

Ministère de l'enseignement Supérieur et
de la recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi



Université des Sciences, des Techniques et des
Technologies de Bamako (USTTB)



FACULTE DE PHARMACIE (FAPH)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

N° _____/

THESE

**PREVALENCE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE PAR
ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION
GLOMERULAIRE DANS UNE POPULATION DE
DIABETIQUES DANS LA COMMUNE RURALE DE NIENA.**

Présentée et soutenue publiquement le 16/01/2023 à Bamako devant la
Faculté de Pharmacie

Par : M. Mamadou Badjan DIALLO

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)**

JURY

Président : Pr Sékou BAH
Membres : Pr Hamadoun YATTARA
Dr Drissa KONE
Co-directeur : Dr Seydou Sassou COULIBALY
Directeur : Pr Djibril Mamadou COULIBALY

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A mon père : Adou DIALLO

Ce fut très difficile, mais tu n'as ménagé aucun effort pour notre éducation. Tu as toujours veillé à ce que je ne manque de rien pour mener à bien mes études. Si j'ai pu arriver jusque-là, c'est grâce à tes efforts et sacrifices, saches que l'honneur de ce travail vous revient. Il ne suffit certes pas à apaiser les souffrances endurées, mais te donner réconfort et fierté et aussi le témoignage de ma très profonde reconnaissance.

Merci pour tout Papa ! Que l'avenir soit pour toi satisfaction et soulagement.

Que Dieu le Tout Puissant t'accorde une longue vie et une santé de fer. Amine !

A ma mère : Nana Kadia COULIBALY

Maman, je ne trouve pas de mots qui pourront me satisfaire pour t'exprimer mes sentiments. Les mots ne me suffiront jamais pour exprimer ce que tu représentes et continues de représenter pour moi. Nous avons été guidés par tes multiples conseils, encouragements et tes sacrifices. L'éducation que tu nous as donnée a été remarquable et j'en suis fier. Tu incarnes, l'affection pure et naturelle de mère dévouée, courageuse et tolérante.

Nous ne saurons jamais payer le prix de cette affection que tu nous apportes.

Maman, je m'engage à ne jamais oublier tes sages conseils qui m'ont toujours inspiré sur le chemin du respect de l'Homme. C'est le moment d'implorer ton pardon pour toutes les peines que je t'ai fait endurer.

Merci maman ! Que le Tout Puissant te garde aussi longtemps auprès de nous !

Amine !

A ma Tante Nématou DIALLO

Vous m'avez considéré comme votre enfant et avez grandement contribué à mon épanouissement. Je vous dédie particulièrement cette œuvre.

A mon grand-père et homonyme : Feu Mamadou Badian COULIBALY

Cher grand-père, mon souhait était de te voir aujourd'hui à mes côtés, mais nul ne peut contre la volonté de Dieu, saches que je ne t'oublierais jamais. Que la terre de Sikasso te soit légère, que ton âme repose en paix et que le Tout Puissant t'accueille dans son paradis. Amine !

A mes frères et sœurs

Mariam DIALLO, Badjenèbou DIALLO, Kadidiatou DIALLO, Ibrahim DIALLO, Sitan DIALLO, Amadou DIALLO, Aboubacar DIALLO, Adama Kankou Adou DIALLO.

Vous avez été pour moi tout au long de mes études, le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui n'ont ni cessé, ni diminué. Votre bonté et votre générosité sont sans limites. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous soyez fiers de moi, et que je réalise l'un de vos rêves. Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé de me servir de guide.

J'espère être l'homme que vous aviez voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que vous auriez souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en pharmacie je le porterai fièrement et je vous le dédie tout particulièrement.

Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie et vous garder à mes côtés le plus longtemps possible. Je vous adore !

A mes oncles, tantes, cousins et cousines

Je me garde de citer des noms au risque d'en oublier, je vous suis reconnaissant pour tout le soutien que vous n'avez jamais cessé de m'apporter tout au long de ces années. Trouvez ici mes profondes affections...

A mes neveux et nièces

Que Dieu vous donne une longue vie dans la santé et dans le bonheur et qu'il vous bénisse. Je vous aime.

A mon Tonton : Pr Djibril Mamadou COULIBALY

Aucun mot ne serait parfait pour exprimer les sentiments que j'éprouve envers toi. Ton soutien sans faille, ta bienveillance et ton amour paternel ; l'affection maternelle procurée par ton épouse Mah Amsetou TRAORE ont tous contribué à mon bien-être et à la réussite de mon parcours universitaire. Je vous dédie cette œuvre et recevez ma profonde gratitude et reconnaissance. Puisse Allah vous accorder une longue et heureuse vie et qu'Il comble votre foyer de tous ses bienfaits incommensurables.

REMERCIEMENTS

A Allah

Je rends grâce à Allah le tout puissant, le très miséricordieux, le connaisseur de l'invisible tout comme le visible. T'as voulu faire de moi ce que je suis aujourd'hui et ce que tu voudras demain. En toi, je remets toute mon existence. Tu es là au début et à la fin de ce travail. Soit toujours avec moi et avec les autres qui te louent. Rien ne me manquera et je ne crains rien. Que ta volonté soit faite. Amen !

Au Prophète Mohamed (PSL)

Que la paix et la bénédiction soient sur lui, sur toute sa famille et sur ses compagnons.

A Dr Kadiatou Mahamady KONE

Promotrice de la pharmacie Alfirdaouss, merci pour tout le soutien et toute la confiance placée à ma modeste personne. Les mots me manquent pour t'exprimer à quel point je suis heureux de t'avoir dans ma vie. Qu'ALLAH te garde, te donne satisfaction dans tout ce que tu fais. Merci

Au Pr Djibril Mamadou COULIBALY

J'apprécie à sa juste valeur tes qualités humaines, et ta modestie. Ta rigueur scientifique fait de toi un maître admirable. Permettez-moi de t'exprimer toute ma gratitude et mes sincères remerciements pour les moments passés ensemble dans votre service.

A ma grande mère Fanta SOW

Merci pour tes multiples prières et conseils. Qu'Allah te fortifie et t'accorde une longévité

Au Pr Lassana DOUMBIA

Vous avez été d'une aide inestimable avec un soutien sans faille, je ne saurai vous récompenser ni comment vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. Puisse ALLAH vous récompenser.

