.

1- Nouveau diagnostic du DT1 avec la covid-19-----	66
2- Les symptômes de la covid-19 chez les patients atteints de DT1-----	67
3- Contrôle métabolique des patients externes avec DT1 et covid-19-----	68
4- Patients hospitalisés avec DT1 et covid-19-----	68

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

I-Problématique :

1.	La MRD chez les diabétiques de type 1 en Algérie-----	70
2.	Principales caractéristiques sociodémographiques de la wilaya de Sétif (Annexe 1) -----	70

II-Objectifs de l'étude :

1-	Objectif principal-----	71
2-	Objectifs secondaires-----	71

III-Méthodologie :

1-	Type de l'étude-----	72
2-	Population d'étude-----	72
	2.1. Modalités d'échantillonnage-----	73
	2.2. Critères d'inclusion-----	73
	2.3. Critères de non inclusion-----	73
3-	Recueil des données-----	74
	3.1. Le questionnaire (Annexe 2) -----	74
	3.2. La visite de recrutement-----	74
4-	Analyse des données-----	76
	4.1. Les méthodes statistiques utilisées-----	76
	4.2. Méthode d'analyse des données-----	76
5-	Informations des sujets et consentement éclairé (Annexe 3) -----	76
6-	Conflit d'intérêt-----	76

IV-Résultats :

1-	Caractéristiques de la population d'étude	
	1.1. Âge-----	77
	1.2. Sexe-----	77
	1.3. Ancienneté du diabète-----	78
	1.4. Sécurité sociale-----	81
	1.5. Activité physique-----	82
	1.6. Complications microvasculaires-----	82
	1.7. Complications neurovégétatives-----	83
	1.8. Schéma d'insulinothérapie-----	83
	1.9. Indice de masse corporelle (IMC)-----	84
	1.10. Le ratio albuminurie/créatininurie (ACR)-----	84
	1.11. Le débit glomérulaire (DFG) -----	85
2-	Caractéristiques des diabétiques ayant une maladie rénale diabétique	
	2.1. Caractéristiques démographiques-----	86
	2.1.1. Âge-----	86
	2.1.2. Sexe-----	86
	2.1.3. Sécurité sociale-----	87
	2.2. Histoire médicale-----	88
	2.2.1. Ancienneté du diabète-----	88
	2.2.2. Complications microvasculaires-----	88
	2.2.3. Facteurs de risque de la MRD-----	89
	2.2.4. Activité physique-----	89

2.3. Traitement médical-----	90
2.3.1. Insulinothérapie-----	90
2.3.2. Traitement antihypertenseur-----	91
2.3.3. Traitement hypolipémiant-----	91
2.4. Examen physique-----	92
2.4.1. Indice de masse corporelle (IMC) -----	92
2.4.2. Pression artérielle-----	92
2.5. Examens biologiques-----	93
2.5.1. Bilan glucidique-----	93
2.5.1.1. Glycémie à jeûn-----	93
2.5.1.2. HbA1c-----	94
2.5.1. Clairance de la créatinine-----	94
2.5.2. Bilan lipidique-----	95
2.5.3.1. Cholestérolémie-----	95
2.5.3.2. Triglycéridémie-----	96
2.5.3.3. Le taux de LDL-----	96
2.5.3. NFS-----	97
2.6. Bilan urinaire : Albuminurie / créatininurie ratio (ACR) -----	97
V-Discussion :	
1- Caractéristiques de base de la population d'étude-----	99
2- Caractéristiques des patients avec maladie rénale diabétique-----	101
2.1. Maladie rénale diabétique et Age-----	110
2.2. Maladie rénale diabétique et Sexe-----	110
2.3. Maladie rénale diabétique et ancienneté du diabète-----	111
3- Facteurs de risque de la maladie rénale diabétique-----	112
3.1. L'albuminurie-----	112
3.2. Le mauvais contrôle glycémique-----	113
3.3. Indice de masse corporel (IMC) -----	115
3.4. Hypertension artérielle (HTA) -----	115
3.5. Dyslipidémie-----	117
3.6. Tabagisme-----	117
4- Prescription du traitement néphroprotecteur-----	118
Les controverses-----	120
Les limites-----	120
VI-Perspectives-----	121
VII-Conclusion-----	123
RÉFÉRENCES-----	125
ANNEXES-----	143
RÉSUMÉS-----	153

REVUE DE LA LITTÉRATURE

**ACTUALITÉS SUR
LA MALADIE RÉNALE DIABÉTIQUE**

I- Introduction :

Le diabète de type 1 (DT1) est causé par une réaction auto-immune dans laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules bêta productrices d'insuline du pancréas. En conséquence, le corps produit très peu ou pas d'insuline. Les causes de ce processus destructeur ne sont pas entièrement comprises, mais une explication probable est que la combinaison d'une susceptibilité génétique et d'un déclencheur environnemental, comme une infection virale, déclenchent la réaction auto-immune. Des toxines ou certains facteurs alimentaires ont également été impliqués [1,2]. La maladie peut se développer à tout âge [3], bien que le DT1 survient le plus souvent chez les enfants et les jeunes. Les personnes atteintes de DT1 ont besoin d'injections quotidiennes d'insuline pour maintenir un taux de glucose dans les normes. Sans insuline, ils ne survivraient pas. Cependant, avec un traitement insulinique quotidien approprié, une surveillance régulière de la glycémie, une éducation et un soutien, ils peuvent mener une vie saine et retarder ou prévenir de nombreuses complications associées au diabète.

L'incidence et la prévalence du DT1 sont en augmentation dans le monde. L'augmentation de l'incidence est très significative, dépassant 3% par an et la prévalence subit un accroissement de plus de 70% [4,5]. Les résultats d'une récente méta-analyse ont montré que l'incidence du DT1 était de 15 pour 100 000 personnes et la prévalence de 9,5% (IC à 95% : 0,07 à 0,12, $p < 0,001$) dans le monde (Tableau 1) [6].

L'incidence reste la plus élevée en Finlande (62.3/100 000/an), en Suède (43.2/100 000/an) et en Koweït (41.7/100 000/an), suivies par la Norvège, l'Arabie saoudite, le Canada, le Royaume-Uni, le Qatar, l'Irlande et le Danemark. L'incidence la plus faible est observée en Asie de l'Est et du Sud-Est [7].

Tableau 1 : Prévalence et incidence du DT1 dans le monde [6].

	Prévalence pour 10 000	Incidence pour 100 000
Monde	9.5	15
Asie	6.9	15
Afrique	3.5	8
Europe	12.2	15
Amérique	12.2	20

Le déplacement de l'accroissement de l'incidence du DT1 se fait vers les tranches les plus jeunes, atteignant 4.8% chez les enfants de moins de 5 ans [5]. A cet âge de la vie, les répercussions sur la prise en charge sont importantes à considérer, étant donné sa spécificité et son coût plus élevé en plus du risque accru d'accidents aigus graves (acidocétose et hypoglycémies sévères) et de complications à long terme préoccupantes [8].

En Algérie, quelques études descriptives ont été rapportées, notamment à Oran et à Constantine [9]. Selon le registre du diabète d'Oran, La prévalence était de 207 pour 100.000, soit 1 DT1 pour 482 enfants de moins de 15 ans, au 31 décembre 2017 [10]. L'incidence annuelle moyenne des moins de 15 ans des cinq dernières années 2013-2017 s'établit à $31,12 \pm 3,60$ cas pour 100000 avec une évolution annuelle moyenne de 12,78% sur les 25 dernières années [10]. L'incidence du DT1 chez les enfants âgés de moins de 15 ans dans la wilaya d'Alger durant l'année 2019 était de 19,24 pour 100 000 enfants. (IC à 95 % = [16,54-21,94]) [11]. Cet accroissement concerne également en grande partie les plus jeunes enfants (qui représentent le quart de l'ensemble des cas, tout particulièrement les nourrissons). Une étude faite à Oran a montré que l'incidence annuelle moyenne du diabète type1, chez les enfants de moins de 15 ans, est passé de 12/100 000 enfants durant la période entre 1993-2002 à 21/100 000, pendant la période de 2003-2012 [12].

Vivre avec le DT1 reste un défi pour un enfant et toute la famille, même dans les pays ayant accès à de multiples injections quotidiennes ou à une pompe à insuline, à une surveillance de la glycémie, à une éducation structurée sur le diabète et à des soins médicaux spécialisés.

Outre les complications aiguës de l'hypoglycémie et de l'acidocétose diabétique, un mauvais contrôle métabolique peut entraîner une morbidité et une mortalité significatives provoquant des complications microvasculaires, y compris la rétinopathie diabétique, la néphropathie et la neuropathie et des complications macrovasculaires qui comprennent les maladies cardiovasculaires, maladie vasculaire cérébrale et artérielle périphérique [13], un meilleur traitement permet de réduire leur fréquence et leur gravité [14,15]. L'étude multicentrique Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) randomisée, conduite en Amérique du Nord de 1983 à 1993 [16] avait démontré qu'un bon contrôle glycémique entraînait une baisse significative du risque de complications microvasculaires de 53% de la rétinopathie, de 54% de microalbuminurie et de 60% de la neuropathie. L'étude Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) [17] montrera que ces anciens adolescents de l'étude DCCT, avec un bon équilibre glycémique (traitement insulinique intensifié) avaient développé beaucoup moins de rétinopathie, de microalbuminurie (baisse respectives de 74,48 et 85%) par rapport à ceux recevant un traitement conventionnel.

La maladie rénale diabétique (MRD) fait partie des complications microvasculaires spécifiques du DT1. Elle comprend la néphropathie diabétique (ND) typique c'est la glomérulosclérose diabétique et d'autres formes d'atteintes rénales comme l'athérosclérose de l'aorte et des artères rénales avec néphro-angiosclérose et maladies tubulo-interstitielles [18]. Elle est définie par une excrétion urinaire élevée d'albumine ou un débit de filtration glomérulaire (DFG) réduit ou les deux. Les estimations de la prévalence de la MRD varient considérablement. Elle varie de 10% à 40% à la fois chez les diabétiques de type 1 et de type 2 en fonction de la définition de la maladie utilisée [19].

La maladie rénale chronique (MRC), caractérisée par un « albuminurie/créatininurie ratio » $ACR > 30 \text{ mg/g}$ et/ou une baisse du DGF $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, est source importante de progression vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une prise en charge en dialyse

avec un risque de complications qui est corrélé à sa sévérité (Fig.1). La microalbuminurie et la macroalbuminurie sont des marqueurs importants de la maladie rénale diabétique précoce et progressive. La MRD est la principale cause de l'IRT dans de nombreux pays à travers le monde et son incidence est en augmentation [20-22]. Les patients atteints de DT1 font face à un 20 à 50% de probabilité de développer une IRT nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale [23]. La surmortalité associée au DT1 est largement confinée aux personnes atteintes de MRC [24,25]. Cependant, le processus de l'atteinte rénale pourrait être interrompu ou inversé avec une intervention appropriée [19].

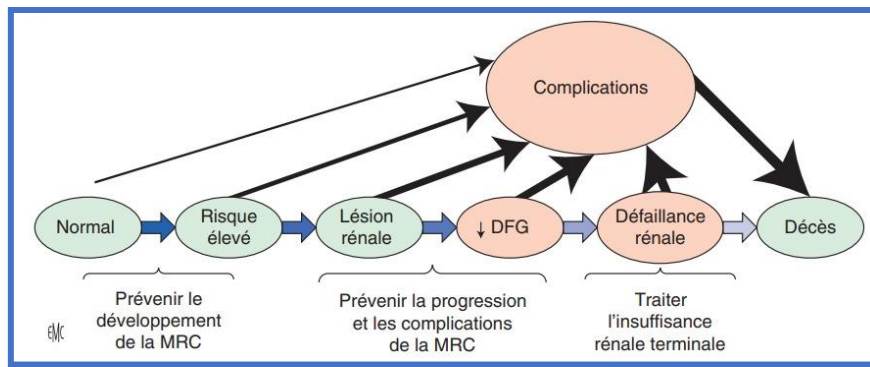


Fig. 1 : Conceptualisation des risques associés à la MRC : progression vers la défaillance rénale, risque simultané et croissant (calibre des flèches) de complications et de décès [26].

Depuis l'essai DCCT, le contrôle glycémique a été établi comme le facteur de risque dominant pour le développement de la ND [27]. Par ailleurs, cette étude a mis en évidence un retard persistant de la progression de la ND 7 à 8 ans après la fin du DCCT, chez les patients précédemment traités intensivement [28]. À côté du déséquilibre glycémique, la présence de rétinopathie, de tabagisme, de dyslipidémie, d'hypertension et de sexe masculin ont déjà été signalés comme facteurs de risque de progression vers la MRD chez les patients atteints de DT1 [29-33], en plus des déterminants génétiques [34].

Chez l'adulte DT1, la microalbuminurie et les facteurs de risque d'hypertension, de tabagisme et d'un mauvais contrôle glycémique prédisent un risque accru de maladie cardio-vasculaire et de mortalité précoce [35,36]. Même, des degrés légers d'albuminurie et une diminution du DFG, sont associés à des risques nettement accrus de maladies cardiovasculaires et de décès et à des

coûts de soins de santé plus élevés [37,38]. Par conséquent, la prévention et la prise en charge de la MRD chez les patients diabétiques est désormais un objectif clé de leur prise en charge globale.

La prise en charge intensive des patients diabétiques de type 1 comprend le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle ainsi que le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone ; ces approches réduiront l'incidence de la maladie rénale diabétique et ralentiront sa progression.

II- Épidémiologie :

La MRD est très répandue dans le monde entier (environ 20% à 40% des patients atteints de diabète développent une MRD [39]). La probabilité de développer une MRC chez les patients diabétiques a été rapportée autour de 1,75 (IC à 95% : 1,62-1,89) [40]. Elle est associée à un risque accru de progression vers l'IRT et la mortalité cardiovasculaire [20,41-43]. Une étude transversale d'un programme de gestion de l'évaluation des risques en Chine a révélé une prévalence de 38,8% de MRC chez 15 856 patients atteints de diabète [44]. Une autre étude a rapporté une prévalence de 2,9% de MRD parmi les résidents ruraux chinois [45]. Les taux de prévalence les plus élevés de MRC chez les diabétiques ont été observés chez les personnes âgées dans la région de la Méditerranée orientale [46]. La MRC affecte 15% des Américains et la MRD est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale [47]. Bien que l'incidence de l'insuffisance rénale liée au diabète ait ralenti au cours des 2 dernières décennies aux États-Unis, environ 30% des patients atteints de DT1 et 40% des patients atteints de DT2 développent une forme d'IRC [47].

Environ 25% des patients atteints de DT1 développent une MRD [48,49], non seulement l'une des causes de l'IRT, mais aussi un facteur de risque indépendant pour le développement des maladies cardiovasculaires et la mortalité dans le DT1 [50,51].

Dans le DT1, la MRD est relativement rare dans les premières années (5-10 ans), mais l'incidence augmente rapidement au cours des 10 prochaines années avec un pic d'environ 3% par an après 15 ans [52]. Il diminue ensuite à environ 1% par an chez les patients diabétiques de type 1 d'une durée de 40 ans ou plus [52]. Les personnes qui ont eu un diabète pour plus de 35 ans, mais ne l'ont pas encore développé une maladie rénale sont à faible risque de le faire. Ce modèle suggère que seuls certains patients sont sensibles à la maladie rénale dans le diabète, et fournit des preuves solides que la susceptibilité génétique combinée à l'effet cumulatif de l'hyperglycémie est nécessaire [52]. Une histoire familiale de la MRD, ou les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires ou l'hypertension, augmente le risque de MRD chez les personnes atteintes de DT1 [52].

L'augmentation du DFG au moment du diagnostic est un facteur de risque pour le développement de la MRD. Chez environ la moitié des patients atteints de DT1 d'une durée allant jusqu'à cinq ans, la valeur du DFG est environ 25 à 50% au-dessus de la normale. Ces patients ont un risque plus élevé de développer une ND [53]. On retrouve une prévalence élevée de patients présentant un DFG > 120 ml/min.1,73 m², représentant entre 30 et 50% des cohortes [54].

L'albuminurie A2 (microalbuminurie) est reconnue depuis plusieurs années comme un puissant marqueur prédictif de MRD [41]. La valeur pronostique d'une petite quantité d'albumine dans l'urine pour le développement de lésions rénales chez les patients atteints de DT1 a été confirmée au début des années 1980 [55]. La détection précoce de l'albuminurie A2 et un traitement approprié peut annuler ou retarder la progression de la MRD [56]. Néanmoins, la présence d'une albuminurie A2 qui indique le début de MRD n'explique pas à elle seule la progression de MRD vers l'IRT. Ainsi, d'autres facteurs, y compris un mauvais contrôle glycémique et lipidique, l'hypertension artérielle, le tabagisme, ainsi que des facteurs génétiques et environnementaux ont été largement impliqués [57-60].

L'incidence cumulative de l'albuminurie A2 chez les patients atteints de DT1 était de 12,6% sur 7,3 ans selon le groupe d'étude européen sur les complications du diabète (EURODIAB) [61] et de 33% lors d'une étude de suivi après 18 ans au Danemark [29]. Autres études épidémiologiques rapportent une incidence de la microalbuminurie persistante (> 30 mg/24 heures sur deux prélèvements) entre 25 et 38% sur un suivi de 30 ans [62].

L'hypertension est élevée chez les diabétiques de type 1 (40%), même avant la découverte d'une microalbuminurie [63]. Une pression artérielle élevée est associée à une augmentation du risque du développement d'une atteinte rénale et, en cas d'atteinte rénale, elle est associée à une évolution plus rapide et plus grave [64].

La protéinurie se développe chez environ 15 à 40% des patients atteints de DT1, généralement après 15 à 20 ans de durée du diabète [29]. L'incidence de la macroprotéinurie se situe autour de 15 % à 25 ans [23,65], son apparition étant probablement retardée par la prise en charge précoce et les traitements néphroprotecteurs.

Les données concernant l'insuffisance rénale regroupent principalement l'IRT et dépendent de la durée du suivi. Dans une cohorte, l'incidence de la MRC définie par un DFG inférieur à 60ml/min/1,73 m², chez des patients DT1 après 16 ans de suivi, est de 31,7% [66].

Les données initiales concernant la prévalence de l'IRT sont difficiles à analyser et probablement biaisées par la surmortalité précoce, principalement d'origine cardiovasculaire.

Sur d'autres cohortes, l'incidence cumulative de l'IRT dans des cohortes de DT1 à 30 ans d'évolution est entre de 2,5 et 7,8% [67,68]. Les dernières données du DCCT/EDIC (association de deux cohortes de patients DT1) retrouvent quant à elles une prévalence à 30 ans plus faible de 1% dans le bras traitement intensif et 2% dans le bras contrôle [14].

Bien que l'histoire naturelle du DT1 décrive une protéinurie précédant l'apparition d'une altération du DFG, des études épidémiologiques montrent l'absence de protéinurie chez 23% des patients DT1 insuffisants rénaux [69].

Une partie peut être expliquée par l'existence d'une néphropathie d'une autre origine (jusqu'à 7% des cas) [48]. Cependant, des lésions de ND histologiques ont été observées chez des patients avec une altération du DFG sans albuminurie [70,71]. Ces données mettent en avant les atteintes extra-glomérulaires du diabète comme le suggèrent les études in vitro et in vivo témoignant d'atteintes tubulaires et interstitielles liées au diabète et notamment aux produits avancés de glycation « advanced glycation end-products » (AGE). Comme pour la plupart des complications du diabète, il n'existe pas de traitement curatif pour la ND. Cependant, une étude a suivi près de 400 patients atteints de DT1 et de microalbuminurie pendant six ans, et plus de la moitié des patients de l'étude ont présenté une régression de la microalbuminurie [72]. Cela suggère que tous les patients atteints de microalbuminurie ne progressent pas vers une ND. Les patients présentant une pression artérielle basse, des taux de cholestérol et d'hémoglobine glyquée (HbA1c) faibles étaient plus susceptibles de subir une régression.

III-Définition :

La MRD couvre l'ensemble des lésions rénales observées chez un patient diabétique (Fig.2) [18].

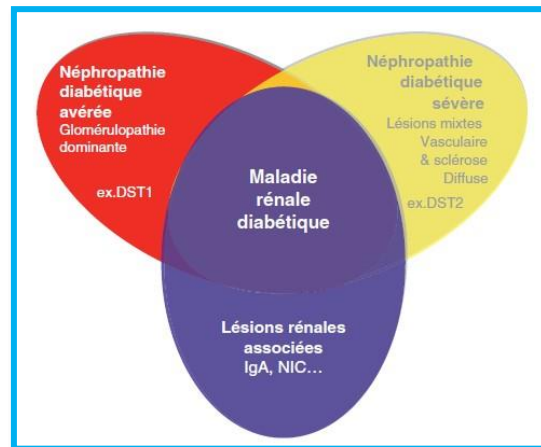


Fig. 2. Définition de la maladie rénale diabétique (MRD) [18].

La MRD comprend, d'une part, la ND typique de type glomérulopathie, plus volontiers développée chez les patients diabétiques de type 1 et, d'autre part, les lésions rénales plus fréquemment observées chez les patients diabétiques de type 2 (glomérulosclérose,

néphro-angiosclérose, athérosclérose, fibrose interstitielle, atrophie tubulaire) [18]. Ces différentes lésions rénales reflètent, en fait, la coexistence de facteurs pathogéniques (hyperglycémie, hypertension artérielle, anomalies métaboliques multiples) communs dans le diabète sucré. Enfin, d'autres lésions rénales sont plus rares mais peuvent être retrouvées chez les patients diabétiques (dépôts mésangiaux d'IgA ou d'autres immunoglobulines, séquelles d'ischémies, néphrite interstitielle d'origine infectieuse ou microcristalline, toxicité médicamenteuse) [73].

La MRD est un syndrome clinique comportant une albuminurie permanente, caractérisée par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg/jour (300 mg/g de créatinine ou 30 mg/mmol de créatinine, classée A3 par Kidney Disease Improval Global Outcomes (KDIGO) et par une altération variable de la fonction rénale exprimée par une réduction du DFG [74] et le plus souvent associée à une hypertension artérielle [75]. Les équations pour estimer le DFG ont été proposées pour la première fois en 1957, mais n'ont pas été largement utilisées jusqu'au développement de l'équation de Cockcroft et Gault en 1976 [76]. Suivi par le développement de l'équation d'étude Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) en 1999 qui utilise de grandes bases de données et des méthodes statistiques rigoureuses pour estimer le DFG [77]. Les 20 dernières années ont vu d'autres avancées dans ce domaine, l'identification de la cystatine sérique C (Scys) comme marqueur de filtration endogène alternatif, le développement d'équations pour estimer le DFG à partir de Scys et les efforts internationaux pour normaliser les dosages de la créatinine et de la cystatine C [78-80]. Les lignes directrices de KDIGO recommandent d'utiliser les équations de la Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) pour l'évaluation du DFG [81].

Le risque rénal est exprimé par le KDIGO en fonction du DFG et le taux d'albuminurie selon la Fig.3.

				Grades d'albuminurie		
				A1	A2	A3
				Optimal à normal haut	Haut	Très haut ou Néphrotique
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
DFG (ml/min/1.73m ²) et Grades de maladie rénale Insuffisance rénale chronique	G	MRC	eDFG			
	G1	Normale à Haute	≥ 90			
	G2	Débutante	60–89			
	G3a	Légère à modérée	45–59			
	G3b	Modérée à sévère	30–44			
	G4	Sévère	15–29			
G5	Insuffisance rénale ultime	< 15				

Fig. 3. Classification des stades et des risques de la MRD en fonction du DFG et de l'excrétion urinaire d'albumine selon KDIGO depuis 2012 [81] (sans changements au KDIGO 2020 [82]).

Cette définition purement clinique méconnaît naturellement l'atteinte rénale précoce et infraclinique de la MRD ainsi que le type lésionnel rénal [83-85].

L'atteinte rénale du DT1 et du diabète de type 2 (DT2) a beaucoup d'aspects communs mais diffère par quelques points. Toutes deux ont en commun une albuminurie d'intensité variable (A1 à A3), une perte progressive de fonction rénale et une hypertension artérielle.

Les anomalies fonctionnelles et les lésions rénales s'installent tôt dans le cours de la maladie diabétique mais ne deviennent détectables qu'après cinq à dix ans d'évolution. Chez le patient diabétique, l'atteinte rénale est caractérisée par une lésion primitive des glomérules marquée initialement par une albuminurie modérément augmentée (albuminurie A2 > 30 et < 300 mg/g). L'albuminurie modérément augmentée (Albuminurie A2) traduit un stade plus précoce de la MRD.

Les différentes étapes de progression de la ND définie par Mogensen pour la ND du DT1 sont schématisées sur la Fig. 4 [86]. Ce qui est différent, c'est que les lésions histologiques rénales chez les patients atteints de DT2 porteurs d'une protéinurie sont plus importantes que celles

du DT1 car elles touchent tous les compartiments histologiques rénaux. Ainsi, l'atteinte glomérulaire associe volontiers des lésions sclérotiques, les lésions tubulaires ont un caractère atrophique et il existe, de plus, une fibrose interstitielle et vasculaire. L'albuminurie A2 représente un facteur de risque cardiovasculaire (reflet de la microangiopathie et de la dysfonction endothéliale) notamment dans le DT2. De nombreux patients atteints de DT1, et la plupart de DT2, ne suivent pas ce cours classique dans la pratique clinique. Certains patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale ne présentent pas de perte excessive d'albumine urinaire [72,87].

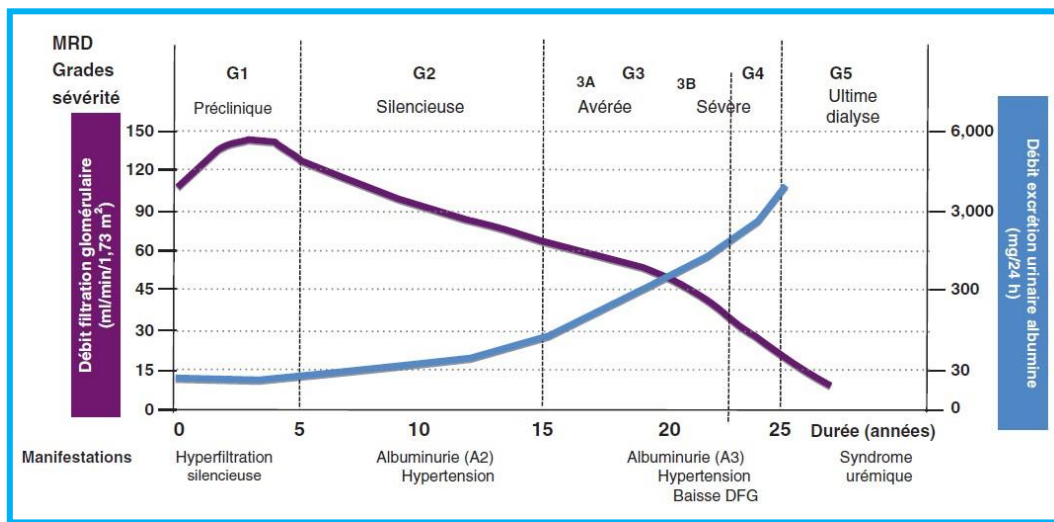


Fig. 4. Histoire naturelle de la ND dans le DT1 selon Mogensen.

IV- Facteurs de risque de la MRD :

Les facteurs de risque de la ND ne sont pas tous spécifiques [88]. À côté de l'hyperglycémie indispensable, on retrouve les autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, hypertension, dyslipidémie). Il faut ajouter une histoire familiale de diabète avec néphropathie et des facteurs moins recherchés tels que des marqueurs d'inflammation, de stress oxydant, de produits avancés de glycosylation, l'hyperuricémie, des anomalies cardiovasculaires, des marqueurs tubulaires urinaires.

La MRD est liée à des facteurs d'initiation et d'accélération de développement (tableau 2). Certains d'entre eux sont potentiellement modifiables grâce à des soins optimisés contre le diabète, notamment l'hyperglycémie, l'hypertension, la prise de poids et la dyslipidémie (tableau 3). L'hypertension artérielle apparaît souvent quand la ND est déjà présente chez les patients DT1, et va jouer un rôle à la fois d'initiateur et de promoteur de la MRD.

Tableau 2 : Développement de la maladie rénale diabétique (MRD).

Développement de la MRD
Initiateurs
<ul style="list-style-type: none">• Hyperglycémie chronique avec mémoire métabolique• Rôle de la prédisposition génétique :<ul style="list-style-type: none">– agrégation familiale de ND– gènes candidats (par exemple : polymorphisme gène ACE I/D, NO synthase)– analyse complète du génome• Rôle de l'épigénétique :<ul style="list-style-type: none">– méthylation de l'ADN– modification des histones de la chromatine– micro ARN et ARN longs non codants• Influence ethnique : prédisposition accrue chez les Noirs, Asiatiques et/ou Hispaniques
Promoteurs de progression
<ul style="list-style-type: none">• Hyperglycémie, durée du diabète (> 10 ans)• Obésité et syndrome métabolique• Hypertension artérielle• Tabagisme• Hyperlipidémie (cholestérol et triglycérides)• Albuminurie

Tableau 3 : Facteurs de risque de la maladie rénale diabétique (MRD).

Facteurs de risque de la MRD

Non modifiables :

- Âge avancé
 - Âge précoce au début du diabète [89]
 - Ancienneté du diabète
 - Facteurs génétiques
 - Origine ethnique
 - Histoire familiale de MRD, DT2, MRC non-diabétique, HTA ou insulino-résistance
 - Retard de croissance intra-utérin
 - Diabète gestationnel maternel ou exposition développementale au glucose
-

Modifiables :

- Mauvais contrôle glycémique
 - Hypertension artérielle [90]
 - Dyslipidémie [91-94]
 - Désavantage socio-économique [95]
 - Mode de vie sédentaire ou faible intensité d'activité physique
 - Obésité [95-97]
 - Tabagisme [98]
 - Infections récurrentes ou chroniques [99]
 - Épisodes d'insuffisance rénale aiguë [100]
 - Produits finaux de glycation avancée [101]
 - Utilisation de contraceptifs oraux [102]
 - Hyperuricémie [103]
-

1- Hyperglycémie chronique :

Le facteur de risque le plus important est l'hyperglycémie. Elliot Joslin a d'abord émis l'hypothèse d'une relation entre le glucose et les complications diabétiques [104]. Cependant, l'étude clinique prospective de Pirart et al. a démontré que le degré et la durée de l'hyperglycémie étaient associés à des complications microvasculaires, y compris la MRC [105]. Par la suite, des essais contrôlés randomisés ont validé ce lien de causalité dans le DT1 [106]. Néanmoins, de nombreux patients avec un contrôle glycémique pauvre ne développent pas de complications rénales, alors que d'autres le font en dépit d'interventions intensives.

Cette discordance pourrait s'expliquer en partie par le fait que des marqueurs comme l'HbA1c ne parviennent pas à capter la dysglycémie dynamique associée au diabète. En effet, même en l'absence d'hyperglycémie chronique, d'hyperglycémie transitoire, d'hypoglycémie transitoire ou d'augmentation de la variabilité glycémique autour d'une moyenne normale pourrait avoir des effets à long terme sur le développement et la progression des complications diabétiques, y compris l'atteinte rénale [107,109].

L'hyperglycémie chronique est impliquée dans le développement des lésions rénales diabétiques. L'hyperglycémie tissulaire locale et le stress mécanique mésangial résultant de l'hypertension et de l'hyperfiltration glomérulaire sont responsables d'une production accrue de Tumor Growth Factor- β 1 (TGF- β 1). Le TGF- β 1, facteur de croissance et de différenciation cellulaire, joue ainsi un rôle majeur dans les lésions rénales du diabétique [110,111]. Initialement il stimule la prolifération cellulaire, puis secondairement il est responsable de la formation de fibrose en induisant la production de collagène et de fibronectine. Le glucose a également un autre rôle délétère en se liant aux protéines tissulaires et circulantes de façon tantôt réversible, et tantôt irréversible. Il forme des AGE dont la toxicité est double.

Les AGE formés se fixent de façon irréversible dans le tissu matriciel et détruisent le parenchyme rénal. Ils stimulent également par le biais de récepteurs des AGE (RAGE),

la production de facteurs de croissance et de facteurs inflammatoires et fibrosants qui sont responsables de la fibrose rénale [112].

En dehors du TGF- β 1, il existe de nombreux autres facteurs de croissance cellulaire, tels le « Platelet-derived growth factor » (PDGF) et le « Vascular Endothelial Growth Factor » (VEGF) [113] qui sont sécrétés dans le rein diabétique et sont capables d'entretenir l'ischémie rénale et d'aggraver les lésions de fibrose [114]. La dysfonction endothéliale, fréquente chez le diabétique, est marquée par un découplage du VEGF et de la production de NO. Cela se traduit par le fait qu'en dépit de taux élevés de VEGF, la production de NO demeure faible, si bien que la prolifération prédomine par rapport à la vasodilatation [115].

2- Protéinurie :

Présente dans la ND évoluée, c'est un marqueur et un facteur majeur de progression des lésions rénales (Fig.5). Les lésions glomérulaires diabétiques comportent précocement une perméabilité accrue du filtre glomérulaire marquée par une excrétion massive d'albumine dans les urines. La réabsorption par endocytose et la métabolisation partielle de ces protéines par le tubule proximal s'accompagnent d'une mobilisation cellulaire pro-inflammatoire (monocytes-macrophages) dans l'interstitium par sécrétion de substances chémo-attractives, marquée par une réaction inflammatoire puis d'une cicatrisation sous forme de fibrose [116].

Ce phénomène connu sous le nom de trafic glomérulo-tubulaire des protéines joue un rôle majeur dans l'aggravation des lésions interstitielles et tubulaires rénales. L'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle rénale représentent des lésions très péjoratives dans le rein diabétique. La présence de ces lésions cicatricielles a une valeur prédictive négative supérieure à celle de la glomérulosclérose sur la détérioration de la fonction rénale.

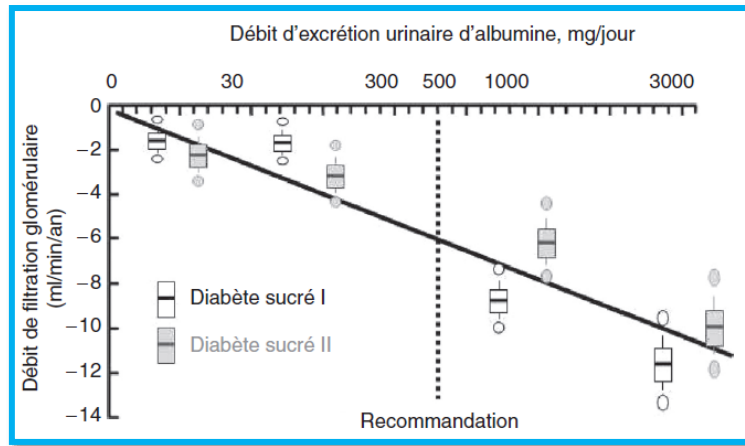


Fig. 5. Albuminurie et perte annuelle de fonction rénale d'après les valeurs moyennes rapportées données.

Il a été également montré que les cellules tubulaires rénales pouvaient se différencier en fibroblastes sous l'influence de certains facteurs de différenciation (épithéliaux ou mésenchymateux) ou après activation des RAGE, puis ensuite migrer dans l'interstitium rénal et produire du collagène et de la fibronectine, contribuant ainsi à majorer les lésions de fibrose [117].

3- Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est un facteur de risque important pour le développement des MRC chez les patients diabétiques de type 1 [90]. Dont les niveaux de tension artérielle sont habituellement normaux au moment du diagnostic, mais deviennent élevés à proximité de l'apparition de la microalbuminurie [118].

Toutes les études interventionnelles ont clairement établi qu'un contrôle optimal de la pression artérielle était capable de réduire la vitesse de progression des lésions et de l'insuffisance rénale (Fig.6) [64].

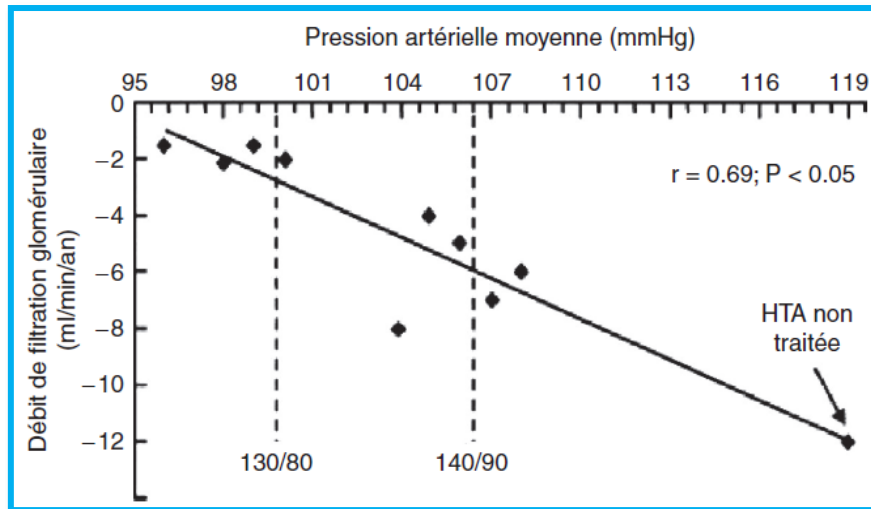


Fig. 6. Niveau de pression artérielle moyenne et perte annuelle de fonction rénale d'après Bakris [64]. Chez les diabétiques dont l'autorégulation hémodynamique rénale est altérée, le retentissement endothélial et glomérulaire de l'hypertension artérielle systémique apparaît nettement majoré. La baisse de la pression artérielle, indépendamment du produit utilisé, est toujours bénéfique chez le diabétique, elle réduit de façon significative la progression de l'insuffisance rénale.

4- Activation locale du système rénine-angiotensine :

La ND s'accompagne d'une activation locale du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) qui est particulièrement marquée dans les cellules tubulaires proximales, les cellules mésangiales et les podocytes. L'angiotensine 2 (AT2) contribue de façon majeure à la progression de la ND [119]. Paradoxalement, la production locale d'AT2 est majorée chez le diabétique en dépit d'une augmentation volémique chronique. De plus, les concentrations intra-rénales d'AT2 demeurent élevées alors que les taux circulants sont souvent bas. L'AT2 exerce une vasoconstriction sélective et puissante sur l'artériole efférente glomérulaire et entretient ainsi l'hypertension intraglomérulaire. En dehors de son action hémodynamique, l'AT2 se comporte comme un facteur de croissance à caractère profibrosant rénal. Cette action de l'AT2 s'exerce par les récepteurs AT2 type 1 dont la stimulation entraîne la production de TGF- β 1 ainsi que celle d'autres facteurs de croissance et de différenciation.

L'hyperglycémie chronique, le TGF- β 1, l'angiotensine 2 et la protéinurie, sont autant de facteurs qui induisent et aggravent la fibrose interstitielle rénale et conduisent à une détérioration de la fonction rénale. La voie commune de signalisation de ces différents mécanismes lésionnels passerait par l'activation de la protéine-kinase C (PKC). Des travaux récents indiquent que l'inhibition de la PKC serait en mesure de réduire la progression de la ND expérimentale [120].

5- Les anomalies lipidiques :

La dyslipidémie est un autre facteur de risque important pour le développement de la MRC dans le diabète. En particulier, des taux élevés de triglycérides, d'apolipoprotéine B ou de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) sont indépendamment associés au développement de la MRC dans le DT1 [91,121]. Toutefois, les mesures conventionnelles des lipides et des lipoprotéines ne tiennent pas pleinement compte des changements complexes des lipides et des lipoprotéines associés au diabète et/ou à la MRC. Par exemple, le HDL peut non seulement perdre ses propriétés vasoprotectives, antioxydantes et anti-inflammatoires dans la MRC, mais le HDL dysfonctionnel peut être directement pathogène [122].

Une analyse détaillée des sous-fractions lipidiques a suggéré que le HDL3-cholestérol, la sphingomyéline, l'apolipoprotéine(a), l'apo-AI et l'apo-AII, l'apo-CI et l'enrichissement en triglycérides pourraient tous être associés indépendamment à la MRD progressive [30,92].

On a tenté d'établir une « empreinte lipidique » associée aux complications du diabète à l'aide de l'analyse lipidomique [93,94]. Cependant, on ne sait pas exactement quels lipides ou lipoprotéines sont les plus importants dans la pathogenèse de la MRC dans le diabète.

6- L'insulino-résistance :

La résistance à l'insuline est également associée de façon indépendante à la MRC au-delà de ses liens indirects avec le contrôle du glucose, de la tension artérielle, du poids et des lipides [123]. Les interventions de sensibilisation à l'insuline (par exemple, l'exercice et la perte de poids) réduisent l'albuminurie au-delà de leurs actions sur le contrôle métabolique.

Au niveau des podocytes, la résistance à la signalisation de l'insuline, résultant de la délétion du récepteur d'insuline ou de ses effecteurs en aval RAC-beta serine/threonine-protein kinase (aussi connu sous le nom de protein kinaseAkt-2) ou « mammalian target of rapamycin » (mTOR), entraîne des dommages glomérulaires progressifs semblables à ceux observés chez le diabète [124].

Dans le même temps, l'augmentation de la signalisation de l'insuline à la suite d'une hyperinsulinémie compensatoire dans le cadre de la résistance à l'insuline sélective peut également contribuer à une vaso-réactivité anormale, à l'angiogenèse, à la fibrogenèse et à d'autres voies impliquées dans la maladie rénale progressive [125].

