



Néphropathie chez les diabétiques type 2 : aspects évolutifs et facteurs prédictifs

Nephropathy in type 2 diabetics : predictive factors and evolving aspects

khadija Ben Naceur, Haifa Abdesselem, Sabrina Zribi, Imen Sebai, Kamilia Ounaissa, Chiraz Amrouche

Service des consultations externes et explorations fonctionnelles, Institut National de Nutrition / faculté de médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Introduction: La néphropathie diabétique (ND) représente la première cause d'insuffisance rénale terminale.

Objectif : Apprécier l'évolution de la néphropathie chez un groupe de diabétiques de type 2 (DT2) afin de déterminer les facteurs prédictifs de progression.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude descriptive rétrospective longitudinale qui a concerné 100 patients DT2 ayant une ND confirmée depuis au moins 10 ans. Les patients ont été répartis entre 2 groupes selon l'évolution de leur ND : ND stable (groupe 1) et ND évolutive (groupe 2).

Résultats : Au moment du diagnostic de la ND, la majorité (82%) des patients était au stade de ND incipiente tandis que 18% étaient au stade de ND avérée. L'analyse de régression univariée a montré que des valeurs initiales plus élevées d'albuminurie ($p=0,038$), de créatininémie ($p=0,001$), de pression artérielle systolique ($p=0,009$), d'uricémie ($p=0,01$) ainsi qu'un débit de filtration glomérulaire (DFG) plus bas ($p<0,001$) et le tabagisme ($p=0,023$) étaient significativement associés à une évolution défavorable de la ND. Une valeur moyenne élevée au cours du suivi en albuminurie ($p<0,001$), créatininémie ($p<0,001$), pression artérielle systolique ($p<0,001$), en acide urique ($p<0,001$) ainsi qu'un DFG plus bas ($p<0,001$) et une fréquence plus élevée d'hypertriglycéridémie ($p=0,004$) étaient considérés comme des facteurs de risque d'une évolution défavorable de la ND détectables au cours du suivi.

Conclusion : Nous avons trouvé plusieurs facteurs prédictifs de progression de la ND dans notre travail dont l'approche multifactorielle pourrait améliorer l'évolution de nos patients ainsi que leur qualité de vie.

Mots clés : Diabète, Maladie rénale chronique, Insuffisance rénale chronique, Hypertension artérielle

SUMMARY

Introduction : Diabetic nephropathy (DN) is the most common cause of end-stage renal disease.

Aim: To study the evolution of nephropathy in a group of type 2 diabetics in order to determine the predictive factors of progression.

Methods : We conducted a longitudinal retrospective, descriptive study involving 100 type 2 diabetics patients with confirmed DN for at least 10 years. The patients were divided into 2 groups according to the evolution of their DN: stable DN (group 1) and progressive DN (group 2).

Results : At the time of diagnosis of DN, the majority (82%) of the patients were in the stage of incipient DN while 18% were in the stage of established DN. Univariate regression analysis showed that higher baseline values of albuminuria ($p=0.038$), creatinine ($p=0.001$), systolic blood pressure ($p=0.009$), uricemia ($p=0.01$) as well as a lower glomerular filtration rate (GFR) ($p<0.001$) and smoking ($p=0.023$) were significantly associated with an unfavorable evolution of DN. A high mean value during monitoring in albuminuria ($p<0.001$), creatinine ($p<0.001$), systolic blood pressure ($p<0.001$), uric acid ($p<0.001$) as well as a lower GFR ($p<0.001$) and a higher frequency of hypertriglyceridemia ($p=0.004$) were considered to be risk factors for an unfavorable development of DN detectable during follow-up.

Conclusion : We have found several predictors of progression of DN in our work whose multifactorial approach could improve the outcome of our patients as well as their quality of life.