A mes amis

Dr Moustaph OULALE, Dr Aboubacar Mahamadou DIALLO, Dr DICKO Hampata, Dr Aliou COULIBALY, Dr Sinaly TIMBINE, Dr Mohamed HAIDARA, Sékou A COULIBALY, Adama TIMBINE, Dr Sidi Mohamed KONE, Me Koudeidia Amar MAIGA, Dr Bakoroba DIARRA, M. Seydou DEMBELE, M. Souleymane KONE, M. Ibrahim KONATE, M. Mamoutou DIAKITE, M. Mamoutou DIARRA, M. Bilal TOURE, M. Sanassi DEMBELE, Me Hassanata TANAPO, M. Alou DIALLO, Me Nana SISSOKO, Me Coumba COULIBALY, Me Fatouma SAGARA, Me Odette TRAORE, Me Aicha TOGOLA, M. Cheick TOGOLA, Me Rokiatou DIALLO.

Je ne sais pas si je dois vous féliciter ou vous remercier. Dans tous les cas, soyez assurés de mon affection, de mon profond attachement et de ma profonde gratitude. Vous resterez toujours dans mes pensées ! Je prie le tout puissant de sauvegarder nos relations.

A tout le personnel de la Pharmacie Alfirdaouss et celle de la Pharmacie Gourma

Merci pour votre collaboration et votre soutien qu'Allah vous accorde une très longue vie.

A toute la promotion Pr Mamadou KOUMARE (13ème promotion du numerus clausus)

Pour votre courtoisie et le sens de l'humour. Je vous souhaite une très bonne carrière.

NB : Hommage au Professeur Feu Anatole TOUNKARA, au Professeur Feu Moussa ARAMA, au Professeur Feu Albert DEMBELE, au Professeur Feu Drissa DIALLO, au Professeur Feu Mahamadou CISSE, au Professeur Feu Mamadou KOUMARE et à tous nos disparus. Que la terre vous soit légère.

A mon pays le Mali : Tu as dirigé mes premiers pas. Mon souhait est que tu sois toujours un havre de paix.

Merci

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Sékou BAH

- PhD en Pharmacologie,
- Professeur Titulaire de Pharmacologie à la FMOS et FAPH ;
- Chef de service de la Pharmacie hospitalière au CHU du point G ;
- Vice Doyen de la Faculté de Pharmacie.

Honorable maître,

Permettez-nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider à ce jury. Votre dévouement pour l'amélioration de la qualité du travail bien fait et vos recherches nous ont permis d'apprendre beaucoup de choses avec vous. Votre courtoisie, votre sympathie qui témoigne votre grande disponibilité à l'endroit des étudiants, veuillez accepter cher président, honorable Pr BAH nos sentiments de plus grande reconnaissance et de notre profonde admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Professeur Hamadoun YATTARA

- Maître de conférence en Néphrologie à la Faculté de Médecine et d’Odonto-Stomatologie,
- Chef de service de la Néphrologie et d’hémodialyse du CHU du Point G,
- Praticien hospitalier au CHU du Point G.

Cher maître,

Vous nous faites un immense honneur, en acceptant de juger ce travail.

Nous avons été marqués par votre accueil, votre disponibilité et votre culture scientifique. Vos remarques et suggestions ont beaucoup contribué à l’amélioration de la qualité de ce travail.

Soyez rassurer de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Docteur Drissa KONE

- Praticien hospitalier au CHU du Point G
- Pharmacien Biologiste au CHU du Point G
- Titulaire d'un Diplôme Universitaire de Rétrovirologie-Biologique de L'UCAD.

Cher maître,

C'est un privilège pour nous que vous siégez dans ce jury. Votre simplicité, votre souci du travail bien fait, votre disponibilité, votre modestie font de vous un praticien admiré et respecté de tous. Vos remarques et suggestions ont beaucoup contribué à l'amélioration de la qualité de ce travail. Veuillez accepter nos sentiments d'estime et de hautes considérations et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE :

Docteur Seydou Sassou COULIBALY

- Maître-assistant en biochimie clinique à la FAPH,
- Titulaire d'un master de Biochimie et Génie Génétique,
- Pharmacien Biologiste au Centre Hospitalier Mère-Enfant – Le Luxembourg.

Cher maître,

Nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ce travail, mais aussi, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de le diriger. Veuillez accepter cher maître, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Djibril Mamadou COULIBALY

- Pharmacien biologiste au laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière du CHU du Point G,
- Maître de conférence en biochimie clinique à la FAPH,
- Chargé des cours de Biochimie Métabolique à l'INFSS,
- Pédagogue en Science de la Santé,
- Point focal biologie de la Covid-19 au CHU du Point G.

Honorable maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant d'être le Directeur de ce travail ;

Nous avons été profondément touchés par la qualité de votre enseignement ;

Votre pédagogie, votre rigueur dans la démarche scientifique, votre simplicité font de vous un maître admiré et respecté ;

Veillez recevoir ici honorable maître, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre grande estime.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ADA : American Diabetes Association

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

CG : Cockcroft et Gault

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CKD-Epi : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CLCr : Clairance de la créatinine

Cr : Créatininémie

CUQ : Cytologie Urinaire Quantitative

Da : Dalton

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DT1a : Diabète de Type 1a

DT1b : Diabète de Type 1 Auto-Immune

FID : Fédération Internationale du Diabète

FO : Fond d'œil

HTA : Hypertension Artérielle

IDMS : Isotope Dilution Mass Spectrometry

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRT : Insuffisance Rénale Terminale

ISE: Iron Specific Electrode

LADA : Diabète de Type 1 Lent

MBG : Membrane Basale Glomérulaire

MCQ: Mayo Clinic Quadratic

MCV : Maladie Cardio-Vasculaire

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MOD : Maladie Oculaire Diabétique