7- Obésité :

L'obésité influe négativement sur les principaux facteurs de risque associés à la MRC, y compris les lipides, la tension artérielle et le contrôle du glucose, ainsi que la promotion de la résistance à l'insuline. L'obésité a également des effets directs sur les reins, y compris des changements dans l'hémodynamique intra-glomérulaire, l'activité sympathique accrue, l'hypertension, l'inflammation systémique, le dysfonctionnement endothélial, altération de l'expression des facteurs de croissance et compression rénale associée à l'adiposité viscérale. En effet, même en l'absence de diabète, l'obésité peut être associée à une augmentation de la fréquence et de la gravité de l'albuminurie [126], et la glomérulopathie liée à l'obésité a été abondamment décrite [127].

L'incidence cumulative des MRC est plus élevée chez les patients atteints de DT2 obèses que chez ceux du DT1 [128].

8- Facteurs génétiques :

Le risque de MRD est fortement déterminé par des facteurs génétiques. Il existe une agrégation familiale de patients avec atteinte rénale [129]. Même en situation de mauvais contrôle glycémique, seuls 40 à 50% des patients atteints de DT1 ou de DT2 développeront

une néphropathie, suggérant un rôle important de la susceptibilité individuelle, ceci est expliqué par le code génétique associé à la MRC [130]. La recherche génétique progresse et tente d'identifier par des études de liaison génomique les gènes ou les loci candidats [131].

L'apport de la biologie moléculaire à la génétique a permis une approche de gènes candidats dans la MRD, le système rénine-angiotensine et ses différents composants étaient au premier rang (tableau 4).

Tableau 4 : Gènes liés à la maladie rénale diabétique [130].

Gene	Locus	Alteration	Putative functions
Angiotensin I Converting enzyme (<i>ACE</i>)	rs179975	Insertion/deletion of a 287 base pair Alu repetitive element in intron 16 of the <i>ACE</i> gene	Renin-angiotensin system
Apolipoprotein E (<i>APOE</i>)	rs429358 rs7412	T>C T>C	Lipid metabolism, haemopoietic progenitor stem cell proliferation
Aldose reductase (<i>AKR1B1</i>)	rs759853 [AC] <i>n</i> microsatellite	A>G>T Z-2 allele at an [AC] <i>n</i> microsatellite	Metabolism, polyol pathway
4.1 protein ezrin, radixin, moesin domain containing 3 (<i>FRMD3</i>)	rs10868025 rs1888747	G>C A>G	Cytoskeletal integrity
cysteinyl-tRNA synthetase (<i>CARS</i>)	rs739401 rs451041	C>T A>G	Protein translation
acetyl-CoA carboxylase beta (<i>ACACB</i>)	rs2268388	C>T	Lipid metabolism
Myosin, heavy chain 9, non-muscle (<i>MYH9</i>)	rs4821480 rs2032487 rs4281481 rs3752462	G>T C>T T>C C>T	Renal development
Sp3 transcription factor (<i>SP3</i>)	rs4972593 rs174162256	T>A G>C	Fibrogenesis
AF4/FMR2 family, member 3 (<i>AFF3</i>)	rs7583877	C>T	Transcriptional activation, DNA-binding/RNA-binding
Erb-b2 receptor tyrosine kinase 4 (<i>ERBB4</i>)	rs7588550	A>G	Renal development, fibrogenesis
Locus between <i>RGMA</i> (repulsive guidance molecule family member a) and <i>MCTP2</i> (multiple C2 domains, trans-membrane 2) <i>RGMA-MCTP2</i>	rs12437854	G>T	Unknown
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG)	rs1801282	C>G	Metabolism

Un polymorphisme d'insertion/délétion situé dans l'intron 16 du gène de l'enzyme de conversion, d'une longueur de 287 paires de bases, expliquait environ la moitié de la variance interindividuelle des taux circulants et cellulaires de l'enzyme de conversion [132]. L'enzyme de conversion est également une kininase (kininase II) et peut ainsi influencer l'activité vasodilatatrice des kinines, surtout dans une circulation locale. La première application au risque rénal a concerné les diabétiques de type 1 [133], il a été suggéré que le génotype II (celui associé au taux les plus bas d'enzyme de conversion) protégeait du risque de ND induit par l'hyperglycémie chronique.

La publication du suivi à long terme des participants à l'étude DCCT/EDIC a confirmé la protection relative des sujets de génotype II par rapport aux sujets porteurs de l'allèle D vis-à-vis de la ND (apparition de l'albuminurie A2) et de progression de celle-ci (apparition d'une protéinurie clinique) [134] (Fig.7).

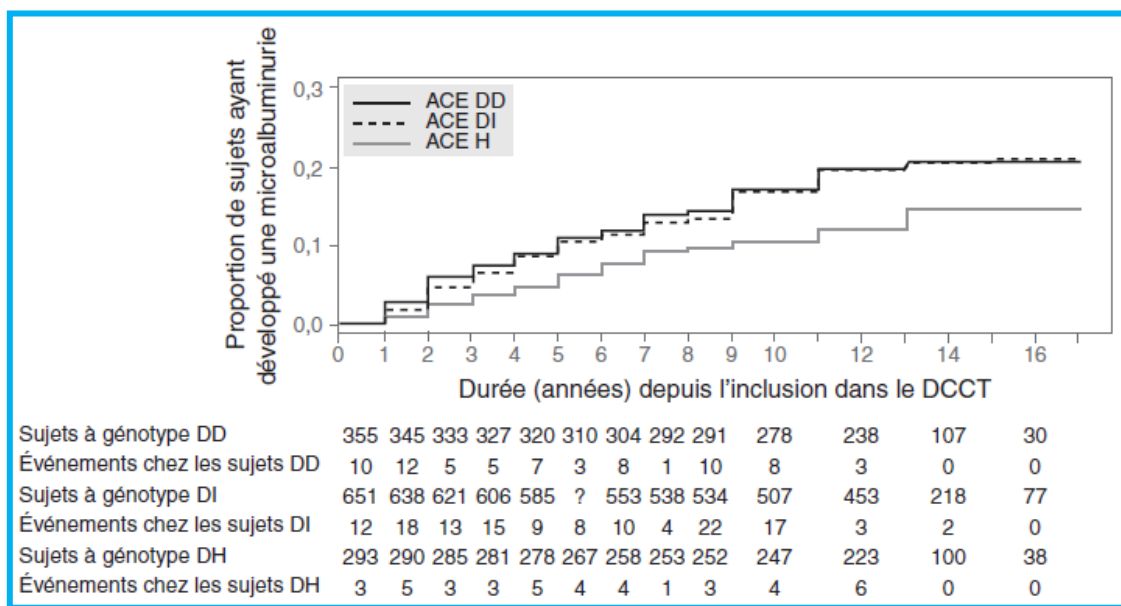


Fig. 7. Proportion de sujets ayant développé une microalbuminurie au cours de l'étude DCCT/EDIC en fonction de leur génotype I/D de l'enzyme de conversion [134].

D'autres gènes candidats ont été étudiés, comme l'angiotensinogène [135]. De nombreuses études se sont intéressées à plusieurs gènes candidats. Ainsi, une méta-analyse [136] a retrouvé la confirmation de l'association de 24 variants de gènes avec la survenue de ND définie par la présence de macroprotéinurie ou de l'IRT. Les principaux gènes concernés sont impliqués dans

le système rénine-angiotensine, le métabolisme lipidique apolipoprotéine C1 (APOC1), apolipoprotéine E (APOE), la voie des polyols « Aldo-Keto Reductase Family 1 Member B » (AKR1B1), l'inflammation et l'angiogenèse [récepteur à C-C chimiokine de type 5 (CCR5), érythropoïétine (EPO), Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGFA)], le stress oxydant, le développement et la différenciation cellulaire, ainsi que l'apoptose.

Des modifications épigénétiques persistantes peuvent être acquises pendant le développement ou lors d'adaptations suite à une exposition environnementale (ce qu'on appelle l'empreinte environnementale), y compris les fluctuations métaboliques associées au diabète [107,137]. Les modifications rapportées sont des « single nucleotide polymorphism » (SNP) qui, pour la plupart, se trouvent dans des régions non codantes. De plus, la progression au long cours des complications du diabète malgré un contrôle glycémique optimal suggère la présence d'une « mémoire métabolique » de l'exposition préalable à l'hyperglycémie [28].

Les études de criblage à haut débit de gènes « genome wide association studies » (GWAS) ont été lancées pour identifier les marques épigénétiques associées à la maladie dans l'ensemble du génome [138,139]. Elles ont montré une association robuste entre certains variants de gènes avec le risque de ND sur une large population [140] regroupant les trois plus grandes cohortes de DT1 (Genetics of Kidneys in Diabetes UK Collection [UK-ROI], Finnish Diabetic Nephropathy Study [FinnDiane], et Genetics of Kidneys in Diabetes US Study [GoKinD US]). Les modifications post-transcriptionnelles de l'histone, la méthylation de l'ADN et les régulations de la chromatine par des ARN non codants (micro-ARN) font partie des modifications épigénétiques les plus décrites [141]. Ainsi, le groupement acétyl provenant des acides gras et du métabolisme du glucose est un facteur pour l'histone acétyl transférase (HAT), le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) pour les désacétylases comme les sirtuines, et les intermédiaires du cycle de Krebs sont impliqués dans la méthylation de l'histone.

9- Autres facteurs :

D'autres facteurs sont impliqués dans l'aggravation des lésions rénales diabétiques et font l'objet d'études. Le stress oxydatif et l'état inflammatoire infraclinique sont les éléments majeurs qui contribueraient à majorer chez le diabétique les lésions fibrosantes rénales. Des facteurs ethniques sont déjà très clairement identifiés [142]. En effets, les sujets de race noire ou asiatique présentent un risque accru de développer une ND. Le genre masculin est plus exposé aux lésions rénales diabétiques. Le capital néphronique de naissance apparaît de plus en plus comme une variable importante dans le développement d'une néphropathie et d'une insuffisance rénale [143].

Une réduction de masse néphronique à la naissance constituerait un risque majeur de néphropathie ultérieure et majorerait encore ce risque chez les diabétiques. Certaines études ont établi une corrélation positive entre le poids de naissance et le nombre de néphrons et ont permis d'établir un risque accru d'hypertension artérielle et de maladie rénale pour les catégories à capital néphronique réduit [95,144]. Ces données établissent un facteur de risque nouveau qui serait ainsi en lien direct avec la grossesse et des facteurs fœto-maternels.

La diététique, le mode de vie, l'activité physique et l'éviction du tabac, sont autant d'éléments qui peuvent modifier considérablement la vitesse de progression de la ND [145].

Il est prouvé que le tabagisme augmente l'incidence et la progression de la néphropathie chez les personnes atteintes de diabète, en particulier chez celles atteintes du DT1 [146,147].

Une méta-analyse de 19 études observationnelles (1 étude cas-témoin, 8 études transversales et 10 études de cohortes prospectives) a révélé que le tabagisme était un facteur de risque indépendant pour le développement de la néphropathie diabétique chez les personnes atteintes du DT1 et du DT2, avec des RR de 1,31 (IC à 95%, 1,06-1,62 ; P = 0,006) et 1,44 (IC à 95%, 1,24-1,67 ; P < 0,001), respectivement [148].

Le tabagisme est un facteur de risque pour la progression de la néphropathie diabétique, et le risque augmente lorsque la consommation de tabac est plus élevée [147].

Une étude de population [147] menée en Finlande auprès de 3 613 personnes atteintes du DT1 a révélé que les risques cumulatifs de 12 ans de microalbuminurie (18,9 %), de macroalbuminurie (14,4 %) et de néphropathie en phase terminale (IRT) (10,3 %) étaient plus élevés chez les fumeurs actuels que chez les non-fumeurs. (10,0%, 4,7% et 5,6%, respectivement). De plus, chaque paquet-année a augmenté le risque de macroalbuminurie de 2,5% et celui d'IRT de 1,4% par rapport aux non-fumeurs [147].

Le tabagisme influence sur le développement et la progression de la néphropathie chez les diabétiques, par une combinaison de ses effets négatifs sur le contrôle glycémique, les lipides sanguins, le stress oxydatif, l'inflammation et les dommages endothéliaux [147-149].

V- Physiopathologie :

Bien que toutes les cellules soient exposées de façon chronique à un taux élevé de glucose plasmatique chez les patients diabétiques, seul un certain dysfonctionnement progressif se manifeste, dont les cellules endothéliales qui tapissent le système vasculaire en sont un excellent exemple. Plus précisément, l'incapacité des cellules endothéliales à réguler leur transport de glucose en réponse à des niveaux élevés de glucose [150] conduit à un flux écrasant de glucose intracellulaire, qui déclenche la génération de médiateurs pathogènes qui contribuent au développement de complications diabétiques, y compris la MRD.

Classiquement, il est admis que les modifications de l'hémodynamique rénale, le stress oxydatif, la réponse inflammatoire, l'hypoxie et le SRAA sont principalement responsables de la pathogenèse de la maladie rénale diabétique (Fig.8) [151-153].

La maladie rénale diabétique présente des changements structurels destructeurs tels que l'expansion de la membrane basale glomérulaire, la perte de podocytes, l'épaississement de la matrice mésangiale et la fusion des processus du pied [154,155].

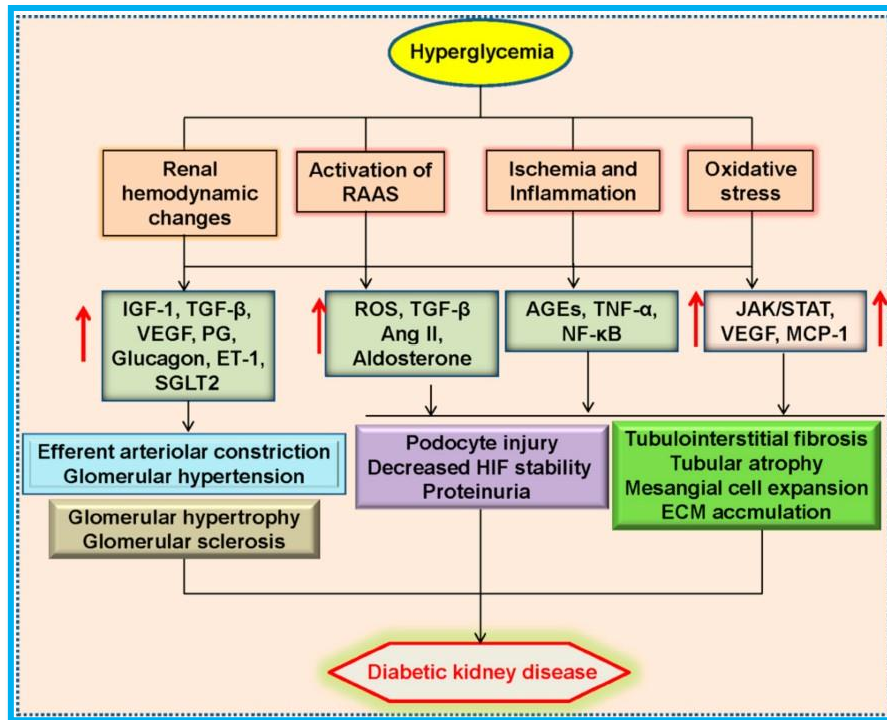


Fig. 8. Physiopathologie de la maladie rénale diabétique.

Des expériences cellulaires et moléculaires ont montré que la fonction mitochondriale perturbée et le stress du réticulum endoplasmique, ainsi que l'activation anormale des voies de signalisation intracellulaires, y compris le facteur nucléaire kappa-amplificateur de la chaîne légère des cellules B activées « nuclear factor-kappa B » (NF-B), le transducteur de signal Janus kinase et activateur de la voie de transcription « Janus kinase-signal transducers and activators of transcription » (JAK-STAT), se sont avérés être intégralement associés à la maladie rénale diabétique [153,156,157].

Les nouveaux domaines de la physiopathologie de la MRD sont progressivement identifiés, tels que la régulation génétique et épigénétique ainsi que l'autophagie podocytaire [153].

1- Espèces réactives de l'oxygène:

Un excès de flux de glucose conduit à la génération d'intermédiaires toxiques, dont les plus importants sont considérés comme des espèces réactives de l'oxygène (ROS), il peut générer des ROS de différentes façons. L'oxydation accrue du substrat mitochondrial avec le potentiel accru de membrane mitochondriale conduit à la surproduction de superoxyde.

Dans le même temps, l'augmentation du flux de glucose entraîne l'activation de la NADPH oxydase et le découplage de l'oxyde nitrique synthase [158-160]. Les ruptures de brins d'ADN à médiation ROS dans le noyau activent les mécanismes de réparation de l'ADN, y compris l'enzyme poly ADP ribose polymérase 1 (PARP-1), qui inhibe l'enzyme glycolytique clé glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) par polyADP-ribosylation. L'inhibition de l'activité de la GAPDH entraîne un «goulot» dans la glycolyse, ce qui entraîne l'accumulation en amont d'intermédiaires glycolytiques précoces qui sont de plus en plus détournés vers des voies de signalisation pathogène (Fig.9) [161,162].

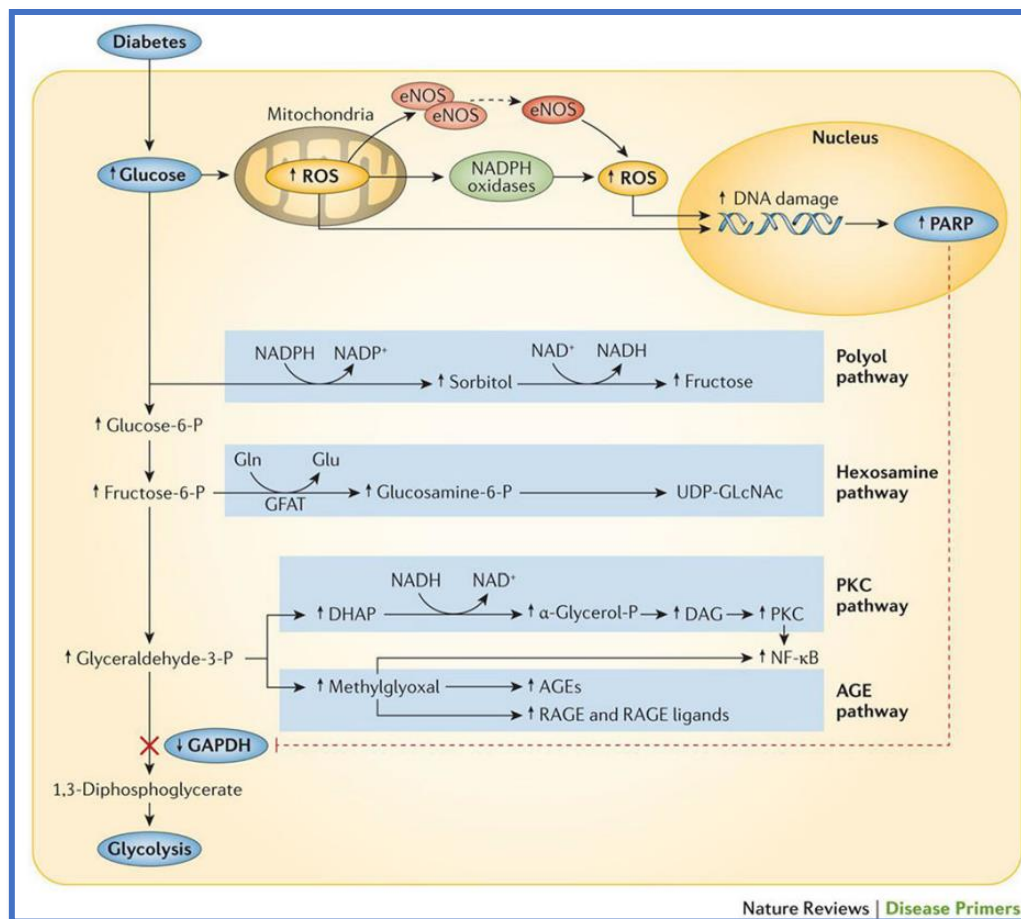


Fig. 9. Le rôle central des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les complications diabétiques. Ces dérivations comprennent une augmentation du flux de la voie du polyol, une augmentation de l'activité de la voie de l'hexosamine, une augmentation de la formation du méthylglyoxal α -dicarbone hautement réactif, une augmentation de l'expression du récepteur pour les produits finaux de glycation avancés et son ligand activateur «S100 calcium-binding protein

A8/9» (S100A8/9), et l'activation de divers isoformes de PKC, ce qui entraîne un dysfonctionnement cellulaire, une inflammation, une apoptose et une fibrose dans les cellules exposées à un flux de glucose excessif. L'importance centrale des ROS dans le lancement de chacun de ces processus est illustrée par le fait que chacun peut être évité lorsque la génération de ROS à médiation hyperglycémique est réduite [162].

2- Voies de détection des éléments nutritifs :

Chaque cellule a des voies de pénétration qui reconnaissent l'abondance des éléments nutritifs et y réagissent spécifiquement pour assurer une utilisation efficace du substrat. Les plus connus de ces « capteurs de nutriments » comprennent la cible mTOR, la protéine kinase 5' activée par l'AMP (AMPK) et les sirtuines (SIRT6). Du point de vue rénal, le diabète est perçu comme un « état de fortune » de surabondance de nutriments qui entraîne directement des changements dans l'expression et l'activité de l'AMPK, des SIRT6 et du mTOR [161] et des effets de signalisation en aval sur l'homéostasie cellulaire, y compris la régulation descendante de l'autophagie régénération, biogenèse mitochondriale et autres réponses cytoprotectrices qui contribuent à la MRD [163].

En outre, l'activation podocyte-spécifique de mTOR récapitule de nombreuses caractéristiques de MRD, y compris l'expansion mésangiale et protéinurie [164,165].

Ces résultats ont mené au concept d'interventions dirigées pour simuler l'épuisement énergétique (associé à une activité accrue d'AMPK et de SIRT6 et à une activité réduite de mTOR) et promouvoir une fonction cellulaire efficace. Les données expérimentales semblent appuyer cette stratégie de protection [163-166], et des agents comme la metformine, les agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), les inhibiteurs de la phosphodiesterase et le resvératrol agissent sur ces voies.

3- La pathogénèse multifactorielle de la MRD:

Bien que l'hyperglycémie soit une exigence essentielle pour la MRD, elle est rarement la seule contributrice. Les voies pathogènes initiées et soutenues dans le rein par des niveaux élevés de glucose peuvent être augmentées par un certain nombre de facteurs différents. Ceux-ci comprennent une gamme de facteurs métaboliques, y compris l'excès d'acides gras, le stress carbonyle et oxydatif, ainsi que des facteurs hémodynamiques, y compris le stress de cisaillement induit par l'hypertension systémique transmise, l'autorégulation altérée, hyperperfusion, hypoperfusion et activation du SRAA [167].

Ces facteurs ne causent pas la MRD, mais plutôt en présence de diabète, ils alimentent et améliorent les mécanismes pathogènes communs qui comprennent des niveaux accrus de facteurs de croissance, des hormones vasoactives, des cytokines et des chimiokines dans le rein. Le dysfonctionnement endothélial induit par le glucose augmente la sensibilité vasculaire au cisaillement, à l'oxydation et à d'autres facteurs de stress. Le dysfonctionnement endothélial et la raréfaction microvasculaire subséquente induite par l'hyperglycémie réduisent également le flux sanguin tandis que la consommation d'oxygène est augmentée, conduisant à l'hypoxie. À son tour, l'hypoxie rénale induit des changements dans le flux sanguin, le métabolisme et la néo-angiogenèse glomérulaire [168-170].

4- Rôle du sulfure d'hydrogène dans la MRD :

Le sulfure d'hydrogène (H₂S) a été identifié pour exercer une large couverture de fonctions biologiques similaires à d'autres gazotransmetteurs oxyde nitrique (NO) et monoxyde de carbone (CO) [171]. Des études biochimiques ont démontré que les reins sont une riche source de formation de H₂S [172].

La cystathionine-lyase (CSE), la cystathionine-synthase (CBS) et la 3-mercaptopyruvate sulfurtransférase (3-MST) sont les enzymes dominées pour la production de H₂S dans le rein [173] ; Les mécanismes sous-jacents aux voies générées par le H₂S dans le rein sont résumés

sur la Fig.10. Les rôles potentiels de H₂S dans la régulation du DFG, l'absorption de sodium, la libération de rénine et la détection d'oxygène dans le système rénal ont été décrits [173,174].

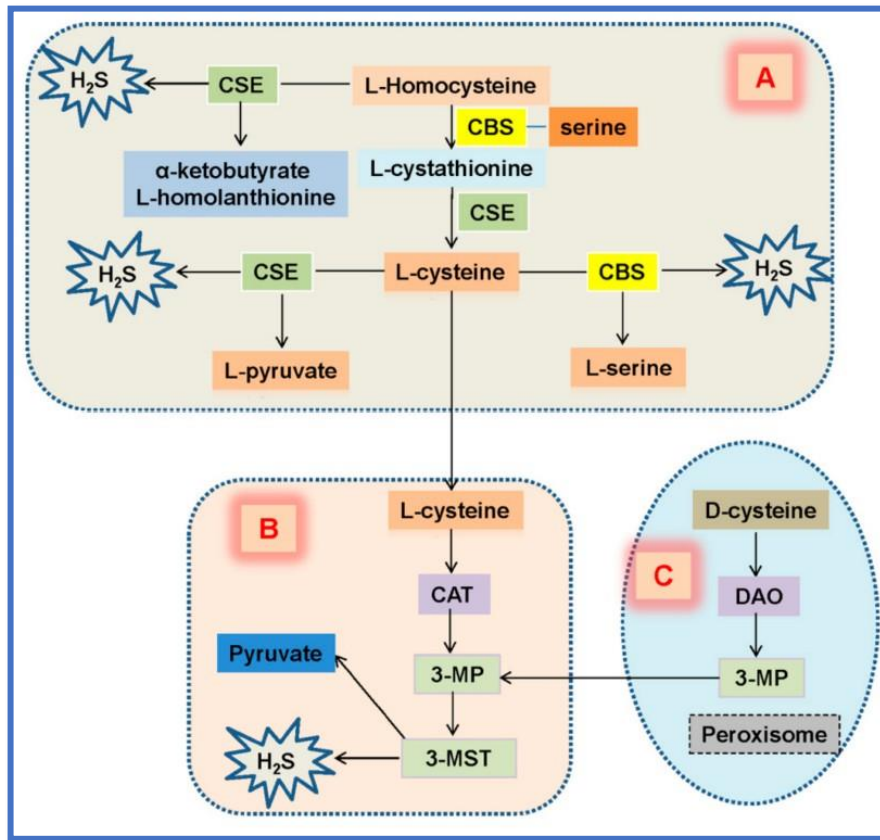


Fig. 10. Synthèse endogène de H₂S dans le système rénal.

(A) Le CSE réagit avec la L-homocystéine pour induire la génération de H₂S accompagnée de la formation de L-cétobutyrate et de L-homolanthionine. CBS catalyse L-homocystéine qui conduit à la production de L-cystathionine, qui est convertie en L-cystéine par CSE. La présence de L-cystéine sert de substrat pour la génération de H₂S par CBS et CSE. (B) L-cystéine transloque vers les mitochondries, suivie de la conversion en 3-MP par CAT. 3-MST produit Génération H₂S à partir de 3 MP. (C) Génération de 3-MP médiée par le peroxysome à partir de la D-cystéine à l'aide de DAO. Le 3-MP est ensuite importé dans les mitochondries et devient un substrat pour le 3-MST pour générer du H₂S. CBS, cystathionine -synthase ; CSE, cystathionine g-lyase ; 3-MST, 3-mercaptopyruvatesulfurtransférase ; CAT, cystéine aminotransférase ; DAO, D-amino acidoxydase ; 3-mercapto pyruvate, 3-MP.

Des études soutiennent que la génération de H₂S à partir des cellules rénales est réduite dans les troubles rénaux aigus ou chroniques, y compris la néphropathie diabétique [173,175,176].

La suppression de la production endogène de H₂S catalysée par la CSE par hyperglycémie peut jouer un rôle important dans la pathogenèse de la néphropathie diabétique [177].

Le H₂S est capable de réguler à la baisse le niveau intracellulaire d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans divers types de cellules [178,179], ce qui implique que le H₂S peut

réguler la libération de rénine, qui est principalement produite à partir des cellules épithélioïdes dites juxtaglomérulaires, et ce processus est régulé par le niveau intracellulaire d'AMPc [180]. La supplémentation en H₂S atténue l'élévation élevée induite par le glucose de la production de ROS dans les cellules mésangiales rénales et les reins de rats diabétiques [181]. Le traitement au H₂S protège les reins des rats diabétiques de type 1, ce qui peut être lié à la suppression du stress oxydatif via l'augmentation des activités de la superoxyde dismutase (SOD) [182]. Un taux de glucose élevé augmente l'expression de la NADPH oxydase 4 (NOX4) dans les cellules épithéliales tubulaires proximales rénales, ce changement est inhibé par l'hydrosulfure de sodium (NaHS), un donneur de H₂S [183]. Le H₂S active les voies antioxydantes du facteur 2 lié au facteur nucléaire érythroïde-2 (Nrf2), diminuant ainsi les niveaux de malondialdéhyde (MDA) et rétablissant les activités de SOD et de glutathion peroxydase dans le rein diabétique (Fig.11) [184].

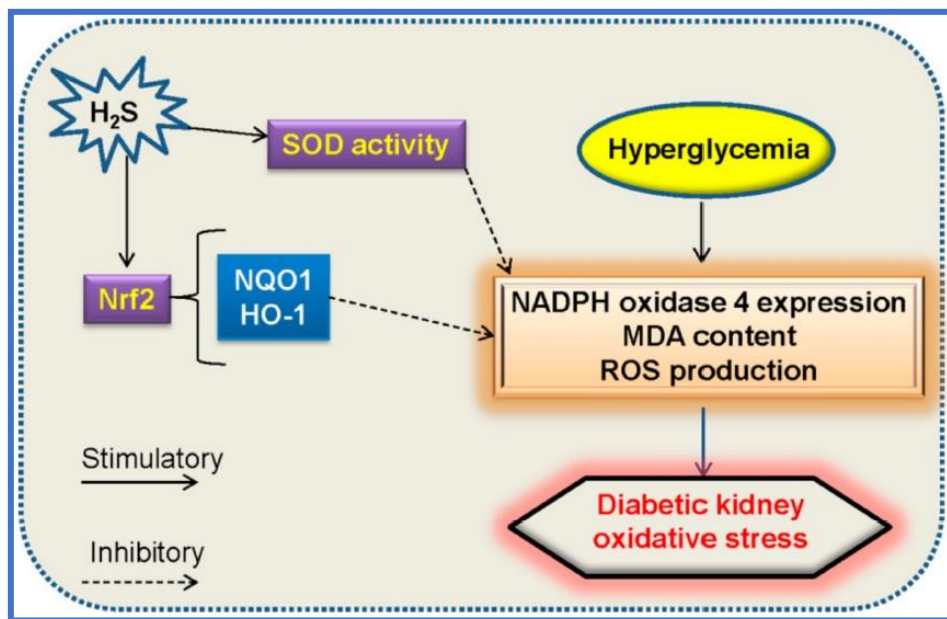


Fig. 11. Effets du H₂S sur le stress oxydatif dans les maladies rénales diabétiques.

On constate que le H₂S réduit le stress oxydatif induit par le glucose en activant la voie antioxydante Nrf2 et deux en aval cibles de Nrf2, HO-1 et NQO1, ainsi que l'amélioration des activités SOD et glutathion peroxydase dans la MRD. Nrf2, facteur 2 lié au facteur nucléaire érythroïde-2 ; HO-1, hème oxygénase-1 ; NQO1, NADPH : quinone oxydoréductase-1 ; SOD, superoxyde dismutase.

Il est largement admis que le H₂S inhibe la production de cytokines inflammatoires et supprime l'activation de facteurs transcriptionnels clés [185]. En tant que cytokine inflammatoire, la métalloprotéinase-9 matricielle (MMP-9) dérivée de cellules inflammatoires entraîne une dégradation de la matrice extracellulaire et un remodelage vasculaire rénal [186]. Les souris Akita hyperglycémiques présentent un niveau plus élevé de MMP-9 et une production plus faible de H₂S, et le traitement H₂S inverse le remodelage rénal diabétique induit par MMP-9 [187]. Par conséquent, le H₂S a un potentiel thérapeutique pour améliorer le remodelage rénal diabétique en association avec la suppression de la réponse inflammatoire (Fig.12).

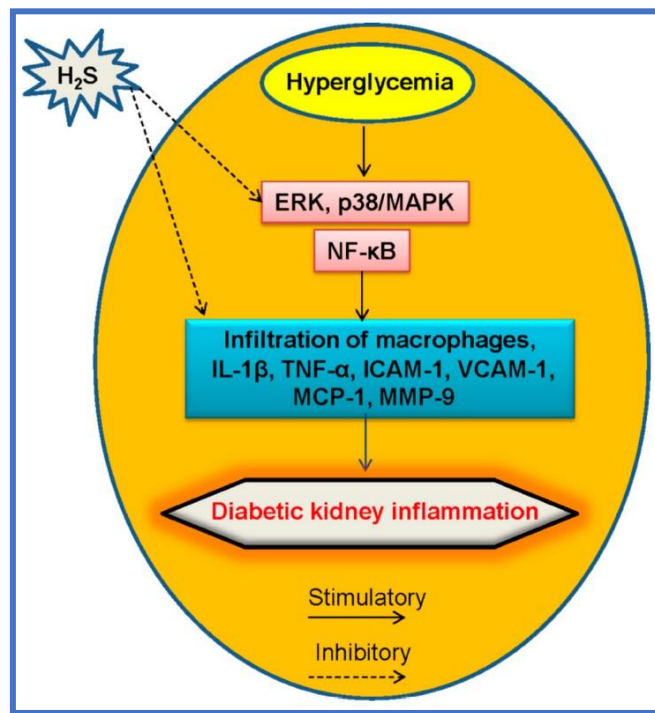


Fig. 12. Un modèle proposé d'inflammation rénale diabétique médiée par H₂S.

Les mécanismes anti-inflammatoires du H₂S peuvent impliquer son inhibition de l'infiltration des macrophages, ainsi que son blocage de signalisation NF- κ B et MAPK dans le système rénal. NF- κ B, activateur de chaîne légère kappa du facteur nucléaire cellules B activées ; MAPK, protéine kinase activée par un mitogène, TNF-, facteur de nécrose tumorale ; IL-1, interleukine-1 ; VCAM-1, molécule d'adhésion de cellules vasculaires-1 ; ICAM-1, molécule d'adhésion intercellulaire-1 ; MCP-1, protéine chimiotactique monocyte-1 ; MMP-9, métalloprotéinase-9 matricielle.

5- Principaux changements dans le glomérule diabétique :

Avec les cellules endothéliales glomérulaires, les podocytes sont responsables du maintien de la membrane basale glomérulaire (MBG), de sa barrière de charge et de la forme et de l'intégrité

de la boucle capillaire glomérulaire, toutes des fonctions qui sont compromises dans le glomérule diabétique. Le milieu diabétique induit des changements pathologiques adaptatifs dans les podocytes, y compris le réarrangement cytosquelettique, la dédifférenciation, l'apoptose et l'autophagie manifestées par l'élargissement morphologique, la rétraction et l'aplatissement (appelé effacement) réduction de la motilité, augmentation de la formation de jonctions intercellulaires serrées, diminution de la longueur du diaphragme fendu, hypertrophie glomérulaire, détachement et abandon (Fig.13) [188-190].

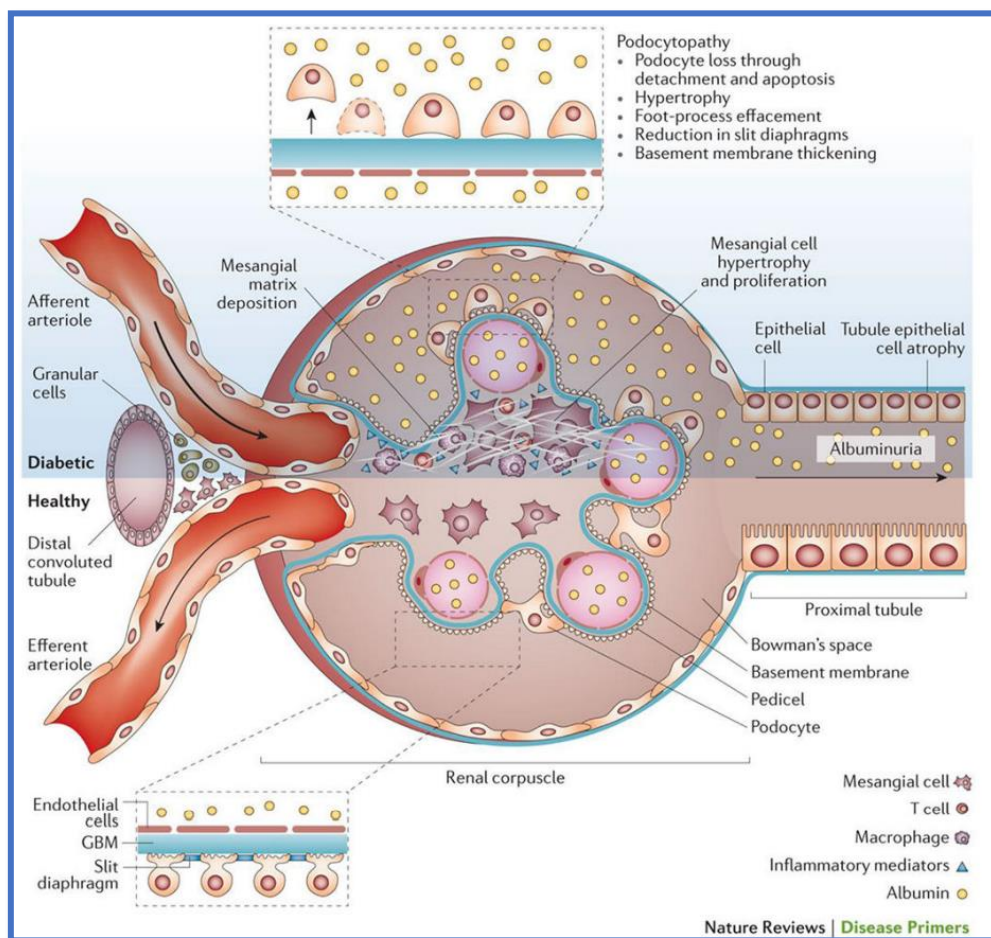


Fig. 13. Glomérulopathie diabétique.

La protection des podocytes contre l'hyperglycémie par une délétion spécifique des podocytes du transporteur de glucose, facilite le transporteur de glucose 4 (SLC2A4 ; aussi connu sous le nom de GLUT4) [124], ou contre le stress oxydatif qui en résulte [191] est capable de prévenir l'albuminurie associée au diabète sans rétablir les niveaux normaux de glucose.

Ces données placent les podocytes, et plus particulièrement la dysrégulation de leur croissance et de leur différenciation, au centre même de la pathogenèse de la MRD. Certaines études suggèrent qu'une réduction de la densité des podocytes pourrait être un prédicteur utile de la MRD et de sa progression [192].

La ND est caractérisée par plusieurs changements morphologiques qui impliquent toutes les sections du rein, qui affectent la fonction du rein. L'un des changements glomérulaires les plus précoces et les plus caractéristiques du diabète est l'épaississement homogène de la MBG [192] [193], il est présent chez presque tous les patients diabétiques dans les quelques années suivant le diagnostic, bien que des changements plus prononcés soient observés chez la MRD [194]. La transformation de la nature de la MBG, de ses chaînes de collagène normales, $\alpha 1$ (IV) et $\alpha 2$ (IV) à plusieurs chaînes restreintes de collagène $\alpha 3$ (IV) et $\alpha 4$ (IV) conduit à l'accumulation de collagène de type IV dans la lamina rara interna de la MBG [195]. Comme la maladie progresse, plus les couches du MBG sont remplies de ces composants de la matrice extracellulaire, qui élargissent encore le MBG d'environ deux fois la taille normale. Cela affecte la qualité et la fonction de la composition du MBG entraînant une protéinurie ou une fuite macromoléculaire [196]. Il n'est pas clair si l'épaississement du MBG est un marqueur du podocyte ou du dysfonctionnement endothélial ou un médiateur de la MRD progressif [197].

Les cellules mésangiales sont également altérées par le diabète, subissant une prolifération et une hypertrophie tout en augmentant leur production de protéines matricielles. Ces changements conduisent à certaines des caractéristiques structurales uniques de la glomérulopathie diabétique (Fig.13), y compris une augmentation du volume fractionnaire du glomérule occupé par le mésangium (expansion mésangiale), la dégénérescence focale des cellules mésangiales et la matrice mésangiale (mésangiolyse) [198] et glomérulosclérose [199], qui est la formation de nodules éosinophiles connus sous forme de nodules Kimmelstiel-Wilson, et enfin une fibrose tubulo-interstitielle [200]. Il existe un lien étroit entre l'expansion

de la matrice mésangiale et la progression de la MRD [192,193,201], la réduction de la surface capillaire résultant de l'expansion du mésangium contribue à l'hypertension glomérulaire, à la protéinurie et à la réduction de la filtration glomérulaire [202].

Au total, ces changements structurels provoquent une hyperfiltration glomérulaire, l'augmentation de la protéinurie, l'excrétion de l'albumine et une réduction du DFG.