Key-words : Diabetes, Chronic kidney disease, Chronic renal failure, High blood pressure

Correspondance

khadija Ben Naceur

Service des consultations externes et explorations fonctionnelles, Institut National de Nutrition / faculté de médecine de Tunis

khadijabennaceur19@hotmail.com

INTRODUCTION

La néphropathie diabétique (ND) est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT)(1) et la fréquence de ces IRCT liées au diabète n'a cessé de croître depuis le début des années 1990. A ce risque rénal, s'associe à chaque stade successif de néphropathie un risque encore plus élevé d'événements cardiovasculaires. Il s'agit d'une pathologie en pleine croissance et aux lourdes conséquences aussi bien humaines que socio-économiques. Elle serait responsable de 50% des cas d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde (2).

Le dépistage et la prise en charge précoce de la ND peut retarder sa progression. Plusieurs déterminants de la perte de la fonction rénale, au début et durant l'évolution de la maladie, ont été identifiés tandis que d'autres facteurs sont encore en cours d'étude. Cependant, la détérioration de la fonction rénale varie considérablement d'un individu à un autre.

L'objectif de ce travail était d'apprécier l'évolution de la néphropathie chez un groupe de diabétiques de type 2 après prise en charge thérapeutique afin de déterminer les facteurs prédictifs de progression.

MÉTHODES

Population étudiée :

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective et longitudinale au sein des services de Diabétologie et Maladies Métaboliques de l'Institut National de Nutrition et de Technologie Alimentaire de Tunis (INNTA) pendant une durée de 17 mois entre octobre 2018 et février 2020. L'étude a été réalisée à partir des dossiers d'observations médicales des patients diabétiques de type 2 (DT2) suivis dans ces services. Nous avons ainsi colligé 100 patients diabétiques de type 2. Tous les patients avaient une néphropathie diabétique confirmée depuis au moins 10 ans associée à une rétinopathie diabétique (RD) diagnostiquée à n'importe quel moment du suivi et ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) $>$ 30ml/mn au moment du diagnostic de la ND.

Nous avons exclu les patients ayant un déclin rapide de la fonction rénale (\approx 20 à 30 % du DFG, 2 à 3 mois après introduction des bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (BSRAA)), ceux qui n'avaient

pas le recul suffisant ainsi que les patients n'ayant pas eu un fond d'œil (FO) tout au long du suivi.

L'étude et l'analyse détaillée des facteurs prédictifs de progression de la néphropathie diabétique a été comparative entre deux groupes :

- Groupe 1 (G1) : les patients diabétiques de type 2 ayant une ND stable.

- Groupe2(G2) : les patients diabétiques de type 2 ayant une ND évolutive.

Nous avons déterminé les caractéristiques sociodémographiques des patients, les caractéristiques du diabète ainsi que les caractéristiques de la ND.

Paramètres étudiés :

Pour juger l'équilibre glycémique de nos patients nous avons opté pour les recommandations de l'American Diabetes Association (3) et nous avons fixé pour chaque patient son objectif personnalisé en HbA1c.

Nous avons évalué le stade de la ND par le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) de 24 heures et l'estimation de la fonction rénale par la clairance de la créatinine selon la formule de CKD-Epi (pour chronic kidney disease epidemiology collaboration).

Ainsi quatre stades de la ND ont été distingués : stade 1 : microalbuminurie négative (EUA $<$ 30 mg/24 heures), stade 2 : microalbuminurie positive (EUA : 30 à 300 mg/24 heures), stade 3 : macroalbuminurie (EUA $>$ 300 mg/24 heures) et stade 4 : IRCT définie par une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml par minute par 1,73 m² de surface corporelle.

Nous avons utilisé la classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique des recommandations américaines (K/DOQI) (2).

Le débit de déclin de la fonction rénale a été calculé par la formule suivante (ml/mn/an) : (dernier DFG- DFG de base) / nombre des années de suivi.

L'Hypertension artérielle (HTA) a été définie par une pression artérielle systolique (PAS) \geq 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) \geq 90 mmHg. Pour l'équilibre tensionnel nous nous sommes référés aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie et de l'HTA publiées en 2018 qui ont fixé

une cible tensionnelle de l'ordre de 130/80 mm Hg pour tous patients diabétiques ayant une maladie rénale diabétique(4).