MODY : Maturity Onset Diabetes

MRC : Maladie Rénale Chronique

MRD : Maladie Rénale Diabétique

ND : Néphropathie Diabétique

NKF : National Kidney Foundation

OMS : Organisation Mondial de la Santé

PCr : Créatinine Sérique

PED : Pays En Développement

RD : Rétinopathie Diabétique

SC : Surface Corporelle

SOD : Sarcosine-Peroxydase

TCD : Tube Contourné Distal

TCP : Tube Contourné Proximal

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Critères diagnostiques du diabète ADA 2018	7
Tableau II: Caractéristiques des diabètes de type1 et de type2	9
Tableau III : Proportion et nombre d'adultes décédés du diabète avant l'âge de 60 ans en 2021, au niveau mondial et par région de la FID, classés selon la proportion de décès dus au diabète.	12
Tableau IV : Classification du pied selon l'Université de Texas	20
Tableau V : Différent stade d'évolution de ND	Erreur ! Signet non défini.
Tableau VI : Facteurs de risque cardiovasculaire	35
Tableau VII : Catégorie d'albuminurie en fonction du débit ou du ratio ⁴ ACR (Alb/créat), chez l'adulte	36
Tableau VIII : Mode Opérateur du dosage de la glycémie au spectrophotomètre - Dans quatre tubes à essai, il faut introduire :	47
Tableau IX : Mode opératoire du dosage de la créatininémie par la méthode manuelle.	48
Tableau X : Répartitions des 71 participants selon le sexe	52
Tableau XI : Répartition des 71 participants selon la tranche d'âge.....	52
Tableau XII : Répartition des 71 participant selon le taux de leurs créatininémies	53
Tableau XIII : Répartition des 71 participants selon le taux de leur glycémie.....	53
Tableau XIV : Répartition des 71 participants en fonction du sexe et la créatininémie.	54
Tableau XV : Répartition des 71 participants en fonction de la créatininémie et les tranches d'âges.	54
Tableau XVI : Répartition des 71 participants en fonction du sexe et de la glycémie.	55
Tableau XVII : Répartition de 71 participants selon la glycémie et la tranche d'âge.	55
Tableau XVIII : Répartition de 71 sujets selon la créatininémie et le débit de filtration glomérulaire avec la formule CKD-Epi.	55
Tableau XIX : Répartition de 71 sujets selon la créatininémie et le débit de filtration glomérulaire avec la formule quadratique MDRD.	56
Tableau XX: Comparaison des DFG estimés selon le MDRD et le CKD-EPI.....	56
Tableau XXI : Classification des participants en fonction du DFG et des stades MRC.....	57

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Number of people with diabetes worldwide and per IDF Region in 2021–2045 (20–79 years)	11
Figure 2 : Nombre de décès dus au diabète chez les adultes (20-79 ans), selon l'âge et le sexe en 2021.	13
Figure 3 : Schéma illustratif des complications dégénératives du diabète.	17
Figure 4 : Schéma rétinopathie diabétique :	18
Figure 5 : Structure du néphron	25
Figure 6 : Représentation schématique d'un glomérule et de l'appareil Juxtaglomérulaire	28
Figure 7 : Coupe longitudinale du rein.....	29
Figure 8 : Corrélation entre le débit de filtration glomérulaire estimé selon les formules de MDRD et CKD-EPI.	57

Table des matières :

1. INTRODUCTION.....	1
2. Objectifs	5
2.1. Objectif général	5
2.2. Objectifs spécifiques.....	5
3. GENERALITES	7
3.1. Diabète.....	7
3.1.1. Définition.....	7
3.1.2. Critères diagnostiques du diabète	7
3.1.3. Classification	8
3.1.4. Epidémiologie	10
3.1.4.1. Incidence et Prévalence	10
3.1.5. Morbidité et Mortalité	11
3.1.6. Facteurs de risque du diabète	13
3.1.7. Les complications du diabète.....	14
3.1.7.1. Les complications aiguës	14
3.1.7.2. Les complications chroniques	16
3.1.7.3. Les complications mixtes	19
3.1.8. Particularités du diabète de type 2	21
3.2. Le rein.....	21
3.2.1. Anatomie et physiologie	21
3.2.1.1. Anatomie	21
a. Anatomie Macroscopique	21
b. Anatomie Microscopique	22
3.2.1.2. Physiologie rénale	23
a. Le néphron	23
b. Fonctions du rein	26
3.2.2. Vascularisation du rein.....	27
3.3. La néphropathie diabétique	29
3.3.1. Définition	29
3.3.2. Epidémiologie	30
3.3.3. Physiopathologie de la néphropathie diabétique.....	30
3.3.3.1. Rôle de l'hyperglycémie et du stress oxydatif	30

3.3.3.2. Hémodynamie intra-rénale	31
3.3.3.3. Facteurs génétiques	31
3.3.4. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique.....	32
3.3.5. Facteurs de risque de la néphropathie diabétique	34
3.3.6. Aspect clinique de la néphropathie diabétique	35
3.3.7. Evaluation de la fonction rénale.....	35
3.3.7.1. La Microalbuminurie.....	35
3.3.7.2. Estimation du débit de filtration glomérulaire	36
3.3.8. Prise en charge de la néphropathie diabétique :.....	39
3.3.8.1. Prévention primaire :.....	39
3.3.8.2. Prévention secondaire :	40
3.3.8.3. Prise en charge multifactorielle :.....	41
3.3.8.4. Traitement de suppléance :.....	42
4. Méthodologie	44
4.1. Cadre et Lieu d'étude	44
4.2. Type et Période d'étude.....	44
4.3. Population d'étude.....	44
4.4. Echantillonnage	44
4.5. Critères de sélection.....	44
4.6. Technique de Collecte des données.....	44
4.7. Variables mesurées	44
4.8. Techniques de dosage.....	45
4.8.1. Appareillage	45
4.8.2. Dosage de la glycémie	45
a- Détermination de la glycémie au glucomètre	46
b- Détermination de la glycémie au spectrophotomètre	47
4.8.3. Dosage de la créatinine	47
4.10. Considération éthique et déontologique	50
5. Résultats	52
7. Conclusion.....	62
8. Recommandations	64
9. REFERENCES.....	66
Résumé	75

SERMENT DE GALIEN 77

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Le diabète est une hyperglycémie chronique résultant d'un déficit quantitatif (diabète de type 1) et/ou qualitatif en insuline (diabète de type 2).

Il peut être à l'origine de complications chroniques à titre de macro-angiopathies et/ou de microangiopathies. Parmi les complications micro-angiopathiques, on note la néphropathie diabétique[1].

La néphropathie diabétique affecte 25 à 40% des patients diabétiques et le diabète est la cause principale d'insuffisance rénale terminale dans les pays développés. La proportion de diabétiques à insuffisance rénale terminale augmente de façon dramatique avec l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques de type 2. Les taux de survie sont faibles chez ces patients à cause du risque Cardio-vasculaire élevé [2].

Le diabète est un problème de santé majeur qui a atteint des niveaux alarmants. Aujourd'hui, plus d'un demi-milliard de personnes sont vivant avec le diabète dans le monde[3].