6- La glomérulosclérose diabétique :

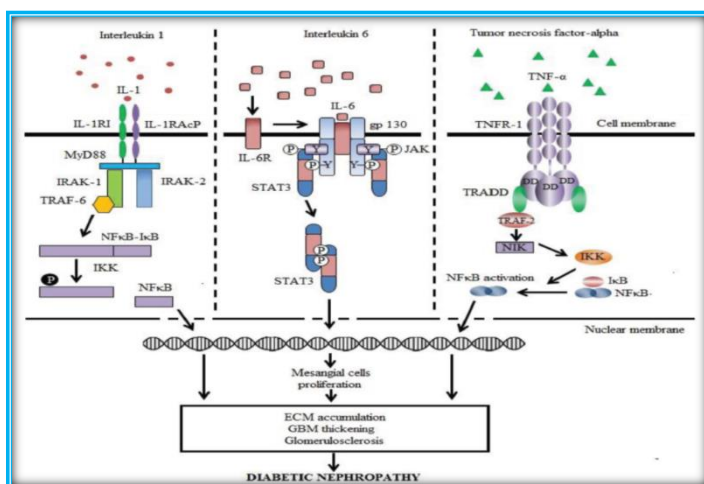
Ce qui cause la glomérulosclérose diabétique est une hypertension dans les capillaires de glomérules [203]. L'ultrafiltration de l'urine primitive s'effectue par un gradient de pression : d'un côté, la pression hydrostatique régnant dans le capillaire glomérulaire, de l'autre la pression hydrostatique régnant dans l'espace urinaire et la pression oncotique des protéines du sang qui « retient l'eau ». Chez le sujet normal, au fur et à mesure que le sang progresse dans le capillaire du glomérule, un équilibre se produit entre ces pressions et le gradient de pression s'annule à la fin du parcours du capillaire. Dans le diabète, ce n'est pas le cas : les pressions ne sont pas à l'équilibre à la fin du parcours, ce qui explique qu'il y ait un excès de filtration (ou une hyperfiltration) à l'intérieur de chaque glomérule. Au stade d'insuffisance rénale, la charge hémodynamique qui n'est plus assurée par les glomérules occlus se reporte sur les néphrons qui restent fonctionnels. Ceci, par conséquent, va augmenter encore la pression hydrostatique intra-capillaire et accroître le risque d'occlusion d'autres glomérules. Il s'agit d'un véritable cercle vicieux. Au niveau des capillaires du glomérule, comme de l'ensemble des capillaires de la circulation générale, la distension provoquée par l'hypertension entraîne par réaction une exsudation (ainsi se produit l'albuminurie).

Dans la circulation intraglomérulaire, la pression hydrostatique dépend de deux phénomènes : le degré de vasoconstriction ou vasodilatation des résistances de l'artériole afférente au glomérule et le degré de vasoconstriction ou vasodilatation des résistances de l'artère efférente du glomérule. La vasoconstriction/dilatation de l'artériole afférente dépend de l'interaction entre

peptides vasoconstricteurs (comme l'AT2 ou l'endothéline) et dilatateurs (comme les kinines, et aussi la production d'NO), alors que la vasoconstriction post-glomérulaire est assurée par le taux local d'AT2. L'inhibition de la production d'angiotensine 2 par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut lever l'obstacle post-glomérulaire et réduire l'hyperpression intra-glomérulaire [204]. La démonstration de la même hypothèse était conduite en clinique chez les diabétiques normotendus microalbuminuriques [205]. La dilatation anormale de l'artériole afférente, due à l'hyperglycémie va entraîner une hypertension intraglomérulaire chez le diabétique dès le début du diabète avant même qu'aucun néphron n'ait encore été perdu, à ce moment, les variations de la pression artérielle systémique se répercutent directement sur le capillaire glomérulaire.

7- Implication des cytokines pro-inflammatoires dans la ND :

Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) est augmenté dans le sérum et l'urine de patients atteints de ND par rapport au témoin (patients diabétiques et non diabétiques), qui sont associés à la progression de la lésion rénale [206]. L'association entre TNF- α , interleukine 6 (IL-6), interleukine 1 (IL-1) et la pathogenèse de ND, qui sont connus pour participer à l'altération de l'hémodynamique inter-glomérulaire a été rapportée (Fig.14) [207].



JAK : Janus kinase ;
STAT : Transducteur de signal et Activateur de la Transcription ;
IL-6 : Interleukin-6 ;
IL-6R : Récepteur d'IL-6 ;
Gp130 : Glycoprotéine 130 ;
IL-1 : Interleukin-1 ;
IL-1R : Récepteur de l'IL-1 ;
NF-κB : Facteur Nucléaire κB ;
IKK : IκB kinase ;
TNF-une : Facteur de Nécrose Tumorale-une ;
TNFR : TNF-une Récepteur ;
TRADD : Domaine de mort associé TNFR ;
TRAF2 : récepteur de TNF facteur 2 associé ;
NIK : NF-κB Induisant kinase.

Fig. 14. Rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la néphropathie diabétique [207].

Certains des premiers changements qui se produisent dans les reins sont l'hyperfiltration rénale et l'hypertrophie, ce qui est due en partie à l'inflammation en particulier par le TNF- α . Les deux médiateurs chargés que le TNF- α exerce ses actions sont ses récepteurs, «tumor necrosis factor receptor 1» (TNFR1) et «tumor necrosis factor receptor 2» (TNFR2). Comme il se lie à ces récepteurs de membranes, cela se traduit par la formation de TNFR du domaine de mort associé «TNFRF1 Associated Via Death Domain» (TRADD). À partir de là, il y a deux voies possibles. Si la protéine Fas associée avec le domaine de mort (FADD) se lie à TRADD, la voie de signalisation apoptotique est activée. Cependant, lorsque le facteur associé à un récepteur TNF2 « TNF receptor associated factor 2 » (TRAF2) se lie à TRADD, suivie par la liaison de la voie de la kinase domaine de mort de sérine/thréonine à TRAF2, NF- κ B kinase induisant (NIK) est recruté. Par la suite, I κ B complexe est formé qui est communément connu comme le complexe enzymatique formé en réponse à l'inflammation. Cela déclenche l'activation en aval de NF- κ B, qui se traduit par la production de cytokines [208].

Le complexe « TNF receptor associated factor 2-receptor-interacting protein » (TRAF2-RIP) peut également activer les voies de signalisation « mitogen activated protein » (MAP) kinases p38 (MAPK) dans les cellules mésangiales via la NADPH oxydase conduisant à la production de ROS. Cette augmentation du stress oxydatif peut altérer la paroi capillaire glomérulaire pour réduire la fonction de barrière entraînant une perméabilité accrue à l'albumine [207].

L'IL-1 est représenté par deux ligands principaux, l'IL-1 α et l'IL-1 β , qui sont activés par leurs précurseurs, pro-IL-1 β et caspase-1. Ces IL-1 sont libérés par l'excrétion de micro- vésicules et la lyse des cellules et se lient ensuite à son récepteur, l'IL-1RI d'initier une transduction de signalisation. La protéine de réponse primaire de la différenciation myéloïde 88 (MyD88) se lie ensuite à l'IL-1RI et son récepteur voisin, la protéine accessoire du récepteur de l'IL-1 conduisant à la liaison du récepteur d'IL-1 kinase associée (IRAK1) et récepteur d'IL-2 kinase associée (IRAK2) à la MyD88. Cette recrute TRAF6 à ce complexe provoquant l'activation

de NF- κ B conduisant à l'accumulation de la MEC, l'épaississement de la MBG et glomérulosclérose [209].

L'IL-6 a été trouvée être associée à la ND car des études ont signalé des niveaux sériques accrus de l'IL-6 chez des patients diabétiques avec ND [210]. Des biopsies rénales ont été prélevées chez des patients avec ND ont également montré des cellules mésangiales infiltrées exprimaient positivement l'ARNm codant pour l'IL-6 [211]. Une fois libéré, l'IL-6 se lie à la membrane liée au récepteur de l'IL-6 (IL-6R) et la chaîne de transduction de signal gp130. Ce résultat dans l'autophosphorylation et modification de la structure conformationnelle de la Janus kinase (JAK) qui apporte à la fois JAK rapprochée les uns des autres pour phosphoryler une autre induisant un signal intracellulaire. Cela phosphoryle et active les facteurs de transcription, le transducteur de signal et activateur de la transcription (STAT)-3. Par conséquent, ce qui conduit à la croissance et la prolifération des cellules mésangiales et ensuite un résultat similaire à celle de l'IL-1 comme décrit précédemment [212].

8- Dysfonction tubulaire rénale et fibrogenèse :

Le tubule rénal est également affecté par le diabète. Au début du diabète, l'augmentation de la charge en glucose dans le tubule proximal déclenche une hypertrophie et une hyperplasie inadaptées des tubules corticaux [213] ainsi qu'une régulation ascendante du transport du glucose pour faciliter la réabsorption du glucose et réduire la perte du glucose. Par conséquent, l'apport de sodium à la macula densa est réduit et la rétroaction tubulo-glomérulaire est activée, ce qui entraîne une augmentation de la pression intraglomérulaire et une hyperfiltration [214-216]. L'hyperglycémie chronique et d'autres perturbations métaboliques associées au diabète entraînent également une atrophie progressive et cumulative des cellules épithéliales tubulaires. Jusqu'à la moitié des glomérules sont attachés à des tubules dilatés et atrophiques, et jusqu'à 17% des glomérules peuvent être « atubulaires » dans la MRD [217].

Un tel dysfonctionnement tubulaire entraîne une absorption déficiente, une transcytose et/ou un traitement lysosomique des protéines filtrées, altérations qui contribuent également à l'albuminurie [218].

La fibrose tubulo-interstitielle est généralement considérée comme la « voie commune finale » pour la perte de la fonction rénale dans la MRD [219]. En effet, la fonction rénale et le pronostic de la MRD pourraient finalement être mieux corrélés avec la fibrose tubulo-interstitielle qu'avec les changements glomérulaires classiques et précoces [219]. On pense généralement que l'accumulation de myofibroblastes activés est le principal contributeur à la cicatrisation rénale progressive du diabète. Ces cellules fibrogènes peuvent provenir de différentes sources, y compris la transformation de fibroblastes résidents et de cellules souches mésenchymateuses, le recrutement de fibroblastes à partir de la moelle osseuse et la transdifférenciation tubulo-épithéliale à mésenchymateuse (Fig.15) [220,221].

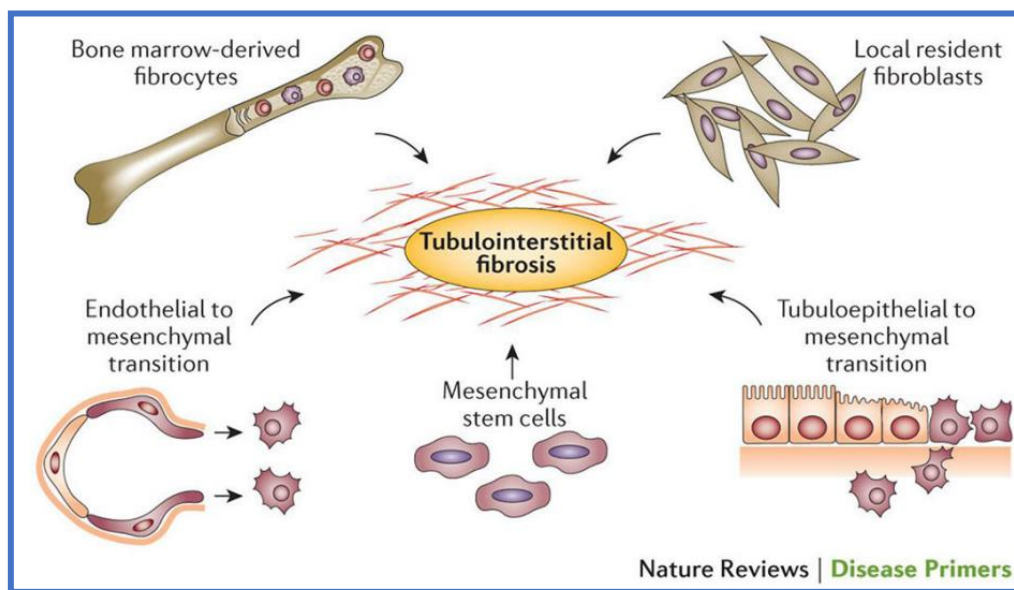


Fig. 15. Contributeurs cellulaires au recrutement de myofibroblaste et à la fibrose tubulo-interstitielle subséquente

9- Mécanismes génétiques menant à la ND :

9.1. Enzyme de conversion de l'angiotensine :

L'identification des mécanismes génétiques impliqués dans la ND peut fournir une grande signification clinique notamment en matière de prévention et de diagnostic précoce. Les GWAS « genome wide association studies » ont été menées pour déterminer les mutations associées à la ND avec la plupart des résultats pointant vers le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Dans une méta-analyse de 47 études entre 1994 et 2004 pour enquêter sur l'association génétique de ND, on a constaté qu'un polymorphisme insertion / suppression d'ECA était fréquente chez les patients (8663 personnes) par rapport aux témoins (6064 personnes) [222]. Une autre méta-analyse réalisée en 2011, a identifié qu'une suppression du polymorphisme rs179975 du gène de l'ECA a été associée à la ND basée sur 5721 patients et 7798 témoins [223].

Le gène de l'ECA est situé sur le chromosome 17q23 contenant une séquence de répétition ALU dans le 16e intron de la 287ème base paire. Une suppression de la séquence de répétition ALU peut conduire à une insertion / suppression de polymorphisme ACE [224]. L'augmentation de l'aldostérone, causée par le gène dysfonctionnel de l'ECA peut causer des effets toxiques et fibrose des vaisseaux sanguins [225].

Il a été constaté que l'aldostérone aide à la production de la protéine de la matrice extracellulaire, fibronectine par les cellules mésangiales glomérulaires via l'activation de la voie TGFβ1 dépendante de Smad2. Des études in vitro ont montré que le TGFβ1 augmentait avec l'aldostérone et en revanche, en inhibant le TGFβ1, la génération de fibronectine induite par l'aldostérone est supprimée [226]. L'aldostérone active également les voies « extracellular signal-regulated kinase 1/2 » (ERK1/2) dépendantes pour produire des collagènes de type I, III et IV d'une manière dose-dépendante conduisant à un dépôt accru de collagène et de fibrose tubulo-interstitielle sévère [227].

La présence de l'aldostérone a amélioré la phosphorylation du sérum et les « Glucocorticoid-regulated Kinase 1 » (SGK1) et SGK1-dépendante de l'activité de NF- κ B. Ces deux mécanismes augmentent la transcription et l'expression de la molécule-1 d'adhésion intercellulaire « InterCellular Adhesion Molecule » (ICAM-1) et le facteur de croissance des cytokines profibrotiques du tissu conjonctif entraînant une fibrose mésangiale et une inflammation [228].

9.2. Le protéineezrine, radixine, Moesin domaine contenant 3 :

Un autre gène associé à la ND est le protéineezrine, radixine, Moesin domaine contenant 3 « FERM Domain Containing 3 » (FRMD3), gène qui a été identifié dans une GWAS menée par la génétique américaine du rein diabétique [34]. Une forte association entre FRMD3 et ND a été observée parmi 820 sujets de cas et 885 sujets témoins. Le gène FRMD3 est situé sur le chromosome 9 de la bande q21.32. FRMD3 code pour une protéine de structure qui fait partie de la famille des protéines 4.1 cytosquelettique et responsable du maintien de la forme des cellules et de l'intégrité dans diverses cellules, y compris les cellules des néphrons [229]. Un SNP, rs1888747 localisé sur le chromosome 9 dans la région de promoteur de FRMD3 est fortement associée à la ND [230]. Martini et al. (2013) ont suggéré que FRMD3 fonctionne conjointement avec la protéine morphogénétique osseuse (BMP) voie de signalisation [231]. Palmer et Freedman (2013) ont analysé des biopsies rénales obtenues à partir de patients avec ND et ont indiqué que FRMD3 et les voies de signalisation BMP ont été coexprimés et partagent le facteur de transcription des sites de liaison suggérant une co-régulation entre le gène FRMD3 et la famille BMP [232]. La BMP fait partie de la superfamille TGF- β 1 joue un rôle dans le développement du rein, la chimiotaxie, la différenciation cellulaire et régulation de l'apoptose des différents types de cellules adultes, comme les cellules hématopoïétiques, l'épithélium, les cellules neuronales et mésenchymateuses [233]. Le SNP rs1888747 de la région de promoteur de FRMD3 est censé supprimer l'activité de FRMD3, ce qui empêche l'activation

de la BMP et l'épuisement de protection rénale à médiation BMP chez les patients atteints de diabète [234]. L'inhibition de FRMD3/BMP peut entraîner une albuminurie et une augmentation de zone mésangiale fractionnée. Par exemple, des agonistes et des antagonistes BMP7 comme la protéine de type kiélin/chordine leGremlin respectivement, ont été rapportés chez des patients avec ND et ont supprimé l'expression de BMP7, ses agonistes ont montré une augmentation de l'activité profibrotique dans la ND [235]. La BMP7 est exprimée de manière endogène dans les cellules épithéliales des canaux collecteurs et des tubules distaux, bien qu'il soit surexprimé dans les reins lors d'une lésion rénale pour faciliter la réparation des lésions rénales. L'arrêt complet du BMP7 dans les modèles de souris entraîne la mort due à une dysplasie rénale diffuse, ce qui indique l'importance du BMP7 pour le développement rénal [236].

Au cours de lésion rénale, BMP7 est synthétisé ensemble comme un complexe de BMP7-prodomaine dans les cellules du tube collecteur et des tubules distaux. Ce complexe est lié à la Fibrilline-1 dans l'espace extracellulaire du rein. Protéines inhibitrices, « Uterine sensitization-associated gene-1 » (USAG-1), Gremlin et Noggin modulent le complexe BMP7-prodomaine lié à la Fibrilline libérant ainsi la BMP7 de se lier à ses récepteurs. La transduction du signal de BMP7 est activée par liaison à son complexe de récepteur, comprenant trois récepteurs de type 1, de type récepteur d'activine kinase (ALK2, Alk3 et ALK6). Ce type phosphoryle les récepteurs de type 1, ce qui entraîne la phosphorylation de Smad1, Smad5 et Smad8. Le BMP7 avec Smad1, Smad5 et Smad8 forme un complexe hétéromère avec Smad4 qui se déplace du cytoplasme vers le noyau pour induire une réparation rénale [233,236]. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, Gremlin, un antagoniste de BMP7 est régulé à la hausse indiquant la perte de fonction de l'activité de BMP-7 endogène. Une perte de fonction de BMP7 mènera à la fibrose tubulo-interstitielle [237].

VI-Dépistage de la maladie rénale diabétique :

L'American Diabetes Association (ADA) recommande de rechercher l'albuminurie et de calculer le DFG au moins une fois par année pour dépister la MRD chez les patients diabétiques de type 1 après 5 ans d'évolution du diabète et au moins deux fois par année pour guider le traitement si l'ACR > 300 mg/g et/ou DFG < 60 ml/min/1,73 m² [238]. La meilleure formule pour estimer avec précision le DFG demeure litigieuse [239], bien que toutes les formules largement utilisées identifient la majorité des patients qui ont une DFG < 60 ml/min/1,73 m². Les KDIGO recommandent d'utiliser les équations de la CKD-EPI pour l'évaluation du DFG [81]. Les formules à base de cystatine C pour estimer le DFG présentent certains avantages [240], surtout pour des taux élevés de DFG, où la surveillance à l'aide de la cystatine C peut être utilisée pour identifier avec précision les personnes dont la fonction rénale diminue rapidement, bien avant que le DFG ne baisse à moins de 60 ml/min/1,73 m² [241].

Le deuxième élément pour identifier les personnes diabétiques atteintes de MRD consiste à détecter celles dont l'excrétion urinaire d'albumine est constamment élevée par le calcul du ACR urinaire. L'ACR est mieux déterminé dans l'urine recueillie au premier vide le matin, mais peut également être effectuée de manière aléatoire, par exemple lors de la visite médicale. En raison de la variabilité quotidienne importante de l'excrétion urinaire d'albumine chez une personne (environ 40%), tout résultat anormal devrait toujours être confirmé dans au moins un des deux échantillons supplémentaires prélevés sur une période de 3 à 6 mois [241].

Les valeurs limites pour définir ce qui constitue une excrétion élevée d'albumine urinaire varient d'une ligne directrice à l'autre. Les lignes directrices de l'ADA et de la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) recommandent que, chez les patients diabétiques, la présence d'albuminurie soit définie par un ACR persistant de 30 mg/g chez les hommes ou les femmes. [242,243]. D'autres lignes directrices tiennent compte des différences entre les sexes dans la créatinine urinaire découlant des différences

de masse musculaire entre les hommes et les femmes (par exemple, définir l'albuminurie comme $ACR > 22$ mg/g chez les hommes et > 31 mg/g chez les femmes), ce qui pourrait donner une idée plus précise du risque clinique chez les patients diabétiques [244].

Des formules pour estimer l'excrétion urinaire d'albumine à l'aide d'un seul échantillon sont également disponibles, et, comme pour l'estimation du DFG, elles pourraient mieux tenir compte des facteurs de confusion démographique [245].

VII- Prise en charge de la maladie rénale diabétique :

La prise en charge thérapeutique d'une MRD est complexe. Elle est destinée à réduire la progression de la MRD et à prévenir les complications dégénératives et cardiovasculaires associées (Fig.16). Une prise en charge intensive du DT1, y compris le contrôle simultané du glucose, des lipides et de la tension artérielle, ainsi que les modifications du régime alimentaire et du mode de vie, peut ralentir la progression de la MRD [246]. En effet, certaines données suggèrent que de telles approches peuvent même inverser la glomérulopathie précoce. Par exemple, la transplantation pancréatique, qui rétablit les taux de glucose normaux chez les patients atteints de DT1, est en mesure d'améliorer les changements histologiques rénaux associés au diabète (il faut au moins dix ans pour observer toute régression) [247].

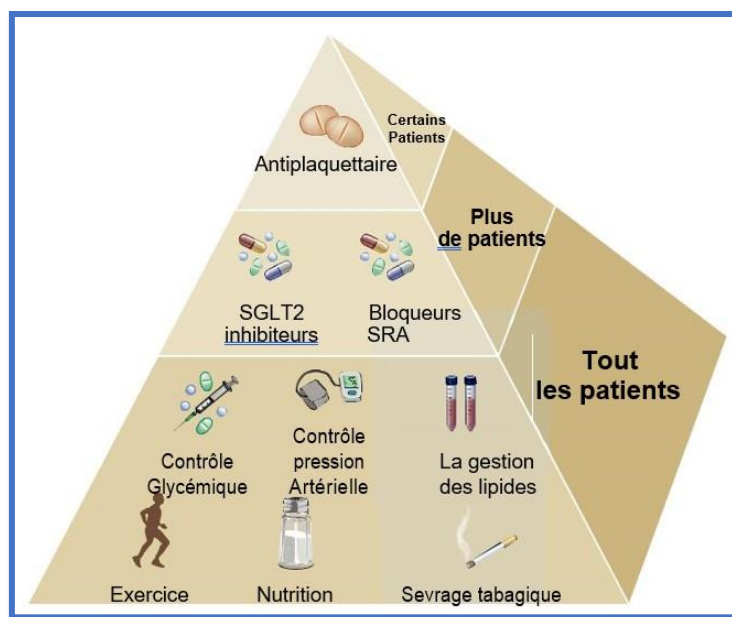


Fig. 16. Gestion des facteurs de risque rein-cœur [82].

Différents moyens sont utilisables et répondent à la physiopathologie de la MRD sont résumé sur la Fig.17.

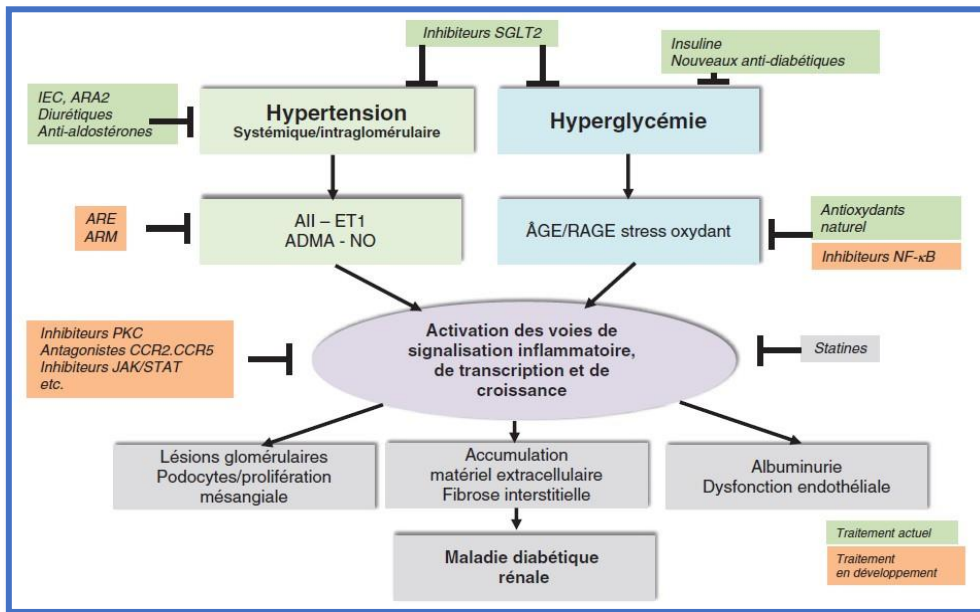


Fig. 17. Différentes voies d'intervention thérapeutique dans la MRD pour en prévenir l'évolution.

IEC : inhibiteur enzyme de conversion ; **ARA II** : Antagoniste récepteur angiotensine 2 ; **ARE** : antagoniste récepteur endothéline 1 ; **ARM** : antagoniste récepteur minéralocorticoïdes ; **AT2** : angiotensine 2 ; **ET1** : endothéline 1 ; **ADMA** : arginine diméthyl asymétrique ; **NO** : oxyde nitrique.

1- Interventions sur le mode de vie chez les patients atteints de diabète et MRC:

Une alimentation intensive et des interventions de style de vie sont fréquemment recommandées aux patients diabétiques atteints de MRC, y compris la perte de poids, l'activité physique accrue, l'abandon du tabac, l'alimentation méditerranéenne et la restriction du sodium. La recherche limitée appuie leur capacité à réduire les facteurs de risque de néphropathie progressive et d'albuminurie [248-250]. Les patients atteints de diabète et MRC doivent consommer une alimentation personnalisée riche en légumes, fruits, grains entiers, fibres, légumineuses, protéines végétales, graisses insaturées et noix ; et moins dans les viandes transformées, les glucides raffinés et les boissons sucrées [251]. Certaines études ont suggéré que l'apport alimentaire d'acides gras polyinsaturés oméga-3 [252] ou d'une supplémentation en oméga-3 [253] pourrait également avoir des effets bénéfiques sur l'albuminurie dans les MRC.

C'est un point de départ approprié pour les patients atteints de diabète et de MRC. Dans la population générale, et dans la population non diabétique de MRC et d'insuffisance rénale, l'adhésion à des pratiques alimentaires saines s'est avérée offrir de nombreux avantages pour la santé [254]. La modification de l'apport alimentaire est un processus long et complexe. Les patients atteints de diabète et MRC ont souvent d'autres comorbidités chroniques. Les thérapies nutritionnelles peuvent devoir être coordonnées pour permettre des solutions centrées sur le patient, y compris la reconnaissance des différences individuelles telles que l'âge, la dentition, les préférences alimentaires culturelles, les finances et les objectifs des patients, et pour aider à aligner leurs besoins nutritionnels souvent contradictoires.

1.1- Les apports de protéines :

Malgré le fardeau élevé du diabète et de MRC, peu d'études ont examiné l'impact clinique de la modification du régime alimentaire dans cette population de patients. Une recherche exhaustive de la littérature n'a pas réussi à montrer plus que des preuves faibles à très faibles que la limitation de l'apport en protéines et les résultats n'étaient pas concluants, avaient peu ou pas d'effet sur l'HbA1c, ou n'ont pas examiné les événements cardiovasculaires ou la progression vers l'insuffisance rénale [255-260]. Un essai contrôlé randomisé de 4 ans chez 82 patients atteints de DT1 avec ND progressive a montré qu'un régime modérément pauvre en protéines (0,9 g/kg/jour) réduisait le risque d'insuffisance rénale au stade terminal ou de décès de 76%, bien qu'aucun effet sur la baisse du DFG n'ait été observé [248].

Un apport élevé en protéines contribue au développement d'une augmentation de la pression intra-glomérulaire et d'une hyperfiltration glomérulaire, qui à leur tour conduit à une glomérulosclérose et à des lésions tubulo-interstitielles [261]. Des apports de protéines de 0,8 à 1,0 g/kg/j sont ainsi recommandés chez le diabétique porteur d'une MRC [251].

L'ADA recommande pour les patients diabétiques avec DFG < 60 ml/min un apport en protéines qui doit être au maximum de 0,8 g/kg/j [238].

Cependant, une restriction protéique formelle ($<0,8$ g/kg/jour) n'est généralement pas recommandée car elle est difficile à appliquer et à apprécier et peut être associée à des risques cliniquement importants, notamment la malnutrition et le remodelage osseux [262]. En outre, les différences dans la quantité et le type d'apport en protéines (animale vs végétale), l'abordabilité, la disponibilité et les facteurs culturels dans divers pays ont été prises en compte [263].

1.2- La réduction des apports sodés :

La réduction des apports sodés est également essentielle au contrôle de la pression artérielle et à la réduction de la protéinurie. L'étude Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) a montré qu'une réduction des apports sodés était en mesure de réduire la vitesse de progression de l'insuffisance rénale, les complications métaboliques et cardiovasculaires [264,265]. La perte de filtration glomérulaire est réduite de 2 ml/min/mois. Les dernières recommandations suggèrent que l'apport en sodium soit < 2 g de sodium par jour (ou < 90 mmol de sodium par jour, ou < 5 g de chlorure de sodium par jour) chez les patients atteints de diabète et MRC [251].

1.3- Activité physique :

L'activité physique est définie comme un mouvement corporel produit par le muscle squelettique nécessite une dépense d'énergie et est généralement effectuée tout au long de la journée. En fonction de la dépense énergétique, l'activité physique est classée en activités d'intensité légère, modérée et vigoureuse [266]. La pratique de l'activité physique et du sport doit être encouragée, adaptée à la capacité physique, progressive et encadrée pour éviter la survenue d'accidents cardiovasculaires chez des patients parfois déconditionnés physiquement. Les patients atteints de diabète et de MRC ont des niveaux d'activité physique inférieurs, ainsi qu'une réduction de leur condition physique globale par rapport à la population générale [267].

Très peu d'essais cliniques ont examiné l'impact de différents programmes d'exercice et la mise en œuvre d'une activité physique de routine chez les personnes atteintes de diabète et MRC [268]. Les lignes directrices de KDIGO recommandent de pratiquer une activité physique d'intensité modérée pendant une durée cumulée d'au moins 150 minutes par semaine, ou à un niveau compatible avec leur tolérance cardiovasculaire et physique [81].

1.4- Sevrage tabagique :

Le tabagisme reste une des principales causes de décès dans le monde et est également un facteur de risque connu pour le développement de la MRC [269]. L'exposition à la fumée secondaire augmente le risque d'événements cardiovasculaires indésirables dans la population générale, et des associations de ces événements avec l'incidence de la maladie rénale ont également été signalées [270]. Les études comparatives chez les patients diabétiques fumeurs et non-fumeurs ont largement prouvé que le tabac par son action hémodynamique rénale accélérât la progression de la ND, en majorant initialement la protéinurie puis en accélérant secondairement la perte de filtration glomérulaire [271]. Bien que l'utilisation des cigarettes électroniques ait augmenté au fil du temps, leur sécurité, en particulier en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires, a été remise en question et leurs effets sur les maladies rénales sont inconnus [272]. Les lignes directrices de KDIGO recommandent de conseiller aux patients atteints de diabète et MRC qui consomment du tabac d'arrêter de consommer des produits du tabac [81].

Les stratégies de sevrage tabagique comprennent des interventions comportementales, la pharmacothérapie et une combinaison de celles-ci. Les interventions comportementales comprennent une évaluation de l'usage du tabac et de la volonté de cesser de fumer, suivies de conseils lors des visites au bureau. Les cliniciens doivent présenter les options de traitement disponibles à ceux qui utilisent des produits du tabac et faire des recommandations en fonction du coût, de l'abordabilité et de la disponibilité. Il s'agit notamment des options de traitement

approuvées par la Food and Drug Administration (FDA), telles que la thérapie de remplacement de la nicotine (timbre, gommes, pastilles, spray nasal et inhalateurs) et des médicaments, tels que le bupropion et la varénicline, avec des ajustements de dose appropriés en fonction du niveau de fonction rénale.

2- Médicaments conventionnels pour la maladie rénale diabétique :

- Blocage du système rénine-angiotensine :

L'angiotensine II augmente la pression intraglomérulaire et la protéinurie ainsi que l'induction de la production de cytokines et stimuler davantage les voies inflammatoires [273]. L'accent actuel dans la thérapie clinique de la ND constitue principalement des antihypertenseurs et des moyens anti-protéinuriques, qui dépendent de l'inactivation du SRAA par des IEC ou des antagonistes des ARA II. l'utilisation du traitement par IEC ou ARA II chez les patients atteints de diabète et MRC était associée à une réduction de la progression de MRC en ce qui concerne le développement d'une albuminurie sévèrement augmentée (risque relatif (RR) : 0,45; intervalle de confiance (IC) à 95%: 0,29 à 0,69 et RR: 0,45; IC à 95%: 0,35 à 0,57, respectivement) ou doublement de la créatinine sérique (RR: 0,68; IC à 95% : 0,47 à 1,00 et RR: 0,84; IC à 95%: 0,72 à 0,98, respectivement) [274].

Il existe plusieurs études chez les diabétiques de type 1 évaluant l'effet des blocages du SRAA, la plupart étant positifs comme la diminution de la tension artérielle et de la protéinurie, l'amélioration de la perméabilité glomérulaire ainsi que l'amélioration des effets de l'angiotensine II (stress oxydant et réactions inflammatoires) [275-282]. Dans l'étude de Lewis (Collaborative Study Group), qui a comparé l'effet du captopril à un placebo chez 409 patients diabétiques type 1 avec protéinurie, il est montré que le risque de doubler la créatininémie basale, ou d'atteindre un critère composite (insuffisance rénale sévère nécessitant la prise en charge en dialyse ou la transplantation, ou décès) chez les patients présentant une altération modérée de fonction rénale est réduit en moyenne de 48 % et de 55 %

dans le sous-groupe avec altération minimale de fonction rénale (créatininémie > 15 mg/l, > 133 mmol/l). Ce résultat est obtenu indépendamment du niveau de contrôle de la pression artérielle [283].

L'étude « Heart Outcomes Prevention Evaluation » HOPE a exploré dans une étude randomisée l'effet du Ramipril (10 mg/j) contre un placebo sur la pression artérielle et la survenue d'événements cardiovasculaires, chez des diabétiques de type 1 hypertendus à hauts risques vasculaires. Dans le groupe Ramipril, les effets bénéfiques notés furent de trois ordres : une baisse de pression artérielle plus importante, en moyenne 2,5 mmHg sur la systolique et 1 mmHg sur la diastolique ; une incidence d'accidents vasculaires cérébraux et d'événements cardiovasculaires significativement réduite ; un risque relatif de progression de la ND diminué de 24 % [284].

Cependant, les IEC et les ARA II ne peuvent résoudre que partiellement le problème car ces agents ralentissent la progression de la ND plutôt que de la prévenir, alors que de nombreux patients recevant ce type d'interventions peuvent éventuellement évoluer vers l'IRT [285]. Récemment, Une analyse post hoc d'essais randomisés et de cohortes d'observation a démontré qu'une réduction initiale plus importante de l'albuminurie est associée à de meilleurs résultats à long terme. [286,287]. Les données sur l'efficacité des blocages du SRAA ne sont présentées que chez les patients avec protéinurie significative (> 300 mg / jour). En outre, les patients avec un DFG inférieur à 30 ml / min /1,73 m², les blocages du SRAA ne sont pas recommandés en raison du risque d'hyperkaliémie [288,289].

Le blocage du SRAA inhibe l'action de l'aldostérone, conduisant à un risque d'hyperkaliémie. Une augmentation du taux de créatinine sérique, si elle se produit, se produira généralement au cours des 2 premières semaines du début du traitement, et elle devrait se stabiliser dans les 2 à 4 semaines dans le cadre d'un apport normal de sodium et de liquide [290]. Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour une hypotension symptomatique, une hyperkaliémie

et une augmentation excessive du taux de créatinine sérique dans les 2 à 4 semaines suivant l'initiation ou la modification de la dose du médicament (Fig.18) [82].

L'ADA recommande de contrôler régulièrement la fonction rénale et la kaliémie chez les patients diabétiques sous bloqueurs du SRAA ou diurétiques [238].

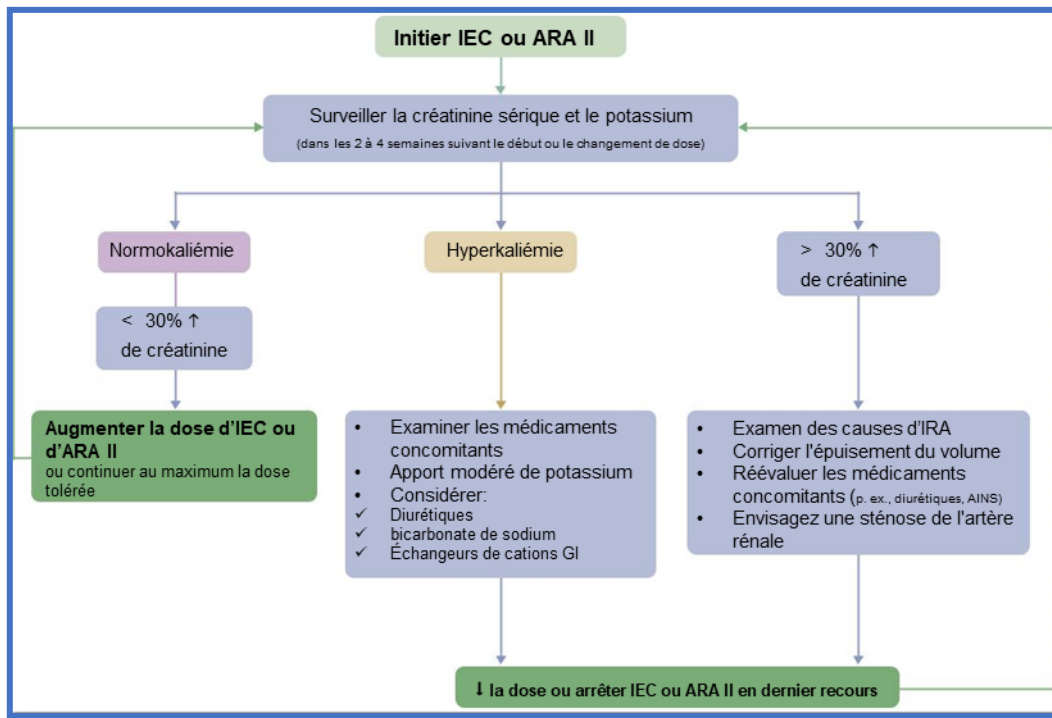


Fig. 18. Surveillance de la créatinine sérique et du potassium pendant un traitement par IEC ou ARA II - ajustement posologique et surveillance des effets [82].

Les IEC et les ARA II sont généralement bien tolérés. Les examens systémiques effectués suggèrent que le traitement par IEC et ARA II peut entraîner peu ou pas de différence dans la survenue d'événements indésirables graves. Cependant, l'angioœdème a été associé à l'utilisation d'IEC, avec une incidence pondérée de 0,30% (IC à 95% : 0,28-0,32) rapporté dans une revue systématique [291] ; la toux sèche est également un effet indésirable connu du traitement par IEC, touchant environ 10% des patients [292]. Il a été signalé que l'angioœdème et la toux sont dus à l'inhibition de la dégradation de la bradykinine dépendante de l'enzyme de conversion, et on peut envisager de passer les patients affectés à un ARA II, avec lequel

l'incidence de l'angioœdème n'est pas significativement très différente de celui du placebo (ARA II : 0,11% ; IC à 95% : 0,09-0,13 vs placebo : 0,07% ; IC à 95% : 0,05-0,09).

Dans le DT1 sans albuminurie ni pression artérielle élevée, ni un IEC ni un ARA II n'ont ralenti la progression des caractéristiques histologiques du diabète et de la MRC ou réduit l'incidence de l'albuminurie sur 5 ans [293].

La combinaison d'IEC et d'ARA II n'est pas recommandée dans la MRD, en partie en raison du risque accru d'insuffisance rénale aiguë sur chronique et d'hyperkaliémie [294].

3- Nouveaux médicaments pour la maladie rénale diabétique :

3.1- Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 :

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) agissent en diminuant la réabsorption rénale du glucose et augmentation de l'excrétion urinaire de glucose, qui ralentit encore la progression de la MRD [295]. SGLTs glucose / co-transporteurs sont membres d'une classe de structure des protéines membranaires traduites à partir de familles de gènes non apparentées des symporteurs et antiporteurs H⁺ et Na⁺. Sodium/glucose cotransporteur 2 (SGLT2) est présent dans la bordure de la membrane en brosse du tubule proximal précoce et elle régule la majeure partie de l'absorption tubulaire de glucose par rapport à SGLT1, qui a une plus faible capacité de réabsorption du glucose [296]. Les SGLT aident à l'augmentation de la réabsorption du Na⁺ et du glucose dans les reins, les concentrations de Na-Cl-K à la macula densa sont réduites provoquant une hyperfiltration glomérulaire diabétique entraînant une augmentation du DFG [297].