La dyslipidémie a été définie par un taux de cholestérol \geq 2g/l et/ou de TG \geq 1,5 g/l et/ou de HDL cholestérol $<$ 0,4 g/l chez l'homme et $<$ 0,5 g/l chez la femme. Pour l'objectif cible en LDL cholestérol, nous nous sommes basés sur les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie publiées en 2016 où les patients diabétiques ayant une ND étaient considérés à très haut risque cardiovasculaire avec un objectif recommandé en LDL-cholestérol $<$ 0,7 g/l (5).

L'hyperuricémie a été retenue si l'uricémie était supérieure ou égale à 420 μ mol/l(6).

L'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl chez l'adulte de sexe féminin, inférieur à 13 g/dl chez l'adulte de sexe masculin(7).

Après 10 ans de suivi, nous avons apprécié l'évolution de cette ND après l'instauration des mesures de néphroprotection. Nous avons considéré comme évolution défavorable les patients ayant au moins un critère parmi ces trois critères suivants (8):

- Évolution vers les stades supérieurs de la néphropathie diabétique
- Développement d'une IRC sévère ou terminale
- Un taux de déclin de la fonction rénale \geq 2 ml/mn/an

Analyse statistique :

Sur le plan statistique, les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 21. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et en ET. La comparaison et la recherche d'éventuelles différences statistiques significatives entre les deux groupes de progression, a été réalisée au moyen du test t de student pour les variables quantitatives et le test de chi-square (khi-deux) de Pearson et du test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Les comparaisons de 2 moyennes sur séries indépendantes ont été effectuées par le test non paramétrique de Mann et Whitney.

Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Le tableau 1 résume les caractéristiques de la population au moment du diagnostic de la ND (T0).

Tableau 1. Caractéristiques de la population au moment du diagnostic de la néphropathie diabétique

Age moyen (ans)		54 \pm 8,7
Tabagisme (%)		33
Genre	Femmes (%)	55
	Hommes (%)	45
Sexe ratio		0,8
Comorbidités	HTA* (%)	61
	Dyslipidémie (%)	41
	Obésité (%)	51
	Hyperuricémie (%)	8,7
	Anémie (%)	20,5

*Hypertension artérielle

L'ancienneté moyenne du diabète était de 9,15 \pm 6,64 ans. L'HbA1c moyenne était de 9,42 \pm 2,16% et 25 % des patients avaient un diabète équilibré. Environ la moitié (48%) était sous BSRAA.

Concernant les caractéristiques de la néphropathie diabétique à T0 ; l'albuminurie moyenne était de l'ordre de 201,78 mg/24h et la créatininémie moyenne de 75,55 \pm 21,05 μ mol/l. La majorité (82%) des patients était au stade de ND débutante tandis que 18% étaient au stade de ND avérée. L'IRC était notée chez 47% des patients où 11% étaient au stade d'IRC modérée.

Le tableau 2 illustre la prise en charge thérapeutique de la néphropathie diabétique dans notre étude.

Après 10 ans de suivi (T10), environ le tiers (30%) de nos patients avait une albuminurie négative et 3% avaient développé une IRC terminale. Trente-six pour cent de nos patients avaient une évolution défavorable de leur ND avec un délai moyen de progression de 6,06 \pm 2,24 ans.

Parmi les 82 diabétiques au stade de ND incipiens au moment du diagnostic de la ND, 27% avaient progressé vers le stade de ND avérée, 2% vers le stade d'IRC terminale tandis que 34% avaient régressé vers la normoalbuminurie et 37% avaient gardé une microalbuminurie après 10 ans de suivi.