La maladie rénale chronique reste asymptomatique jusqu'au stade tardif où l'intervention ne peut plus arrêter la progression de la maladie. Par conséquent, il est urgent de diagnostiquer précocement cette maladie[1].

Les paramètres pour le diagnostic et la surveillance de la maladie rénale chronique chez les patients souffrant de diabète sont la micro-albuminurie et l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) [4].

Le DFG est défini comme la quantité de plasma qui traverse le glomérule rénal par unité de temps. Il est considéré comme le meilleur indice global de la fonction rénale[5].

IDF Atlas 2021-La 10ème édition confirme que le diabète est l'un de la croissance mondiale la plus rapide des urgences sanitaires du 21ème siècle avec une fréquence mondiale de 537 millions diabétiques en 2021, et ce nombre devrait atteindre 643 millions d'ici 2030, et 783 millions d'ici 2045. De plus, 541 millions de personnes sont estimé avoir une tolérance au glucose altérée en 2021. On estime également que plus de 6,7 millions de personnes âgées 20 à 79 ans mourront de causes liées au diabète en 2021[3].

Dans la région Afrique, 24 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans sont atteints de diabète en 2021. D'ici 2030, 33 millions d'adultes et en 2045, 55 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans seront atteints de diabète, soit une augmentation de 134% d'ici 2045[3].

La prévalence estimée du diabète au Mali était de 1,9% en 2019 contre 0,98% en 1985. Le nombre de décès lié au diabète au Mali est estimé à un peu plus de deux milles six personnes[6]. Au Mali, selon l'étude de Toure A, 37,8% des patients avaient une néphropathie diabétique[7]. Une autre étude menée en 2000, a montré que la fréquence de la néphropathie diabétique est de 43,4% avec une gravité estimée à 20% au stade d'insuffisance rénale chroniques[8]. Traoré B, en 2007 a retrouvé que sur 50 patients diabétiques 36 avaient une néphropathie diabétique soit 72,0% des diabétique[9].

D'après les recommandations du National Kidney Foundation (NKF) et l'American Diabetes Association (ADA) la recherche de l'atteinte rénale chez le sujet diabétique doit se faire au moins une fois par an à partir du dosage de la microalbuminurie des 24 heures et par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Cette atteinte rénale chronique se caractérise chez le diabétique par la persistance d'une diminution du DFG $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ou d'un marqueur d'atteinte rénale tel que protéinurie des 24 heures ou microalbuminurie des 24 heures[10].

Pour déterminer le DFG, la clairance de marqueurs exogènes (inuline, iohexol, acide éthylène diamine tétra-acétique) ou de marqueurs endogènes (urée, créatine) peut être utilisée[11].

La détermination du DFG par la mesure de la clairance des marqueurs exogènes est la méthode de référence mais elle est onéreuse, elle prend beaucoup de temps et elle est de réalisation technique difficile. Dès lors, elle ne peut être envisagée en pratique quotidienne[12].

La substance endogène la plus utilisée pour déterminer le DFG en routine est la créatinine. La créatininémie (Cr) est un bon reflet de la filtration glomérulaire. Cependant, elle n'est pas un marqueur idéal du DFG. La Cr dépend aussi de la production musculaire de créatinine et de sa sécrétion tubulaire[4]. Ainsi la clairance de la créatinine endogène (Clcr) est considérée comme un meilleur marqueur de la fonction rénale, comparée à la créatininémie[5]. La détermination de la Clcr est de réalisation aisée mais elle est liée à des difficultés notamment celles relatives à la collecte des urines de 24 heures, à l'origine d'erreurs grossières[13].

Ainsi, plusieurs formules ont été élaborées pour estimer le DFG chez les adultes. Il s'agit notamment de la formule de Cockcroft et Gault (CG) (1976), de la formule du Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) simplifiée et de la formule du Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI)[12]. Ces formules intègrent des données anthropométriques avec des incertitudes particulières pour les patients diabétiques liées au large éventail de DFG, à l'index de masse corporelle (IMC) et à l'effet propre de la glycémie[4].

Peu de données existent sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire dans le pays et particulièrement dans la commune rurale de Nièna où la prévalence de diabétique est estimée à 15 % de la population (Diawara et al.).

Quelle est la prévalence de la néphropathie diabétique dans cette population ?

Pour répondre à cette préoccupation, ce travail a été initié avec comme objectif :

OBJECTIFS

2. Objectifs

2.1. Objectif général

Etudier la prévalence de la néphropathie diabétique par la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez les diabétiques dans la commune rurale de NIENA.

2.2. Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude.
- Déterminer la prévalence de la néphropathie diabétique selon les formules de MDRD et de CKD-EPI.
- Comparer la performance de la formule CKD-EPI à la formule MDRD simplifiée pour la détermination du débit de filtration glomérulaire(DFG).

Généralités

3. GENERALITES

3.1. Diabète

3.1.1. Définition

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang. Il est avéré si le taux de glycémie à jeun est égal ou supérieur à 1,26 g/l ou 7 mmol/l de sang lors de deux dosages successifs.

3.1.2. Critères diagnostiques du diabète

Le diagnostic de diabète doit être posé si l'un des critères suivant est présent : [14]

Tableau I: Critères diagnostiques du diabète ADA 2018

FPG \geq 126mg/dl (7.0 mmol/l). Le jeûne est défini comme l'absence d'apport calorique pendant au moins 8 heures.
OU
2-hpg \geq 200mg/dl (11.1 mmol/l). Pendant l'OGTT, le test doit être effectué comme décrit par l'OMS, en utilisant une charge de glucose contenant l'équivalent de 75 g de glucose anhydre dissous dans de l'eau.
OU
A1C \geq 6.5%(48mmol/mol). Le test doit être effectué dans un laboratoire à l'aide d'une méthode certifiée NGSP et normalisée pour le test DCCT.
OU
Chez un patient présentant des symptômes classiques d'hyperglycémie ou de crise hyperglycémique, une analyse aléatoire de la glycémie \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/l).
* En l'absence d'hyperglycémie non équivoque, les résultats doivent être confirmés par des tests répétés

3.1.3. Classification [15]

Le diabète peut être classé dans les catégories générales suivantes :

❖ Le Diabète de type 1

Il est dû à une destruction auto-immune des cellules B du pancréas qui produisent l'insuline. Ce type de diabète représente environ 3 à 5 % de l'ensemble des cas. Il se développe le plus souvent chez les enfants et les jeunes adultes, mais peut se déclarer à n'importe quel âge. Les personnes touchées par le diabète de type 1 sont tributaires des injections d'insuline pour survivre. Chaque année, des dizaines de milliers d'enfants et de jeunes adultes meurent parce qu'ils n'ont pas accès à l'insuline qui leur permettrait de survivre. Jusqu'à présent, il n'existe aucun traitement préventif ou curatif dont l'efficacité serait avérée pour ce type de diabète.