L'introduction d'un iSGLT2 normalise la concentration de Na-Cl-K dans la macula densa supprimant ainsi l'hyperfiltration glomérulaire. Dapagliflozine, un iSGLT2 qui a été utilisé chez des rats diabétiques en hyperglycémie induite par la streptozotocine, abaisse la réabsorption proximale du glucose et entraîne une grande réduction du DFG d'un néphron unique via la normalisation de la concentration en Na-Cl-K dans la macula densa [215].

Les relations entre inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et rein sont complexes : réduction de l'effet antihyperglycémiant avec la diminution du débit de DFG, effets biphasiques sur le DFG dans le décours du traitement, risque faible d'insuffisance rénale aiguë, diminution rapide de l'albuminurie et, surtout, remarquable néphroprotection à terme, avec une diminution du risque d'insuffisance rénale terminale ou des décès d'origine rénale.

Actuellement, l'innocuité et l'efficacité des iSGLT2 chez les patients atteints de DT1 sont moins établies et à l'étude. Cependant, des études complémentaires aideront à clarifier les avantages rénaux et cardiovasculaires dans le DT1. L'utilisation du traitement par iSGLT2 aux États-Unis reste hors AMM, car la FDA n'a pas approuvé son utilisation dans le DT1. En Europe, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé l'utilisation de la dapagliflozine à 5 mg et de la sotagliflozine en mars 2019 chez certains patients atteints de DT1 en surpoids comme complément de l'insuline [298], cette approbation était conditionnelle à la fourniture obligatoire d'une stratégie stricte d'atténuation des risques par les prescripteurs (l'acidocétose diabétique est le principal facteur qui entrave l'approbation réglementaire des iSGLT2 dans le DT1), de même, la dapagliflozine a été approuvée au Japon pour le DT1[82]. Les avantages métaboliques envisagés de l'inhibition de SGLT2 dans le DT1 ont été démontrés dans le cadre de trois programmes d'essais cliniques de phase 3 : EASE (empagliflozin), DEPICT (dapagliflozin) et inTandem (sotagliflozin, un double inhibiteur de SGLT1/2) [299]. La perte de poids est généralement de l'ordre de 2 à 3 kg et les taux d'hémoglobine glyquée s'améliorent généralement jusqu'à 0,5 % ; sans risque accru d'hypoglycémie [299]. Il est rassurant de constater que les premières données du monde réel tirées des registres européens n'ont révélé aucune augmentation du risque d'acidocétose [300]. En effet, il pourrait y avoir place pour une approbation plus sélective par les organismes de réglementation et l'introduction d'outils d'estimation des risques et des avantages avec une approche ciblée de la prescription des iSGLT2 chez les patients diabétiques de type 1 les plus susceptibles d'en bénéficier (comme

les patients ayant un taux d'hémoglobine glyquée > 8 % et un indice de masse corporelle plus élevé) [301].

Les iSGLT2 occupent une place de plus en plus importante dans le traitement des patients diabétiques de type 2. C'est plus particulièrement le cas chez les patients avec une maladie cardiovasculaire (MCV) avérée, une insuffisance cardiaque, une MRC [302]. Plusieurs grands essais prospectifs à visée CV ont été publiés au cours des dernières années, avec les 4 principaux iSGLT2 chaque fois comparés à un placebo : l'empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME), la canagliflozine (CANVAS), la dapagliflozine (DECLARE-TIMI 58) et l'ertugliflozine (VERTIS CV).^{2,4} Ces essais ont été réalisés chez des patients DT2 avec maladie CV établie ou présentant des facteurs de risque. L'évaluation principale était un critère composite de 3 événements CV majeurs (MACE 3-points : mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel) ou un critère combinant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité CV. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 5 [303,304].

Une méta-analyse a regroupé les données des 4 principaux essais cliniques randomisés des iSGLT2 qui évaluaient les principaux résultats rénaux (EMPA-REG, CANVAS, CREDENCE et DECLARE-TIMI 58) [305]. Cette analyse, qui comprenait près de 39000 participants atteints de DT2, a révélé que l'iSGLT2 a réduit significativement le risque de dialyse, de transplantation rénale ou de mort rénale de 33% (RR : 0,67 ; IC à 95% : 0,52-0,86). Il y avait également une réduction de l'IRT et de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Les avantages de l'iSGLT2 sur les résultats rénaux ont été observés dans tous les sous-groupes de DFG, y compris ceux avec un DFG de 30 à 45 ml / min pour 1,73 m² [305].

Tableau 5 : Résultats cardiovasculaires et rénaux dans les quatre grandes études princeps [304].

Essais cliniques	Critères cardiovasculaires			Critères rénaux	
	MACE	Décès CV	hIC	MRC (1°)	MRC (2°)
EMPA-REG OUTCOME	0,86 (0,74-0,99)	0,62 (0,49-0,77)	0,65 (0,50-0,85)	0,55 (0,41-0,73)	0,55 (0,41-0,73)
CANVAS	0,86 (0,75-0,97)	0,87 (0,72-1,06)	0,67 (0,52-0,87)	0,60 (0,47-0,77)	0,60 (0,47-0,77)
DECLARE-TIMI 58	0,93 (0,84-1,03)	0,98 (0,82-1,17)	0,73 (0,61-0,88)	0,53 (0,43-0,66)	0,53 (0,43-0,66)
VERTIS CV	0,97 (0,85-1,11)	0,92 (0,77-1,11)	0,70 (0,54-0,90)	0,81 (0,63-1,04)	0,66 (0,50-0,88)

Les résultats sont exprimés par les « hazard ratio » avec intervalle de confiance à 95 %. En rose : différence non significative ; en vert : différence statistiquement significative versus placebo. CV : cardiovasculaire ; hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque ; MACE : événements CV majeurs ; MRC : maladie rénale chronique; MRC (1°) : critère rénal composite combinant doublement de la créatinine (EMPA-REG OUTCOME, VERTIS CV, CANVAS) ou diminution du débit de filtration glomérulaire ≥ 40 % (DECLARETIMI 58) avec progression versus l'insuffisance rénale terminale ou le décès d'origine rénale ; MRC (2°) : homogénéisation du critère rénal composite prenant en compte la diminution du débit de filtration glomérulaire ≥ 40 % dans les quatre essais.

CREDESCENCE a été la première étude recrutant spécifiquement des patients avec une MRC et ayant une évaluation strictement rénale comme critère de jugement primaire [306,307].

Cet essai a enrôlé 4401 patients diabétiques de type 2 avec une MRC attestée par un DFG entre 30 et 90 ml/min/1,73 m² (valeur moyenne : 56) et une albuminurie comprise entre 300 et 5000 mg/g de créatinine (valeur médiane : 923 mg/g de créatinine). Après un suivi médian de 2,62 années, le critère d'évaluation primaire, combinant une évolution vers une IRT, un doublement de la créatininémie ou un décès d'origine rénale ou CV, est survenu avec un risque relatif réduit de 30% (hasard ratio (HR) : 0,70; intervalle de confiance (IC) 95% : 0,59-0,82; p = 0,00001).

3.2- Agonistes des récepteurs du peptide-1 de type glucagon :

Le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) est une hormone incrétine sécrétée par l'intestin après l'ingestion de glucose ou d'autres nutriments alimentaires et stimule la libération d'insuline dépendante du glucose à partir des îlots pancréatiques. Le GLP-1 ralentit également

la vidange gastrique et diminue la stimulation de l'appétit dans le cerveau, facilitant la perte de poids. L'effet incrétine est réduit ou absent chez les patients atteints de DT2.

Il a été démontré que les antagonistes du GLP-1 (GLP-1 RA) à action prolongée, qui stimulent cette voie, améliorent considérablement la glycémie et le contrôle de l'HbA1c, favorisent la perte de poids et réduisent la tension artérielle. Plus important encore, il a été démontré que plusieurs GLP-1 RA réduisent les « Major Adverse Cardiovascular Events » (MACE) chez les patients atteints de DT2 avec une élévation persistante de l'HbA1c > 7,0%, qui présentaient un risque cardiovasculaire élevé [308-311]. De plus, ces mêmes GLP-1 RA ont été démontré avoir des bénéfices rénaux favorables avec une réduction substantielle de l'albuminurie et préservation du DFG [308,310,311].

Chez les patients atteints de DT1, les GLP-1 RA représente une option thérapeutique complémentaire importante pour obtenir des doses d'insuline réduites, une perte de poids et des améliorations modestes des niveaux d'HbA1c sans augmenter considérablement le risque d'hypoglycémie. Les futures études devraient se concentrer sur les avantages du GLP-1 RA sur la cardioprotection et la néprotection, ainsi que leur innocuité, pour une utilisation chez les patients atteints de DT1. L'essai ADJUNCT ONE a été mené dans 177 centres dans 17 pays et a recruté 1398 patients atteints de DT1 et l'essai ADJUNCT TWO a été mené dans 59 centres dans 12 pays et a recruté 835 patients atteints de DT1, pour évaluer l'efficacité et la sécurité durant 26 semaines de traitement au Liraglutide (GLP-1 RA) dans le DT1 par sous-groupes. Les auteurs ont conclu que l'ajout de Liraglutide à l'insulinothérapie réduisait l'HbA1C, la dose quotidienne d'insuline et le poids corporel [312]. Cependant, il reste à voir si ces effets bénéfiques persisteraient dans une étude plus longue. Bien que statistiquement significative, la diminution de l'HbA1c à la semaine 52 était minime, et les unités d'insuline requises par kg de poids corporel sont revenues au niveau de référence dans tous les groupes de traitement à 52 semaines.

L'avantage de la perte de poids est venu au prix d'une augmentation des événements indésirables, y compris l'hypoglycémie symptomatique et l'hyperglycémie avec cétose [313]. Ces effets indésirables limiteront l'utilisation de cet agent chez les patients atteints de DT1.

Une méta-analyse a été menée sur 7 essais cardiovasculaires sur les GLP-1 RA chez les patients atteints de DT2 (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND et PIONEER 6), qui comprenait ensemble un total de 56 004 participants (y compris les patients atteints de MRC), a évalué les données de résultats cardiovasculaires et rénales [314]. Comparé au placebo, le traitement par un GLP-1 RA a entraîné une réduction de la mortalité cardiovasculaire (HR: 0,88; IC à 95%: 0,81-0,96), des accidents vasculaires cérébraux (HR: 0,84; IC à 95%: 0,76-0,93), de l'infarctus du myocarde (HR: 0,91) ; IC à 95%: 0,84–1,00), de la mortalité toutes causes (HR: 0,88; IC à 95%: 0,83–0,95) et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR: 0,91; IC à 95%: 0,83–0,99) [314]. Comparé au placebo, le traitement par le GLP-1 RA réduit le risque d'évolution rénale composite (apparition d'une nouvelle albuminurie sévèrement augmentée, diminution du DFG ou augmentation de la créatinine sérique, progression vers une IRT ou décès par cause rénale ; (HR : 0,83 ; IC à 95% : 0,78-0,89) chez la population diabétique générale, y compris les patients atteints de MRC. Dans ces groupes d'étude sélectionnés pour le risque cardiovasculaire, les paramètres rénaux étaient largement attribuables à la réduction de l'albuminurie. À l'exclusion de l'albuminurie sévèrement augmentée, l'association de GLP-1 RA avec les paramètres rénaux n'était pas significative (HR : 0,87 ; IC à 95% : 0,73-1,03) [314]. Une limitation majeure est que les résultats n'ont pas été rapportés à partir d'un essai clinique recrutant une population d'étude sélectionnée pour la MRC où dans laquelle les résultats rénaux étaient le principal résultat.

Les effets secondaires des GLP-1 RA peuvent empêcher leurs utilisations chez certains patients. Il existe un risque de symptômes gastro-intestinaux indésirables (nausées, vomissements

et diarrhée). Les effets indésirables gastro-intestinaux dépendent de la dose et peuvent varier selon les formulations des GLP-1 RA [315]. Il peut également y avoir des réactions au site d'injection et une augmentation de la fréquence cardiaque avec ce traitement, et GLP-1 RA doit être évitée chez les patients à risque tumoral des cellules C thyroïdiennes (thyroïde médullaire) et ayant des antécédents de pancréatite. Il convient de noter que dans les plus grandes méta-analyses menées à ce jour avec 7 essais sur le GLP-1 RA incluant 56 004 participants, aucun risque accru d'hypoglycémie sévère, de pancréatite ou de cancer du pancréas n'a été noté [314]. Le GLP-1 RA est contre-indiquée pour les patients ayant des antécédents de cancer médullaire de la thyroïde ou de néoplasie endocrinienne multiple 2 (NEM-2) et pour les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë.

4- Metformine :

La metformine est un agent hypoglycémiant utilisé comme traitement de première intention dans le DT2. Sur la base de ses différentes actions pharmacologiques, les effets néoprotecteurs de la metformine ont été largement étudiés. Une série d'études expérimentales ont démontré que la metformine atténue la MRD en supprimant l'inflammation rénale [316,317], le stress oxydatif [318] et la fibrose [319]. Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine a été associée à une réduction des taux de mortalité, des maladies cardiovasculaires et de la progression vers l'IRT chez les patients atteints de DT2 avec MRC. Toutefois, la metformine devrait être administrée avec prudence aux patients atteints de MRC, car elle peut augmenter le risque d'acidose lactique. Pour maximiser les avantages néoprotecteurs de la metformine, il est nécessaire de l'utiliser en combinaison avec des iSGLT2 ou GLP-1 RA dès le début de la MRD. L'utilisation bénéfique de la metformine pour le traitement des MRC modérées a été signalée. Une étude portant sur la relation entre l'utilisation de la metformine et la mortalité chez les patients atteints de DT2 avec athérombose a démontré une réduction de 36% du risque de mortalité chez les sujets ayant un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²

(HR de 0,64; IC à 95%, de 0,48 à 0,86) [320]. Une analyse du Registre national suédois du diabète (période de suivi moyenne de 4 ans) a montré que l'utilisation de la metformine réduisait la mortalité toutes causes confondues (HR 0,87; IC à 95%, 0,77–0,99) chez les patients diabétiques avec un DFG entre 45–60 ml/min/1,73 m² [321].

Une étude récente a révélé que l'utilisation de la metformine était associée à une réduction du risque de maladie rénale composite, définie comme étant IRT ou le décès (HR 0,77 ; IC à 95%, 0,61 à 0,98), chez les patients atteints d'une MRC de stade ≥ 4 comparativement aux non-utilisateurs. Dans cette étude, l'utilisation de la metformine était également associée à la diminution de la mortalité toutes causes confondues (HR 0,49 ; IC à 95% 0,36–0,69) et à la mort cardiovasculaire (HR 0,49 ; IC à 95% 0,32–0,74) [321]. Chez les patients atteints de DT1 en surpoids et/ou obèse avec MRD, la metformine représente une option thérapeutique complémentaire importante à l'insulinothérapie pour obtenir des doses d'insuline réduites, une perte de poids et des améliorations modestes des niveaux d'HbA1c.

Étant donné que la metformine est excrétée par les reins et qu'il existe des préoccupations concernant l'accumulation d'acide lactique avec une diminution de la fonction rénale, il est important de surveiller le DFG au moins une fois par an lorsqu'un patient est sous traitement par la metformine. La fréquence de surveillance doit être augmentée à tous les 3 à 6 mois si le DFG tombe en dessous de 60 ml/min/1,73 m², en vue de diminuer la dose en conséquence (figure 20) [82]. Pour un DFG compris entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², une réduction de dose peut être envisagée en présence de conditions qui prédisposent les patients à l'hypoperfusion et à l'hypoxie. La dose maximale doit être réduite de moitié lorsque le DFG diminue entre 30 et 45 ml/min/1,73 m². Le traitement doit être interrompu lorsque le DFG diminue <30 ml/min/1,73 m², ou lorsque le patient est initié sous dialyse [82].

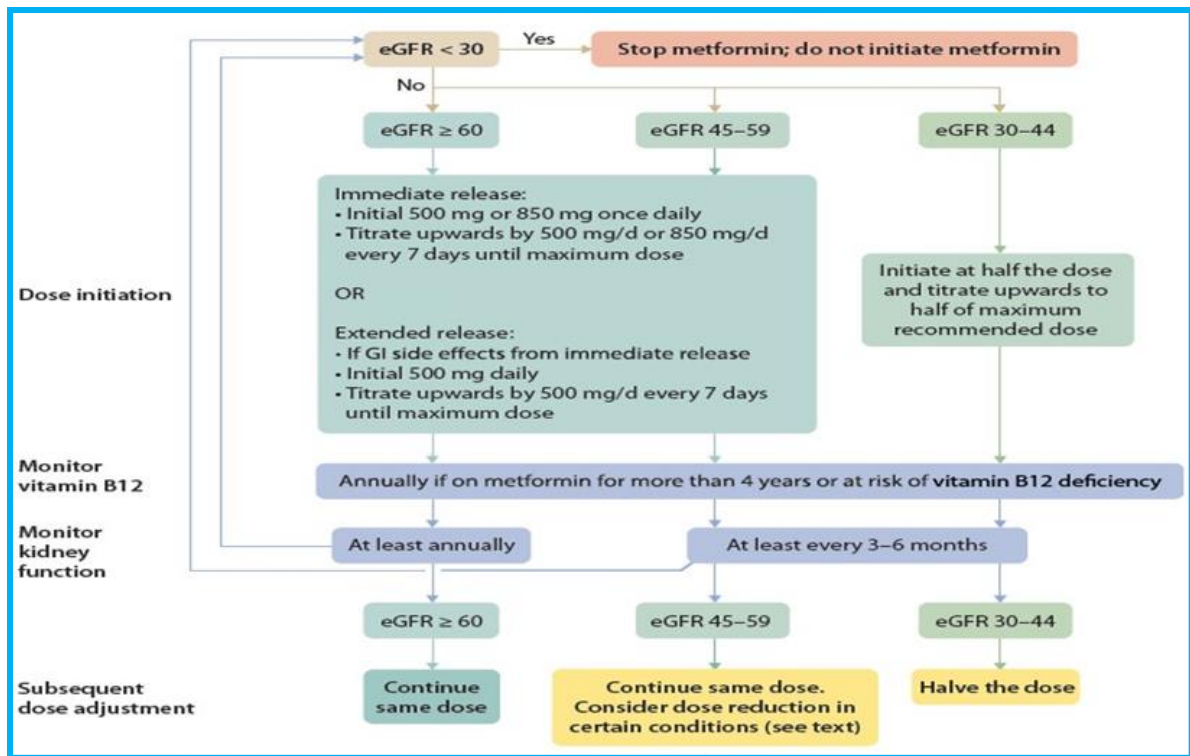


Fig. 19. Approche suggérée pour le dosage de la metformine en fonction du niveau de la fonction rénale [82].

La metformine interfère avec l'absorption intestinale de la vitamine B12, et le « National Health and Nutrition Examination Survey» (NHANES) a constaté qu'une carence biochimique en vitamine B12 a été notée chez 5,8% des patients diabétiques sous metformine, contre 2,4% ($P = 0,0026$) chez ceux non sous metformine et 3,3% ($P = 0,0002$) chez les patients sans diabète [322]. Une étude a randomisé des patients atteints de DT2 sous insuline pour recevoir de la metformine ou un placebo et a examiné le développement d'une carence en vitamine B12 sur une période de suivi moyenne de 4,3 ans [323]. Le traitement par metformine a été associé à une réduction moyenne de la concentration de vitamine B12 par rapport au placebo après environ 4 ans. Cependant, les conséquences cliniques d'une carence en vitamine B12 avec un traitement à la metformine sont rares et le groupe de travail estime qu'une supplémentation systématique en vitamine B12 n'est pas nécessaire [323]. De plus, l'étude a démontré que la réduction de la concentration en vitamine B12 augmente avec le temps du traitement par la metformine.

La surveillance des taux de vitamine B12 doit être envisagée chez les patients qui ont suivi un traitement à long terme par la metformine (> 4 ans) ou chez ceux qui présentent un risque de faible taux de vitamine B12 (Les patients présentant un syndrome de malabsorption ou un apport alimentaire réduit [végétaliens]) [82].

5- Intervention thérapeutique :

5.1- Contrôle de la glycémie :

Le contrôle glycémique est la pierre angulaire du traitement visant à prévenir ou à corriger la MRD. De plus, dans les essais cliniques, cibler des taux d'HbA1c inférieurs a réduit les taux de complications chroniques du diabète, y compris la MRD, chez les patients atteints de DT1 [324-328]. Le principal préjudice associé à des cibles d'HbA1c plus faibles est l'hypoglycémie, mais, les avantages d'un contrôle glycémique plus strict (des cibles d'HbA1c plus faibles) par rapport à un contrôle glycémique moins strict (des cibles d'HbA1c plus élevées) se manifestent au fil de nombreuses années de traitement [17,329]. L'objectif est de normaliser la glycémie de façon régulière. Les différentes études interventionnelles corrigeant de façon très stricte l'équilibre glycémique ont montré que la normalisation de la glycémie s'accompagnait d'une réduction significative de la protéinurie et de la baisse de filtration glomérulaire [330]. L'essai DCCT comparatif randomisé prospectif de contrôle glycémique intensif (HbA1c moyen d'environ 7% [53 mmol/mol]) par rapport au contrôle glycémique standard (HbA1c moyen d'environ 9% [75 mmol/mol]) chez les patients atteints de DT1, a démontré définitivement qu'un meilleur contrôle glycémique est associé à une réduction de 50 à 70% des taux de développement et de progression des complications microvasculaires (rétinopathie, neuropathie et néphropathie diabétique) [330].

Aux dernières recommandations de l'ADA, un objectif d'HbA1c pour des patients atteints de diabète adultes de moins de 7% (53 mmol/mol) sans hypoglycémie significative est approprié [331]. Les lignes directrices de KDIGO recommandent une cible d'HbA1c individualisée allant

de <6,5% à <8,0% chez les patients atteints de diabète et MRC non traités par dialyse [82]. Pour les patients pour qui la prévention des complications est l'objectif principal, une cible d'HbA1c inférieure (par exemple, <6,5% ou <7,0%) pourrait être préférée et pour les patients souffrant de comorbidités multiples ou d'un fardeau accru d'hypoglycémie, une cible d'HbA1c plus élevée (par exemple, <7,5% ou <8,0%) pourrait être préférée (Fig.20). Les facteurs individuels du patient modifient à la fois les bénéfices attendus et les risques anticipés d'un contrôle glycémique plus strict, Ceux-ci incluent les préférences des patients, la gravité de la MRC, la présence de comorbidités, l'espérance de vie, le fardeau de l'hypoglycémie, le choix de l'agent antihyperglycémiant, les ressources disponibles et la présence d'un système de soutien. L'éducation thérapeutique et les autocontrôles glycémiques permettent d'adapter au mieux le traitement, de réduire les risques d'accident et d'améliorer considérablement l'équilibre glycémique [332,333].

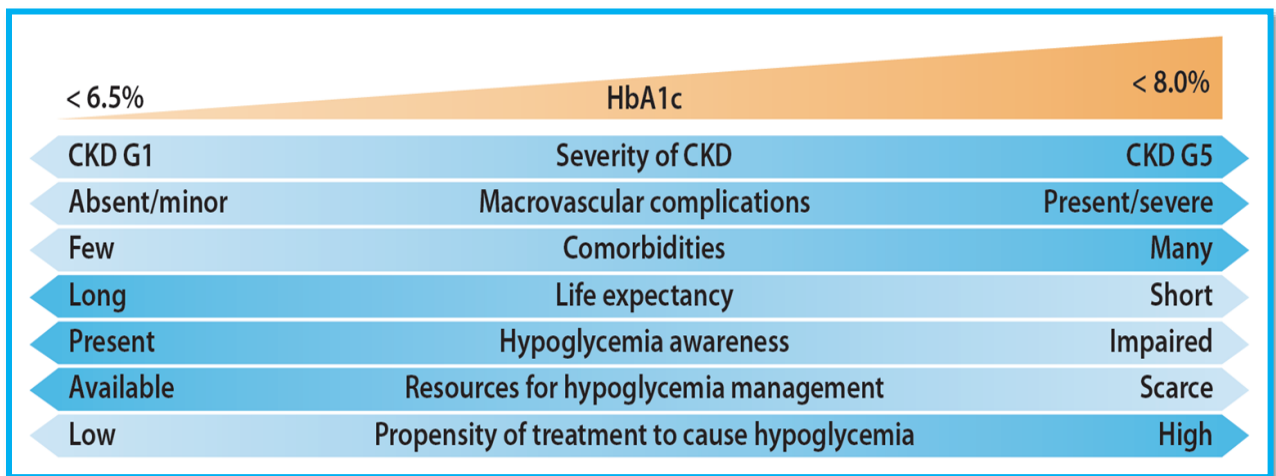


Fig. 20. Facteurs guidant les décisions sur les cibles individuelles d'HbA1c [82].

5.2- Surveillance glycémique :

La mesure de l'HbA1c est la norme de soins pour la surveillance glycémique à long terme dans le DT1, permettant ainsi aux patients d'évaluer leur contrôle de leur diabète au fil du temps. En outre, une évaluation du contrôle du diabète est nécessaire pour atteindre les objectifs glycémiques. Des objectifs glycémiques sont fixés pour prévenir les complications du diabète et éviter l'hypoglycémie [82].

Les paramètres « Continuous Glucose Monitoring » (CGM) tels que le temps dans l'intervalle « time in range » (TIR) et le temps d'hypoglycémie ont été étudiés le plus souvent chez les patients atteints de DT1, qui ont tendance à avoir une plus grande variabilité glycémique que les patients atteints de DT2 et sont à risque plus élevé d'hypoglycémie (Fig.21) [82].

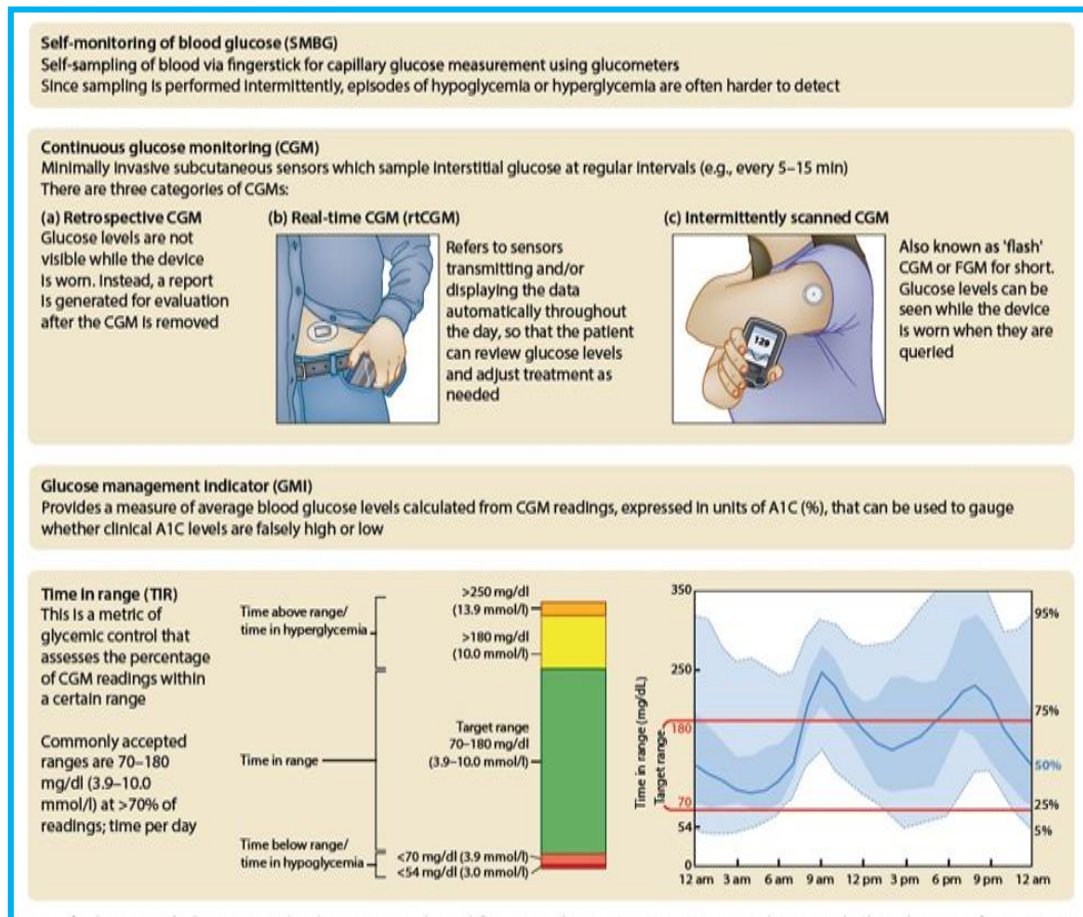


Fig. 21. Les moyens de surveillance glycémique [82].

En 2017, le consensus international sur l'utilisation de la surveillance continue du glucose [334] a normalisé l'utilisation du CGM et recommandé l'analyse en même temps que l'HbA1c pour promouvoir les ajustements thérapeutiques de DT1 et de DT2, en particulier pour les patients atteints d'hypoglycémie fréquente. Une standardisation des indicateurs et des rapports CGM a été présentée lors du congrès de l'ADA en juin 2021 [331] (tableau 6) [335].

Tableau 6 : Mesures CGM standardisées pour les soins cliniques [335].

Mesures CGM standardisées pour les soins cliniques	
1. Nombre de jours de port du dispositif CGM (recommandé 14 jours)	
2. Pourcentage de temps pendant lequel le dispositif CGM est actif (recommander 70 % de données à partir de 14 jours)	
3. Glycémie moyenne	
4. Indicateur de gestion du glucose (GMI)	
5. Cible de variabilité glycémique (%CV) $\leq 36\%$ *	
6. TAR : % des lectures et du temps >250 mg/dl ($>13,9$ mmol/L)	Hyperglycémie de niveau 2
7. TAR : % des lectures et temps 181–250 mg/dl (10,1 à 13,9 mmol/L)	Hyperglycémie de niveau 1
8. TIR : % des lectures et du temps 70–180 mg/dl (3,9–10,0 mmol/L)	dans la plage
9. TBR : % des lectures et du temps 54–69 mg/dl (3,0–3,8 mmol/L)	Hypoglycémie de niveau 1
10. TBR : % des lectures et du temps <54 mg/dL ($<3,0$ mmol/L)	Hypoglycémie de niveau 2

Le Consensus international du TIR a été publié et a défini le concept du temps passé dans la plage cible entre 70 et 180 mg/dl tout en réduisant le temps dans l'hypoglycémie, pour les patients utilisant le CGM [335]. Le TIR a été validé comme mesure des résultats pour les essais cliniques complétant d'autres composantes du contrôle glycémique comme la glycémie et l'HbA1c (tableau 7) [335].

Tableau 7 : Orientation sur la cible pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients diabétiques [335].

	TIR	Temps en hypoglycémie	Temps en hyperglycémie
DT1 et DT2	$>70\%$ (70–180 mg/dl)	$<4\%$ en dessous de 70 mg/dl $<1\%$ en dessous de 54 mg/dl	$<25\%$
DT1 et DT2 « fragile »	$>50\%$ (70–180 mg/dl)	$<1\%$ en dessous de 70 mg/dl	$>90\%$ en dessous de 250 mg/dl
DT1 et grossesse	$>70\%$ (63–140 mg/dl)	$<4\%$ en dessous de 63 mg/dl	$<25\%$ au-dessus de 140 mg/dl
Diabète gestationnel et DT2 et grossesse	$>85-90\%$ (63–140 mg/dl)	$<4\%$ en dessous de 63 mg/dl	$<10\%$ au-dessus de 140 mg/dl

Aux dernières recommandations de l'ADA, le contrôle glycémique est évalué par la mesure de l'HbA1C, contrôle continu du glucose par le CGM en utilisant soit le TIR et/ou l'indicateur de gestion du glucose « Glucose Management Indicator » (GMI), et l'autosurveillance de la glycémie « Self Monitoring of Blood Glucose » (SMBG) [336].

5.3- Contrôle de la pression artérielle et réduction de la protéinurie :

Le contrôle de la pression artérielle est la deuxième pierre angulaire du traitement de la MRD. Il fait partie des objectifs thérapeutiques primordiaux chez les patients diabétiques avec MRD pour réduire la progression de la maladie rénale mais également pour prévenir les autres complications cardiovasculaires. Le contrôle de la pression artérielle chez le patient diabétique de type 1 est le principal facteur de néphroprotection et de cardioprotection. Cette notion déjà ancienne a été bien démontrée par les travaux de Parving réalisés dans les années 1980, soit bien avant l'ère des agents bloquants le SRAA [337]. Dans les années 1990, l'apport majeur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC au traitement conventionnel par bêtabloquants et diurétiques a été bien montré dans les travaux de Mogensen puis d'autres auteurs [338,339]. Une méta- analyse des différents essais comparant un IEC à un placebo, chez les patients diabétiques de type 1 avec microalbuminurie, a indiqué l'effet spectaculaire d'une telle intervention sur 2 ans, un IEC réduit le risque de protéinurie de 70 % et multiplie par deux la possibilité de régression vers la normoalbuminurie [340].

Les dernières recommandations formulées par l'ADA suggèrent que pour les patients atteints de diabète et d'hypertension, les cibles de pression artérielle devraient être individualisées au moyen d'un processus décisionnel partagé qui tient compte du risque cardiovasculaire, des effets indésirables potentiels des médicaments antihypertenseurs et des préférences des patients [341]. Pour les personnes atteintes de diabète et d'hypertension à risque cardiovasculaire plus élevé (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse « atherosclerotic cardiovascular disease » (ASCVD) existante ou risque de ASCVD à 10 ans $\geq 15\%$),

une pression artérielle cible de < 130/80 mmHg peut être appropriée, si elle peut être atteinte en toute sécurité. Pour les personnes atteintes de diabète et d'hypertension présentant un risque plus faible de maladie cardiovasculaire (risque de ASCVD de 10 ans <15%), traiter pour une pression artérielle cible de <140/90 mmHg. Chez les patientes enceintes atteintes de diabète et d'hypertension préexistante, on suggère une pression artérielle cible de 110 à 135/85 mmHg afin de réduire le risque d'accélération de l'hypertension maternelle et de réduire le retard de croissance fœtale [341].

VIII- Conclusion :

La MRD est une des premières causes d'IRT dans le monde et est associée à une mortalité cardiovasculaire élevée. Elle est la conséquence du déséquilibre glycémique chronique et à l'effet combiné de facteurs environnementaux et génétiques. La diminution de l'incidence de la ND avec le contrôle glycémique par insuline et les iSGLT2 montre le rôle important des altérations métaboliques. Le contrôle tensionnel, notamment par des bloqueurs du SRAA et les iSGLT2, a montré son bénéfice en ralentissant la progression de la MRD.

Les données actuelles montrent que la MRD n'est pas seulement une complication microvasculaire du diabète, mais d'autres types cellulaires comme les cellules épithéliales, les podocytes sont atteints précocement et contribuent à la genèse de la MRD. Une connaissance plus précise des mécanismes physiopathologiques de la MRD permettra de développer des stratégies thérapeutiques ciblées et de prévenir l'atteinte rénale. Bien que les grands efforts pour mieux comprendre les mécanismes pathologiques de la MRD soient connus, les thérapies actuelles ne font que retarder la progression de la maladie mais ne peuvent pas la guérir. De ce fait, il existe une demande pressante pour identifier de nouvelles thérapies ou cibles pour le traitement de la MRD.

**DIABÈTE DE TYPE 1
ET LA MALADIE A CORONAVIRUS 2019**

DIABETE DE TYPE 1 ET LA MALADIE A CORONAVIRUS 2019

La maladie à coronavirus 2019 (la covid-19) a soulevé des préoccupations en matière de santé mondiale depuis le début de la pandémie au cours des premiers mois de 2020. Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a reconnu la pandémie émergente de covid-19 après avoir enregistré plus de 118 000 cas à l'échelle mondiale dans 114 pays [342]. Bien que l'évolution de la maladie soit relativement modérée chez la plupart des personnes infectées, les premiers rapports de la Chine, de l'Italie et des États-Unis ont indiqué que certains facteurs étaient fortement associés à des résultats graves chez les personnes infectées par le virus, non seulement les personnes âgées, mais aussi les maladies cardiovasculaires, diabète, hypertension et obésité [343-347]. La majeure partie des données probantes sur le diabète et la covid-19 est liée au DT2 en raison de sa prévalence élevée et les renseignements concernant l'effet du diabète sucré sur la covid-19 n'ont souvent pas fait de distinction entre les deux types de diabète [348], mais certains renseignements importants sont disponibles spécifiquement pour le DT1.

1- Nouveau diagnostic du DT1 avec la covid-19 :

Des rapports de cas ont décrit des nouveaux patients diabétiques de type 1 avec de l'acidocétose au début de la covid-19 [349], et des patients ayant reçu un nouveau diagnostic de DT1 sans acidocétose chez qui l'acidocétose s'est produite plusieurs semaines après un rétablissement apparent de la covid-19 [350]. Au Royaume-Uni dans les hôpitaux spécialisés du nord-ouest de Londres, ont vu plus de patients atteints d'acidocétose grave que prévu, ce qui laisse supposer une augmentation potentielle du nombre de patients atteints d'un nouveau DT1 [351]. Cependant, moins de patients pédiatriques atteints du DT1 que prévu ont été admis dans des centres spécialisés italiens en diabète [352]. Une étude basée sur la population en Allemagne n'a révélé aucun écart par rapport au nombre projeté de patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués atteints du DT1 [353], mais elle a révélé une augmentation statistiquement significative de l'acidocétose diabétique et de l'acidocétose sévère chez les enfants et les

adolescents présentant un nouveau DT1 [354]. Ces constatations contradictoires pourraient s'expliquer par le petit nombre de patients analysés, ils auraient pu être réduits au hasard ou être causés par des changements dans la disponibilité des services médicaux pendant la pandémie de COVID-19. Par conséquent, le lien entre la covid-19 et le diabète nouvellement diagnostiqué justifie toujours une enquête plus approfondie chez les adultes et les jeunes enfants. La prévalence du DT1 (connu, nouvellement diagnostiqué et non spécifié) chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 a été rapportée dans trois études. Dans l'étude de Li et al. [355], la prévalence du DT1 était de 0,15 % (1/658), alors qu'elle était de 3,0 % (39/1317) dans l'étude de Cariou et al. [356] Yang et al. [357] a mené une étude auprès de patients hospitalisés atteints de la covid-19, et ils ont constaté que le DT1 lié à la covid-19 s'est produit chez 28,98% (20/69) des patients.

2- Les symptômes de la covid-19 chez les patients atteints de DT1 :

Quatre études ont signalé les symptômes les plus courants de la covid-19 chez les patients atteints du DT1. Dans l'étude d'Al Hayek et al. [358], les nausées et les vomissements, ainsi que l'acidocétose, étaient les symptômes les plus courants (5/7, 71,40%). Dans l'étude de O'Malley et al. [359], la toux sèche était la présentation la plus fréquente (58/113, 51,0 %), suivie de fièvre ou de température corporelle élevée non précisée (56/113, 50,0 %). Dans l'étude de Yang et al. [357], la fièvre était le symptôme le plus courant (62/69, 89,90%) suivi de la toux (45/69, 65,2%). De plus, Ebekozien et al. [360] ont comparé la présentation entre les cas (covid-19 et DT1) et les contrôles (maladie semblable à la covid-19 et DT1), et ils ont constaté que les taux élevés de glycémie, la fièvre et la toux sèche étaient les symptômes les plus courants dans les groupes de cas et de contrôle ; cependant, la présentation de ces symptômes était légèrement plus élevée dans le groupe de cas. Compte tenu de la rareté des données pertinentes, aucune conclusion ne peut être tirée concernant la présentation de la covid-19 chez les patients atteints de DT1 en raison de la variation dans la population étudiée (L'incidence

de ces symptômes diffère des patients hospitalisés aux études communautaires ou de population).

3- Contrôle métabolique des patients externes avec DT1 et covid-19 :

Plusieurs groupes d'Italie, d'Espagne et du Royaume-Uni ont signalé que les patients atteints du DT1 et non atteints de la covid-19 n'ont montré aucune détérioration du contrôle glycémique, et montrent souvent même une amélioration du contrôle, pendant la pandémie comparativement à une période de contrôle avant la pandémie [361-363].

Pendant le confinement, l'activité physique autodéclarée était réduite [363,364] et que des modèles plus uniformes d'apport en nutriments et de sommeil étaient découverts [363], ces résultats pourraient refléter les conditions dans lesquelles le contrôle glycémique est plus facile à réaliser. Cet effet pourrait différer de la situation dans les pays en développement où l'accès est réduit à la nourriture, aux médicaments, aux bandelettes de test glycémique et aux services médicaux [365][366]. La pandémie de covid-19 a également offert des occasions de consultation à distance et de télé médecine, ce qui pourrait contribuer aux modèles de contrôle glycémique observés dans les pays industrialisés [367,368].