Tableau 2. Prise en charge thérapeutique de la néphropathie diabétique

Variables		N (%)
Contrôle tensionnel	Modifications thérapeutiques	35 (67%)
Contrôle glycémique	Modifications thérapeutiques	71 (94,7%)
	Passage à l'insuline	18 (24%)
Mise sous BSRAA*	Déjà sous BSRAA*	48
	Mise sous IEC**	34
	Mise sous ARA II***	1
Prise en charge des facteurs de risque associés	Dyslipidémie	3 (7%)
	Mise sous statines	1 (3%)
	Augmentation des doses de statines	
	Traitement de l'anémie	4 (50%)
	Traitement de l'hyperuricémie	4 (80%)
	Suivi en néphrologie	4 (4%)

*Bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

** Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

***Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

À la fin du suivi, tous les patients étaient sous BSRAA avec un délai moyen de prise de ces molécules de l'ordre de $9,49 \pm 0,92$ ans, comparable entre les deux groupes de progression.

L'évolution du bilan rénal dans chaque groupe de progression est illustrée dans le tableau 3.

L'évolution de la microalbuminurie et de la créatininémie comparativement dans les deux groupes de progression est illustrée dans les figures 1 et 2.

L'analyse des facteurs prédictifs de progression de la néphropathie diabétique dans notre étude est représentée dans le tableau 4.

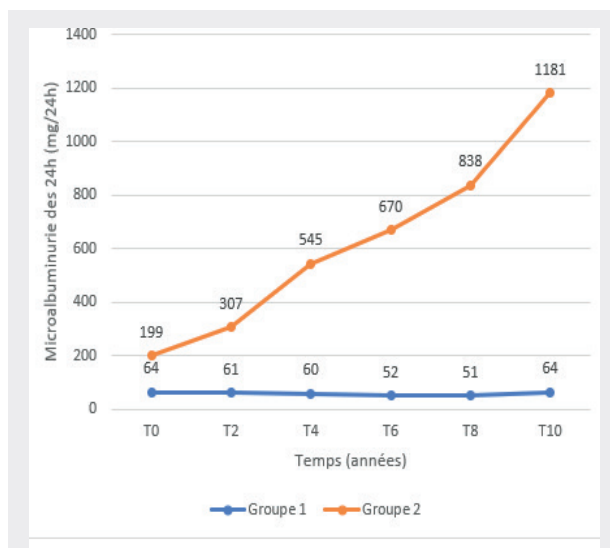


Figure 1. Evolution de la microalbuminurie comparativement dans les deux groupes de progression

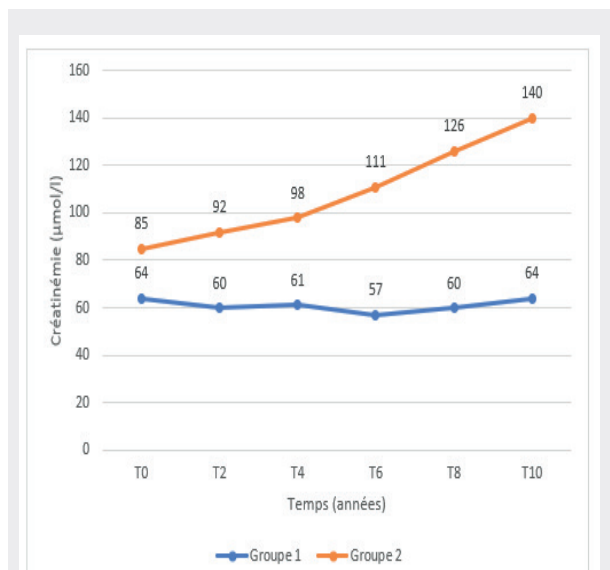


Figure 2. Evolution de la créatininémie comparativement dans les deux groupes de progression

Tableau 3. Evolution du bilan rénal, des stades de la néphropathie diabétique et de l'insuffisance rénale chronique dans chaque groupe de progression