On distingue deux sous-types de diabète de type 1 :

- Le diabète de type 1 auto-immun ou DT1a : le plus fréquent (il représente plus de 90 % des cas en Europe), incluant le type 1 lent ou LADA ;
- Le diabète de type 1 idiopathique ou DT1b : caractérisé par l'absence d'auto-anticorps. Il s'agit d'un cadre nosologique mal défini, incluant les diabètes cétosiques du sujet noir originaire d'Afrique subsaharienne et des diabètes suraigus des japonais.

❖ Le Diabète de type 2

Il résulte d'une combinaison entre une résistance à l'insuline et une déficience en insuline. Ce type de diabète représente 95% ou plus de l'ensemble des cas de diabète recensés dans le monde. En règle générale, il concerne des individus d'âge moyen et plus avancé, mais touche également de plus en plus les enfants, les adolescents et les jeunes adultes en surpoids. Le diabète de type 2 touche plus spécifiquement les gens dans les années les plus productives du cycle de vie. Les personnes concernées se soignent au moyen de comprimés, même si des injections d'insuline peuvent parfois s'avérer nécessaires. Le diabète de type 2 est l'une des principales causes de maladies cardiaques et d'autres complications. Le diabète de type 2 touche environ 246 millions de personnes dans le monde, un chiffre qui devrait passer à 380 millions d'ici 2025, avec un nombre disproportionné de personnes touchées vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire de la région Asie-Pacifique [16]. Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, faisant plus que doubler le risque d'avoir un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque. De plus, le diabète semble être particulièrement

dangereux chez les femmes, car le risque de mourir d'une maladie coronarienne est 50% plus élevé que celui des hommes atteints de la même maladie [17].

Tableau II: Caractéristiques des diabètes de type1 et de type2 [18]

	Type 1	Type 2
Antécédents familiaux du même type	Rares	Fréquents
Age de survenue	Plutôt avant 35 ans	Plutôt après 35 ans
Début	Rapide ou explosif	Lent et insidieux
Facteur déclenchant	Souvent présent	Souvent présent
Symptomatologie	Bruyante	Pauvre ou absente
Poids	Normal ou amaigrissement	Obésité ou surcharge adipeuse abdominale
Hyperglycémie au diagnostic	Majeure > 3 g/l	Souvent < 2 g/l
Cétose	Présente le plus souvent	Absent le plus souvent
Complication dégénérative au moment du diagnostic	Absente	Présente dans 50% des cas
Cause principale de mortalité	Insuffisance rénale	Maladie cardiovasculaire

❖ Le Diabète gestationnel

Il s'agit d'un diabète diagnostiqué au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse qui n'était pas clairement un diabète avant la grossesse. C'est un trouble de la tolérance glucidique, de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse quel que soit le traitement et l'évolution dans le postpartum. Il concerne au moins une grossesse sur 25 dans le monde. Faute de diagnostic ou de traitement adéquat, ce diabète peut avoir diverses conséquences : macrosomie, anomalies fœtales, taux plus élevés de mortalité maternelle et infantile. Les femmes atteintes de DG et les enfants nés d'une grossesse marquée par le DG risquent davantage que les autres de développer le diabète de type 2 au cours de leur vie.

❖ Types spécifiques de diabète dus à d'autres causes

- Diabètes mono géniques : défaut génétique de la fonction des cellules β : diabètes de type MODY (Maturity Onset Diabetes of Young).
- Diabète mitochondrial par mutation de l'ADN mitochondrial : défaut génétique de l'action de l'insuline : insulino-résistance de type A ; diabète lipoatrophie.
- Diabète pancréatique : cancer du pancréas, pancréatite chronique calcifiante, hémochromatose, mucoviscidose ;
- Endocrinopathies : acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, Glucagonome, hyperthyroïdie, hyperaldostéronisme primaire ;
- Diabètes induits par des médicaments : glucocorticoïdes, diazoxide, agonistes β adrénergiques, diurétiques thiazidiques, interféron α .
- Infections : rougeole congénitale, cytomégalovirus.
- Formes rares associées à une pathologie du système auto-immun, comme les anticorps anti récepteurs de l'insuline.

3.1.4. Epidémiologie

Depuis les années 1980, de nombreuses enquêtes épidémiologiques ont été conduites de par le monde afin de déterminer la prévalence du diabète dans une région, un pays ou une ethnie particulière.

3.1.4.1. Incidence et Prévalence [3].

Dans son dernier rapport, en 2021, la FID estime que 537 millions de personnes souffrent de diabète à travers le monde, et ce nombre devrait atteindre 643 millions d'ici 2030, et 783 millions d'ici 2045.

Dans la région Afrique, 24 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans sont atteints de diabète en 2021. D'ici 2030, 33 millions d'adultes et en 2045, 55 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans seront atteints de diabète, soit une augmentation de 134% d'ici 2045[3]. La prévalence comparative du diabète, ajustée en fonction de l'âge, la plus élevée chez les adultes âgés de 20 à 79 ans dans la région Afrique se trouve en Afrique du Sud (12,7 %), suivie des Seychelles (12,3 %) et des Comores (12,3 %). La FID estime qu'en 2019 au Mali, la prévalence de diabète adulte était de 1,9% soit 157.600 personnes atteintes de diabète.[6]