4- Patients hospitalisés avec DT1 et covid-19 :

Plusieurs études ont montré que les personnes atteintes de DT1 ont une probabilité accrue d'hospitalisation et de mauvais résultats en raison de la covid-19 comparativement aux personnes non diabétiques [343,344,369,370]. Les taux d'hospitalisation variaient de 27,2 % dans l'étude d'Ebekozien et al. [363] à 51,32 % dans l'étude d'O'Malley et al. [359]. Parmi les patients atteints du DT1 et de la covid-19, 25,90 % [363] et 30,3 % des patients ont été admis aux soins intensifs [371]. Le rapport initial d'une étude de surveillance multicentrique aux États-Unis (Type 1 Diabetes Exchange Quality Improvement Collaborative) sur 33 patients séropositifs à la covid-19 indiquait un âge moyen de 24,8 ans (de 7 à 79 ans), la comorbidité la plus répandue étant l'obésité (39,4 %), suivie de l'hypertension ou des maladies

cardiovasculaires (12,1%). L'acidocétose diabétique a été le résultat indésirable le plus fréquent (45,5 %) [363]. Les données recueillies auprès de 266 patients atteints de DT1 et de covid-19 établis âgés de moins de 19 ans ont révélé que l'HbA1c plus élevé était le seul prédicteur de l'hospitalisation et que l'acidocétose était le résultat indésirable le plus courant dans ce groupe d'âge [372]. Deux études basées sur la population du Royaume-Uni ont clairement indiqué une mortalité plus élevée chez les patients atteints de DT1 par rapport à une population sans DT1 [343,344]. Les patients présentant un risque particulier de DT1 étaient plus âgés, avaient des taux accrus d'HbA1c, une hypertension artérielle, une déficience fonctionnelle rénale et des événements cardiovasculaires antérieurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque) [343,344].

Barron et al. [344] ont signalé que 1,50 % (364/23 698 patients) des patients atteints de DT1 sont décédés de la covid-19. Vamvini et coll. [373] étudient des cas de covid-19 et de DT1 et un groupe témoin de patients atteints de DT1 seulement. Les auteurs ont indiqué que le résultat composite (admission et/ou intubation et/ou décès aux soins intensifs) était considérablement plus élevé dans le groupe de cas, avec un taux de 28,5% (2/7) comparativement à 14,3% (4/28) dans le groupe témoin. Toutefois, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, ce qui pourrait être attribué à la très petite taille de l'échantillon. Le taux de mortalité était plus faible dans l'étude de O'Malley et al. [359], qui ont signalé un taux de 4,0 % (5/113). D'autre part, le taux de décès liés à la covid-19 était très faible dans l'étude de Holman et al. [343], qui ont déclaré un taux de 0,16 % (432/264 390). De plus, dans l'étude d'Ebekozien et al. [363], il a été noté que le taux de mortalité était légèrement plus faible dans le groupe de cas (covid-19 et DT1, 3 %) que dans le groupe témoin (sans covid-19 et DT1, 3,3 %). Il convient de noter que Yang et al. [357] ont constaté que le DT1 lié à la covid-19 était significativement associé à un taux de mortalité plus élevé (P = 0,0019).

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

I- Problématique :

1- La MRD chez les diabétiques de type 1 en Algérie :

La MRD est un problème de santé publique majeur et croissant dans notre pays. Il existe un grand besoin de mettre en œuvre des traitements qui empêchent ou ralentissent considérablement la progression de la MRD. Bien qu'il y ait eu des améliorations significatives dans la prise en charge, le nombre croissant de patients atteints de MRD montre que la prise en charge actuelle n'est pas totalement adéquate.

Les raisons de la prise en charge sous-optimale comprennent le manque de diagnostic précoce, le manque d'interventions agressives et le manque de compréhension des interventions les plus efficaces. Il existe un certain nombre de défis et de controverses concernant la prise en charge actuelle des patients diabétiques de type 1 atteints de MRD. La compréhension de ces problèmes est nécessaire afin de fournir les meilleurs soins aux patients atteints de MRD.

Afin de connaître la situation épidémiologique en Algérie, des enquêtes épidémiologiques sont indispensables pour estimer la prévalence de la MRD chez nos diabétiques de type 1.

2- Principales caractéristiques socio-démographiques de la wilaya de Sétif

(Annexe 2).

II- Objectifs de l'étude :

Notre étude se propose de réaliser une enquête épidémiologique, chez les diabétiques de type 1 âgés de plus de 15 ans, de la wilaya de Sétif, pour estimer la prévalence de la MRD dans un but de connaître la situation épidémiologique, pour une meilleure prise en charge de la MRD chez nos patients.

1. Objectif principal :

Estimer la prévalence de la MRD chez les diabétiques de type 1 âgés de plus de 15 ans de la wilaya de Sétif.

2. Objectifs secondaires :

- Déterminer les facteurs de risque de la MRD chez cette population.
- Déterminer l'état néphrologique (MRD) des diabétiques de type 1 âgés de plus de 15 ans de la wilaya de Sétif.
- Prescription du traitement néphroprotecteur chez cette population.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

MÉTHODOLOGIE :

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive portant sur la prévalence de la MRD chez les diabétiques de type 1 âgés de plus de 15 ans demeurant dans la wilaya de Sétif, par le calcul de l'ACR et le DFG.

2. Population d'étude :

La population cible est représentée par des diabétiques de type 1, âgés de plus de 15 ans et dont le diabète évolue depuis plus de 5 ans, de la wilaya de Sétif. Les points de recrutement sont :

- Les différentes consultations des médecins spécialistes (internistes et endocrinologues) des deux secteurs public et privé de la wilaya de Sétif.
- Les différentes consultations des médecins généralistes des deux secteurs public et privé de la wilaya de Sétif.
- Le service de pédiatrie du CHU Sétif dans le cadre d'une consultation de transition enfants-adultes.
- Les associations de diabétiques de la wilaya de Sétif.

Période de recrutement : mars 2016 à décembre 2018

L'échantillon d'étude est sélectionné par un échantillon représentatif de la population cible dont l'effectif est estimé avec la formule suivante :

$$n = \frac{\varepsilon^2 pq}{i^2}$$

$\varepsilon = 1,96$ pour un risque $\alpha = 5\%$. Un niveau de confiance de 95 %. (Ecart réduit)

$p =$ prévalence théorique 25% [22][48].

$$q = 1-p$$

$i =$ précision de 5%

La taille de l'échantillon est de 289 sujets. Ils seront choisis parmi les diabétiques de type 1, âgés de plus de 15 ans et un diabète de plus de 5 ans d'évolution, de la wilaya de Sétif.

Tableau 8 : Répartition en groupes d'âge de la population d'étude.

Âge (ans)	FA
15-19 ans	51
20-24 ans	64
25-29 ans	51
30-40 ans	89
40-50 ans	35
> 50 ans	10
Total	300

2.1. Modalités d'échantillonnage :

L'échantillon est choisi par la méthode échantillonnage aléatoire simple [374] [375].

L'Excell 2010 est utilisé pour générer la liste de l'échantillon de l'étude ou les sujets de l'étude.

2.2. Critères d'inclusion :

- Les diabétiques de type 1 âgés de plus de 15 ans.
- Les diabétiques de type 1 ayant un diabète de plus de 5 ans.
- Les diabétiques de type 1 qui habitent la wilaya de Sétif.
- Les diabétiques de type 1 qui acceptent à participer dans cette étude.

2.3. Critères de non inclusion :

- Les femmes diabétiques de type 1 enceintes.

3. Recueil des données :

3.1. Le questionnaire (Annexe 1) :

Nous avons réalisé un questionnaire patient avec plusieurs variables pour l'étude ; en plus des données sociodémographiques, le choix des variables de l'étude est basé sur les données théoriques attestant l'état néphrologique des patients diabétiques de type 1.

Les différents items du questionnaire sont :

- Données sociodémographiques : âge, sexe, situation familiale, profession et sécurité sociale.
- Facteurs de risque de la MRD : tabac, HTA, dyslipidémie, surcharge pondérale et/ou obésité.
- Les complications microvasculaires : MRD, rétinopathie diabétique et neuropathie diabétique.
- Les complications neurovégétatives : neuropathie autonome cardiaque, gastroparésie, diarrhées motrices et dysfonction érectile.
- Insulinothérapie : schéma d'insulinothérapie et dose totale d'insuline quotidienne.
- La classe et dosage du traitement antihypertenseur prescrit.
- Autres médicaments réguliers.
- La clinique : poids, taille, TA en position assise et debout, chimie des urines complète.
- La biologie : glycémie à jeun, HbA1c, créatinine sanguine, ionogramme sanguin, bilan lipidique et NFS.
- Prélèvements urinaires : albuminurie, créatininurie et ECBU.

3.2. La visite de recrutement :

Nous avons réalisé une seule visite médicale où les patients diabétiques éligibles à l'étude se présentant à jeun avec un échantillon d'urines fraîches pour la recherche d'albuminurie (appelé

communément spot urinaire). Les patients ayant une albuminurie positive (A2 et /ou A3) sont convoqués pour un deuxième échantillon d'urines fraîches pour la réalisation d'un ECBU et la confirmation d'albuminurie dans un délai de 3 à 6 mois [75]. L'ECBU c'est pour éliminer une infection urinaire basse.

Nous avons procédé au recueil des données à l'aide du questionnaire suscité. Les détails sur l'état clinique, l'insulinothérapie le traitement antihypertenseur et les autres traitements réguliers, ainsi que la présence, la sévérité des complications microvasculaires et neurovégétatives liées au diabète, y compris la rétinopathie, ont été obtenus à partir des carnets de suivis et les documents ramenés par les patients.

Des échantillons de sang à jeun ont été obtenus pour la mesure de la glycémie à jeun, l'HbA1c, la créatinine sanguine, l'ionogramme sanguin, les lipidiques et de la NFS ; puis adressés au laboratoire avec l'échantillon d'urine.

Les mesures de la pression artérielle ont été effectuées d'abord en position assise après un repos de 10 minutes, puis en position debout après 3 minutes de station debout pour rechercher une hypotension orthostatique rentrant dans le cadre d'une complication neurovégétative. L'hypertension a été définie par une pression artérielle supérieure à 140 mmHg pour la PAS et supérieure à 90 mmHg pour la PAD [376]. Le DFG a été estimé en utilisant l'équation MDRD [377]. L'excrétion urinaire d'albumine a été calculée selon les directives de la KDIGO de telle sorte que l'albuminurie A1 a été définie par un ratio ACR <30 mg/g, la microalbuminurie A2 entre 30 et 300 mg/g et la macroalbuminurie A3 > 300 mg/g (Fig. 3).

4. Analyse des données :

4.1. Les méthodes statistiques utilisées :

Les techniques de sondage et d'échantillonnage pour déterminer la taille de l'échantillon et les méthodes d'échantillonnage. La statistique descriptive pour faire une analyse descriptive sous forme de tabulations, de graphes avec les paramètres de position et de dispersion (moyenne, écart-type et étendue).

Les techniques de comparaison de proportions, de moyennes et de répartition (test Z ou écart réduit, khi deux). Les mesures de base et d'association épidémiologique brutes et stratifiées avec IC à 95% par la méthode exacte, notamment l'odds-ratio (OR). [374,375].

4.2. Méthode d'analyse des données :

Une analyse descriptive est réalisée sur les données sociodémographiques afin de comparer le groupe de sujets présentant une MRD et le groupe de sujets sans MRD. Les variables qualitatives sont décrites et comparées entre les deux groupes à l'aide du test de Chi-2 ou du test exact de Fisher. Le seuil de significativité de 5% est choisi pour l'interprétation des tests statistiques.

Par la suite, l'effet de chaque variable significative avec la MRD est étudié à l'aide d'un modèle logistique univarié. L'odds-ratio et son intervalle de confiance à 95% sont estimés pour les facteurs de risque.

5. Informations des sujets et consentement éclairé :

Nous avons expliqué la thématique et la finalité de l'étude pour chaque patient diabétique éligible, puis un consentement éclairé a été signé par tous les patients pour la participation à l'étude (Annexe 3). Aucun refus n'a été noté.

6. Conflit d'intérêt :

Aucun conflit d'intérêt à déclarer.

RÉSULTATS ET ANALYSES

RESULTATS :**1. Caractéristiques de la population d'étude :****1.1. Age :****Tableau 9 :** Répartition des patients, selon l'âge, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Âge (ans)	FA	%
15-19 ans	51	17,0%
20-24 ans	64	21,3%
25-29 ans	51	17,0%
30-40 ans	89	29,7%
40-50 ans	35	11,7%
> 50 ans	10	03,3%
Total	300	100%

La moyenne d'âge de notre série est de 29,5 ans \pm 9,8 ans avec un intervalle de confiance à 95% de [28,4 ans-30,6 ans], l'âge médian est de 28,0 ans. Le plus jeune avait 15 ans et le plus âgé avait 62 ans, l'étendue est de 47 ans. 80,0% des patients sont âgés de moins de 41 ans.

1.2. Sexe :**Tableau 10 :** Répartition des patients, selon le sexe, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Sexe	FA	%
Féminin	146	48,7%
Masculin	154	51,3%
Total	300	100%

Légère prédominance du sexe masculin dans notre série. 154 hommes soit 51,3%, contre 146 femmes soit 48,7%, sexe ration de 1,05.

Tableau 11 : Répartition des patients, selon l'âge et le sexe, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Âge (ans)	Féminin	%	Masculin	%	Total	%
15-19 ans	23	7,7%	28	9,3%	51	17,0%
20-24 ans	36	12,0%	28	9,3%	64	21,3%
25-29 ans	29	9,7%	22	7,3%	51	17,0%
30-40 ans	41	13,7%	48	16,0%	89	29,7%
40-50 ans	15	5,0%	20	6,7%	35	11,7%
> 50 ans	2	0,7%	8	2,7%	10	03,3%
Total	146	48,7%	154	51,3%	300	100%

1.3. Ancienneté du diabète :

Tableau 12 : Répartition des patients, selon l'ancienneté du diabète, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Ancienneté (ans)	FA	%
05-09 ans	82	27,3%
10-14 ans	87	29,0%
15-19 ans	70	23,3%
20-24 ans	35	11,7%
25-29 ans	16	05,3%
≥ 30 ans	10	03,3%
Total	300	100%

Moyenne : 14,19 ans, IC à 95% [13,4-14,9]

52,3% des patients ont un DT1 ancien de 10 à 20 ans, 20,3% des patients ont un DT1 ancien de plus de 20 ans.

Tableau 13 : Répartition des patients, selon l'ancienneté du diabète et le sexe, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Ancienneté (ans)	Féminin	%	Masculin	%
05-09 ans	42	14,0%	40	13,3%
10-14 ans	46	15,3%	41	13,7%
15-19 ans	28	9,3%	42	14,0%
20-24 ans	18	6,0%	17	5,7%
25-29 ans	9	3,0%	7	2,3%
≥ 30 ans	3	1,0%	7	2,3%
Total	146	48,7%	154	51,3%

La moyenne d'âge pour les femmes est de $28,5 \pm 8,54$ ans.

La moyenne d'âge pour les hommes est de $53,5 \pm 10,87$ ans

DNS, P= 0,067

Tableau 14 : Répartition des patients, selon l'ancienneté du diabète et l'âge, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Ancienneté (ans)		Âge (ans)						Total
		15-19 ans	20-24 ans	25-29 ans	30-40 ans	40-50 ans	> 50 ans	
05-09 ans	FA	30	22	15	12	3	0	82
	%	10,0%	7,3%	5,0%	4,0%	1,0%	0,0%	27,3%
10-14 ans	FA	12	22	19	24	8	2	87
	%	4,0%	7,3%	6,3%	8,0%	2,7%	0,7%	29,0%
15-19 ans	FA	9	16	8	24	12	1	70
	%	3,0%	5,3%	2,7%	8,0%	4,0%	0,3%	23,3%
20-24 ans	FA	0	3	7	16	6	3	35
	%	0,0%	1,0%	2,3%	5,3%	2,0%	1,0%	11,7%
25-29 ans	FA	0	1	2	8	4	1	16
	%	0,0%	0,3%	0,7%	2,7%	1,3%	0,3%	5,3%
≥ 30 ans	FA	0	0	0	5	2	3	10
	%	0,0%	0,0%	0,0%	1,7%	0,7%	1,0%	3,3%
Total	FA	51	64	51	89	35	10	300
	%	17,0%	21,3%	17,0%	29,7%	11,7%	3,3%	100%

DS $p < 0,000$

1.4. Sécurité sociale :

Tableau 15 : Répartition des patients, ayant ou pas une sécurité sociale, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Sécurité Sociale	FA	%
Oui	267	89,0%
Non	33	11,0%
Total	300	100%

Parmi les patients diabétiques de type 1 recrutés, seulement 11 % qui ne sont pas assurés socialement.

Tableau 16 : Répartition des patients, selon la sécurité sociale et l'ancienneté du diabète, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Ancienneté (ans)	Oui	%	Non	%
05-09 ans	69	23,0%	13	4,3%
10-14 ans	77	25,7%	10	3,3%
15-19 ans	62	20,7%	8	2,7%
20-24 ans	33	11,0%	2	0,7%
25-29 ans	16	5,3%	0	0,0%
≥ 30 ans	10	3,3%	0	0,0%
Total	267	89,0%	33	11,0%

Parmi les 11 % qui ne sont pas assurés socialement, 4.3 % des patients ont moins de 10 ans d'ancienneté du diabète.

1.5. Activité physique :

Tableau 17 : Répartition des patients, selon la pratique ou non d'activité physique, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Activité physique	FA	%
Oui	74	24,7%
Non	226	75,3%
Total	300	100%

Plus des $\frac{3}{4}$ des patients diabétiques de type 1 recrutés (75.3%) ne pratique pas d'activité physique, qui a été évaluée par l'interrogatoire en précisant le rythme d'activité physique par semaine et son type.

1.6. Complications microvasculaires :

Tableau 18 : Répartition des patients, selon la présence des complications microvasculaires du diabète, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Complications microvasculaires du diabète	FA (N=300)	%
Néphropathie	18	06,0%
Rétinopathie	79	26,3%
Neuropathie périphérique	30	10,0%

Parmi les patients diabétiques de type 1 recrutés, 26.3 % ont une rétinopathie diabétique documentée (dossiers patients et carnets de suivis).

10% ont une neuropathie périphérique retrouvée dans les dossiers patients.

1.7. Complications neurovégétatives :

Tableau 19 : Répartition des patients, selon la présence des complications neurovégétatives du diabète (neuropathie autonome cardiaque, gastroparésie, diarrhées motrices et dysfonction érectile), wilaya de Sétif, 2016-2018.

Complications neurovégétatives du diabète	FA (N=300)	%
Neuropathie Autonome Cardiaque	04	1,3%
Gastroparésie	05	1,7%
Diarrhées Motrices	10	3,3%
Dysfonction Érectile	13	4,3%

4.3 % des patients diabétiques de type 1 recrutés ont une dysfonction érectile (rapportée par les patients). Pour la neuropathie autonome cardiaque, la gastroparésie et les diarrhées motrices, qui ont été notées sur les carnets de suivis des patients.

1.8. Schéma d'insulinothérapie :

Tableau 20 : Répartition des patients, selon le schéma d'insulinothérapie, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Schéma d'insulinothérapie	FA	%
Basale	01	0,3%
Basale plus (ou deux premix)	19	6,3%
Basale plus deux	52	17,3%
Basale bolus	210	70,0%
5 injections	18	6,0%
Total	300	100%

Un ¼ des patients diabétiques de type 1 recrutés (23.9 %) ne sont pas sous schéma basal bolus recommandé pour l'insulinothérapie.

1.9. Indice de masse corporelle :

Tableau 21 : Répartition des patients, selon l'indice de masse corporelle, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Valeur IMC	FA	%
<18,50	15	5,0%
18,50-24,99	153	51,0%
25,00-29,99	92	30,7%
30,00-34,99	32	10,7%
35,00-39,99	7	2,3%
≥ 40,00	1	0,3%
Total	300	100%

Parmi les patients diabétiques de type 1 recrutés, 13.3 % ont une obésité et 30.7 % ont une surcharge pondérale et seulement la moitié (51 %) qui ont un BMI normal.

1.10. Le ratio albuminurie/créatininurie (ACR) :

Tableau 22 : Répartition des patients, selon le ratio albuminurie/créatininurie (ACR) sur urines fraîches, wilaya de Sétif, 2016-2018.

ACR (mg/g)	FA	%
A1 (<30)	169	56,3%
A2 (30-300)	109	36,3%
A3 (>300)	22	7,3%
Total	300	100%

43.6% des patients diabétiques de type 1 recrutés ont une albuminurie A2 ou une albuminurie A3.

1.11. Le débit de filtration glomérulaire :

Tableau 23 : Répartition des patients, selon le DFG, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Cl cr. MDRD (ml/min/1,73 m ²)	FA	%
G1 ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	188	62,7%
G2 60-89 ml/min/1,73 m ²	99	33,0%
G3a 45-59 ml/min/1,73 m ²	9	3,0%
G3b 30-44 ml/min/1,73 m ²	4	1,3%
G4 15-29 ml/min/1,73 m ²	0	0,0%
G5 < 15 ml/min/1,73 m ²	0	0,0%
Total	300	100%

Parmi les patients diabétiques de type 1 recrutés, seulement 4.3 % ont une MRC avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m² (G3a et G3b).

Tableau 24 : Répartition des patients, selon DFG et le taux d'ACR, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Cl cr. MDRD (ml/min/1,73 m ²)	ACR (mg/g)						Total	%
	A1	%	GRADE A2	%	A3	%		
G1	120	40,0%	61	20,3%	7	2,3%	188	62,7%
G2	47	15,7%	43	14,3%	9	3,0%	99	33,0%
G3A	2	0,7%	4	1,3%	3	1,0%	9	3,0%
G3B	0	0,0%	1	0,3%	3	1,0%	4	1,3%
G4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
G5	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Total	169	56,3%	109	36,3%	22	7,3%	300	100%

Parmi les patients diabétiques de type 1 recrutés, 95.7 % ont un DFG > 60 ml/min/1,73 m² et 56.3 % ont une albuminurie A1.

2. Caractéristiques des diabétiques ayant une MRD :

2.1. Caractéristiques démographiques :

La taille de notre échantillon est de 300 patients et nous avons trouvé 131 patients avec MRD. Notre taux de prévalence est calculé à 43,66% ($131/300=0,436$; $0,381 < p < 0,493$).

2.1.1. Âge :

Tableau 25 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon l'âge, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Âge (ans)	FA	%
15-19 ans	25	19,1%
20-24 ans	28	21,4%
25-29 ans	26	19,8%
30-40 ans	37	28,2%
40-50 ans	10	7,6%
> 50 ans	05	3,8%
Total	131	100%

La moyenne d'âge de notre série est de $28,7 \pm 9,6$ ans, l'âge médian est de 27 ans. Le plus jeune avait 15 ans et le plus âgé avait 60 ans, l'étendue est de 45 ans.

DNS (Test t = 1,277 ddl= 298)

2.1.2. Sexe :

Tableau 26 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon le sexe, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Sexe	FA	%
Féminin	63	48,1%
Masculin	68	51,9%
Total	131	100%

Sex ratio = 1.08

DNS (Khi 2=0,03 p=0,87)

Tableau 27 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon l'âge et le sexe, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Âge (ans)	Féminin	%	Masculin	%
15-19 ans	9	6,9%	16	12,2%
20-24 ans	15	11,5%	13	9,9%
25-29 ans	15	11,5%	11	8,4%
30-40 ans	16	12,2%	21	16,0%
40-50 ans	7	5,3%	3	2,3%
> 50 ans	1	0,8%	4	3,1%
Total	63	48,1%	68	51,9%

DNS

2.1.3. Sécurité sociale :

Tableau 28 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon la sécurité sociale, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Sécurité Sociale	FA	%
Non	14	10,7%
Oui	117	89,3%
Total	131	100%

Parmi les patients diabétiques de type 1 atteints de la MRD, seulement 10.7 % qui ne sont pas assurés socialement.

DNS, Khi 2=0,023, P=0,879

2.2. Histoire médicale :

2.2.1 Ancienneté du diabète :

Tableau 29 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon l'ancienneté du diabète, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Ancienneté (ans)	FA	%
05-09 ans	27	20,6%
10-14 ans	35	26,7%
15-19 ans	33	25,2%
20-24 ans	20	15,3%
25-29 ans	10	7,6%
≥ 30 ans	6	4,6%
Total	131	100%

La moitié des patients atteints de la MRD (51.9 %) ont un DT1 de 10 à 20 ans et 27.5 % de plus de 20 ans et une moyenne de $15.63 \pm 7,17$ ans.

DS, Test t = 3,181, P=0,002

2.2.2 Complications microvasculaires :

Tableau 30 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon les complications microvasculaires du diabète, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Complications microvasculaires du diabète	FA (N=131)	%
Néphropathie	11	8,4%
Rétinopathie	41	31,3%
Neuropathie périphérique	12	9,2%

Parmi les patients diabétiques de type 1 atteints de la MRD, 31.3 % ont une rétinopathie diabétique documentée.

2.2.3 Facteurs de risque de la MRD :

Tableau 31 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon les facteurs de risque, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Facteur de risques cardiovasculaires	FA (N=131)	%
Tabagisme	11	8,4%
HTA	19	14,5%
Dyslipidémie	3	2,3%
Obésité	13	9,9%

Parmi les patients diabétiques de type 1 atteints de la MRD, 14.5 % ont une HTA et 2.3 % ont une dyslipidémie et 8.4 % sont tabagiques.

Tableau 32 : Répartition des patients, atteints de la MRD et hypertendus qui reçoivent ou non un traitement antihypertenseur, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Traitement reçu	HTA				Total	%
	Oui	%	Non	%		
Oui	17	13,0%	4	3,1%	21	16,0%
Non	2	1,5%	108	82,4%	110	84,0%
Total	19	14,5%	112	85,5%	131	100%

DS $p < 0,000$

Seulement 13% des patients hypertendus reçoivent un traitement antihypertenseur.

2.2.4 Activité physique :

Tableau 33 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon la pratique ou non d'activité physique, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Activité physique	FA	%
Oui	29	22,1%
Non	102	77,9%
Total	131	100%

Plus des $\frac{3}{4}$ des patients diabétiques de type 1 atteints de MRD (77.9 %) ne pratique pas d'activité physique.

2.3. Traitement médical :

2.3.1. Insulinothérapie :

- Schéma d'insulinothérapie :

Tableau 34 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon le schéma d'insulinothérapie, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Schéma d'insulinothérapie	FA	%
Basale	01	0,8%
Basale plus (ou deux premix)	12	9,2%
Basale plus deux	34	26,0%
Basale bolus	75	57,3%
5 injections	09	6,9%
Total	131	100%

1/3 des patients diabétiques de type 1 atteints de MRD (36 %) ne sont pas sous schéma basal bolus recommandé pour l'insulinothérapie.

- Doses d'insuline quotidienne :

Tableau 35 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon les doses d'insuline reçus par jour, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Dose d'insuline UI/Kg	FA	%
< 0,7	26	19,8%
0,7-1,5	95	72,5%
> 1,5	10	7,6%
Total	131	100%

1/5 des patients diabétiques de type 1 atteints de MRD (19.8 %) reçoivent une dose d'insuline mensuelle de 0,7 UI/kg/j (sous dosage) et qui n'est pas recommandée pour le traitement du DT1.

2.3.2. Traitement antihypertenseur :

Tableau 36 : Répartition des patients, atteints de la MRD et hypertendus traités par les différentes classes d'antihypertenseurs, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Type de Traitement	FA (N=19)	%
ARAII	6	31,6 %
IEC	5	26,3 %
ARAII/Diurétique	5	26,3 %
IEC/Diurétique	1	5,3 %
Autres Antihypertenseurs	3	15,8 %
Inhibiteurs calciques	2	10,5 %

2.3.3. Traitement hypolipémiant :

Tableau 37 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon le traitement par une statine, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Statine Reçu	HTA				Total	%
	Oui	%	Non	%		
Oui	3	2,3%	1	0,8%	4	3,1%
Non	16	12,2%	111	84,7%	127	96,9%
Total	19	14,5%	112	85,5%	131	100%

DS p< 0,000

Seulement 3.1 % des patients diabétiques de type 1 atteints de MRD reçoivent un traitement hypolipémiant.

2.4. Examen physique :

2.4.1. Indice de masse corporelle (IMC) :

Tableau 38 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon l'indice de masse corporelle, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Valeur IMC	FA	%
<18,50	7	5,3%
18,50-24,99	72	55,0%
25,00-29,99	38	29,0%
30,00-34,99	12	9,2%
35,00-39,99	2	1,5%
≥ 40,00	0	0,0%
Total	131	100%

Parmi les patients diabétiques de type 1 atteints de la MRD, 10.7 % ont une obésité et 29 % ont une surcharge pondérale et seulement la moitié (55 %) qui ont un BMI normal.

2.4.2. Pression artérielle :

Tableau 39 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon la pression artérielle (systolique et diastolique), wilaya de Sétif, 2016-2018.

Pression Artérielle Systolique assis (mm Hg)	FA (N=131)	%
< 120 mm Hg	53	40,5%
120 -139 mm Hg	61	46,6%
140 -159 mm Hg	15	11,5%
160 -179 mm Hg	2	1,5%
180-199 mm Hg	0	0,0%
≥ 200 mm Hg	0	0,0%
Pression Artérielle Diastolique assis (mm Hg)	FA (N=131)	%
< 50 mm Hg	2	1,5%
50-69 mm Hg	26	19,8%
70-89 mm Hg	79	60,3%
90-109 mm Hg	22	16,8%
≥ 110 mm Hg	2	1,5%

Parmi les patients diabétiques de type 1 atteints de la MRD, 13 % ne sont pas à l'objectif de pression artérielle systolique (PAS) et 18.3 % de pression artérielle diastolique (PAD), avec une Moyenne PAS : $122,48 \pm 15,30$ mmHg et une Moyenne PAD : $77,77 \pm 12,18$ mmHg

2.5. Examens biologiques :

2.5.1. Bilan glucidique :

2.5.1.1. Glycémie à jeun :

Tableau 40 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon la glycémie à jeun, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Glycémie (g/l)	FA	%
< 0,80 g/l	7	5,3%
0,80-1,10 g/l	8	6,1%
1,11-1,40 g/l	12	9,2%
1,41-1,70 g/l	16	12,2%
1,71-2,00 g/l	13	9,9%
2,01-3,00 g/l	42	32,1%
3,01-4,00 g/l	23	17,6%
> 4,00 g/l	10	7,6%
Total	131	100%

79.4 % des patients diabétiques de type 1 atteints de la MRD ont une glycémie à jeun (GAJ) > 1.40 g/l dont plus de la moitié ont une GAJ > 2 g/l (57.3 %) et une moyenne de $2,35 \pm 1,10$ g/l

2.5.1.2. HbA1c :

Tableau 41 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon l'hémoglobine glyquée, wilaya de Sétif, 2016-2018.

HbA1c	FA	%
< 7%	13	9,9%
7%-10%	83	63,4%
>10%	35	26,7%
Total	131	100%

Moyenne : $9.13 \pm 2,02$ %

Parmi les patients diabétiques de type 1 atteints de MRD, 90.1 % sont déséquilibrés avec une HbA1c > 7 %

2.5.2. Clairance de la créatinine :

Tableau 42 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon la clairance de la créatinine, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Cl cr. MDRD (ml/min/1,73 m ²)	FA	%
G1 (≥ 90)	68	51,9%
G2 (60-89)	52	39,7%
G3a (45-59)	7	5,3%
G3b (30-44)	4	3,1%
G4 (15-29)	0	0,0%
G5 (< 15)	0	0,0%
Total	131	100%

Moyenne : 95.18 ml/min/1,73 m²

Parmi les patients diabétiques de type 1 atteints de MRD, seulement 8.4 % ont une MRC avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m² (G3a et G3b).

2.5.3. Bilan lipidique :

2.5.3.1. Cholestérolémie :

Tableau 43 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon le taux de cholestérolémie, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Cholestérolémie (g/l)	FA	%
< 1,5 g/l	46	35,1%
1,5 - 2 g/l	61	46,6%
> 2g/l	24	18,3%
Total	131	100%

Moyenne : 1.69 g/l

18.3 % des patients DT1 atteints de la MRD ont une cholestérolémie > 2 g/l

(hypercholestérolémie).

2.5.3.2. Triglycéridémie :

Tableau 44 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon le taux de triglycéridémie, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Triglycéridémie (g/l)	FA	%
≤ 0,70 g/l	45	34,4%
0,71-1,49 g/l	70	53,4%
1,50-1,99 g/l	7	5,3%
2,00-3,99 g/l	8	6,1%
≥ 4,00 g/l	1	0,8%
Total	131	100%

12.2 % des patients DT1 atteints de la MRD ont une triglycéridémie > 1.5 g/l avec une moyenne de 1.03 g/l.

2.5.3.3. Le taux de LDLc :

Tableau 45 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon le taux de LDLc, wilaya de Sétif, 2016-2018.

LDLc dans le sang	FA	%
≤ 0,70 g/l	11	8,4%
0,71-0,99 g/l	31	23,7%
1,00-1,29 g/l	74	56,5%
1,30-1,59 g/l	7	5,3%
1,60-1,89 g/l	6	4,6%
≥ 1,90 g/l	2	1,5%
Total	131	100%

Moyenne : 1.05 g/l

On note que 11.4 % des patients DT1 atteints de la MRD ont un taux de LDLc > 1.30 g/l.

2.5.4. NFS: Hémoglobine

Tableau 46 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon le taux d'hémoglobine, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Hémoglobininémie (g/dl)	FA	%
< 8 g/dl	4	3,1%
8-9 g/dl	4	3,1%
10-11 g/dl	21	16,0%
12-13 g/dl	47	35,9%
> 14 g/dl	55	42,0%
Total	131	100%

Moyenne : 13.38 g/dl

22.2 % des patients DT1 atteints de la MRD ont un taux d'hémoglobine < 12 g/dl

Tableau 47 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon le taux d'hémoglobine, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Hémoglobininémie (g/dl)	HbA1c1						Total	%
	< 7%	%	7%-10%	%	>10%	%		
< 8 g/dl	0	0,0%	3	2,3%	1	0,8%	4	3,1%
8-9 g/dl	0	0,0%	3	2,3%	1	0,8%	4	3,1%
10-11 g/dl	5	3,8%	7	5,3%	9	6,9%	21	16,0%
12-13 g/dl	5	3,8%	29	22,1%	13	9,9%	47	35,9%
> 14 g/dl	3	2,3%	41	31,3%	11	8,4%	55	42,0%
Total	13	9,9%	83	63,4%	22	26,7%	131	100%

Parmi les patients, atteints de la MRD, seulement 3.8 % ont une hémoglobine < 12 g/dl et qui ont une HbA1c < 7 %. Ceux qui ont une HbA1c > 7 % avec une hémoglobine < 12 g/dl représentent 18.4 %.

2.6. Bilan urinaire :

- Albuminurie / créatininurie ratio (ACR) :

Tableau 48 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon le ratio albuminurie/créatininurie (ACR) sur urines fraîches, wilaya de Sétif, 2016-2018.

ACR (mg/g)	FA	%
A1 (<30)	00	0,0%
A2 (30-300)	109	83,2%
A3 (>300)	22	16,8%
Total	131	100%

Moyenne : 322.43 mg/g

Etendue : 30.24-4669.90

Parmi les patients diabétiques de type 1 atteints de la MRD, seulement 16.8 % ont une albuminurie A3.

Tableau 49 : Répartition des patients, atteints de la MRD, selon le DFG et le taux d'ACR, wilaya de Sétif, 2016-2018.

Cl cr. MDRD (ml/min/1,73 m ²)	ACR (mg/g)						Total	%
	A1	%	A2	%	A3	%		
G1	0	0,0%	61	46,6%	7	5,3%	68	51,9%
G2	0	0,0%	43	32,8%	9	6,9%	52	39,7%
G3a	0	0,0%	4	3,1%	3	2,3%	7	5,3%
G3b	0	0,0%	1	0,8%	3	2,3%	4	3,1%
G4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
G5	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Total	0	0,0%	109	83,2%	22	16,8%	131	100%

DISCUSSION

DISCUSSION :

Notre étude vise à estimer la prévalence de la MRD sur un échantillon représentatif de diabétiques de type 1 de plus de 15 ans de la wilaya de Sétif, en évaluant d'une part, l'albuminurie avec le ratio albumine/créatinine urinaire (ACR mg/g) à partir des premières urines du matin (spot urinaire) qui est très sensible et spécifique pour la détection de l'albuminurie A2 et de l'albuminurie A3 [52,378,379] et d'autre part, l'estimation du DFG par l'équation MDRD chez notre population d'étude.

Le tableau 50 résume les caractéristiques de base de tous les participants et les patients ayant une maladie rénale diabétique.

1- Caractéristiques de base de la population d'étude :

Notre série a porté sur 300 patients diabétiques de type 1 : 154 hommes et 146 femmes (sexe ratio de 1.05), âgés entre 15 et 62 ans avec une moyenne d'âge de $29,5 \pm 9,8$ ans. Ces chiffres rejoignent la série du Tunisie [380], une étude rétrospective transversale portant sur les observations des patients diabétiques de type 1 hospitalisés, qui a porté sur 359 patients : 209 hommes et 150 femmes (avec prédominance masculine), âgés entre 10 et 69 ans avec une moyenne d'âge de 28,75 ans et qui avait comme objective de déterminer la prévalence de la ND dans cette population.

Chez nos patients nous avons noté deux pics d'âge : 29.7% avaient un âge entre 30 et 40 ans ; 21.3% avaient un âge entre 20 et 24 ans.

Dans notre étude, l'ancienneté de la découverte du diabète est en moyenne de 14.19 ± 6.88 ans (avec 20.3% des patients avaient un DT1 de plus de 20 ans). Dans une série italienne, l'effectif de la population étudiée était plus important de 2656 patients diabétiques de type 1, l'âge moyen était de 44 ± 14 ans, 56% des patients étaient des hommes et la durée moyenne du diabète était 17 ± 12 ans [381].

Tableau 50 : Caractéristiques de base de tous les participants et les patients ayant une maladie rénale diabétique.

	Participants	Patients avec MRD
Effectif (n)	300	131
Age (ans) Moyenne	29.53 ±9,8	28.71±9,6
Sexe F	48.7 %	48.1 %
M	51.3 %	51.9 %
Durée du diabète (ans)		
- Moyenne	14.19	15.63±7,17
- de 10 à 20 ans	52.3 %	51.9 %
- > 20 ans	20.3 %	27.5 %
Sécurité sociale Oui	89 %	89.3 %
Non	11 %	10.7 %
Activité physique Oui	24.7 %	22.1 %
Non	75.3 %	77.9 %
Facteurs de risque de la MRD		
- Tabagisme	11.7 %	8.4 %
- HTA	10 %	14.5 %
- Dyslipidémie	3.3 %	2.3 %
- Obésité	13.3 %	10.7 %
Rétinopathie	26.3 %	31.3 %
Neuropathie périphérique	10 %	9.2 %
Insulinothérapie		
- Schéma basal bolus	70 %	57.3 %
- Dose quotidienne < 7 UI/kg	22.3 %	19.8 %
IMC		
- Surcharge pondérale	30.7 %	29 %
- Obésité	13.3 %	10.7 %
Pression artérielle		
- PAS : Moyenne	-	122.4±15,3
- > 140 mmHg	11 %	13 %
- PAD : Moyenne	-	77.7±12,2
- > 90 mmHg	14 %	18.3 %
Glycémie à jeun (g/dl)		
- Moyenne	-	2.35
- < 1.10	14 %	11.4 %
- > 1.40	73.4 %	79.4 %
HbA1c (%)		
- Moyenne	-	9.13±2,02
- < 7 %	17 %	9.9 %
- > 7 %	83 %	90.1 %
Hb (g/dl)		
- < 12	21 %	22.2 %
Bilan lipidique (g/l)		
- Cholestérolémie > 2	15 %	18.3 %
- TG > 1.5	16.4 %	12.2 %
- LDL.c > 1.30	17.4 %	11.4 %
DFG (ml/min/1.73 m ²)		
- > 60	95.7 %	91.6 %
- < 60 (MRC)	4.3 %	8.4 %
ACR (mg/g)		
- Albuminurie A1	56.3 %	-
- Albuminurie A2	36.3 %	83.2 %
- Albuminurie A3	7.3 %	16.8 %

Nous avons noté que notre population étudiée inclue des patients démunis représentée par 11% ; ce qui explique une insuffisance en matière de prise en charge.

Nous avons noté également que $\frac{3}{4}$ de nos patients ne pratiquent pas d'activité physiques (75.3%). Ce qui expliquerait en partie les taux élevés d'obésité et de surcharge pondérale de 13.3% et 30.7% respectivement.

Dans notre série, nous notons que seulement 23.9% des diabétiques de type 1 qui sont sous schéma d'insulinothérapie basale bolus et qu'un patient sur cinq (19.8 %) reçoit une dose quotidienne d'insuline inférieure à 0,7 UI/kg. Ce qui explique, d'une partie, le déséquilibre glycémique chez la majorité de nos patients avec une moyenne d'HbA1c à 8.9 % et 24.7% des patients avaient une HbA1c > 10%.

Les tableaux 51 et 52 résument les caractéristiques de base de nos diabétiques de type1, stratifiées selon l'excrétion urinaire d'albumine et le DFG.

2- Caractéristiques des patients avec MRD :

On sait que l'albuminurie A2 ou A3 et un DFG réduit sont les principales caractéristiques de la MRD [382]. Dans notre étude, 131 patients diabétiques de type 1 (43,6%) avaient une MRD : 68 hommes et 63 femmes (sexe ratio de 1.08), âgés entre 15 et 60 ans avec une moyenne d'âge de $28,7 \pm 9,6$ ans. Il y avait 36,3% (109/300) des patients avec une albuminurie A2 et 7,3% (22/300) des patients avec une albuminurie A3. Par ailleurs, 62.7% (188/300) de nos patients avaient un DFG à G1, 33% (99/300) un DFG à G2 et il y avait seulement 4,3% (13/300) des patients avec un DFG < 60 ml/min/1.73m² (G3a et G3b) (tableau 53) cela représentait une MRC.

Tableau 51 : Caractéristiques de base des patients, stratifiées selon l'excrétion urinaire d'albumine.