	Groupe 1 (n=64)		P	Groupe 2 (n=36)		P
	T 0	T 10		T 0	T 10	
Moyenne albuminurie (mg/24)	203,46 ± 312,81	160,43 ± 406,88	NS	298,8 ± 254,87	1180,59 ± 1 298,02	<0,001
Moyenne créatininémie (µmol/l)	70,26 ± 17,51	69,39 ± 21,78	NS	84,95 ± 23,66	140,43 ± 96,02	0,001
DFG* moyen (ml/mn)	94,13 ± 18,45	89,22 ± 19,11	0,031	78,94 ± 19,25	54,23 ± 25,9	<0,001
Stades ND**						
➤ Stade 2	-	40,6% (n=26) 51,6%		-	11,1% (n=4) 13,9%	
➤ Stade 3	81,3% (n=52)	7,8% (n=33)		83,3% (n=30)	66,7% (n=5)	
➤ Stade 4	18,7% (n=12)	- (n=5)	<0,001	16,7% (n=6)	8,3% (n=3)	NS
➤ Stade 5	-	-		-	-	
Stades IRC***						
➤ Absence d'IRC	62,5% (n=40) 31,3% (n=20)	53,2% (n=34) 35,9% (n=23)		36,1% (n=13) 44,4% (n=16)	8,3% (n=3) 38,9% (n=14)	
➤ IRC légère	6,3% (n=4)	10,9% (n=7)		19,5% (n=7)	33,3% (n=12) 11,1% (n=4)	
➤ IRC modérée	-	-		-	8,3% (n=3)	
➤ IRC sévère	-	-	NS	-	-	NS
➤ IRC terminale	-	-		-	-	

*Débit de filtration glomérulaire

**Néphropathie diabétique

***Insuffisance rénale chronique

DISCUSSION

Dans notre travail, la néphropathie diabétique affectait une population relativement jeune ou les patients âgés de moins de 65 ans représentaient 90% des patients diabétiques de type 2 avec une moyenne d'âge de $54 \pm 8,7$ ans, ce qui est concordant aux résultats des travaux de Rossing et al (9) et Bouenizabila et al (10) qui ont travaillé sur des patients ayant une moyenne d'âge de 57 et 55,9 ans, respectivement.

Dans la présente étude, après 10 ans de suivi, environ le tiers (30%) de nos patients avait une albuminurie négative et 3% seulement avaient développé une insuffisance rénale chronique terminale. Une étude observationnelle

tunisienne d'un registre national de dialyse, publiée en 2008, a montré que la néphropathie diabétique a présenté une augmentation annuelle moyenne de 16,1 % entre les années 1992-1993 (10,5 %) et 2000-2001 (35,0 %) (11).

Au sein de notre échantillon, 36% de nos patients avaient une évolution défavorable de leur néphropathie diabétique avec un délai moyen de progression de $6,06 \pm 2,24$ ans. Ces mêmes résultats ont été trouvés dans l'étude de Altemtam et al, qui a concerné 270 diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale chronique, après un délai moyen de suivi de 6 ans, 34% des patients avaient une maladie rénale progressive (8).

Tableau 4. Analyse des facteurs prédictifs de progression de la néphropathie diabétique