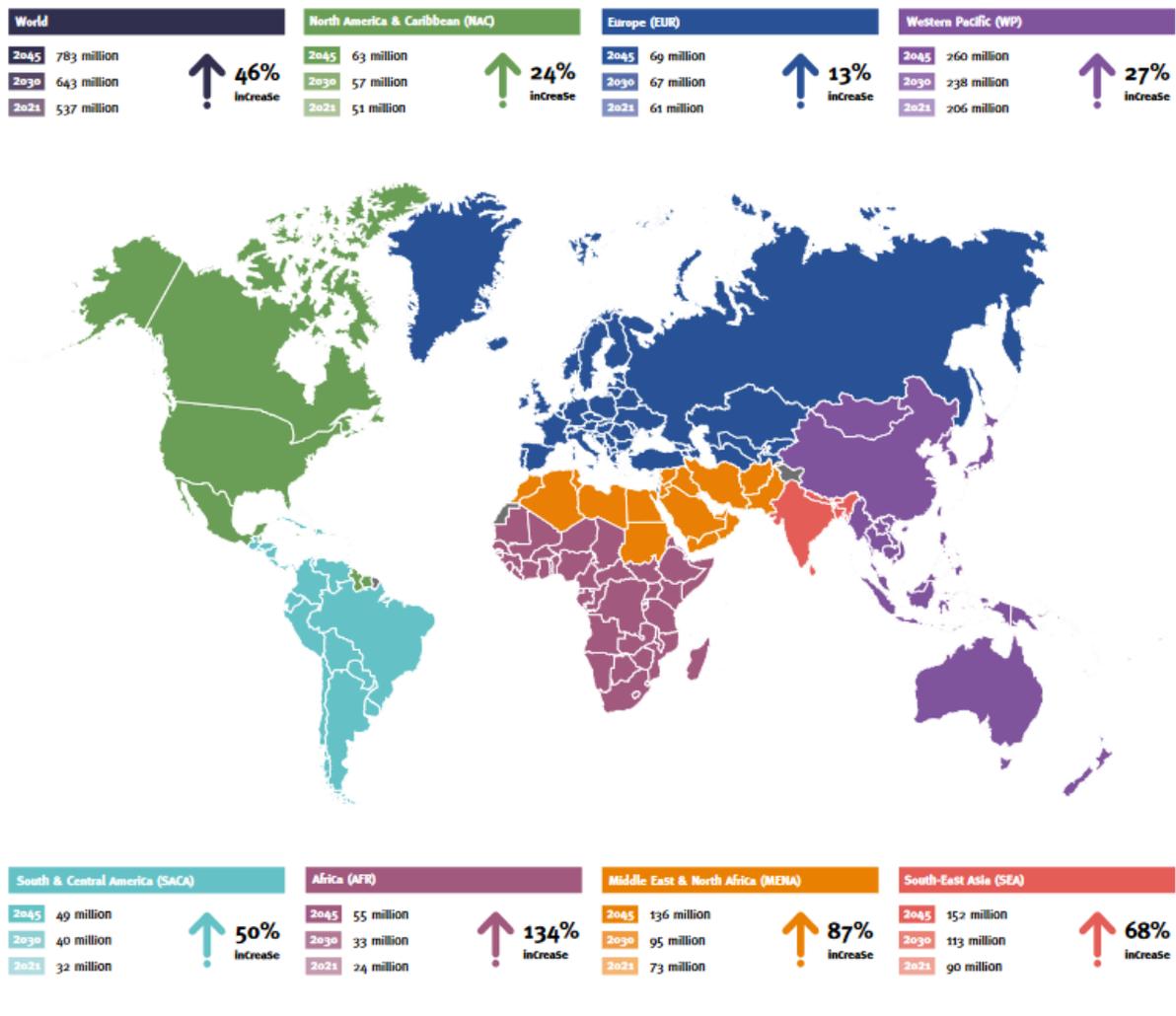


Figure 1 : Number of people with diabetes worldwide and per IDF Region in 2021–2045 (20–79 years) [3]

3.1.5. Morbidité et Mortalité [3]

Le diabète est un facteur majeur de mortalité dans le monde, bien que son impact varie selon les régions. À l'exclusion des risques de mortalité associés à la pandémie de COVID-19, environ 6,7 millions d'adultes l'âge estimé entre 20 à 79 ans sont décédés des suites du diabète ou ses complications en 2021. Cela correspond à 12,2% des décès mondiaux toutes causes confondues dans ce groupe d'âge. Environ un tiers (32,6 %) de tous les décès dus au diabète surviennent chez les personnes en âge de travailler (moins de 60) – (Figure 3.13). Cela correspond à 11,8 % du total des décès dans le monde chez les moins de 60 ans.

Tableau III : Proportion et nombre d'adultes décédés du diabète avant l'âge de 60 ans en 2021, au niveau mondial et par région de la FID, classés selon la proportion de décès dus au diabète.[3]

IDF region	Number of deaths due to diabetes before the age of 60 years (thousands)	Proportion of total deaths due to diabetes before the age of 60 years (%)
World	2,184.4	11.8
MENA	428.6	24.5
NAC	199.9	18.4
WP	717.4	15.0
AFR	306.0	8.9
SACA	86.7	8.0
EUR	144.7	7.7
SEA	301.2	6.9

FID : Fédération Internationale du Diabète ; AFR : Afrique ; EUR : Europe ;

MENA : Moyen-Orient et Afrique du Nord ; NAC : Amérique du Nord et Caraïbes ; SACA : Amérique du Sud et Centrale ; SEA : Asie du Sud-Est ; WP : Pacifique occidental

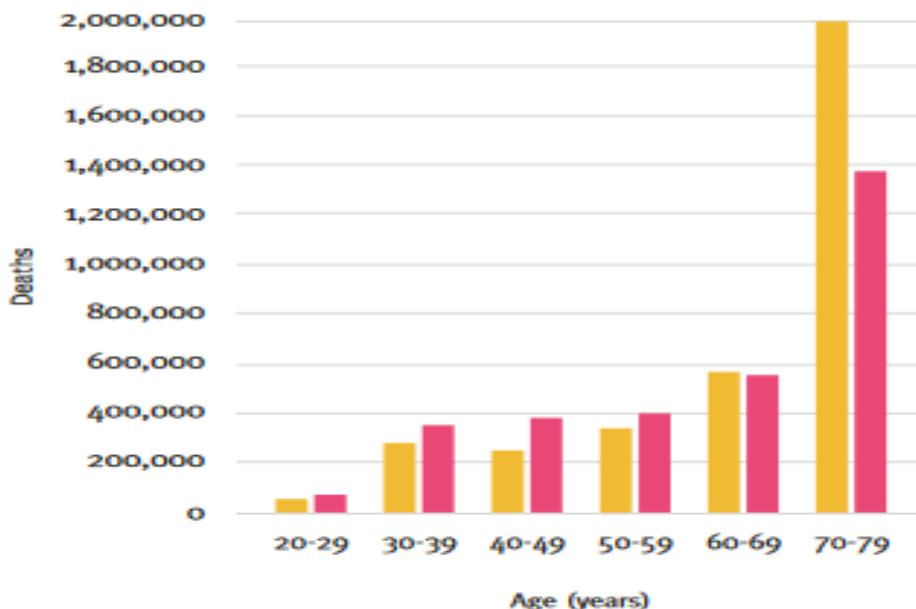


Figure 2 : Nombre de décès dus au diabète chez les adultes (20-79 ans), selon l'âge et le sexe en 2021.(3)