	A1	A2	A3
N	169	109	22
Age (ans)	30 ± 10	29 ± 10	29 ± 9,5
Sexe masculin	86 (51%)	57 (52%)	11 (50%)
Ancienneté du diabète (ans)	13 ± 06	16 ± 07	15 ± 6
Dose d'insuline (UI/kg)	0,9 ± 0,3	1 ± 0,3	0,9 ± 0,4
HbA1C (%)	8,6 ± 2,2	8,9 ± 1,7	10 ± 2,9
Hypertension	11 (7%)	12 (11%)	07 (32%)
- Pression artérielle systolique (mmHg)	121 ± 15	122 ± 14	125 ± 21
- Pression artérielle diastolique (mmHg)	78 ± 10	77 ± 11	83 ± 16
Médicaments utilisés :			
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)	4 (2%)	5 (5%)	3 (14%)
- Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)	4 (2%)	3 (3%)	3 (14%)
- Inhibiteurs calciques (IC)	1 (0,6%)	2 (2%)	0
- Bêtabloquant	2 (1%)	0	0
- ARAII + Diurétique	1 (0,6%)	4 (4%)	1 (5%)
- ARAII + Inhibiteurs calciques	1 (0,6%)	0	0
- IEC + Diurétique	0	1 (1%)	0
- Autres médicaments antihypertenseurs	0	1 (1%)	2 (9%)
- Hypolipémiant	5 (3%)	2 (2%)	2 (9%)
Total cholestérol (g/l)	1,7 ± 0,3	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,5
LDL cholestérol (g/l)	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,6
HDL cholestérol (g/l)	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1
Triglycérides (g/l)	1,2 ± 0,7	0,9 ± 0,5	1,5 ± 1,7
Rétinopathie diabétique	38 (23%)	31 (28%)	10 (46%)
Fumeur actuel	24 (14%)	10 (9%)	01 (5%)
e-GFR <60 ml/min/ 1.73 m ²	3 (1,2%)	5 (4,6%)	6 (27%)

Tableau 52 : Caractéristiques de base des patients, stratifiées selon le DFG.

	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
n	188	99	9	4	0	0
Age (ans)	27 ± 09	33 ± 09	34 ± 07	37 ± 16	0	0
Sexe masculin	106 (56)	42 (42)	3 (33)	3 (75)	0	0
Ancienneté du diabète (ans)	13 ± 06	16 ± 07	18 ± 06	21 ± 03	0	0
Dose d'insuline (UI/kg)	0,9 ± 0,3	1 ± 0,3	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0	0
HbA1C (%)	8,9 ± 2,1	8,8 ± 2,1	8,5 ± 1,5	8,4 ± 1,5	0	0
Hypertension	11 (6)	11 (11)	4 (44)	04 (100)	0	0
- Pression artérielle systolique (mmHg)	120 ± 15	122 ± 15	126 ± 14	144 ± 11	0	0
- Pression artérielle diastolique (mmHg)	77 ± 12	80 ± 08	79 ± 10	97 ± 12	0	0
Médicaments utilisés :						
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)	6 (3)	4 (4)	1 (11)	1 (25)	0	0
- Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)	0	6 (6)	2 (22)	2 (50)	0	0
- Inhibiteurs calciques (IC)	3 (1,6)	0	0	0	0	0
- Bêtabloquant	1 (0,5)	1 (1)	0	0	0	0
- ARAII + Diurétique	3 (1,6)	2 (2)	0	1 (25)	0	0
- ARAII + Inhibiteurs calciques	0	1 (1)	0	0	0	0
- IEC + Diurétique	1 (0,5)	0	0	0	0	0
- Autres médicaments antihypertenseurs	0	0	0	3 (75)	0	0
- Hypolipémiant	2 (1,1)	3 (3)	2 (22)	2 (50)	0	0
Total cholestérol (g/l)	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,9 ± 0,5	1,5 ± 0,2	0	0
LDL cholestérol (g/l)	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0	0
HDL cholestérol (g/l)	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0	0
Triglycérides (g/l)	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,8	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,4	0	0
Rétinopathie diabétique	38 (20)	34 (34)	4 (44)	3 (75)	0	0
Fumeur actuel	22 (12)	12 (12)	1 (11)	0	0	0
A1	120	47	2	0	0	0
A2	61	43	4	1	0	0
A3	7	9	3	3	0	0

Tableau 53 : Répartition des patients, selon le DFG et l'excrétion urinaire d'albumine (catégories de l'albuminurie).

Cl cr. MDRD (ml/min/1,73 m ²)	ACR (mg/g)						Total	%
	A1	%	A2	%	A3	%		
G1 (≥90)	120	40,0%	61	20,3%	7	2,3%	188	62,7%
G2 (60-89)	47	15,7%	43	14,3%	9	3,0%	99	33,0%
G3a (45-59)	2	0,7%	4	1,3%	3	1,0%	9	3,0%
G3b (30-44)	0	0,0%	1	0,3%	3	1,0%	4	1,3%
G4 (15-29)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
G5 (<15)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Total	169	56,3%	109	36,3%	22	7,3%	300	100%

Nos données montrent que dans une population de diabétiques de type 1 avec un âge moyen de 29 ans et la durée du diabète en moyenne de 15 ans, 43,6% des patients ont une MRD. Cette prévalence est plus élevée par rapport aux données de la littérature, essentiellement ceux avec un grand effectif de patients comme la cohorte FinnDiane (Danemark) en Italie et en Allemagne. Cette prévalence élevée, retrouvée dans notre série, pourrait s'expliquer, en partie, par les différences de méthodes de collecte d'urine, des techniques d'analyse et des seuils pour l'albuminurie A2, par les différences de taille de l'échantillon, par l'âge, mais cela peut signifier de réelles différences ethniques ou géographiques.

À notre connaissance, c'est la première étude en Algérie, évaluant la prévalence de la MRD chez des diabétiques de type 1 âgés de plus de 15 ans, vu qu'aucun article n'a été trouvé dans la littérature. Une étude a été menée par Niar dans le cadre d'une thèse soutenue en 2013 qui avait pour objectif de décrire les aspects cliniques et évolutifs de l'ensemble du recrutement des

diabétiques de type 1 âgés de moins de 15 ans et de déterminer et s'intéressés au dépistage de la ND, à la croissance staturale et la puberté des patients DT1, ainsi qu'aux complications et aux maladies associés. Nous ne sommes pas en mesure de faire la comparaison de cette prévalence par rapport à notre série qui a étudié les diabétiques de type 1 adolescents et adultes (âge > 15 ans).

Nos résultats seront comparés essentiellement avec ceux obtenus par des études antérieures de prévalence de la ND surtout sur l'albuminurie A2 qui ont été réalisées chez les adolescents et/ou adultes diabétiques de type 1 à travers le monde, avec la plupart des études se référant aux populations pédiatriques.

En Arabie saoudite, une étude transversale a été menée dans les cliniques de soins de santé primaires de l'hôpital des forces armées du roi Fahad, à Djeddah et qui a été publié en 2018, sur 334 patients diabétique de type 1, 102 (30,5%) hommes et 232 (69,5%) femmes d'âge moyen $25,8 \pm 3,4$. L'albuminurie A2 était présente chez 29.6% (99) des patients qui n'était pas significativement plus répandue chez les femmes (69,4%) avec une prédominance féminine (sex-ratio 1: 2,3). L'albuminurie A2 a été définie comme une excrétion urinaire d'albumine à 30 mg /min dans les collectes d'urine pendant la nuit [383].

En Egypte, une étude transversale a été menée dans le gouvernorat d'Assiout entre le 1^{er} juillet 2012 au 30 juin 2014, qui avait comme but l'estimation de la prévalence des complications microvasculaires chez les patients diabétiques de type 1 à l'hôpital universitaire d'Assiout. Elle portait sur un échantillon de 180 enfants et adolescents diabétiques de type 1 âgés de 6 à 21 ans, sur des taux du rapport albumine / créatinine urinaire tôt le matin la prévalence de l'albuminurie A2 était de 20,5%, l'albuminurie A3 de 7,8% [384]. L'ACR était estimé dans le premier échantillon d'urine tôt le matin au réveil (avant le petit déjeuner ou l'exercice).

Au Soudan, une ancienne étude soudanaise qui a été publiée en 1993, sur un petit échantillon de 51 patients, âgés de 9 à 18 ans atteints de diabète sucré de type 1, 11 de ces patients avaient plus de 13 ans, 25,5% (13) des diabétiques présentaient une albuminurie A2 définie comme un taux d'excrétion urinaire d'albumine comprise entre 20 et 200 µg / min, cette dernière a été pendant la nuit. L'étude a démontré que le taux des excrétions urinaires d'albumine était positivement corrélé avec l'âge au moment du diagnostic et la durée du diabète, des taux élevés des excrétions urinaires d'albumine ont été démontrés principalement chez les adolescents et les enfants de plus de 13 ans et n'ont pas été détectés chez les enfants diabétiques de moins de 10 ans [385].

Au Koweït, Al-Eisa et al, dans une étude publiée en 2017, ont signalé une prévalence de la ND (albuminurie A2) parmi les patients diabétiques de type 1, à environ 12% [386].

Par rapport aux taux internationaux, notre résultat était bien supérieur à celui rapporté dans de nombreux pays dans le monde dont 3,3% aux USA dont la population de l'étude comprenait tous les patients âgés de moins de 18 ans à tout moment entre 2002 et 2013 [387]. 5% au Royaume-Uni, 3,3% en Allemagne et 5,6% dans une cohorte suédoise de 426 jeunes patients atteints de DT1 [388].

Un rapport de l'étude DCCT-EDIC en 2014 sur un suivi à long terme des DT1 a montré que 16% des patients ont développé une albuminurie A2, 9% des patients ont développé une albuminurie A3 [389].

Dans la cohorte FinnDiane, entre 4201 adultes atteints de DT1, 504 individus (12%) avaient une excrétion urinaire d'albumine dans l'intervalle A2 et 578 individus (14%) dans l'intervalle A3 [24]. Un chiffre semblable a été noté à la Suède, avec 14% des patients DT1 ont développé une excrétion urinaire d'albumine dans l'intervalle A2 ou A3 [390]. Également, dans une grande

population espagnole des patients atteints de DT1, 14% des patients avaient une albuminurie A2 et 5,1% des patients avaient une albuminurie A3 [391].

Au Danemark, une étude observationnelle prospective d'une cohorte initiale a été menée dans un centre de référence tertiaire de Gentofte, elle a été publiée en 2004, ayant pour objective l'évaluation prospectivement les prédicteurs de base du développement de l'albuminurie A2 et de l'albuminurie A3 chez les patients atteints de DT1, cela auprès des 286 patients (216 adultes) nouvellement diagnostiqués de DT1 admis consécutivement au centre entre le 1^{er} septembre 1979 et le 31 août 1984. Au cours du suivi médian de 18,0 ans (intervalle de 1,0 à 21,5 ans), 79 des 277 (29%) patients ont développé une microalbuminurie persistante. 27 sur 79 ont progressé vers une albuminurie A3 persistante. L'incidence cumulée de l'albuminurie A2 persistante et de l'albuminurie A3 persistante était de 33,6% (intervalle de confiance à 95% de 27,2% à 40,0%) et de 14,6% (8,9% à 20,3%) respectivement [392].

En Italie, une étude a été menée par Antonio Pacilli et al, entre le 1er Janvier 2004 et le 31 Décembre 2011 d'une analyse effectuée à l'aide de l'ensemble des données des dossiers médicaux électroniques collectés sur un grand échantillon de patients ayant reçu un diagnostic de DT1, représentaient par une population de 20 464 patients (11259 hommes et 9205 femmes) diabétiques de type 1 âgés de 18 ans ou plus. Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence de la MRD, ses traits, et ses corrélations cliniques dans un large échantillon de patients atteints de DT1. L'âge moyen des patients était de 46 ± 16 ans 55,0% étaient des hommes, et la durée de diabète 19 ± 13 ans. La fréquence de la MRD était de 23,5% [393].

En Allemagne, 27 805 patients de l'enquête prospective du système allemand de documentation sur le diabète à l'échelle nationale ont été inclus dans une grande cohorte d'étude et qui a été analysée en février 2007 à partir de 262 centres de diabète en Allemagne et en Autriche, avec un nombre total de 49 027 patients atteints de DT1 suivis en continu. L'objectif principal de cette étude était d'analyser la prévalence de la néphropathie portant sur des enfants, des

adolescents et des adultes atteints de DT1 d'Allemagne et d'Autriche. Après une durée de diabète calculée de 40 ans, 25,4% (IC à 95% 22,3–28,3) présentaient une albuminurie A2 et 9,4% (8,3–11,4) une albuminurie A3 [96].

Une étude transversale récente sur le diabète de la longévité portant sur les facteurs de risque de MRD chez les adultes avec le diabète type 1, a été menée au Canada chez 75 patients atteints de DT1 (34 hommes, 41 femmes) avec un âge moyen de 65,8 ans \pm 8 ans et une ancienneté du diabète > 50 ans. Parmi ceux-ci, 25 patients avaient une MRD et 50 ne l'ont pas (33%) [394]. Dans notre série, 6 patients (4.6%) avec MRD avaient un DT1 de plus de 30 ans d'évolution. Ces résultats mettent en évidence l'utilité de stratification des risques fondée sur l'âge au moment du diagnostic chez les personnes atteintes de DT1.

Tableau 52. Comparaison de notre série sur la prévalence de l'albuminurie A2 et A3 réalisée chez les adolescents et/ou adultes diabétiques de type 1 avec certains pays.

	Arabie Saoudite [383]	Egypte [384]	Danemark [392]	Italie [393]	Allemagne [96]	Canada [394]	Algérie Sétif
Type d'étude	Transversale	Transversale	Prospective	Transversale	Prospective	Transversale	Transversale
Période		01/07/2012 30/06/2014		01/01/2004 31/12/2011			03/2016 12/2018
Année de publication	2018		2004		2007	2017	-
Effectif (n)	334	180	286 (216 adultes)	20464	49027	75	300
hommes	30.5% (102)					34	51.3%
femmes	69.5% (232)					41	48.7%
Age		6 – 21 ans		>18 ans			>15 ans
Age moyen	25.8±3.4			46±16		65.8±8	29.5±9.85
Albuminurie A2	29.6% (99)	20.5%	29%	23.5%	25.4%	33%	36.3% (109)
Albuminurie A3	-	7.8%	-	-	9.4%	-	7.3% (22)

2.1. Maladie rénale diabétique et âge :

Dans notre série, nous notons que l'âge au moment du diagnostic influence sur l'apparition de la MRD en l'occurrence moins de 15 ans avec une différence significative $P = 0,001$. En cohérence avec l'étude longitudinale réalisée au Royaume-Uni, il a été constaté que le cumul de la probabilité de développer une albuminurie A2 était de 40% après 11 ans [89].

Nous avons noté également que parmi nos 131 patients avec MRD, la découverte du diabète avant 15 ans était chez 53,2% des diabétiques de type 1 (DT1 à début pédiatrique) avec une différence significative $P < 0,000$ un Odd Ratio OR= 2,29 et IC = 1,43 – 3,67.

Les résultats de notre étude concordent avec les rapports précédents qui documentaient que la prévalence de l'albuminurie A2 chez les enfants atteints de DT1 augmente avec l'âge, atteignant les niveaux les plus élevés à la puberté ou après [395].

En France, Charlyne Carpentier a soutenu sa thèse de Médecine le 20 septembre 2018 à l'université D'Angers, intitulée « impact de l'âge lors du diagnostic de DT1 sur le risque de ND ». L'étude a démontré la corrélation entre l'âge précoce du DT1 et l'impact important sur le pronostic rénal avec un risque de ND multiplié par 3.6, ceci suppose que l'âge précoce du DT1 est un facteur de risque à part entière.

2.2. MRD et Sexe :

Concernant l'analyse du sexe chez nos 131 patients présentant une MRD on n'a pas trouvé de différence significative entre les deux sexes, 44,2% hommes et 43,2% femmes avec un $P = 0,861$ (Khi deux = 0,031). Ce constat était incohérent avec des études antérieures sur les enfants allemands et suisses ayant un DT1 qui documentaient que le sexe masculin est un facteur de risque de ND [396]. Par conséquent, ce résultat peut être attribué à des biais de sélection chez nos patients recrutés.

Également, une autre étude a été menée à l'institut de la santé maternelle et infantile de Serbie et qui a été publié en 2008, avait conclu que le sexe masculin était un facteur de risque de ND chez les patients diabétiques de type 1 adultes alors que le sexe féminin était un facteur de risque chez les adolescents atteints de DT1 [397].

D'autres études avaient conclu que le sexe féminin est un facteur de risque pour le développement d'albuminurie A2 [32,96,387].

2.3. MRD et ancienneté du diabète :

Dans notre étude, l'ancienneté du diabète des patients avec MRD, représentait par une durée > 10 ans, était significativement plus élevée que celui des patients sans MRD, $P < 0.03$ et $\chi^2 = 7.10$. Ce qui rejoint les données de la littérature [398].

Nous avons noté également une moyenne de durée de diabète de 15.63 ± 7.17 ans chez nos patients avec MRD.

Dans l'étude Italienne suscitée d'Antonio Pacilli et al, la durée de diabète était en moyenne de 19 ± 13 ans chez une population de 20 464 patients diabétiques de type 1 âgés de 18 ans ou plus [393].

3- Facteurs de risque de la MRD :

3.1. L'albuminurie :

Albuminurie A2 et A3 ont été établies comme des marqueurs importants de la maladie rénale précoce et progressive dans le diabète [399].

L'albuminurie est bien connue pour ses variations biologiques substantielles (intra-individuelles), et les lignes directrices actuelles recommandent que seule l'albuminurie persistante soit considérée comme une preuve de MRD [242,400].

Dans notre série, parmi les 131 patients avec MRD, nous notons que 109 (83.2%) patients avaient une albuminurie A2 et 22 (16.8%) une albuminurie A3. Il y avait 68 (51.9%) patients avec un DFG normal à G1 (≥ 90 ml/min/1.73m²) cela signifie que la moitié de nos patients ayant une MRD avaient une Albuminurie (A2 ou A3) sans diminution du DFG. Ceci rejoint les données de la littérature, car la MRD a été initialement caractérisée comme une maladie se manifestant par une albuminurie suivie d'une diminution du DFG [55,401,402].

Cependant, un certain nombre d'études ont démontré qu'une altération du DFG peut survenir sans albuminurie importante et cette MRD peut se manifester uniquement par une altération du DFG. [70,403,404].

Cette observation a été noté chez deux de nos patients qui avaient un DFG à G3a (entre 45-59 ml/min/1.73m²) avec une albuminurie A1 et 47 des patients recrutés avaient un DFG à G2 (entre 60-89 ml/min/1.73m²) de même avec une albuminurie A1.

Par ailleurs, le taux de progression de la catégorie A2 à la catégorie A3 est prévu pour être de 2% à 3% par an, et cette progression est associée à une diminution du DFG [405].

En revanche, nous avons noté que trois de nos patients avaient un DFG à G3a (entre 45-59 ml/min/1.73m²) et trois patients avaient un DFG à G3b (entre 30-44 ml/min/1.73m²) avec une

albuminurie A3, au total 8.4% des patients. Cela représentait un risque de progresser vers une insuffisance terminale si l'albuminurie A3 persiste chez eux [406,407]. D'où la nécessité des mesures de l'ACR trois fois par an (couleur rouge) (Fig. 2).

3.2. Le mauvais contrôle glycémique :

On sait qu'un mauvais contrôle glycémique précoce favorise le développement de la MRD, qui est associée à un risque accru de MCV. Le DCCT a clairement démontré que le traitement intensif précoce du diabète réduit considérablement les risques de MRD, de MCV et de mortalité dans le DT1 [15,106,329].

Par ailleurs, le suivi de DCCT par l'étude EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) a mis en évidence un retard persistant de progression de la ND 7 à 8 ans après la fin du DCCT, chez les patients précédemment traités intensivement [408].

Dans notre étude, le mauvais contrôle métabolique des patients avec MRD, représentait par une HbA1C > 7%, était significativement plus élevé que celui des patients sans MRD, $P < 0.009$; Khi deux = 6.804 avec un Odds Ratio = 2.21 et un IC à 1.20-4.05.

On a constaté que la prévalence de la MRD était positivement corrélée avec l'HbA1c, plusieurs études ont conclu que l'HbA1C est un facteur de risque déterminant pour l'albuminurie A2, et qu'un mauvais contrôle glycémique la prédispose [330,409].

Chiumello et al [410] ont trouvé une forte corrélation entre le taux d'excrétion urinaire d'albumine et l'HbA1 chez 212 patients diabétiques âgés en moyenne de 16 ans.

Mathiesen et al [411] ont trouvé des niveaux plus élevés d'HbA1c chez les patients diabétiques atteints d'albuminurie A2 par rapport aux patients diabétiques aux excréctions urinaires d'albumine normales.

Sami et al [412] ont étudié 256 sujets diabétiques de type 1 et ont démontré une corrélation positive entre le taux d'excrétion urinaire d'albumine et l'HbA1c.

Bangstad et al [413] ont constaté que la prévalence d'albuminurie A2 était positivement corrélée avec l'HbA1c et les profils de glycémie à long terme chez les adolescents atteints de DT1 et McNally et al [414] ont rapporté une forte association entre l'albuminurie A2 et l'utilisation d'une insulinothérapie une fois par jour et un mauvais contrôle glycémique chez les patients diabétiques de moins de 17 ans.

Nos patients diabétiques avec MRD étaient déséquilibrés, les valeurs moyennes de l'HbA1c étant de 9,13%, avec 26,7% des patients présentant des valeurs d'HbA1c supérieure à 10%, témoignant d'un contrôle glycémique insatisfaisant. Tout d'abord, 47 (36%) patients n'étaient pas sous schéma d'insulinothérapie basal bolus, en second lieu, 26 (19.8%) patients recevaient une dose d'insuline quotidienne inférieure de 0.7 UI.

La découverte d'une HbA1c moyenne plus élevée chez nos patients albuminuriques qui soutient le fait que la MRD est, très probablement, due à un mauvais contrôle métabolique. Néanmoins, on a constaté que 27 (20.6%) patients avaient un DT1 ancien de 5 à 9 ans seulement, ce qui est contradictoire avec la littérature où on parle de plus de 10 ans d'ancienneté du DT1 [398]. On pense que l'apparition précoce accélérée de la MRD ne peut pas uniquement être expliquée sur la base d'un mauvais contrôle glycémique et d'autres facteurs, tels que la génétique et l'environnement, pourraient jouer un rôle majeur dans sa pathogenèse.

3.1. Indice de masse corporel (IMC) :

Concernant l'association de MRD et IMC, notre étude a montré que 47% des patients avec MRD et 53% sans MRD avaient un poids normal ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) et ceux qui avaient un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (surcharge pondérale et obésité) représentaient 39.4% chez nos patients avec MRD et 60.6% sans MRD, avec une différence non significative ; $P = 0.186$ et un Khi deux = 1.749.

Peu d'études ont étudié l'association entre albuminurie A2 et indice de masse corporelle. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre l'indice de masse corporelle et albuminurie A2 ou albuminurie A3 chez nos patients. On cohérence avec le résultat de l'étude qui a été menée au Danemark alors qu'il était en désaccord aux études qui ont été menée au Finlande et la Suède, qui avaient démontré que les patients atteints d'albuminurie A2 avaient un IMC plus élevé que ceux avec albuminurie A1 et sujets contrôles [96,97,415].

3.4. Hypertension artérielle :

La survenue d'une HTA chez un diabétique de type 1 est un phénomène fréquent, elle touche 14,5 % des DT1. Nous avons trouvé dans notre série 30 patients hypertendus (10%), 24 patients avaient un traitement antihypertenseur et 6 patients ne le recevaient pas. Dans la série Italienne de Piscitelli, l'HTA a été retrouvée chez 35.4% des DT1 ($PA \geq 140/85 \text{ mmHg}$) [381].

Cependant, chez nos 300 patients DT1, la différence statistique était significative entre l'existence de l'HTA (définie comme $PAS \geq 140 \text{ mmHg}$ et/ou $PAD \geq 90 \text{ mmHg}$) et la MRD avec un $P < 0.007$; $OR = 2.87$; Khi deux = 7.168 et IC = 1.30-6.36.

Dans l'analyse multivariée, la différence statistique était significative entre l'ancienneté du diabète et la pression artérielle systolique chez nos patients DT1 (DS $P < 0.000$).

L'hypertension a été associée à des complications rénales et le contrôle de la pression artérielle est souvent recommandé comme une stratégie de prévention de la MRD et d'autres complications microvasculaires et macrovasculaires chez les DT1 [416,417].

En Tunisie, une étude transversale a été publiée en 2016, ayant inclus 71 patients présentant un DT1 évoluant depuis au moins 20 ans, qui avait pour objectif de préciser les caractéristiques de l'HTA chez les diabétiques type 1. L'âge moyen des patients était de 40 ans, avec légère prédominance féminine (51,3 % femmes et 48,7 % hommes). Une ND a été retrouvée pour 55 % des patients hypertendus, stade d'albuminurie A2 dans 17,4 %, albuminurie A3 dans 13 % [418]. Dans notre série une MRD a été retrouvée pour 63% des patients hypertendus (19/30) avec un taux plus élevé.

L'influence de la pression artérielle sur l'albuminurie A2 chez les enfants atteints de DT1 a été évaluée. Cependant, l'association entre l'élévation de la pression artérielle moyenne et diastolique et le taux des excréctions urinaires d'albumine chez les enfants et adolescents diabétiques a été décrite pour la première fois par Mathiesen et al, en 1986 [411], puis confirmée par d'autres auteurs [419,420].

Diverses études ont révélé des résultats contradictoires, certaines de ces études n'ont pas montré de rôle significatif de la pression artérielle sur l'albuminurie A2, tandis que d'autres ont révélé que l'hypertension artérielle en particulier la pression diastolique est l'un des prédicteurs importants du développement de l'albuminurie A2 [97,387].

Wiseman et al, a mis en évidence de valeurs de tension artérielle élevée, à la fois systolique et diastolique, chez les enfants et adolescents diabétiques atteints d'albuminurie A2 [421]. Une pression artérielle élevée avait déjà été documentée chez des patients diabétiques adultes avec et sans albuminurie A2 [422].

3.5. Dyslipidémie :

Concernant le bilan lipidique, notre étude a montré que chez nos patients DT1 avec MRD, 18.3% (24) avaient une hypercholestérolémie > 2 g/l, 12.2% (16) avaient une hypertriglycéridémie > 1,5 g/l et 11.4% (15) avaient un LDL.c > 1,3 g/l. Cependant, la différence était non significative avec ceux qui avaient une dyslipidémie sans MRD, $P = 0.375$ et $Khi\ deux = 0.785$.

Dès le début de l'albuminurie A2, le cholestérol et triglycérides peut être élevé dans le DT1. Le traitement par statine doit être envisagé pour tous les patients atteints de ND [423].

3.6. Tabagisme :

Les habitudes tabagiques des sujets étaient demandées à la visite de recrutement, si au moins une cigarette par jour a été rapportée, les patients ont été classés comme fumeurs. Le taux de fumeurs parmi nos patients atteints de DT1 n'est pas alarmant, représentait par 11.7%. Dans notre série, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre le tabagisme et MRD. Un taux de 31,4% fumeurs avec MRD et 68,6% fumeurs sans MRD ($P = 0,120$). Cependant, notre étude a des limites, l'usage du tabac était basé sur un questionnaire autodéclaré, et aucune mesure en laboratoire tels que les taux sériques de nicotine ont été mesurés. Cela peut avoir influencé les résultats, bien que très probablement en diluant la différence entre les fumeurs et les non-fumeurs, comme certains fumeurs auraient pu être déclarés non-fumeurs ou ex-fumeurs. Cependant, il a été discuté de façon controversée si le tabagisme est un facteur de risque de développement ou de progression de la MRD [31,424,425].

Des études plus anciennes, en nombre relativement faible de patients atteints de DT1, ont montré que le tabagisme est associé à un risque accru de néphropathie [426,427,428].

Une étude des Etats-Unis a montré que les fumeurs ont un risque plus élevé d'albuminurie A2 au cours d'un suivi de 4 ans [429].

Une étude prospective Danoise de 10 ans de suivi a montré que le tabagisme est associé à la progression de l'albuminurie [31].

Cependant, deux autres études prospectives Danoises du même groupe au centre du diabète Steno ont donné des résultats contradictoires, alors que dans une, le tabagisme n'a pas été associée à la diminution de la fonction rénale ou la progression de l'albuminurie, dans l'autre le tabagisme n'a pas été démontré comme un facteur de risque pour le développement d'albuminurie A2 [29,425].

Une étude de suivi en Suisse chez les diabétiques de type 1 a montré que le tabagisme était associé à un contrôle glycémique plus faible et progression vers l'albuminurie A3, mais pas avec le développement d'albuminurie A2 [430].

4- Prescription du traitement néphroprotecteur :

Dans notre analyse, 24 patients avaient un traitement antihypertenseur : 9 patients sous ARA II, 7 patients sous IEC et 8 patients sous association fixe (IEC + Diurétique ou ARA II + Diurétique). Par ailleurs, 6 patients n'avaient pas une HTA, mais ils recevaient un traitement antihypertenseur en ambulatoire (IEC ou ARA II) ceci illustre la néphroprotection.

Dans le DT1 avec albuminurie A2 persistante, les IEC réduisent le risque de néphropathie [419].

Une régression des stades précoces d'albuminurie A2 a été démontrée après un traitement antihypertenseur, et une étude d'observation prospective a rapporté que, sur une période de suivi de 7,5 ans, une régression était survenue chez 35% des 79 patients de type 1 atteints de microalbuminurie (en 39% des patients traités par un IEC et 13% des patients non traités). Dans une autre étude, une réduction (> 50%) de l'EUA a été observée chez 58% des 386 patients

diabétiques de type 1 avec albuminurie A2, mais cette réduction était transitoire chez de nombreux patients, la période de suivi était plus courte et le taux d'abandon était de 47% [72].

Une étude observationnelle qui a suivi 301 sujets diabétiques de type 1 atteints de ND manifeste pendant 7 ans (intervalle 3-14 ans) ont retrouvé une rémission de la néphropathie chez 31% des patients et une régression de la néphropathie chez 22% ; ceci a été attribué à un traitement antihypertenseur agressif [431].

Chez les patients atteints de DT1 normotendus avec albuminurie A1, les inhibiteurs précoces du SRAA chez les patients atteints de DT1 n'ont pas démontré de bénéfice substantiel sur la progression rénale [293].

L'inhibition de l'enzyme de conversion a également été testée à un stade précoce pour déterminer si elle a un effet protecteur contre le développement de l'albuminurie A2 chez les patients avec albuminurie A1. Cela n'a pas pu être confirmé dans l'étude contrôlée EURODIAB sur le lisinopril chez les DT1 (EUCLID), qui a recruté 440 patients DT1 avec albuminurie A1[432].

Actuellement, aucune preuve ne soutient l'utilisation d'un bloqueur du RAAS pour prévenir la néphropathie chez les patients diabétiques de type 1 avec albuminurie A1 ayant une PA normale.

Les controverses

Quelques-uns des paramètres généralement considérés d'être facteurs de risque pour la MRD ont présenté seulement des corrélations partiales ou même absentes avec le ratio Albuminurie/Créatininurie parmi nos patients. Il est peut-être possible que le changement génétique dans notre aire géographique imprime un impact différent de ces paramètres sur la détérioration de la fonction rénale des diabétiques de type 1. De grandes études prospectives de collaboration et des études génétiques sont absolument nécessaires pour explorer ce problème médical prévalent dans notre pays.

Les limites

Certaines limites de notre étude méritent d'être mentionnées. La première est La conception d'étude idéal pour analyser le temps d'apparition d'une albuminurie A2 par une étude de suivi, mais nous avons cherché à déterminer la prévalence de la MRD dans notre population diabétique afin d'optimiser le traitement du diabète chez nos adolescents et adultes diabétiques de type 1.

La deuxième, est la détection de l'albuminurie qui était basée sur la collecte d'urine matinale (spot urinaire) refaite deux fois dans un délai de 3 mois pour tous les patients, cela aurait pu influencer sur le taux de prévalence. Les lignes directrices de l'ADA recommandent que les tests positifs soient reconfirmés et que plusieurs collectes doivent être effectuées dans un délai de 3 à 6 mois avant de désigner un patient comme ayant une albuminurie A2 [75,433].

Cependant, nous croyons que nos résultats ont fourni des données importantes sur la prévalence, les facteurs prédictifs et le dépistage de la MRD chez cette population de patients adolescents et adultes de DT1.

PERSPECTIVES

I- Perspectives :

Étant donné que l'Algérie est particulièrement impactée par l'épidémie du DT1 au point de figurer depuis 2016 dans le « top 10 » des pays à très forte incidence, et que dans notre série on a estimé une prévalence élevée de la MRD, on craint dans les années à venir une recrudescence de cette prévalence et qui va nous mettre dans un véritable défi pour la prise en charge de nos patients diabétiques de type 1 avec un lourd fardeau sur la santé public. Ce constat exige que l'accent soit mis sur la prévention et la prise en charge précoce de la MRD chez nos patients diabétiques.

Cependant, il reste un besoin non comblé de stratégies et nous proposons d'élaborer un plan stratégique national multisectoriel de lutte intégrée contre les facteurs de risque de la MRD dans notre pays avec un dépistage précoce de la MRD chez nos patients diabétique de type 1 pour réduire l'incidence de la MRD et ralentir sa progression.

Il nous paraît également souhaitable de développer les consultations de transition des patients diabétiques de type 1 de la pédiatrie vers les services d'adultes sur tout le territoire national, qui est un moment crucial qu'il faut anticiper et préparer. Afin d'optimiser cette transition nous proposons 3 axes de travail : renforcer la préparation, consolider les liens entre les services et organiser un temps de rencontre entre jeunes diabétiques et membres de l'équipe d'adultes.

Nous proposons aussi, de sensibiliser davantage les médecins généralistes partout en Algérie, en ce qui concerne la lutte contre les facteurs de risque de la MRD et le dépistage précoce et cela dans le cadre de la formation médicale continue. Nous explorons les possibilités d'élaborer de nouvelles interventions grâce à des investissements urgents dans l'éducation thérapeutique du patient.

Il est également intéressant d'orienter nos patients diabétiques de type 1 vers un néphrologue à partir d'un certain seuil du DFG pour une meilleure prise en charge en ce qui concerne la néphroprotection, la prévention des complications liées à la MRC et surtout la meilleure préparation à un traitement de suppléance en l'occurrence, l'épuration extra-rénale, quand on atteint les stades assez avancés de la MRC, dans un cadre de collaboration entre l'équipe soignante et suivant les recommandations des sociétés savantes pour éviter le retard d'orientation.

En fin, à l'instar de ce qui a été fait dans d'autres pays, nous proposons d'initier un registre national « Rein et Diabète ». Cependant, il reste un besoin non satisfait de stratégies et de traitements innovants pour prévenir, arrêter, traiter et inverser la maladie rénale diabétique.

CONCLUSION

CONCLUSION :

A notre connaissance la présente étude constitue la première série de prévalence de la MRD chez des diabétiques de type 1 âgés de plus de 15 en Algérie. Nos résultats indiquent que la MRD n'est pas une complication rare du DT1, elle est présente chez 43.6% des participants.

Cette prévalence est plus élevée par rapport aux données de la littérature, essentiellement ceux avec un grand effectif de patients comme la cohorte FinnDiane (Danemark) en Italie et en Allemagne. Cette prévalence élevée, retrouvée dans notre série, pourrait s'expliquer, en partie, par les différences de méthodes de collecte d'urine, des techniques d'analyse et des seuils pour l'albuminurie A2, par les différences de taille de l'échantillon, par l'âge, mais cela peut signifier de réelles différences ethniques ou géographiques.

Ce taux élevé est justifié par les facteurs de risque de la MRD retrouvés chez nos patients avec une longue durée du DT1 (une moyenne de 15.63 ans d'ancienneté du DT1), un déséquilibre chronique du diabète (une hémoglobine glyquée > 7% chez 9 patients sur 10) et une HTA. Nous notons aussi, qu'un quart des patients diabétiques de type 1 recrutés ne sont pas sous schéma basal bolus recommandé pour l'insulinothérapie comme principal traitement du DT1 pour obtenir un bon équilibre glycémique et qu'un patient sur cinq reçoit une dose quotidienne d'insuline inférieure à 0,7 UI/kg. L'âge au moment du diagnostic influence sur l'apparition de la MRD en l'occurrence moins de 15 ans, nous avons noté que la découverte du diabète avant 15 ans était chez la moitié des diabétiques de type 1. Ceci suppose que l'âge précoce du DT1 est un facteur de risque à part entière.

Il est obligatoire d'avoir un diagnostic adéquat, ressources thérapeutiques et éducatives en plus de compétences médecins qui peuvent gérer la MRD chez les patients DT1 en utilisant une approche continue, globale et coordonnée avec les néphrologues. Ainsi, l'un des principaux objectifs des néphrologues est de leur fournir une formation approfondie et de maintenir une

bonne liaison avec les médecins non néphrologues qui soignent les patients atteints de DT1. L'orientation vers un néphrologue ou au moins une visite de dépistage est obligatoire si le DFG est $< 45 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$.

Promouvoir des recherches de qualité sur l'épidémiologie de la MRD et produire des estimations précises sur sa prise en charge doit s'intégrer dans le cadre d'une stratégie nationale multisectorielle de lutte contre les facteurs de risque des maladies non transmissibles dans notre pays.

Le défi reste important, mais la compréhension des maladies rénales dans le contexte du diabète s'améliore. Dès lors, on peut espérer des progrès dans un avenir rapproché pour réduire ce fléau qui grève la qualité de vie du patient, menace son intégrité vitale et pèse lourd dans le coût des soins de santé.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES :

- 1- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014 Jan 4 ; 383 (9911) : 69-82.
- 2- Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010 Sep; 39 (3): 481-97.
- 3- Back RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, Dubose SN, Hall CA. The T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : 4383-9.
- 4- Petterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-2020: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009 ; 373 : 2027-33.
- 5- Levy-Marchal C. L'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 : La réalité du diabète de l'enfant. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2010 ; 3 : 326-31.
- 6- Majid Mobasseri ID, Masoud Shirmohammadi, Tarlan Amiri, Nafiseh Vahed, Hossein Hosseini Fard, Morteza Ghojzadeh. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promotion Perspectives* 2020, 10 (2) : 98-115.
- 7- International Diabetes Federation, IDF DIABETES ATLAS, Ninth edition 2019.
- 8- Dunger DB, Marcovecchio ML, Chiarelli F, Complications of type 1 diabetes in adolescents. *BMJ* 2008; 337 : 770.
- 9- Bouderda Z, Bouchair N, Boumaraf H. Incidence du diabète de l'enfant à Constantine, 1990-2004 ; *Arch Pédiatr* 2008 : 961
- 10- Touhami M, Bouchetara A, Zennaki A, Naceur M, Aoui A, Gharnouti M, Latroch C, Bouziane-Nedjadi K. Epidémiologie générale du diabète de type 1 chez l'enfant : Le registre de la wilaya d'Oran 1973-2017. *JFMO* décembre 2018, 331-338.
- 11- Registre du diabète de type 1 chez l'enfant âgé de moins de 15 ans au niveau de la wilaya d'ALGER. INSP 2019 ; édition 2021.
- 12- Niar S, Bessahraoui M, Zennaki A, Naceur M, Bouchetara A, Boudraa G et al. Augmentation de l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants âgés de 0 à 14 ans à Oran (Algérie). *Médecine des maladies métabolique* 2015 ; 41(1) : A9-A10.
- 13- Mitrović M, Popović ĐS, Naglič DT, Paro JN, Ilić T, Zavišić BK. Markers of inflammation and microvascular complications in type 1 diabetes. *Central European Journal of Medicine* 2014 ; 9 : 748-53.
- 14- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med*, 2009, 169 : 1307-16.
- 15- Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al.; Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015 ; 313 : 45-53.
- 16- DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993 ; 329 : 977-986
- 17- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New Engl J Med* 2005 ; 353 : 2643-53
- 18- Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007 ; 27 : 195-207.
- 19- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy : diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 164-76.
- 20- Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: A 3.6-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 2000 ; 14 : 266-71.
- 21- Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : A5-7.
- 22- USRDS TUSRDS. Annual Data Report. Bethesda: The National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2005.
- 23- Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ, et al. Diabetes Complications Study: Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes the Linköping Diabetes Complications Study. *Diabetologia*, 2004, 47 : 1266-72.

- 24- Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. FinnDiane study group: the presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009 ; 58 : 1651-1658.
- 25- Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG & Costacou T. In the absence of renal disease, 20-year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2010; 53, 2312-2319.
- 26- Stengel B. L'insuffisance rénale chronique : une épidémie ? *Presse Med* 2011 ; 40 : 1020-7
- 27- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 177-188.
- 28- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA J Am Med Assoc*, 2003, 290 : 2159-67.
- 29- Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH. Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *Brit. Med. j.* 2004 ; 328 : 1105-1108.
- 30- Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL. Lipoproteins in the DCCT/ EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 817-828.
- 31- Rossing P, Hougaard P, Parving HH: Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 859- 864.
- 32- Schultz CJ, Konopelska Bahu T. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes; follow up from the diagnosis in a longitudinal study. *Diabetes Care* 1999 ; 22(3) : 495-502.
- 33- Feodoroff, M. et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* Dec 2015 ; 14.
- 34- Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, Paterson AD, Barati MT, Klein JB, et al. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009 ; 58 : 1403-10.
- 35- Muhlhauser I, Overmann H, Bender R, Jorgens V, Berger M: Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with type 1 diabetes mellitus on intensified insulin therapy. *Diabet Med* 2000 ; 17 : 727-734.
- 36- Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ* 1996 ; 313 : 779-784.
- 37- de Boer IH, Katz R, Cao JJ, et al. Cystatin C, albuminuria, and mortality among older adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 ; 32(10) : 1833-1838.
- 38- US Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD : US Renal Data System ; 2010
- 39- Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl* 2018 ; 8 : 2-7.
- 40- Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet. Global. Health*. 2016 ; 4 : e307–e319.
- 41- Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N Eng J Med* 1984; 311: 89-93.
- 42- Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987 ; 59 : 750-5.
- 43- Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1093-100.
- 44- Kung K, Chow KM, Hui EM-T, et al. Prevalence of complications among Chinese diabetic patients in urban primary care clinics: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2014 ; 15 : 8.
- 45- Duan J, Wang C, Liu D, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey. *Sci Rep*. 2019 ; 9 : 1–11.
- 46- Diabetes mellitus and chronic kidney disease in the eastern mediterranean region: findings from the global burden of disease 2015 study. *Int J Publ Health*. 2018 ; 63 : 177–186.