	Groupe 1(n=64)	Groupe 2(n=36)	P
Tabagisme à T0	25	47,2	0,023
Age de découverte du diabète (ans)	43,09 ± 0,974	47,61 ± 9,05	0,021
Diabète équilibré (%)			NS
➤ T0	26,2	22,2	
➤ T10	15,6	36,1	0,019
Dose d'insuline totale (UI/kg/j)			
➤ T0	0,62 ± 0,2	0,46 ± 0,21	0,017
➤ T10	0,67 ± 0,2	0,55 ± 0,25	0,007
Dose d'insuline basale (UI/kg/j)			
➤ T0	0,51 ± 0,15	0,39 ± 0,19	0,014
➤ T10	0,54 ± 0,16	0,43 ± 0,18	0,003
Albuminurie (mg/24h)			
➤ T0	203,46	298,8	0,038
➤ T10	150,4	605,94	<0,001
Créatininémie (µmol/l)			
➤ T0	70,26 ± 17,51	84,95 ± 23,66	0,001
➤ T10	72,07 ± 18,19	108,97 ± 45,75	<0,001
DFG*			
➤ T0	94,13 ± 18,45	78,94 ± 19,25	<0,001
➤ T10	89,22 ± 19,1	54,23 ± 25,9	<0,001
Débit de déclin de la fonction rénale (ml/mn/an)	-0,3 ± 0,86	-2,52 ± 2,26	<0,001
PAS** moyenne ±ET (mmHg)			
➤ T0	136,25	148,33	0,009
➤ T10	135,88	151,42	<0,001
HTA***mal contrôlée (%)			
➤ T0	48,4	91,7	0,01
➤ T10	65,6	75	0,004
Anomalies lipidiques à T10 (%)			
➤ Hypercholestérolémie	21,9	30,6	NS
➤ Hypertriglycéridémie	26,6	55,6	0,004
➤ Hypo HDLcholestérolémie	59,4	77,8	0,062
➤ Hyper LDLémie	90,6	91,7	NS
Uricémie moyenne ± ET (µmol/l)			
➤ T0	278,38 ± 86,89	343,45 ± 74,44	0,01
➤ T10	291,78 ± 65,38	349,19 ± 65,34	<0,001
Prévalence de l'hyperuricémie à T10 (%)	1,6	15	0,008

*Débit de filtration glomérulaire

**Pression artérielle systolique

***Hypertension artérielle

Tableau 5. Facteurs de progression de la néphropathie diabétique retrouvés dans les principales études

Étude	Pays	Année	Population	Facteurs prédictifs de progression
Elly et al	New Zealand	2013	25736 DT2*	Albuminurie, créatininémie, PAS**, ethnicité, présence de maladie cardiovasculaire, contrôle glycémique, contrôle tensionnel
Jardine et al (ADVANCE)	20 pays	2012	11140 DT2*	DFG***, albuminurie, PAS**, HbA1c****, présence de rétinopathie diabétique, sexe masculin
Zoppini et al	Italie	2012	1682 DT2*	Hypertension artérielle, HbA1c**** $\geq 7\%$, durée d'évolution du diabète, obésité, traitement par insuline, albuminurie, âge, DFG*** bas de base
Bouattar et al	Maroc	2007	728 DT2*	Age, PAS**, présence de rétinopathie diabétique, anémie
Rossing et al	Danemark	2004	366 DT2*	Paramètres de base : albuminurie, PAS**, HbA1c****, DFG***, âge, degré de sévérité de la rétinopathie diabétique Paramètres durant la période de suivi : moyenne albuminurie élevée, PAS**, HbA1c****, Hémoglobine basse, tabagisme, présence de rétinopathie diabétique
Altemtam et al	UK	2011	270 DT2*	Paramètres de base : Tension artérielle, DFG***, albuminurie, acide urique Paramètres durant la période de suivi : PAS**, HbA1c****, albuminurie
Notre étude	Tunisie	2020	100 DT2*	Paramètres de base : albuminurie, créatininémie, PAS**, uricémie, DFG***, tabagisme, équilibre tensionnel Paramètres durant la période de suivi : albuminurie, créatininémie, PAS**, acide urique, DFG***, équilibre tensionnel, hypertriglycéridémie

*Diabétiques de type 2 **Pression artérielle systolique ***Débit de filtration glomérulaire ****Hémoglobine glyquée

Nous avons noté une différence statistiquement significative entre le tabagisme à T0 et l'évolution de la ND ($p=0,023$). Plusieurs études prospectives ont suggéré que la consommation du tabac augmentait le risque relatif de détérioration de la fonction rénale (2 à 2,5 fois plus important chez les fumeurs par comparaison avec des non-fumeurs) (12). Dans l'étude RENAAL, sur 272 fumeurs et 1241 non-fumeurs diabétiques de type 2 ayant une ND, un rapport de 1,04 (IC à 95%) du doublement de la créatininémie sérique a été démontré (13).