3.1.6. Facteurs de risque du diabète

Dans les diabètes de type 1 et de type 2, divers facteurs génétiques et environnementaux peuvent entraîner la destruction progressive des cellules bêta langerhansiennes et/ou d'altérer leur fonction qui se manifeste cliniquement par une hyperglycémie. Une fois que survient l'hyperglycémie, les patients de toutes les formes de diabète sont à risque de développer les mêmes complications chroniques, bien que les taux de progression puissent différer[19]. Maintenant il ressort clairement dans les études que les patients qui ont un parent de premier degré atteints de diabète de type 1 que la présence persistante de deux ou plus d'auto-anticorps est presque certain et un facteur prédictif de l'hyperglycémie clinique et de diabète[19] ; [20]. Le diabète de type 2 peut avoir différentes causes. Bien que les étiologies spécifiques ne soient pas connues, il n'y a pas de destruction auto-immune de la cellule bêta langerhansiennes.

La plupart des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses et peuvent avoir un pourcentage accru de la masse graisseuse distribuée principalement dans la région abdominale et l'excès de poids même provoque un certain degré d'insulino-résistance et survient rarement spontanément dans le diabète de type 2[21]; [22] .

L'appartenance ethnique, les antécédents familiaux, et un diabète gestationnel antérieur, associés à un âge avancé, au surpoids et à l'obésité, une mauvaise alimentation, la sédentarité et le tabagisme, augmentent le risque du diabète de type 2[23] . Des données récentes établissent une éventuelle association entre une importante consommation de boissons sucrées et un risque accru de diabète de type 2 [24] ; [25] ; [15] [26] .

Cependant, la génétique du diabète de type 2 est mal comprise. Chez les adultes sans facteurs de risque pour le diabète de type 2 et / ou plus jeune, considérez le test d'anticorps pour exclure le diagnostic de diabète de type 1 (c'est à dire l'anti GAD). Les facteurs de risque et les marqueurs du risque de diabète gestationnel sont notamment l'âge (plus une femme en âge de procréer est âgée, plus le risque de diabète gestationnel est élevé) ; le surpoids et l'obésité ; une prise de poids excessive pendant la grossesse ; des antécédents familiaux de diabète ; un diabète gestationnel au cours d'une grossesse antérieure ; des antécédents de mort-né ou de naissance d'un nouveau-né présentant des anomalies congénitales et présence anormale de glucose dans les urines pendant la grossesse [17].

3.1.7. Les complications du diabète

Une hyperglycémie chronique permanente peut être à l'origine des complications touchant le système cardiovasculaire, les yeux, les reins et les nerfs.

3.1.7.1. Les complications aiguës

→ La Cétacidose [27]

Elle se caractérise par une hyperglycémie, une cétose et une acidose. Son pronostic peut être sévère avec un taux de mortalité estimé à 5%. La physiopathologie est liée à une combinaison de deux anomalies : une insulinopénie relative ou absolue et l'élévation des hormones de contre-régulation glycémique. Elle survient surtout au cours d'un traitement inadapté, coïncidant avec un événement intercurrent qui élève significativement les besoins insuliniques, tels qu'une infection, une chirurgie, un infarctus du myocarde, le stress, la grossesse.

• Clinique

- Syndrome d'hyperglycémie majorée : polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement, asthénie.
- Syndrome Cétose : troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées et vomissements), haleine cétonique.
- Syndrome d'acidose : Syndrome de déshydratation (intra et/ou extracellulaire), dyspnée de Kussmaul ($FR \geq 20/\text{min}$), troubles du comportement (agitation, prostration, somnolence), troubles de la conscience (obnubilation ou coma).

• Biologie

- Glycémie $\geq 2,5$ g/l,

- Acétonurie (++) ou plus),
- Glycosurie : ++ ou plus,
- pH : acide (< 7.5),
- Phosphatase alcaline basse,
- Natrémie et kaliémie variables.
- La cétonémie élevée

❖ **Hyperosmolarité** [6]

Le coma hyperosmolaire correspond à une déshydratation majeure survenant sur un terrain particulier (diabétique méconnu ou insuffisamment traité, sujet âgé ou débilité). Il faut rechercher et traiter un facteur déclenchant (erreur de traitement, écart de régime, infection, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...) car le traitement de la cause est essentiel.

• Clinique

- Altération de l'état générale
- Syndrome polyuro-polydipsique
- Trouble de la conscience allant de l'obnubilation au coma parfois agité
- Une déshydratation massive intra et extra cellulaire (perte environ 10 litres/j).
- Absence de signe de cétose ou d'acidose.

• Biologie

- Glycémie > 6g/l avec glycosurie à 4 croix sans cétonurie ou trace.
- Hyper natrémie > 155mmol/l
- Osmolarité > ou égale 350mmol/l
- pH > 7,2

❖ **Hypoglycémie** [6]

L'hypoglycémie profonde et prolongée est responsable de lésions cérébrales définitives et peut engager le pronostic vital. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique qui doit être évoquée devant tout coma. Il s'agit de la plus fréquente des complications observées, elle est souvent iatrogène (défaut de surveillance, erreur diététique, surdosage en insuline). Les sulfamides hypoglycémisants sont parfois en cause (insuffisance rénale ou hépatique, co-prescription).

- La clinique : l'hypersudation, les tremblements, les vertiges, la sensation de faim, les céphalées, les troubles de la vision, la palpitation, les troubles du comportement, et les troubles de la conscience, voire coma.
- La biologie : une glycémie $< 0,7\text{g/l}$ ($3,8\text{mmol/l}$).

❖ **Acidose lactique** [6]; [28]

Il s'agit d'une complication rare, mais grave (mortalité d'environ 50%), observable uniquement chez un diabétique de type 2 traité par biguanide. L'acidose lactique aux biguanides est le plus souvent déclenchée par une insuffisance rénale (produit de contraste, autre néphrotoxique...), responsable d'une majoration de l'activité inhibitrice du biguanide sur le métabolisme du lactate.

Les autres facteurs déclenchants sont variés : infection sévère, insuffisance cardiaque, hépatique ou respiratoire, intoxication alcoolique...