- 47- United States Renal Data System, Bethesda. 2018 USRDS annual data report: CKD in the general population. MD 2018 : 1-28
- 48- Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia* 1983 ; 25 : 496-501.
- 49- Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med* 1987 ; 78 : 785-94.
- 50- Rocha NA, McCullough PA. Cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: insights from recent clinical trials. *Kidney Int Suppl* 2018 ; 8 : 8-17.
- 51- K. Borch-Johnsen, PK Andersen, T. Deckert, L'effet de protéinurie relatif sur mortalité de type 1 (insulino-dépendant) le diabète sucré, *Diabetologia* 28. 1985 ; 590-596.
- 52- Karalliedde J, Vibert GC. In: Davies MAS, ed. *Diabetic nephropathy*. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 2011.
- 53- Pavkov Me, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA* 2006 ; 296 : 421-426.
- 54- Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, et al. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia*, 2009, 52 : 691-7.
- 55- Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982 ; 1 : 1430-2.
- 56- American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2017 ; 40 : S88-98.
- 57- Jones CA, Krolewski AS, Rogus J, Xue JL, Collins A, Warram JH. Epidemic of end-stage renal disease in people with diabetes in the United States population: Do we know the cause? *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1684-91.
- 58- Parving HH. Diabetic nephropathy: Prevention and treatment. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 2041-55.
- 59- Hovind, P. et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004 ; 328-1105.
- 60- Pezzolesi, M. G. et al. DCCT/EDIC Research Group, Doria A, Rogus JJ, Rich SS, Warram JH, Krolewski AS. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009 ; 58, 1403-10.
- 61- Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH: Microalbuminuria in type 1 diabetes : rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 60 : 219 -227, 2001
- 62- de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus microalbuminuria: An analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 412-20.
- 63- Tarnow L, Rossing P, Gall MA, et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care*, 1994, 17(11): 1247-51.
- 64- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*, 2000, 36(3) : 646-61.
- 65- Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26 : 1258-64.
- 66- Shankar A, Klein R, Klein BEK, Moss SE. Association between glycosylated hemoglobin level and 16-year incidence of chronic kidney disease in type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115 : 203-6.
- 67- Finne P, Reunanen A, Stenman S, et al. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA J Am Med Assoc*, 2005, 294 : 1782-7.
- 68- Möllsten A, Svensson M, Waernbaum I, et al. Cumulative risk, age at onset, and sex-specific differences for developing end-stage renal disease in young patients with type 1 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes*, 2010, 59 : 1803-8.
- 69- Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 1536-43.
- 70- Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*, 2003, 52 : 1036-40.
- 71- Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. *Diabetes*, 1992, 41 : 581-6.

- 72- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, War-ran JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285-93.
- 73- Espinel E, Agraz I, Ibernón M, et al. Renal Biopsy in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Med* 2015 ; 4 : 998-1009.
- 74- Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57(3 Suppl 2) : S9-16.
- 75- Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 49-61.
- 76- Cockcroft, D. W. & Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976 ; 16 : 31-41
- 77- Levey, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann. Intern. Med.* 1999 ; 130 : 461-470
- 78- Inker, L. A., Schmid, C. H. & Tighiouart, H. et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *New Engl. J. Med.* 2012; 367: 20-29.
- 79- Grubb, A. Blirup- Jensen, S. Lindstrom, V. Schmidt, C. Althaus, H. & Zegers, I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin. Chem. Lab. Med* 2010 ; 48 : 1619-1621.
- 80- Miller, W. G. & Jones, G. R. D. Estimated glomerular filtration rate; laboratory implementation and current global status. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2018 ; 25 : 7-13.
- 81- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 3. 2013, 1-150.
- 82- KDIGO 2020. Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney International.* 2020 ; 98 : S1-S115
- 83- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 : 510-33.
- 84- Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 556-63.
- 85- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 ; 12 : 2032-45.
- 86- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32(Suppl 2): 64-78.
- 87- Thomas MC, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes care* 2009 ; 32 : 1497-1502.
- 88- Cohen E, Krzesinski JM. Screening, early diagnosis, genetic markers, and predictors of diabetic nephropathy. In: Lerma EV, Batuman V, eds. *Diabetes and kidney disease*. New-York : Springer, 2014 ; 79-89.
- 89- Amin R, Turner C, van Aken S, Bahu TK, Watts A, et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The oxford regional prospective study. *Kidney Int* 2005 ; 68(4) : 1740-1749.
- 90- Derby L, Warram JH, Laffel LM & Krolewski AS Elevated blood pressure predicts the development of persistent proteinuria in the presence of poor glycemic control, in patients with type I diabetes. *Diabete Metab* 15 1989 ; 320-326.
- 91- Tolonen N, et al. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2522-2530.
- 92- Makinen VP, et al. Triglyceride-cholesterol imbalance across lipoprotein subclasses predicts diabetic kidney disease and mortality in type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *Journal of internal medicine* 2013 ; 273 : 383-395.
- 93- Reis A, et al. Top-down lipidomics of low-density lipoprotein reveal altered lipid profiles in advanced chronic kidney disease. *Journal of lipid research* 2014.
- 94- Meikle PJ, Wong G, Barlow CK & Kingwell BA Lipidomics: potential role in risk prediction and therapeutic monitoring for diabetes and cardiovascular disease. *Pharmacology & therapeutics* 2014 ; 143 : 12-23.
- 95- Singh GR & Hoy WE Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2004; 43: 254-259.

- 96-** Klemens Raile, Angela Galler, Sabine Hofer, Antje Herbst, Desiree Dunstheimer, Petra Busch, reinhard w. Holl. Diabetic Nephropathy in 27,805 Children, Adolescents, and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2523-2528.
- 97-** Cederholm J, Eliasson B, Nilsson PM, Weiss L, Gudbjörnsdottir S, et al. Microalbuminuria and risk factors in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67(3): 258-266.
- 98-** Chakkarwar VA Smoking in diabetic nephropathy: sparks in the fuel tank? *World journal of diabetes* 2012 ; 3 : 186–195.
- 99-** Nymark M, et al. Serum lipopolysaccharide activity is associated with the progression of kidney disease in finnish patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2009 ; 32 : 1689–1693.
- 100-** Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J & Leonard AC Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 ; 6 : 2567–2572.
- 101-** Forbes JM & Cooper ME Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews* 2013 ; 93 : 137–188.
- 102-** Ahmed SB, et al. Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. *Diabetes care* 2005 ; 28 : 1988–1994.
- 103-** Hovind P, Rossing P, Johnson RJ & Parving HH Serum uric acid as a new player in the development of diabetic nephropathy. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2011; 21: 124–127.
- 104-** Joslin EP Arteriosclerosis and diabetes. *Ann Clin Med* 1927 : 1061.
- 105-** Pirart J. Glycaemic control and development of diabetic nephropathy. *Acta endocrinologica. Supplementum* 1981 ; 242 : 41–42.
- 106-** de Boer IH, DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care* 2014 ; 37 : 24-30.
- 107-** Cooper ME & El-Osta A Epigenetics: mechanisms and implications for diabetic complications. *Circulation research* 2010 ; 107 : 1403–1413.
- 108-** Pop-Busui R, et al. DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history. *Current diabetes reports* 2010 ; 10 : 276–282.
- 109-** Waden J, et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009 ; 58 : 2649–2655.
- 110-** Reeves WB, Andreoli TE. Transforming growth factor beta contributes to progressive diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 7667-9.
- 111-** Wahab NA, Yevdokimova N, Weston BS, et al. Role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Biochem J* 2001 ; 359 : 77-87.
- 112-** Coughlan MT, Thorburn DR, Penfold SA, et al. RAGE-induced cytosolic ROS promote mitochondrial superoxide generation in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 742-52.
- 113-** Sato W, Kosugi T, Zhang L, et al. The pivotal role of VEGF on glomerular macrophage infiltration in advanced diabetic nephropathy. *Lab Invest* 2008 ; 88 : 949-61.
- 114-** Brosius FC. New insights into the mechanisms of fibrosis and sclerosis in diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2008 ; 9 : 245-54.
- 115-** Nakagawa T. Uncoupling of the VEGF-endothelial nitric oxide axis in diabetic nephropathy: an explanation for the paradoxical effects of VEGF in renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 292 : 1665-72.
- 116-** Wada T, Yokoyama H, Matsushima K, Kobayashi K. Monocyte chemoattractant protein-1: does it play a role in diabetic nephropathy ? *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 457-9.
- 117-** Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM, et al. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 1853-63.
- 118-** Ayodele OE, Alebiosu CO & Salako BL Diabetic nephropathy-a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *J Natl Med Assoc* 2004 ; 96 : 1445–1454.
- 119-** Leehey DJ, Singh AK, Alavi N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2000 ; 77 : S93-8.
- 120-** Kelly DJ, Zhang Y, Hepper C, et al. Protein kinase C beta inhibition attenuates the progression of experimental diabetic nephropathy in the presence of continued hypertension. *Diabetes* 2003 ; 52 : 512-8.
- 121-** Thomas MC, et al. Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2006 ; 29 : 317–322.
- 122-** Moore KJ & Fisher EA Dysfunctional HDL takes its toll in chronic kidney disease. *Immunity* 2013 ; 38 : 628–630.

- 123-** Thorn LM, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes care* 2005 ; 28 : 2019–2024.
- 124-** Coward R & Fornoni A Insulin signaling: implications for podocyte biology in diabetic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2015 ; 24 : 104–110.
- 125-** Groop PH, Forsblom C & Thomas MC Mechanisms of disease: Pathway-selective insulin resistance and microvascular complications of diabetes. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism* 2005 ; 1 : 100–110.
- 126-** Sharma K The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney international* 2009 ; 76 : 145–148.
- 127-** Tsuboi N, Utsunomiya Y & Hosoya T Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 ; 28 Suppl 4 : iv108–113.
- 128-** Yokoyama H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney international* 2000 ; 58 : 302–311.
- 129-** Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia*, 1996, 39 : 940-5.
- 130-** Thomas MC, Groop PH & Tryggvason K Towards understanding the inherited susceptibility for nephropathy in diabetes. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2012, 21 : 195–202.
- 131-** Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16(Suppl. 1) : S30-3.
- 132-** Vane JR. Sites of conversion of angiotensin I. In: Genest J, Koine E, editors. *Hypertension*. Berlin : Springer Verlag ; 1972. p. 523-32.
- 133-** Marre M, Bernadet P, Gallois Y, et al. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994 ; 43 : 384-8.
- 134-** Boright AP, Paterson AD, Mirea L, et al. Genetic variation at the ACE gene is associated with persistent microalbuminuria and severe nephropathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Genetic Study. *Diabetes* 2005 ; 54 : 1238-44.
- 135-** Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, et al. Contribution of Genetic polymorphism in the Renin-Angiotensin System to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 1585-95.
- 136-** Mooyaart AL, Valk EJJ, van Es LA, et al. Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabetologia*, 2011, 54 : 544-53.
- 137-** Okabe J, et al. distinguishing hyperglycemic changes by Set7 in vascular endothelial cells. *Circulation research* 2012 ; 110 : 1067–1076.
- 138-** Rakyan VK, Down TA, Balding DJ & Beck S Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nature reviews. Genetics* 2011 ; 12 : 529–541.
- 139-** Guerrero-Bosagna C & Skinner MK Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of phenotype and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2011.
- 140-** Sandholm N, Salem RM, McKnight AJ, et al. New susceptibility loci associated with kidney disease in type 1 diabetes. *PLoS Genet*, 2012, 8 : e1002921.
- 141-** Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy--emerging epigenetic mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2014 ; 10 : 517-30.
- 142-** Maskarinec G, Grandinetti A, Matsuura G, et al. Diabetes prevalence and body mass index differ by ethnicity: The Multiethnic Cohort. *Ethn Dis* 2009 ; 19 : 49-55.
- 143-** White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is Low Birth Weight an Antecedent of CKD in Later Life? A Systematic Review of Observational Studies. *Am J Kidney Dis* 2009 Mar 31.
- 144-** Barker DJ. Birth weight and hypertension. *Hypertension* 2006 ; 48 : 357-8.
- 145-** Ritz E, Ogata H, Orth SR. Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000 ; 26(Suppl. 4) : 54-63.
- 146-** Liao D, Ma L, Liu J, Fu P. Cigarette smoking as a risk factor for diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2019 ; 14 : e0210213.
- 147-** Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, Thorn L, Waden J, Tolonen N, et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2016; 53:525–33.
- 148-** Jiang N, Huang F, Zhang X. Smoking and the risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 2017 ; 8 :93209–18.
- 149-** Braffett BH, Rice MM, Young HA, Lachin JM. Mediation of the association of smoking and microvascular complications by glycemic control in type 1 diabetes. *PLoS One* 2019 ; 14:e0210367.

- 150-** Kaiser N, et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 1993 ; 42 : 80–89.
- 151-** Lim AKH. Diabetic nephropathy e complications and treatment. *Int J Nephrol Renovascular Dis* 2014 ; 7 : 361-81.
- 152-** Dugbartey, G.J. Diabetic nephropathy: A potential savior with ‘rotten-egg’ smell. *Pharmacol. Rep. PR* 2017, 69, 331–339.
- 153-** Lin, Y.C.; Chang, Y.H.; Yang, S.Y.; Wu, K.D.; Chu, T.S. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J. Formos. Med Assoc. Taiwan Yi Zhi* 2018, 117, 662–675.
- 154-** Alicic, R.Z.; Rooney, M.T.; Tuttle, K.R. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* 2017, 12, 2032–2045.
- 155-** Feliers, D.; Lee, H.J.; Kasinath, B.S. Hydrogen sulfide in renal physiology and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2016, 25, 720–731.
- 156-** Ziyadeh, F.N.; Wolf, G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr. Diabetes Rev.* 2008, 4, 39–45.
- 157-** Brosius, F.C.; Tuttle, K.R.; Kretzler, M. JAK inhibition in the treatment of diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2016, 59, 1624–1627.
- 158-** Inoguchi T, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD (P) H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000, 49 : 1939–1945.
- 159-** Potenza, M.A.; Gagliardi, S.; Nacci, C.; Carratu, M.R.; Montagnani, M. Endothelial dysfunction in diabetes: From mechanisms to therapeutic targets. *Curr. Med. Chem.* 2009, 16, 94–112.
- 160-** Kashihara, N.; Haruna, Y.; Kondeti, V.K.; Kanwar, Y.S. Oxidative stress in diabetic nephropathy. *Curr. Med. Chem.* 2010, 17, 4256–4269.
- 161-** Schaffer SW, Jong CJ & Mozaffari M Role of oxidative stress in diabetes-mediated vascular dysfunction: unifying hypothesis of diabetes revisited. *Vascular pharmacology* 2012 ; 57 : 139–149.
- 162-** Brownlee M Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001 ; 414 : 813–820.
- 163-** Dugan LL, et al. AMPK dysregulation promotes diabetes-related reduction of superoxide and mitochondrial function. *The Journal of clinical investigation* 2013 ; 123 : 4888–4899.
- 164-** Inoki K, Mori H, Wang J, Suzuki T, Hong SK, Yoshida S, et al. mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 2181-96.
- 165-** Godel M, et al. Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice. *The Journal of clinical investigation* 2011 ; 121 : 2197–2209.
- 166-** Tikoo K, Tripathi DN, Kabra DG, Sharma V & Gaikwad AB Intermittent fasting prevents the progression of type I diabetic nephropathy in rats and changes the expression of Sir2 and p53. *FEBS Lett* 2007 ; 581 : 1071–1078.
- 167-** Cooper ME Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998 ; 352 : 213–219.
- 168-** Blantz RC Phenotypic characteristics of diabetic kidney involvement. *Kidney international* 2014 ; 86 : 7–9.
- 169-** Takiyama Y & Haneda M Hypoxia in diabetic kidneys. *BioMed research international* 2014, 837421.
- 170-** Advani A & Gilbert RE The endothelium in diabetic nephropathy. *Seminars in nephrology* 2012 ; 32 : 199–207.
- 171-** Kasinath, B.S.; Feliers, D.; Lee, H.J. Hydrogen sulfide as a regulatory factor in kidney health and disease. *Biochem. Pharmacol.* 2018, 149, 29–41.
- 172-** Feliers, D.; Lee, H.J.; Kasinath, B.S. Hydrogen sulfide in renal physiology and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2016, 25, 720–731.
- 173-** Cao, X.; Bian, J.S. The role of hydrogen sulfide in renal system. *Front. Pharmacol.* 2016, 7, 385.
- 174-** Kashfi, K. The role of hydrogen sulfide in health and disease. *Biochem. Pharmacol.* 2018, 149, 1–4.
- 175-** Koning A.M.; Frenay A.R.; Leuvenink, H.G.; van Goor, H. Hydrogen sulfide in renal physiology, disease and transplantation—The smell of renal protection. *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2015, 46, 37–49.
- 176-** Lobb, I.; Sonke, E.; Aboalsamh, G.; Sener, A. Hydrogen sulphide and the kidney: Important roles in renal physiology and pathogenesis and treatment of kidney injury and disease. *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2015, 46, 55–65.
- 177-** Yuan, P. ; Xue, H. ; Zhou, L. ; Qu, L. ; Li, C. ; Wang, Z. ; Ni, J. ; Yu, C. ; Yao, T. ; Huang, Y. ; et al. Rescue of mesangial cells from high glucose-induced over-proliferation and extracellular matrix secretion by hydrogen sulfide. *Nephrol. Dial. Transplant. O. Publ. Eur. Dial. Transplant. Assoc. Eur. Ren. Assoc.* 2011, 26, 2119–2126.

- 178-** Lim, J.J.; Liu, Y.H.; Khin, E.S.; Bian, J.S. Vasoconstrictive effect of hydrogen sulfide involves downregulation of cAMP in vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2008, 295, C1261–C1270.
- 179-** Yong, Q.C.; Pan, T.T.; Hu, L.F.; Bian, J.S. Negative regulation of beta-adrenergic function by hydrogen sulphide in the rat hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2008, 44, 701–710.
- 180-** Schweda, F.; Friis, U.; Wagner, C.; Skott, O.; Kurtz, A. Renin release. *Physiology* 2007, 22, 310–319.
- 181-** Xue, H.; Yuan, P.; Ni, J.; Li, C.; Shao, D.; Liu, J.; Shen, Y.; Wang, Z.; Zhou, L.; Zhang, W.; et al. H₂S inhibits hyperglycemia-induced intrarenal renin-angiotensin system activation via attenuation of reactive oxygen species generation. *PLoS ONE* 2013, 8, e74366.
- 182-** Yang, R.; Liu, X.F.; Ma, S.F.; Gao, Q.; Li, Z.H.; Jia, Q. Protective effect of hydrogen sulfide on kidneys of type 1 diabetic rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi Chin. J. Appl. Physiol.* 2016, 32, 181–184.
- 183-** Lee, H.J.; Lee, D.Y.; Mariappan, M.M.; Feliars, D.; Ghosh-Choudhury, G.; Abboud, H.E.; Gorin, Y.; Kasinath, B.S. Hydrogen sulfide inhibits high glucose-induced NADPH oxidase 4 expression and matrix increase by recruiting inducible nitric oxide synthase in kidney proximal tubular epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2017, 292, 5665–5675.
- 184-** Zhou, X.; Feng, Y.; Zhan, Z.; Chen, J. Hydrogen sulfide alleviates diabetic nephropathy in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *J. Biol. Chem.* 2014, 289, 28827–28834.
- 185-** Wang, M.; Tang, W.; Zhu, Y.Z. An update on AMPK in hydrogen sulfide pharmacology. *Front. Pharmacol.* 2017, 8, 810.
- 186-** Toba, H.; Lindsey, M.L. Extracellular matrix roles in cardiorenal fibrosis: Potential therapeutic targets for CVD and CKD in the elderly. *Pharmacol. Ther.* 2019, 193, 99–120.
- 187-** Kundu, S.; Pushpakumar, S.B.; Tyagi, A.; Coley, D.; Sen, U. Hydrogen sulfide deficiency and diabetic renal remodeling: Role of matrix metalloproteinase-9. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013, 304, E1365–E1378.
- 188-** Hartleben B, et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice. *The Journal of clinical investigation* 2010 ; 120 : 1084–1096.
- 189-** Herman-Edelstein M, et al. Dedifferentiation of immortalized human podocytes in response to transforming growth factor-beta: a model for diabetic podocytopathy. *Diabetes* 2011 ; 60 : 1779–1788.
- 190-** Kato H, et al. Wnt/{beta}-Catenin Pathway in Podocytes Integrates Cell Adhesion, Differentiation, and Survival. *The Journal of biological chemistry* 2011 ; 286 : 26003–26015.
- 191-** Susztak K, Raff AC, Schiffer M & Bottinger EP Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006 ; 55 : 225–233.
- 192-** Harindhanavudhi T, Parks A, Mauer M & Caramori ML Podocyte Structural Parameters Do Not Predict Progression to Diabetic Nephropathy in Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients. *American journal of nephrology* 2015 ; 41 : 277–283.
- 193-** Ponchiardi C, Mauer M & Najafian B Temporal profile of diabetic nephropathy pathologic changes. *Current diabetes reports* 2013 ; 13 : 592–599.
- 194-** Dalla Vestra M, Saller A, Bortoloso E, Mauer M & Fioretto P Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes & metabolism* 2000 ; 26 Suppl 4 : 8–14.
- 195-** Chen YM, Miner JH. Glomerular basement membrane and related glomerular disease. *Transl Res* 2012 ; 160 : 291-7.
- 196-** Caramori ML, Kim Y, Huang C, Fish AJ, Rich SS, Miller ME, et al. Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes* 2002 ; 51 : 506-13.
- 197-** Lewko B & Stepinski J Hyperglycemia and mechanical stress: targeting the renal podocyte. *Journal of cellular physiology* 2009 ; 221 : 288–295.
- 198-** Wada T, et al. Nodular lesions and mesangiolysis in diabetic nephropathy. *Clinical and experimental nephrology* 2013; 17 : 3–9.
- 199-** Qian Y, Feldman E, Pennathur S, Kretzler M & Brosius FC 3rd. From fibrosis to sclerosis: mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2008 ; 57 : 1439–1445.
- 200-** Herman-Edelstein M, Doi SQ. Pathophysiology of diabetic nephropathy. *Proteinuria Basic Mech Pathophysiol Clin Relev* 2016 ; 1 : 41-65.
- 201-** Mauer SM, et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *The Journal of clinical investigation* 1984 ; 74 : 1143–1155.
- 202-** Lemley KV, et al. Evolution of incipient nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Kidney international* 2000; 58: 1228–1237.
- 203-** Brenner BM, Humes HD. Mecanisms of glomerular ultrafiltration. *N Engl J Med* 1977; 297: 148-54.

- 204-** Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 1925-30.
- 205-** Marre M, Leblanc H, Suarez L, et al. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. *BMJ* 1987 ; 294 : 1448-52.
- 206-** Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y, Aoki E, Tsutsumi Z, Takahashi S, et al. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor- α in serum of patients with type 2 diabetes mellitus : relationship with diabetic nephropathy. *Metabolism* 2003 ; 52 : 605-8.
- 207-** Sindhughosa DA, Pranamartha AGMK. The involvement of proinflammatory cytokines in diabetic nephropathy : focus on interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) signaling mechanism. *Bali Med J* 2017 ; 6 : 44-51.
- 208-** Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, De Fuentes MM, García-Perez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7 : 327-40.
- 209-** Murray KN, Parry-Jones AR, Allan SM. Interleukin-1 and acute brain injury. *Front Cell Neurosci* 2015 ; 9 : 1-17.
- 210-** Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci* 2013 ; 124 : 139-52.
- 211-** Suzuki D, Miyazaki M, Naka R, Koji T, Yagame M, Jinde K, et al. In situ hybridization of interleukin 6 in diabetic nephropathy. *Diabetes* 1995 ; 44 : 1233-8.
- 212-** Gordon C, Richards N, Howie AJ, Richardson K, Michael J, Adu D, et al. Urinary IL-6 : a marker for mesangial proliferative glomerulonephritis ? *Clin Exp Immunol* 1991 ; 86 : 145-9.
- 213-**] Osterby R & Gundersen HJ Glomerular size and structure in diabetes mellitus. I. Early abnormalities. *Diabetologia* 1975 ; 11 : 225-229.
- 214-** Vallon V, et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *American journal of physiology. Renal physiology* 2013 ; 304 : F156-167.
- 215-** Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *AJP Regul Integr Comp Physiol* 2012 ; 302 : R75-83.
- 216-** Vallon V & Thomson SC Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annual review of physiology* 2012 ; 74 : 351-375.
- 217-** Najafian B, Kim Y, Crosson JT & Mauer M Atubular glomeruli and glomerulotubular junction abnormalities in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 ; 14 : 908-917.
- 218-** Russo LM, et al. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 ; 20 : 489-494.
- 219-** Bohle A, et al. The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. *Pathology, research and practice* 1990 ; 186 : 135-144.
- 220-** Wang B, et al. E-cadherin expression is regulated by miR-192/215 by a mechanism that is independent of the profibrotic effects of transforming growth factor-beta. *Diabetes* 2010 ; 59 : 1794-1802.
- 221-** LeBleu VS, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nature medicine* 2013 ; 19 : 1047-1053.
- 222-** Ng DPK, Tai BC, Koh D, Tan KW, Chia KS. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy : a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 1008-16.
- 223-** Mooyaart AL, Valk EJJ, Van Es LA, Bruijn JA, De Heer E, Freedman BI, et al. Genetic associations in diabetic nephropathy : a meta-analysis. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 544-53.
- 224-** Ti M, Xue L, Yin Q, Shao S, Cai J, Zhang W. Research advances on the genetic mechanism of diabetic nephropathy. *J Clin Exp Nephrol* 2017 ; 2 : 1-6.
- 225-** Ahn JH, Hong HC, Cho MJ, Kim YJ, Choi HY, Eun CR, et al. Effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, on the development of diabetic nephropathy in type 2 diabetic rats. *Diabetes Metab J* 2012 ; 36 : 128-35.
- 226-** Lai L, Chen J, Hao CM, Lin S, Gu Y. Aldosterone promotes fibronectin production through a Smad2-dependent TGF- β 1 pathway in mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 ; 348 : 70-5.
- 227-** Nagai Y, Miyata K, Sun GP, Rahman M, Kimura S, Miyatake A, et al. Aldosterone stimulates collagen gene expression and synthesis via activation of ERK1/2 in rat renal fibroblasts. *Hypertension* 2005 ; 46 : 1039-45.

- 228-** Terada Y, Kuwana H, Kobayashi T, Okado T, Suzuki N, Yoshimoto T, et al. Aldosterone-stimulated SGK1 activity mediates profibrotic signaling in the mesangium. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 298-309.
- 229-** Ramez M, Blot-Chabaud M, Cluzeaud F, Chanan S, Patterson M, Walensky LD, et al. Distinct distribution of specific members of protein 4.1 gene family in the mouse nephron. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1321-37.
- 230-** Buffon MP, Carpena MP, Sortica DA, Santer A, Carlessi R, de Souza BM, et al. rs1888747 polymorphism in the FRMD3 gene, gene and protein expression : role in diabetic kidney disease. *Diabetol Metab Syndrome* 2016; 8 : 3.
- 231-** Martini SM, Nair V, Patel SR, Eichinger F, Nelson RG, Weil EJ, et al. From single nucleotide polymorphism to transcriptional mechanism a model for FRMD3 in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2013 ; 62 : 2605-12.
- 232-** Palmer ND, Freedman BI. Diabetic nephropathy: FRMD3 in diabetic nephropathy - guilt by association. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 313-4.
- 233-** Zeisberg M, Kalluri R. Reversal of experimental renal fibrosis by BMP7 provides insights into novel therapeutic strategies for chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 1395-8.
- 234-** Liu R, Lee K, He JC. Genetics and epigenetics of diabetic nephropathy. *Kidney Dis* 2015 ; 1 : 42-51.
- 235-** Wang S. Renal bone morphogenetic protein-7 protects against diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2504-12.
- 236-** Zeisberg M. Bone morphogenetic protein-7 and the kidney: current concepts and open questions. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 568-73.
- 237-** Dolan V, Murphy M, Sadlier D, Lappin D, Doran P, Godson C, et al. Expression of gremlin, a bone morphogenetic protein antagonist, in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 1034-9.
- 238-** Standards of Medical Care in Diabetes in 2022. *Diabetes Care* 2022 ; 45 : S175-84
- 239-** Rognant N, Lemoine S, Laville M, Hadj-Aissa A & Dubourg L Performance of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes care* 2011 ; 34 : 1320-1322.
- 240-** Shlipak MG, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England journal of medicine* 2013 ; 369 : 932-943.
- 241-** Krolewski AS, Gohda T & Niewczas MA Progressive renal decline as the major feature of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Clinical and experimental nephrology* 2014 ; 18 : 571-583.
- 242-** KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007 ; 49 suppl 2(2) : S12-S154.
- 243-** American Diabetes, A. 9. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes care* 2015 ; 38 : S58-S66.
- 244-** Lambers Heerspink HJ, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010 ; 21 : 1355-1360.
- 245-** Fotheringham J, Campbell MJ, and Fogarty DG, El Nahas M & Ellam T Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the estimation of measured albumin excretion rate: derivation and validation of an estimated albumin excretion rate equation. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2014; 63: 405-414.
- 246-** Andresdottir G, et al. Improved prognosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Kidney international* 2015 ; 87 : 417-426.
- 247-** Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC & Mauer M Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *The New England journal of medicine* 1998 ; 339 : 69-75.
- 248-** 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 -228.
- 249-** Bello AK, et al. Impact of weight change on albuminuria in the general population. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 ; 22 : 1619-1627.
- 250-** Van Huffel L, et al. Dietary restriction and exercise for diabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review. *PloS one* 2014 ; 9 : e113667.
- 251-** Izkizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al., KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(suppl 1):S1-S107.
- 252-** Lee CC, Sharp SJ, Wexler DJ & Adler AI Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid and diabetic nephropathy: cohort analysis of the diabetes control and complications trial. *Diabetes care* 2010 ; 33 : 1454-1456.

- 253-** Miller ER 3rd, et al. The effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on biomarkers of kidney injury in adults with diabetes: results of the GO-FISH trial. *Diabetes care* 2013 ; 36 : 1462–1469.
- 254-** Bach KE, Kelly JT, Palmer SC, et al. Healthy dietary patterns and incidence of CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 ; 14:1441–1449.
- 255-** Brouhard BH, LaGrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am J Med*. 1990 ; 89:427–431.
- 256-** Ciavarella A, Di Mizio G, Stefoni S, et al. Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care*. 1987 ; 10:407–413.
- 257-** Dussol B, Iovanna C, Raccach D, et al. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr*. 2005 ; 15:398–406
- 258-** Koya D, Haneda M, Inomata S, et al. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 ;52:2037–2045.
- 259-** Meloni C, Morosetti M, Suraci C, et al. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr*. 2002 ;12:96–101.
- 260-** Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991 ;324:78–84.
- 261-** Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, et al. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int*. 1986 ;30:509–517.
- 262-** Stevens PE, Levin A & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine* 2013 ; 158 : 825–830.
- 263-** Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155,722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2019 ;10226:795–808.
- 264-** Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001 ; 38 : 155-8.
- 265-** Juraschek SP, Miller ER 3rd, Weaver CM, et al. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 70:2841–2848.
- 266-** Beddhu S, Wei G, Marcus RL, et al. Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD subpopulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 ; 10:1145–1153.
- 267-** Navaneethan SD, Kirwan JP, Arrigain S, et al. Overweight, obesity and intentional weight loss in chronic kidney disease: NHANES 1999–2006. *Int J Obes (Lond)*. 2012 ; 36:1585–1590.
- 268-** Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, et al. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol*. 2017 ; 13:152–168.
- 269-** Xia J, Wang L, Ma Z, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 ;32:475–487.
- 270-** Jhee JH, Joo YS, Kee YK, et al. Secondhand smoke and CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 ;14:515–522.
- 271-** Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics : influence on renal function. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15(Suppl. 1) : S58-63.
- 272-** Formanek P, Salisbury-Afshar E, Afshar M. Helping patients with ESRD and earlier stages of CKD to quit smoking. *Am J Kidney Dis*. 2018 ;72: 255–266.
- 273-** Kim Y, Park CW. New therapeutic agents in diabetic nephropathy. *Korean J Intern Med (Engl Ed)* 2017 ; 32 : 11-25.
- 274-** Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 ;6:CD006257
- 275-** Ahmad J, Shafique S, Abidi SM, et al. Effect of 5-year enalapril therapy on progression of microalbuminuria and glomerular structural changes in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 ;60:131–138.
- 276-** Bojestig M, Karlberg BE, Lindstrom T, et al. Reduction of IEC activity is insufficient to decrease microalbuminuria in normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 ;24:919–924.
- 277-** Hansen KW, Klein F, Christensen PD, et al. Effects of captopril on ambulatory blood pressure, renal and cardiac function in microalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabete Metab*. 1994 ;20:485–493.

- 278-** Hommel E, Jensen B, Parving H. Long-term effect of captopril on kidney function in normotensive insulin dependent diabetic patients (idm) with diabetic nephropathy [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 1995 ;6:450.
- 279-** Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, et al. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2001 ;37:890–899.
- 280-** Katayama S, Kikkawa R, Isogai S, et al. Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled study (JAPAN-IDDM). *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 ;55:113–121.
- 281-** Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med.* 1995 ;99:497–504.
- 282-** O'Hare P, Bilbous R, Mitchell T, et al. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2000 ;23:1823–1829.
- 283-** Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-62.
- 284-** 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 : 253-9.
- 285-** Majewski C, Bakris GL. Has RAAS blockade reached its limits in the treatment of diabetic nephropathy? *Curr Diabetes Rep* 2016 ; 16 : 1-5.
- 286-** Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 ;7:115–127.
- 287-** Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 ;7:128–139.
- 288-** Bermejo S, García CO, Rodríguez E, Barrios C, Otero S, Mojal S, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with advanced diabetic kidney disease. *Nefrologia* 2018 ; 38 : 197-206.
- 289-** Lozano-Maneiro L, Puente-García A. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in diabetic nephropathy. Present evidences. *J Clin Med* 2015 ; 4 : 1908-37.
- 290-** Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000 ;160:685–693.
- 291-** Makani H, Messerli FH, Romero J, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol.* 2012 ;110:383–391.
- 292-** Overlack A. IEC inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf.* 1996 ;15:72–78.
- 293-** Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 40-51.
- 294-** Tobe SW, et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 2011 ; 123 : 1098–1107.
- 295-** Zou H, Zhou B, Xu G. SGLT2 inhibitors : a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol* 2017 ; 16 : 1-11.
- 296-** Wright E, Loo D, Hirayama B. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011 ; 91 : 733-94.
- 297-** Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *AJP Ren Physiol* 2014 ; 306 : F194-204.
- 298-** European Medicines Agency. First oral add-on treatment to insulin for of certain patients with type 1 diabetes. 1 Feb 2019
- 299-** Snaith JR, Holmes-Walker DJ, Greenfield JR. Reducing type 1 diabetes mortality: role for adjunctive therapies? *Trends Endocrinol Metabol* 2020 ; 31: 150-164.
- 300-** Seufert J, Lanzinger S, Danne T, et al. Real-world data of 12-month adjunct sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor treatment in type 1 diabetes from the German/Austrian DPV registry: improved HbA1c without diabetic ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* 2022 ; 24: 742-746
- 301-** Palanca A, van Nes F, Pardo F, et al. Real-world evidence of efficacy and safety of SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy in adults with type 1 diabetes: a European two-center experience. *Diabetes Care* 2022 ; 45: 650-658.

- 302-** Scheen AJ. Sodium-glucose Co-Transporter Type 2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2020 ;16:556-77
- 303-** Scheen AJ. Protection cardiorénale avec les inhibiteurs des SGLT2 : d'EMPAREG OUTCOME à VERTIS CV. *Rev Med Suisse* 2020 ;16:1483-8.
- 304-** Scheen M, Zanchi A, Martin PY, et al. Inhibiteurs du SGLT2 dans les néphropathies diabétiques et non diabétiques. *Rev Med Suisse* 2021 ;17:378-82.
- 305-** Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 ;7:845–854.
- 306-** Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019 ;380:2295-306.
- 307-** Scheen AJ. Canagliflozine et protection cardio-rénale chez le patient diabétique de type 2 : de CANVAS à CREDENCE. *Rev Med Liège* 2019 ;4:508-13.
- 308-** Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 ;394:121–130.
- 309-** Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 ;392:1519–1529.
- 310-** Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 ;375: 1834–1844.
- 311-** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 ;375:311–322.
- 312-** Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial. *Diabetes Care* 2016 ; 39(10):1702-1710
- 313-** Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: the ADJUNCT TWO randomized trial. *Diabetes Care*. 2016 ;39(10):1693-1701.
- 314-** Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 ;7:776–785.
- 315-** Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 ;19:336–347.
- 316-** Borges C.M., Fujihara C.K., Malheiros D., de Avila V.F., Formigari G.P., Lopes de Faria J.B. Metformin arrests the progression of established kidney disease in the subtotal nephrectomy model of chronic kidney disease. *Am. J. Physiol Ren. Physiol*. 2020 ;318:F1229–F1236.
- 317-** Christensen M., Norgard M.O., Jensen M.S., Moller B.K., Norregaard R. Metformin modulates immune cell infiltration into the kidney during unilateral ureteral obstruction in mice. *Physiol. Rep*. 2019 ;7:e14141.
- 318-** Zhang S., Xu H., Yu X., Wu Y., Sui D. Metformin ameliorates diabetic nephropathy in a rat model of low-dose streptozotocin-induced diabetes. *Exp. Med*. 2017 ;14:383–390.
- 319-** Feng Y., Wang S., Zhang Y., Xiao H. Metformin attenuates renal fibrosis in both AMPKalpha2-dependent and independent manners. *Clin. Exp. Pharm. Physiol*. 2017 ;44:648–655.
- 320-** Roussel, R. ; Travert, F. ; Pasquet, B. ; Wilson, P.W. ; Smith, S.C., Jr. ; Goto, S. ; Ravaud, P. ; Marre, M. ; Porath, A. ; Bhatt, D.L.; et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch. Intern. Med*. 2010, 170, 1892–1899.
- 321-** Charytan, D.M. ; Solomon, S.D. ; Ivanovich, P. ; Remuzzi, G. ; Cooper, M.E. ; McGill, J.B. ; Parving, H.H. ; Parfrey, P. ; Singh, A.K. ; Burdmann, E.A. ; et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 Diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes. Metab*. 2019, 21, 1199–1208.
- 322-** Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, et al. Association of biochemical B(1)(2) deficiency with metformin therapy and vitamin B(1)(2) supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012 ;35:327–333.
- 323-** de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo-controlled trial. *BMJ*. 2010 ;340:c2181.
- 324-** Steno Study Group. Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. *Steno study group. Lancet*. 1982 ;1:121–124.

- 325-** The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int.* 1995 ;47:1703–1720.
- 326-** Ciavarella A, Vannini P, Flammini M, et al. Effect of long-term nearnormoglycemia on the progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab.* 1985 ;11:3–8.
- 327-** de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 ; 11 :1969–1977
- 328-** 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(8519) : 1300-1304.
- 329-** de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2366-2376.
- 330-** Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. 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.
- 331-** ADA chapter 6. Glycemic Targets. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021 ; 44(suppl.1) : S73-S84.
- 332-** Sawicki PT. Stabilization of glomerular filtration rate over 2 years in patients with diabetic nephropathy under intensified therapy regimens. *Diabetes Treatment and Teaching Programmes Working Group. Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1890-9.
- 333-** McMurray SD, Johnson G, Davis S, McDougall K. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 : 566-75.
- 334-** Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Kl Close, DeVries H, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diab Care.* 2017 ;40:1631–40.
- 335-** Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diab Care.* 2019 ;1(42):1593–603.
- 336-** ADA Standards of Medical Care in Diabetes in 2022. *Diabetes Care* 2022 ;45(Suppl. 1):S83–S96
- 337-** Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983 ; 1 : 1175-9.
- 338-** Pedersen MM, Hansen KW, Schmitz A, et al. Effects of ACE inhibition supplementary to beta blockers and diuretics in early diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 883-90.
- 339-** Yeo WW, Ramsay LE, Jackson PR. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992 ; 304 : 841.
- 340-** ACE Inhibitors in diabetic nephropathy trialist group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 370-9.
- 341-** ADA Standards of Medical Care in Diabetes in 2022. *Diabetes Care* Volume 45, Supplement 1, January 2022 ; 45 (Suppl. 1) : S144–S174
- 342-** World Health Organization WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19. 2020.
- 343-** Holman N, Knighton P, Kar P, O’Keefe J, Curley M, Weaver A et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 ; 8: 823-833.
- 344-** Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 ; 8: 813-822.
- 345-** Riddle MC, Buse JB, Franks PW, Knowler WC, Ratner RE, Selvin E et al. COVID-19 in people with diabetes: urgently needed lessons from early reports. *Diabetes Care.* 2020 ; 43: 1378-1381.
- 346-** Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 ; 318: E736-EE41.
- 347-** Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 ; 382: 1708-1720.
- 348-** Tenforde, M. W. et al. Characteristics of adult outpatients and inpatients with COVID-19 – 11 academic medical centers, United States, March-May 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020 ; 69, 841–846.
- 349-** Potier, L. et al. COVID-19 symptoms masking inaugural ketoacidosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2020.