Dans notre étude, les patients ayant une évolution défavorable de leur ND, avaient un équilibre glycémique meilleur durant le suivi que ceux avec évolution favorable avec une différence statistiquement significative ($p=0,019$). L'étude ACCORD n'a pas réussi à trouver un impact d'un contrôle glycémique strict sur la progression de la maladie rénale diabétique (14). De même, dans l'étude de Ching-Heng et al, aucune association entre le niveau d'HbA1c et d'insuffisance rénale n'a été démontrée (15). Cependant, nos résultats ne sont pas concordants avec Bash et al et Bouattar et al, qui ont trouvé une association positive

forte entre les valeurs de l'HbA1c et la progression de la maladie rénale diabétique chez 1871 patients diabétiques après 11 ans de suivi (16,17). Ces discordances pourraient être expliquées par le fait qu'au stade d'IRC sévère, l'interprétation de l'HbA1c devient délicate par l'existence de l'anémie, de carence en fer et par la diminution de la durée de vie des globules rouges (18).

Dans notre étude, l'albuminurie et la créatininémie sérique de base étaient des prédicteurs indépendants de progression de la néphropathie diabétique ainsi que les moyennes de celles-ci au cours du suivi. Ces résultats concordent avec plusieurs études internationales publiées. Dans l'analyse post hoc de l'étude RENAAL portant sur 1513 patients diabétiques de type 2, l'albuminurie initiale était le facteur de risque indépendant le plus fort et le plus constant durant le suivi pour atteindre le point final composite consistant à doubler la créatininémie sérique ou à développer une IRC terminale (13). Yokoyama et al, ont aussi confirmé dans leur étude portant sur 1002 patients japonais atteints de diabète de type 2 avec une fonction rénale relativement bien préservée et qui ont été

suis pendant 4 ans, que l'excrétion urinaire d'albumine figurait parmi les facteurs de risque les plus importants dans la progression de l'albuminurie et la baisse annuelle du DFG (19).

Dans notre étude, des valeurs plus élevées de pression artérielle systolique ainsi que l'équilibre tensionnel étaient significativement associées à une évolution défavorable de la ND, au moment du diagnostic et pendant le suivi. Dans la littérature, 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 (20). L'étude de Altemtam et al, a montré que tous les paramètres de la PA se sont avérés corrélés positivement avec la réduction annuelle du DFG. En analyse de régression multivariée, la PAS de base était indépendamment associée à celle du déclin du DFG (8). Rossing et al, ont rapporté que la PAS initiale était l'un des principaux prédicteurs de la baisse du DFG dans l'analyse de 227 patients caucasiens atteints de maladie rénale diabétique [9]. De même, dans l'étude de Zoppini et al, l'HTA était étroitement associée à une baisse annuelle plus rapide de DFG (21). Dans l'étude MDRD, il a été également montré que la baisse de la PA en dessous des valeurs cibles était bénéfique chez des patients atteints de ND avérée (22).

Dans notre étude, l'hypertriglycéridémie et l'hypo-HDLémie pendant le suivi étaient associées à une évolution défavorable de la ND avec une différence statistiquement significative pour l'hypertriglycéridémie ($p=0,004$) et non significative pour l'hypo-HDLémie ($p=0,062$). En effet, des associations entre la réduction de l'albumine urinaire et la dyslipidémie ont été rapportées dans une étude de cohorte de 386 patients diabétiques de type 1. Dans cette étude, avec des faibles taux d'HbA1c et une PAS basse, de faibles taux de cholestérol et de triglycérides étaient indépendamment associés à une régression de la microalbuminurie. De plus, ces facteurs ont eu des effets additifs sur la régression de la microalbuminurie (23). Altemtam et al, ont rapporté qu'un taux élevé de triglycérides sériques était associé à une baisse du DFG chez des diabétiques de type 2 (8).