- 350-** Marchand, L., Pecquet, M. & Luyton, C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol.* 2020 ; 57 : 1265–1266.
- 351-** Unsworth, R. et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care* 2020 , 43 : e170–e171.
- 352-** Rabbone, I. et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care* 2020, 43 : 2870–2872.
- 353-** Tittel, S. R. et al. Did the COVID-19 lockdown affect the incidence of pediatric type 1 diabetes in Germany? *Diabetes Care* 2020 , 43 : e172–e173.
- 354-** Kamrath, C. et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA* 2020 ; 324 : 801–804.
- 355-** Li J., Wang X., Chen J., Zuo X., Zhang H., Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2020 ; 22 (10) :1935–1941.
- 356-** Cariou B., Hadjadj S., Wargny M. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020 ; 63 (8) : 1500–1515.
- 357-** Yang J.-K., Jin J.-M., Liu S. New onset COVID-19-related diabetes: an indicator of mortality. *medRxiv* 2020.
- 358-** Al Hayek A.A., Robert A.A., Alotaibi Z.K., Al Dawish M. Clinical characteristics of hospitalized and home isolated COVID-19 patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 ; 14 (6) : 1841–1845.
- 359-** O'Malley G., Ebekozien O., Desimone M. COVID-19 hospitalization in adults with type 1 diabetes: results from the T1D exchange multicenter surveillance study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 ; 106 (2).
- 360-** Ebekozien O.A., Noor N., Gallagher M.P., Alonso G.T. Type 1 diabetes and COVID-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the U.S. *Diabetes Care.* 2020 ; 43 (8) : e83–e85.
- 361-** Mesa, A. et al. The impact of strict COVID-19 lockdown in Spain on glycemic profiles in patients with type 1 diabetes prone to hypoglycemia using standalone continuous glucose monitoring. *Diabetes Res. Clin. Pract* 2020 ; 167 : 108354.
- 362-** Dover, A. R. et al. Assessment of the effect of the COVID-19 lockdown on glycaemic control in people with type 1 diabetes using flash glucose monitoring. *Diabet. Med* 2020.
- 363-** Capaldo, B. et al. Blood glucose control during lockdown for COVID-19: CGM metrics in Italian adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020 ; 43 : e88–e89.
- 364-** Assaloni, R. et al. Coronavirus disease (Covid-19): how does the exercise practice in active people with type 1 diabetes change? A preliminary survey. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020 ; 166 : 108297.
- 365-** Klatman, E. L., Besancon, S., Bahendeka, S., Mayige, M. & Ogle, G. D. COVID-19 and type 1 diabetes: challenges and actions. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020 ; 166 : 108275.
- 366-** Verma, A., Rajput, R., Verma, S., Balaria, V. K. B. & Jangra, B. Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020 ; 14 : 1213–1216.
- 367-** Garg, S. K., Rodbard, D., Hirsch, I. B. & Forlenza, G. P. Managing new-onset type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic: challenges and opportunities. *Diabetes Technol. Ther.* 2020 ; 22 : 431–439.
- 368-** Venkatesh, N. et al. COVID-19, type 1 diabetes clinical practice, research, and remote medical care: a view from the land down-under. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2020 ; 14 : 803–804.
- 369-** Wargny M, Gourdy P, Ludwig L, et al.; CORONADO investigators. Type 1 diabetes in people hospitalized for COVID-19: new insights from the CORONADO study. *Diabetes Care* 2020 ; 43 (11) : e174–e177.
- 370-** Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, et al. COVID-19 severity is tripled in the diabetes community: a prospective analysis of the pandemic's impact in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2021 ; 44 (2) : 526–532.
- 371-** Atlas G., Rodrigues F., Moshage Y., Welch J., White M., O'Connell M.A. Presentation OF paediatric type 1 diabetes IN Melbourne, Australia during the initial stages OF the COVID-19 pandemic. *J Paediatr Child Health.* 2020 ; 56 (10) : 1654–1655.
- 372-** Alonso GT, Ebekozien O, Gallagher MP, et al. Diabetic ketoacidosis drives COVID-19 related hospitalizations in children with type 1 diabetes. *J Diabetes.* 2021 ; 13 (8) : 681–687.
- 373-** Vamvini M., Lioutas V.A., Middelbeek R.J.W. Characteristics and diabetes control in adults with type 1 diabetes admitted with COVID-19 infection. *Diabetes Care.* 2020 ; 43 (10) : e120–e122.
- 374-** Schwartz. D. Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes Flammarion Médecine Sciences. Troisième édition, 5ème tirage 1980, France.
- 375-** Ancelle. T. Statistique Epidémiologique. Collection Sciences Fondamentales, Maloine, 4ème édition 2017, Paris, France.
- 376-** Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014 ; 15 (20) : 4–17.

- 377-** Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 2426-39.
- 378-** Gatling W, Knight C, Hill RD. Screening for early diabetic nephropathy: which sample to detect microalbuminuria? *Diabet Med* 1985 ; 2 : 451-5.
- 379-** Shield JP, Hunt LP, Baum JD, et al. Screening for diabetic microalbuminuria in routine clinical care: which method? *Arch Dis Child* 1995 ; 72 : 524-5.
- 380-** T. Ach, Y. Hasni, N. Ben Mahmoud, A. Ben Abdelkarim, A. Maaroufi, M. Kacem, M. Chaieb, K. Ach. Prévalence de la néphropathie diabétique dans le diabète de type 1. *Néphrologie & Thérapeutique* Volume 13, Issue 5, September 2017, Page 369.
- 381-** Pamela Piscitelli, Francesca Viazzi, Paola Fioretto, Carlo Giorda, Antonio Ceriello, Stefano Genovese, Giuseppina Russosept, Pietro Guida, Roberto Pontremoli, Salvatore De Cosmo. Predictors of chronic kidney disease in type 1 diabetes : a longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Scientific Reports* 2017 ; 7 : 3313.
- 382-** Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In : Brenner BM, ed. *The Kidney*. 7th ed. Ed. Philadelphia, PA : Elsevier ; 2004.
- 383-** Khalid S A, Samia A B, Muneera A A, Patan M K, Bandari K A. Microalbuminuria in Saudi Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Interventions Obes Diabetes*. 1(4). 2018.
- 384-** Eman B. Kamaledeena, Hanaa A. Mohammada, Ebtsam F. Mohameda, Ahmed G. Askarb. Microvascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Assiut governorate, Egypt. *Egyptian Pediatric Association Gazette* 66(2018) : 85-90.
- 385-** A Elamin, MIA Omer, B Ismail, T Tuvemo, Microalbuminuria in Young Sudanese Patients with Type 1 Diabetes. 1993 ; 13(6) : 493-497.
- 386-** Al-Eisa AA, Al-Hajri A, Al-Shuaib S, et al. Early-onset microalbuminuria in children with type 1 diabetes in Kuwait. *Curr Pediatric Res*. 2017 ; 21 : 254-259.
- 387-** Li L, Jick S, Breitenstein S, et al. Prevalence of diabetes and diabetic nephropathy in a large US commercially insured pediatric population, 2002-2013. *Diabetes Care*. 2016 ; 39 : 278-284.
- 388-** Svensson M, Nyström L, Schön S, et al. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease. *Diabetes Care*. 2006 ; 29 : 538-542.
- 389-** The DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes : long-term follow-up of the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014 ; 2 : 793-800.
- 390-** Svensson MK, Tyrberg M, Nyström L, et al. The risk for diabetic nephropathy is low in young adults in a 17-year follow-up from the diabetes incidence study in Sweden (DISS). Older age and higher BMI at diabetes onset can be important risk factors. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 ; 31 : 138-146.
- 391-** Esmatjes E, De Alvaro F. "Estudio Diamante" investigators. Incidence of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients in Spain: "Estudio Diamante". *Diabetes Res Clin Pract*. 2002 ; 57 : 35-43.
- 392-** Peter Hovind, Lise Tarnow, Peter Rossing, Berit Ruud Jensen, Malene Graae, Inge Torp, Christian Binder, Hans-Henrik Parving. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes : inception cohort Study. *BMJ* 2004 May 8 ; 328(7448) : 1105.
- 393-** Antonio Pacilli, Francesca Viazzi, Paola Fioretto, Carlo Giorda, Antonio Ceriello, Stefano Genovese, Giuseppina Russo, Pietro Guida, Roberto Pontremoli, Salvatore De Cosmo, the AMD-Annals Study Group. Epidemiology of diabetic kidney disease in adult patients with type 1 diabetes in Italy : The AMD-Annals initiative. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 ; 33 : e2873
- 394-** Nigar Sekercioglu, Leif Erik Lovblom, Petter Bjornstad, Julie A. Lovshin, Yuliya Lytvyn, Geneviève Boulet, Mohammed A. Farooqi, Andrej Orszag, Vesta Lai, Josephine Tse, Leslie Cham, Hillary A. Keenan, Michael H. Brent, Narinder Paul, Vera Bril, Bruce A. Perkins & David Cherney ZI. Les facteurs de risque de maladie rénale diabétique chez les adultes avec le type 1 de longue date du diabète : résultats de l'étude canadienne sur le diabète de la longévité. *Insuffisance Rénale* 2019, VOL. 41, NO. 1, 427-433.
- 395-** Salardi S, Cacciara E, Pascucci MG, et al. Microalbuminuria in diabetic children and adolescents: relationship with puberty and growth hormone. *Acta Paediatr Scand* 1990 ; 79 : 437-43.
- 396-** Tebbe U, Bramlage P, Thoenes M, Paar WD, Danchin N, et al. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiovascular risk: German and Swiss results of the recent global i-search survey. *Swiss Med Wkly* 139. 2009 ; 33-34 : 473-480
- 397-** Bogdanović R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(4) : 507-525.

- 398-** Selby JV, Fitz Simmons SC, Newman JM, Katz PP, Sepe S, Showstac kJ. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy: Implications for prevention and control. *JAMA* 1990 ; 263 : 1954-60.
- 399-** American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2017 ; 40 : S88-98.
- 400-** American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care*. 2010 ; 33(suppl 1) : S11-S61.
- 401-** Parving HH, Oxenbøll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy: a longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982 ; 100(4) : 550-555.
- 402-** Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1984 ; 310(6) : 356-3.
- 403-** Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration : results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 ; 16(5) : 1404-1412.
- 404-** Costacou T, Ellis D, Fried L, Orchard TJ. Sequence of progression of albuminuria and decreased GFR in persons with type 1 diabetes : a cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2007 ; 50(5) : 721-732.
- 405-** Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, A Smiles, Eckfeldt JH, et al. Baisse rénale précoce progressive pré-cède le début de la microalbuminurie et de sa progression vers microalbuminurie. *Diabetes Care* 2014 ; 37 : 226-34.
- 406-** Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Les facteurs de risque pour le développement de ne-phropathy mellitus : étude prospective, observationnelle. *BMJ* 1997 ; 314 : 783-8.
- 407-** Diabetes Control and Complications (DCCT) Groupe de recherche. Effet de la thérapie intensive sur le développement et la progression de la néphropathie diabétique dans l'essai Diabetes Control and Complications. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 1703-1720.
- 408-** Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group : Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy. The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-2167.
- 409-** Krolewski AS, Laffel LB, Krolewski M, Maryanne Q, James H, et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1251-1255.
- 410-** Chiumello G, Boggetti E, Meschi F, et al. Early diagnosis of subclinical complications in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Endocrinol Invest* 1989 ; 12 (suppl 3) : S101-S104.
- 411-** Mathiesen ER, Saubrey N, Hommel E, Parving HH. Prevalence of microalbuminuria in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986 ; 29 : 640-3.
- 412-** Sami N, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Microalbuminuria in insulin-dependent diabetes : prevalence and practical consequences. *J Diabetic Complications* 1987 ; 1 : 76-80.
- 413-** Bangstad H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen, K, Aegenaes O. Microalbuminuria is associated with long term poor glycemic control in adolescent insulin-dependent diabetics. *Diabetes Res* 1989 ; 12 : 71-4
- 414-** McNally PG, Burden AC, Swift PGF, et al. The prevalence and risk factors associated with the onset of diabetic nephropathy in juvenile-onset (insulin-dependent) diabetes diagnosed under the age of 17 years in Leicestershire 1930-1985. *Q J Med* 1990 ; 76 : 831-44.
- 415-** De Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, Sampson JN, Young B, et al. Central Obesity, Incident Microalbuminuria, and Change in Creatinine Clearance in the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18(1) : 235-243.
- 416-** Ku E, McCulloch CE, Mauer M, Gitelman SE, Grimes BA, Hsu CY. Association between blood pressure and adverse renal events in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016 ; 39 : 2218-24.
- 417-** Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications S. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes : 10- year incidence data from the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1053-9.
- 418-** N. Cheikhrouhou, I. Barka, H. Yosra, A. Maaroufi, M. Chaieb, K. Ach, P676 HTA et diabète type 1. *SFE Bordeaux* 2016. *Annales d'Endocrinologie* Volume 77, Issue 4, September 2016 : 498-528.
- 419-** The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 587-593.

- 420-** Dahlquist G, Rudberg S. The prevalence of microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relation to puberty. *Acta Paediatr Scand* 1987 ; 76 : 795-800.
- 421-** Wiseman M, Viberti GC, Mackintosh D, et al. Glycemia, arterial pressure and microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984 ; 26 : 401-5.
- 422-** Mogensen CE, Christensen CK. Blood pressure changes and renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. *Hypertension* 1985 ; 7 (suppl 2) : S64-S73.
- 423-** Standards of medical care in diabetes 2018. *Clin Diabetes* 2018 ; 36 : 14-37.
- 424-** Giorgino F, Laviola L, Cavallo PP, Solnica B, Fuller J, Chaturvedi N: Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients : the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 1020-1028.
- 425-** Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Parving HH: Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 911-916.
- 426-** Muhlhauser I, Sawicki P, Berger M. Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 1986 ; 29 : 500-502.
- 427-** Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994 ; 17 : 126-131.
- 428-** Couper JJ, Staples AJ, Cocciolone R, Nairn J, Badcock N, Henning P. Relationship of smoking and albuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetes Med* 1994 ; 11 : 666-669.
- 429-** Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001 ; 50 : 2842-2849.
- 430-** Gerber PA, Locher R, Schmid B, Spinass GA, Lehmann R. Smoking is associated with impaired long-term glucose metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013 ; 23 : 102-108.
- 431-** Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving H-H. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int*, 2001 ; 60 : 277-283.
- 432-** Chaturvedi N. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997 ; 349 : 1787-1792.
- 433-** Bogdanovic R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(4) : 507-525.
- 434-** Rubrique Monographie Wilaya. Agence Nationale d'Intermédiation et de Régulation Foncière, Wilaya de Sétif. 2014 ; 7.

ANNEXES

Annexe 1 : Principales caractéristiques sociodémographiques de la wilaya de Sétif

1- Géographie physique :

La wilaya de Sétif Située dans l'est algérien et dans la région des hauts plateaux, s'étend sur une superficie estimée à 6549,64 km² soit 0,27 % du territoire national. Elle compte 60 communes. Son chef-lieu, la ville de Sétif, qui s'élève à 1200 m d'altitude, est distant de la capitale, Alger, de 300 km et à 120 km de Constantine, à 110 km de Bejaia et de Jijel (littoral), à 120 km de M'Sila (Sud).

Elle est entourée de six wilayas : au Nord, les wilayas de Bejaia et de Jijel ; au Sud, les wilayas de M'sila et de Batna ; à l'Est, la wilaya de Mila ; à l'Ouest, la wilaya de Bordj-Bou-Arréridj.

La wilaya de Sétif occupe une position stratégique parmi les wilayas des hauts plateaux de l'Est. Elle est appelée aussi capitale des hauts plateaux.

La wilaya de Sétif occupe ainsi une position incontournable entre le Centre et l'Est du pays d'une part et, d'autre part, entre le littoral et la partie de l'Est des hauts plateaux. Elle est un lieu de transit de toute la population algérienne, créant ainsi un mixage de population.

2- Relief :

Le relief de la wilaya de Sétif se divise en trois principales zones qui sont :

La zone montagneuse au Nord de la wilaya couvre 43% de la superficie de la wilaya et se compose des monts suivants : monts des Babors ; monts des Bibans ; monts du Hodna, en plus du haut sommet, Djebel Boutaleb qui atteint 1890 m d'altitude.

La zone des hauts plateaux au centre de la wilaya, s'élève à une altitude oscillante entre 900 et 1200 m ; cette zone comprend des collines et quelques montagnes, dont les plus importantes sont Djebel Megress, Djebel Braou et Djebel Youcef.

La zone basse au sud et au sud-est de la wilaya ; elle se compose de Chotts, tels que le Chott El- Beida dans la région de Hammam Soukhna, Chott El Frein à Ain Lahdjar et celui d'El Melloul près d'Ain Oulméne.

3- Climat :

Le climat de la wilaya de Sétif est un climat continental semi-aride se caractérisant par des étés chauds et secs, et des hivers froids avec une pluviométrie importante, mais inégalement répartie : en moyenne annuelle, la zone Nord reçoit 700 mm, la zone des hauts plateaux, 400 mm et la zone Sud –Sud- Est, moins de 300 mm.

4- Population de la wilaya de Sétif et son évolution :

Au recensement de 1966, la population de la wilaya de Sétif était estimée à 490.658 habitants. Au recensement de 1977 elle passe à 686 600 habitants avec un taux d'accroissement de 2,85%. Au recensement de 1987 la population atteint 1.000.694 habitants avec un taux de d'accroissement de 3,1%et passe à 1.311.413 habitants en 1998.

Sur la base du dernier Recensement General de la Population et de l'Habitat (RGPH) de 2008, la population est de 1.505.453 personnes (environ 5 % de la Population nationale).

Au 31 décembre 2016 La population totale de la wilaya est estimée à 1 814 940 habitants, soit une densité de plus de 300 habitants par km² et un taux de croissance de la population de 2,16% et en importance elle vient au second rang après celle d'Alger.

Alimentation en eau potable : taux de raccordement de 98%.

Assainissement : taux de raccordement de 86%.

Électricité : taux d'électrification de 98%.

Gaz : taux de raccordement au gaz de 78%.

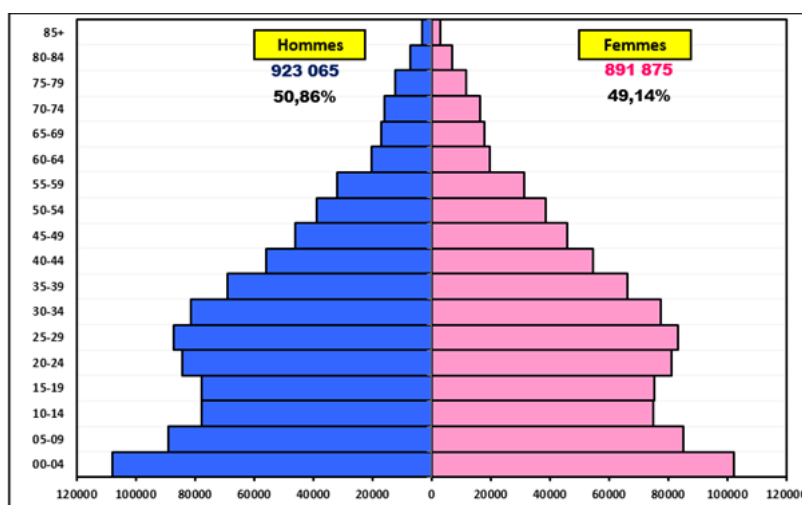


Fig. 22. Pyramide des âges de la population de Sétif 2016.

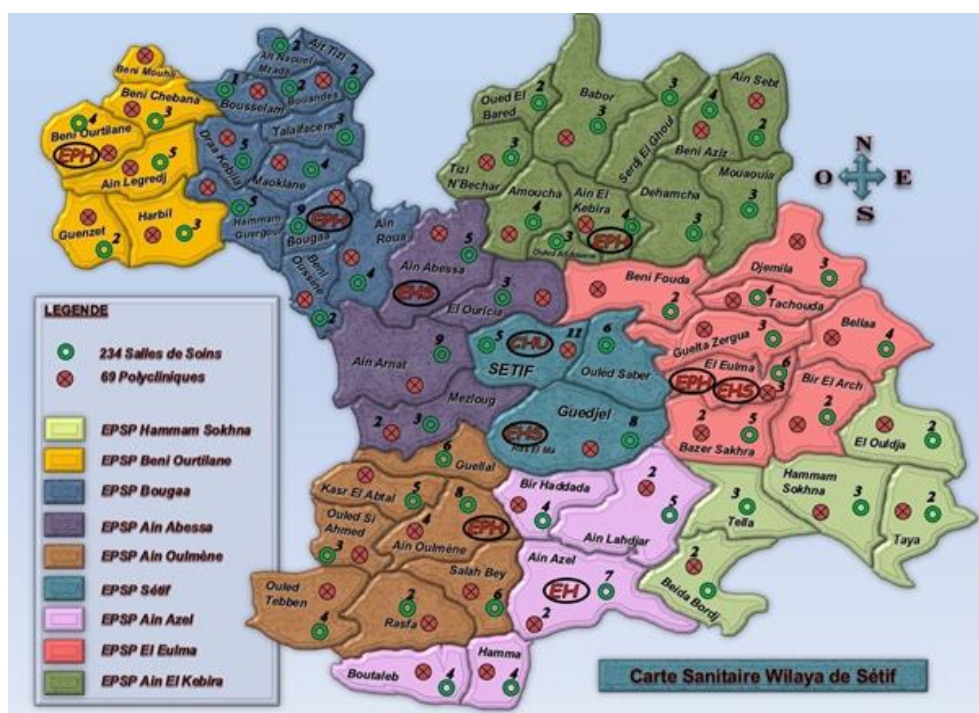


Fig. 23. Carte Sanitaire de la wilaya de Sétif [434]

La population est très jeune, 47,12 % se situe dans la tranche d'âge 0-24 ans. 38,01% ont moins de 19 ans.

5- Couverture sanitaire

Au 31 décembre 2016, Le secteur public de la santé dispose, dans la wilaya de Sétif, de 12 hôpitaux présentant une capacité d'accueil de près de 3.000 lits :

01 centre hospitalo-universitaire (CHU) formé de l'hôpital Saâdna Abdenour, une clinique ORL-ophtalmologie une unité Mère et Enfant,

05 Etablissements publics hospitaliers,

05 Etablissements spécialisés (dont le Centre Anti Cancer),

01 hôpital de médecine physique et rééducation fonctionnelle,

01 centre de transfusion sanguine,

68 polycliniques,

234 salles de soins.

Unité de dépistage et de suivi du diabète au niveau de la cité de Bel-Air, sous la direction de l'EPSP de Sétif, la première du genre à l'échelle nationale.

Annexe 2 : Le questionnaire

CHU de Sétif – Service de Médecine interne : Dr A. NECHADI & Pr R. MALEK / MRD chez les DTI de la wilaya de Sétif

FICHE TECHNIQUE

Code:

Nom :	Prénom :
Date et lieu de naissance :	Age : Age > 15 ans <input checked="" type="checkbox"/>
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Situation familiale :
Adresse :	Daïra :
Profession :	Téléphone :
Sécurité sociale : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
Diabète de type 1 > 5 ans d'évolution <input checked="" type="checkbox"/>	
Date du diagnostic :	Ancienneté :

➤ Facteurs de risque cardiovasculaire :

Tabac :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> Paquets/année
HTA :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	depuis TRT : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Dyslipidémie :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	depuis TRT : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Obésité :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	IMC Kg/m ² Tour de taille cm

➤ Activité physique : non oui 1 fois/semaine 2 fois/semaine 3 fois/semaine

Type d'activité :

➤ Complications chroniques :

Néphropathie :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	depuis TRT : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Rétinopathie	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	depuis TRT : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
RD non proliférante : minime <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère <input type="checkbox"/> RD proliférante <input type="checkbox"/> RDP compliquée <input type="checkbox"/>			
Neuropathie périphérique :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	depuis TRT : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Neuropathie autonome cardiaque :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	depuis TRT : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Gastroparésie :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	depuis TRT : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

Diarrhées motrices :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	depuis	TRT : oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Dysfonction érectile :	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	depuis	TRT : oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

➤ **Traitement :**

Insulinothérapie 1 injection 2 injections 3 injections 4 injections 5 injections

Type d'insuline : Analogues Humaines

Dose totale d'insuline/jour : UI/j UI/kg

Antihypertenseurs :

IEC ARA II I.C

Diu B.B Autres

Association fixe +

Autres :

Classe	DCI	Dosage / jour
.....
...
.....
.....

➤ **Examen physique :**

Poids : kg Taille :cm IMC : Kg/m² Tour de taille : cm

TA Assis /..... mmHg FC : /min Debout /..... mmHg FC : /min Hypot. orthost

Chimie des urines : Glucose Acétone Sang

Protéines Nitrites Leucocytes

➤ **Bilan biochimique :**

Bilan glucidique :	Glycémie	0.80 – 1.10 g/l	HbA1c %	
Bilan rénal :	Créatinine	5 – 12 mg/l	Clairance Créatinine : ml/min/1.73 m ²	
	Urée	0.15 – 0.40 g/l	MDRD	CKD-EPI
Ionogramme :	Na	134 – 148 mEq/l	Stade MRD :	Stade MRD :
	K	3.5 – 5.3 mEq/l	Cl	95 – 110 mEq/l
Bilan lipidique :	Cholestérol	1.5 – 2.2 g/l	HDL c	> 0.35 g/l

	TG	0.7 – 1.5 g/l	LDL c	< 1.40 g/l
Bilan hépatique :	ASAT	13 – 40 U/l	Gamma GT	9 – 13 U/l
	ALAT	10 – 49 U/l	Bilirubine totale.....	2 – 12 mg/l
	PAL	45 – 129 U/l	BBD..... BBID.....	0-2 mg/l 1-10
Bilan phosphocalcique	Ca	90 – 105 mg/l	Phosphorémie	30 – 40 mg/l
Bilan protidique :	Protides totaux	60 – 80 g/l	Albumine	37 – 45 g/l
Autres :	Acide urique	40 – 60 mg/l	Fer sérique	0.6 – 1.6 mg/l

➤ **N.F.S :**

RBC	4.2 – 5.4 Millions/mm ³	MCV	80 – 100 fl
WBC	4.0 – 10 Milles/mm ³	MCH	26 – 32 pg
Hb	12 – 17 g/dl	MCHC	32 – 36 g/dl
Htc	36 – 47 %	Plaquettes	130 – 400 Milles/mm ³

➤ **Bilan urinaire : spot urinaire** (urines fraîches du matin)

Ratio Albumine/Créatinine mg/g	A1 < 30 <input type="checkbox"/>	A2 30 -300 <input type="checkbox"/>	A3 > 300 <input type="checkbox"/>
Albuminurie mg/l			
Créatinine : mg/l			
ECBU	Négatif <input type="checkbox"/>	Positif <input type="checkbox"/>	germes,	

Annexe 3 : La Note d'information du patient et formulaire de consentement éclairé

La maladie rénale diabétique est un problème de santé publique majeur et croissant dans notre pays. Afin de connaître la situation épidémiologique en Algérie, notre étude se propose de réaliser une enquête épidémiologique pour estimer la prévalence de la maladie rénale diabétique chez les diabétiques de type 1 âgés de plus de 15 ans de la wilaya de Sétif. Vous êtes invité à prendre part à cette étude. Avant de prendre votre décision, il est important que vous compreniez pour quelles raisons l'étude est menée et ce quelle comporte. Veuillez prendre le temps de lire attentivement les renseignements suivants et d'en discuter avec d'autres personnes si vous le souhaitez. Si une chose n'est pas claire à votre esprit ou si vous désirez plus d'informations, demandez des précisions à votre Médecin.

Votre participation à cette étude est volontaire. Vous avez le droit de vous en retirer, sans avoir à vous en donner les raisons, et ce, même après avoir signé le formulaire de consentement éclairé. Le fait de ne pas prendre part à l'étude ou de vous en retirer ne modifiera en rien votre relation avec votre médecin.

Vous serez invité à vous rendre à une visite médicale en se présentant à jeun avec un échantillon d'urines fraîches pour la recherche d'albuminurie (appelé communément spot urinaire). Les données cliniques et biologiques seront recueillies à cette visite après avoir signé le formulaire de consentement éclairé.

Votre identité demeurera confidentielle à tout moment, et ce conformément à la loi en vigueur en Algérie. Dans le cadre de cette étude, le médecin rassemblera les données et peut également avoir accès à vos dossiers médicaux personnels pour y puiser des renseignements sur votre santé, notamment vos antécédents médicaux et des résultats d'analyse. Il est possible que les résultats de cette étude soient présentés au cours de réunions ou publiés dans des articles scientifiques. Votre identité ne sera jamais dévoilée. Compte tenu du fait que l'étude est menée dans des conditions de pratique médicale courante, nous ne prévoyons la survenue d'aucun problème, et, comme vous recevez seulement les soins habituels, votre participation à cette étude ne vous causera aucun tort. Nous vous remercions du temps que vous consacrerez à la lecture attentive de ce présent document. Si vous décidez de participer à l'étude, nous vous demandons de remplir et de signer un « formulaire de consentement éclairé ». Vous pourrez vous retirer de l'étude à tout moment sans avoir à vous en expliquer et sans nuire à la qualité des soins que vous recevrez.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Je confirme que j'ai lu et compris les informations figurant dans la note d'information ci-jointe concernant cette étude, que j'ai eu la possibilité de poser des questions et que j'ai reçu des réponses satisfaisantes à toutes mes questions.

Je sais que ma participation à l'étude est volontaire et que je suis libre de me retirer de l'étude à tout moment, sans avoir à expliquer ma décision et sans préjudice pour ma prise en charge médicale. Je confirme que j'ai eu le temps de réfléchir à ma décision.

Je donne mon consentement pour participer à l'étude pour estimer la prévalence de la maladie rénale diabétique chez les diabétiques de type 1.

Patient :

Nom et prénom (s) :

Signature : Date :

Médecin investigateur :

Je soussigné avoir expliqué l'étude au patient ou à son représentant légal.

Nom et prénom (s) :

Signature : Date :

مذكرة إعلامية للمريض مع نموذج الموافقة عن علم

مرض الكلى السكري هو مشكلة صحية عامة رئيسية ومنتامية في بلدنا. من أجل معرفة الوضع الوبائي في الجزائر، تقترح دراستنا إجراء مسح وبائي لتقدير انتشار مرض الكلى السكري لدى مرضى السكري من النوع 1 الذين تزيد أعمارهم عن 15 سنوات في ولاية السطيف.

أنت مدعو للمشاركة في هذه الدراسة. قبل اتخاذ قرارك، من المهم أن تفهم سبب إجراء الدراسة وما يترتب عليه. يرجى أخذ الوقت الكافي لقراءة المعلومات التالية بعناية ومناقشتها مع الآخرين إذا رغبت في ذلك. إذا كان هناك شيء غير واضح لك أو إذا كنت تريد المزيد من المعلومات، فاطلب من طبيبك الحصول على التفاصيل.

مشاركتك في هذه الدراسة طوعية. يحق لك الانسحاب، دون الحاجة إلى إبداء الأسباب، حتى بعد التوقيع على نموذج الموافقة عن علم. عدم المشاركة في هذه الدراسة أو تركها لن يغير علاقتك بطبيبك.

ستتم دعوتك إلى الفحص الطبي من خلال تقديم نفسك على معدة فارغة مع عينة من البول الطازج لأبحاث البول الألبومي. سيتم جمع البيانات السريرية والبيولوجية في هذه الزيارة بعد التوقيع على نموذج الموافقة عن علم.

ستبقى هويتك سرية في جميع الأوقات، وفقاً للقانون الساري في الجزائر. كجزء من هذه الدراسة، سيجمع الطبيب البيانات وقد يتمكن أيضاً من الوصول إلى سجلاتك الطبية الشخصية لجمع معلومات حول صحتك، بما في ذلك تاريخك الطبي ونتائج الاختبارات. ويمكن عرض نتائج هذه الدراسة في الاجتماعات أو نشرها في ورقات علمية. لن يتم الكشف عن هويتك أبداً.

بالنظر إلى أن الدراسة تُجرى في ظل ظروف الممارسة الطبية العادية، فإننا لا نتوقع أي مشاكل، وبما أنك تتلقى الرعاية المعتادة فقط، فإن مشاركتك في هذه الدراسة لن تضر بك.

ونشكركم على وقتكم في قراءة هذه الوثيقة بعناية إذا قررت المشاركة في هذه الدراسة، نطلب منك إكمال «نموذج الموافقة عن علم» والتوقيع عليه. يمكنك الانسحاب من الدراسة في أي وقت دون الحاجة إلى شرح نفسك ودون التأثير على جودة الرعاية التي ستلقاها.

نموذج الموافقة عن علم

وأؤكد أنني قرأت وفهمت المعلومات الواردة في مذكرة الإحاطة الإعلامية المرفقة بشأن الدراسة، وأنني أتيحت لي الفرصة لطرح أسئلة وتلقيت إجابات مرضية على جميع أسئلتي.

أعلم أن مشاركتي في هذه الدراسة طوعية وأنني حر في الانسحاب من الدراسة في أي وقت دون الحاجة إلى شرح قراري ودون المساس بتكفلي الطبي. أؤكد أنه كان لدي الوقت للتفكير في قراري.

أوافق على المشاركة في هذه الدراسة لتقدير انتشار مرض الكلى السكري لدى مرضى السكري من النوع 1.

المريض:

اللقب والاسم:

توقيع: تاريخ:

طبيب التحقيق:

أنا، الموقع أدناه، شرحت الدراسة للمريض أو ممثله القانوني

اللقب والاسم:

توقيع: تاريخ:

RÉSUMÉS

Résumé

Épidémiologie et aspects évolutifs de la maladie rénale diabétique chez les diabétiques de type 1.

Le diabète de type 1 constitue une pathologie chronique lourde ayant d'importantes répercussions sur la qualité de vie de l'enfant, l'adolescent et de leurs familles, surtout si le rein est atteint source importante de progression vers l'insuffisance rénale terminale à l'âge adulte nécessitant une prise en charge en dialyse ou de transplantation rein-pancréas. Ces constatations renforcent l'intérêt de prévenir l'atteinte des reins chez le sujet diabétique. D'emblée, insistons sur la nécessité, chez le patient diabétique suspect d'être affecté d'une maladie rénale diabétique, de suivre à la fois l'albuminurie et le débit de la filtration glomérulaire. Afin de connaître la situation épidémiologie à Sétif, nous avons réalisé une enquête transversale dont l'objectif est d'estimer la prévalence de la maladie rénale diabétique chez les diabétiques de type 1 âgés de plus de 15 ans. L'étude a été réalisée entre mars 2016 et décembre 2018 à Sétif. Elle a porté sur 300 diabétiques de type 1 âgés entre 15 et 62 ans. La prévalence a été estimée à 43,6 % avec 36,3% des patients ayant une albuminurie A2 et 7,3% une albuminurie A3 ; nous notons que l'âge au moment du diagnostic du diabète influence sur l'apparition de la maladie rénale diabétique, la découverte du diabète avant 15 ans était chez 53,2% des diabétiques de type 1 avec maladie rénale diabétique ; $P < 0,001$ un Odds Ratio OR= 2,29 et IC 95% à 1,43 – 3,67. Les facteurs de risque qui ont été identifiés sont : le mauvais contrôle glycémique représentait par une HbA1C $> 7\%$ ($P < 0,009$), Khi deux = 6.804 avec un Odds Ratio = 2.21 et un IC 95% à 1.20-4.05 et l'existence d'une HTA, définie comme PAS ≥ 140 mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg ($P < 0,007$) ; OR = 2.87 ; Khi deux = 7.168 et IC 95% à 1.30-6.36. La maladie rénale chronique définie par un débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1.73m² a été retrouvée chez 4.3% des patients avec un DFG à G3a et G3b. Cette prévalence élevée souligne l'importance du dépistage précoce de la maladie rénale diabétique chez nos diabétiques de type 1.

Mots clés : Maladie rénale diabétique – Prévalence – ACR–Diabète de type 1 – Algérie

Auteur : Nechadi Abdelmalek

Université Ferhat Abbas – Sétif 1

CHU de Sétif, Algérie

E-mail : anechadi@univ-setif.dz

Abstract

Epidemiology and evolutionary aspects of diabetic kidney disease in type 1 diabetics.

Type 1 diabetes is a serious chronic pathology having significant repercussions on the quality of life of children, adolescents and their families, especially if the kidney is affected, a major source of progression to end-stage renal failure in adulthood requiring dialysis treatment or kidney-pancreatic transplantation. These findings reinforce the interest in preventing kidney damage in people with diabetes. From the outset, we stress the need, in diabetic patients suspected of having diabetic kidney disease, to monitor both albuminuria and the rate of glomerular filtration. In order to know the epidemiological situation in Sétif, we carried out a cross-sectional survey the objective of which is to estimate the prevalence of diabetic kidney disease in type 1 diabetics over 15 years of age. The study was carried out between March 2016 and December 2018 in Sétif. We looked at 300 type 1 diabetics between the ages of 15 and 62. The prevalence was estimated at 43.6% with 36.3% of patients having A2 albuminuria and 7.3% A3 albuminuria; we note that age at diagnosis of diabetes influences the onset of diabetic kidney disease, discovery of diabetes before age 15 was in 53.2% of type 1 diabetics with diabetic kidney disease; $P < 0.001$ an Odds Ratio $OR = 2.29$ and 95% CI 1.43 - 3.67. The risk factors that were identified are: poor glycemic control represented by an $HbA1C > 7\%$ ($P < 0.009$), Chi-square = 6.804 with an Odds Ratio = 2.21 and a 95% CI at 1.20-4.05 and the existence hypertension, defined as $PAS \geq 140$ mmHg and / or $DBP \geq 90$ mmHg ($P < 0.007$); $OR = 2.87$; Chi-square = 7.168 and 95% CI 1.30-6.36. Chronic renal disease defined by a glomerular filtration rate < 60 ml / min / $1.73m^2$ was found in 4.3% of patients with G3a and G3b GFR. This high prevalence underscores the importance of early detection of diabetic kidney disease in our type 1 diabetics.

Keywords: Diabetic kidney disease - Prevalence - ACR- Type 1 diabetes - Algeria

Author : Nechadi Abdelmalek

Ferhat Abbas University - Setif 1

University hospital center of Setif, Algeria

E-mail : anechadi@univ-setif.dz

ملخص

علم الأوبئة والجوانب التطورية لمرض الكلى السكري في مرضى السكري من النوع الأول

مرض السكري من النوع 1 حالة مزمنة خطيرة لها تأثير كبير على نوعية حياة الأطفال والمراهقين وأسرتهم. خاصة إذا كانت الكلية مصدرًا رئيسيًا للتقدم إلى المرحلة النهائية من الفشل الكلوي في مرحلة البلوغ التي تتطلب إدارة غسيل الكلى أو زرع الكلى والبنكرياس. تعزز هذه النتائج الاهتمام بالوقاية من تلف الكلى لدى مرضى السكري.

في البداية، دعونا نؤكد على الحاجة إلى إصابة مريض السكري المشتبه به بمرض الكلى السكري لمتابعة كل من البول المهق وتدفق الترشيح الكبيبي. ولمعرفة الحالة الوبائية في سطيف، أجرينا دراسة استقصائية شاملة تهدف إلى تقدير مدى انتشار أمراض الكلى السكرية لدى مرضى السكر من النوع 1 الذين تزيد أعمارهم عن 15 عامًا. أجريت الدراسة بين مارس 2016 وديسمبر 2018 في سطيف. وشملت 300 مريض السكري من النوع 1 بين سن 15 - 62 سنة. قدر معدل الانتشار بنسبة 43.6% مع 36.3% من المرضى الذين يعانون من البيلة الزلزالية 2 و 7.3% مع البيلة الزلزالية 3ا ونلاحظ أن العمر وقت تشخيص مرض السكري يؤثر على ظهور مرض الكلى السكري، وأن اكتشاف مرض السكري عند $P < 0.001$ a Odd = 3.67 - 1.43. عوامل الخطر التي تم تحديدها هي: ضعف التحكم في نسبة السكر CI و 95% Rate OR = 2.29 عند -1.20 CI مع نسبة احتمالات = 2.21 و 95% $\chi^2 = 6.804$ ، $P < 0.009$ في الدم الذي يمثلته في 6,36-1,30. تم العثور على CI و 95% $\chi^2 = 7,168$ مم زئبق PAS 140 ، المعرف باسم HTA 4.05 ووجود مرض الكلى المزمن المحدد بمعدل ترشيح كبيبي أقل من 60 مل/دقيقة/1.73 م² في 4.3% من المرضى الذين يعانون يسלט هذا الانتشار المرتفع الضوء على أهمية الكشف المبكر عن المرض G3b و G3a في GFR من

الكلمات الدالة : مرض الكلى السكري - انتشاره - مرض السكري من النوع الأول - الجزائر

مؤلف : نشادي عبد المالك

جامعة فرحات عباس - سطيف 1

سطيف ، الجزائر

البريد الإلكتروني : anechadi@univ-setif.dz