Limites du travail :

Notre travail présente certaines limites :

- Le recueil rétrospectif des données réalisé à partir des dossiers médicaux issus des archives a fait que certaines données étaient manquantes.
- La taille réduite de l'échantillon (100 malades suivis dans les consultations externes de l'INNTA) n'était pas représentative de l'ensemble des DT2 ayant une ND.
- Les objectifs thérapeutiques ne cessent de changer au fil des années, ce qui pourrait avoir entravé l'interprétation de nos résultats.

En revanche et malgré ces limites, notre étude a l'avantage d'être la première étude tunisienne à s'intéresser aux facteurs prédictifs de progression de la ND, à notre connaissance.

Parmi les points forts de notre étude ; la durée de suivi assez longue (10 ans) et la présence de plusieurs mesures séquentielles de la fonction rénale permettant une mesure plus exacte du débit de déclin de la fonction rénale.

CONCLUSION

Dans notre travail, nous avons trouvé plusieurs facteurs prédictifs de progression de la ND qui sont concordants avec les données de la littérature (tableau 5). L'approche multifactorielle de l'ensemble de ces facteurs pourrait améliorer l'évolution de nos patients, avec priorité au contrôle tensionnel fondé sur les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine aldostérone, puis au contrôle glycémique strict sans omettre les bénéfices du traitement hypolipémiant et du sevrage tabagique, tant pour la protection rénale que cardiovasculaire chez ces patients à très haut risque cardiovasculaire. D'ailleurs, le bénéfice d'un traitement multifactoriel, intensifié et précoce a été démontré par plusieurs études dont l'étude Steno qui a finalement conduit à une réduction de l'incidence des ESRD et de la mortalité chez les patients diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie (24).

RÉFÉRENCES

1. Held PJ, Port FK, Blagg CR, Agodoa LY. The United States Renal Data System's 1990 Annual Data Report: an introduction. Am J Kidney Dis. 1990;16(6 Suppl 2):i-ii, 1-106.

2. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):510-33.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-701.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
6. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008: Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136-41.
7. Domenica Cappellini M, Motta I. Anemia in Clinical Practice—Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol.* 2015;52(4):261-9.
8. Altemtam N, Russell J, El Nahas M. A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1847-54.
9. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving H-H. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2004;66(4):1596-605.
10. Bouenizabila E, Loumingou R, Motoula M, Andzouana N, Monabeka H-G. La néphropathie diabétique au CHU de Brazzaville, Congo : aspects épidémiologiques, cliniques, et facteurs de risque. *Diabetes metab.* 2015;9(2):220-6.
11. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995–2005: a population-based study. *The Lancet.* 2007;369(9563):750-6.
12. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T, et al. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia.* 1997;40(4):405-11.
13. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld J-P, McGill J, Mitch WE, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int.* 2003;63(4):1499-507.
14. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 12 juin 2008;358(24):2545-59.
15. Lin CH, Yang WC, Tsai ST, Tung TH, Chou P. A community-based study of chronic kidney disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(3):306-12.
16. Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2440-7.
17. Bouattar T, Ahid S, Benasila S, Mattous M, Rhou H, Ouzeddoun N, et al. Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution. *Néphrologie Thérapeutique.* 2009;5(3):181-7.
18. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing Glycemia in Diabetes Using Self-monitoring Blood Glucose and Hemoglobin A 1c. *JAMA.* 2006;295(14):1688-97.
19. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, Yamada D, Honjo J, Saito K, et al. Risks for glomerular filtration rate decline in association with progression of albuminuria in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(9):2924-30.
20. Monnier L. Néphropathie diabétique. In: *Diabétologie.* Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 229-50. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294739545000111>
21. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Negri C, Stoico V, et al. Predictors of estimated GFR decline in patients with Type 2 diabetes and preserved kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):401-8.
22. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood Pressure Control, Proteinuria, and the Progression of Renal Disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995;123(10):754-62.
23. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2285-93.
24. Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Persson F, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int.* 2017;91(4):982-8.