- La clinique : est peu spécifique asthénie intense, altération de l'état général, douleurs musculaires, signes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée), polypnée et troubles neurologiques (obnubilation, agitation, coma).
- La biologie : le pH sanguin est $< 7,25$, le taux de lactate plasmatique $> 7\text{mmol/l}$.

3.1.7.2. Les complications chroniques

La souffrance vasculaire au cours du diabète concerne l'intégralité des vaisseaux de l'organisme, quels que soient leur taille et les tissus [6]souffrance a parfois une traduction clinique : on distingue classiquement les complications microangiopathiques (rein, œil, nerf), des complications macroangiopathiques, qui consistent en une athérosclérose accélérée, avec certaines spécificités.

La présence d'un diabète augmente considérablement le risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (augmentation de 6 à 10 fois), que celui de coronaropathie (augmentation de 2 à 4 fois) ou d'accident vasculaire cérébral ischémique (2 fois) [29].

Le diabète est un facteur de destruction irréversible de la santé : [6]

- 1ère cause d'amputation (hors accidents) avec 8.000 cas par an en France
- 5 à 10 % des diabétiques sont ou seront amputés de l'orteil, du pied ou de la jambe.
- 2^{ème} cause d'accidents cardio-vasculaires.
- 25% des cas de maladies détruisant les reins lui sont imputables.

- 1^{ère} cause de cécité après 65 ans, plus de 1000 cas par an.
- 2% des diabétiques sont aveugles.

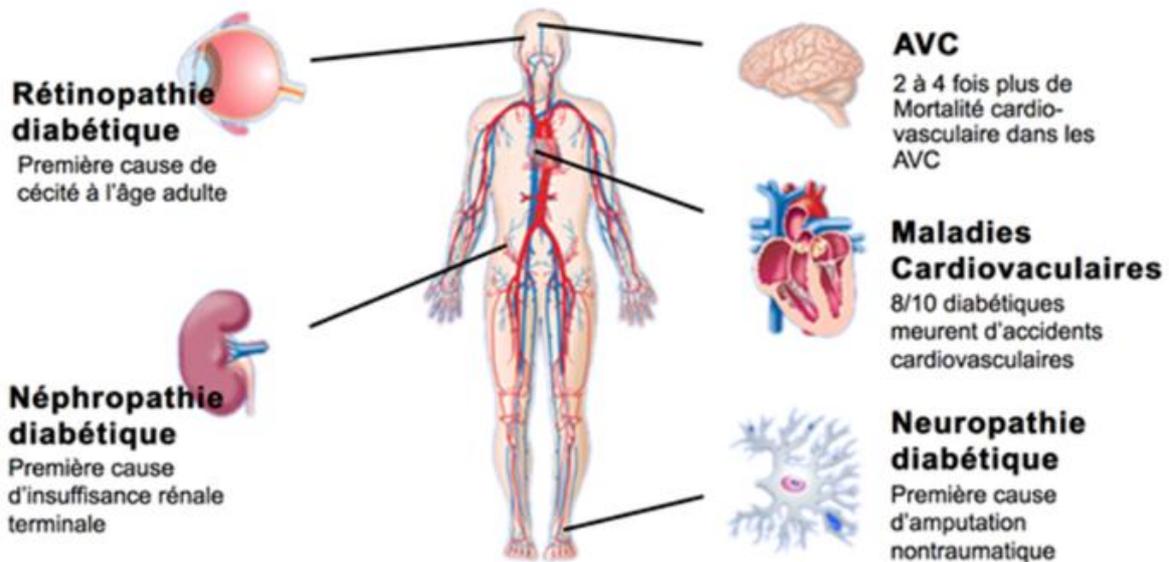


Figure 3 : Schéma illustratif des complications dégénératives du diabète.[30]

❖ Les Microangiopathies

• Maladie oculaire diabétique

Les maladies oculaires diabétiques (MOD) sont directement causées par des taux de glycémie élevés chroniques provoquant des lésions des capillaires rétiniens, ce qui entraîne une fuite capillaire et une obstruction des capillaires. Elles peuvent déboucher sur une perte de vision, et la cécité. Les MOD incluent la rétinopathie diabétique (RD), l'œdème maculaire diabétique (OMD), la cataracte, le glaucome, la perte de la capacité de convergence et la vision double. La RD est la principale cause de perte de vision chez les adultes en âge de travailler (20 à 65 ans). Environ une personne atteinte de diabète sur trois présente un degré quelconque de RD et une sur dix développera une forme de la maladie menaçant la vision [14].

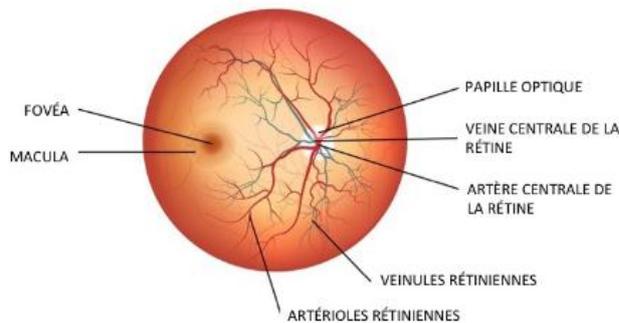
Elle représente la localisation rétinienne de la micro angiopathie diabétique. Elle peut être découverte à tout moment si diabète de type 2 ; à partir de 5ans d'évolution si diabète de type1 [31].

L'examen du fond d'œil (FO) après dilatation pupillaire est l'examen clef du dépistage et de la surveillance de la RD dont les principales anomalies à chercher au FO d'un diabétique sont essentiellement les micro anévrysmes, les hémorragies rétiniennes punctiformes, les néo

vaisseaux[6].

La meilleure prévention contre l'apparition d'une rétinopathie diabétique reste l'équilibre glycémique (HBA1C inférieure ou égale à 6.5 %), avec une surveillance et un dépistage adaptés [32].

Rétine Normale



Rétinopathie Diabétique

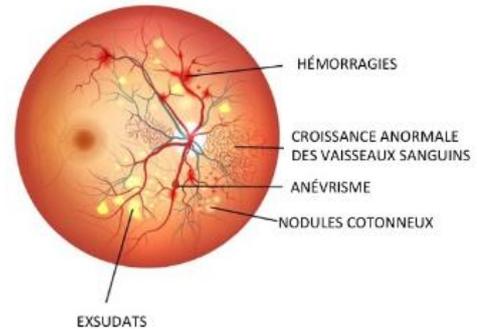


Figure 4 : Schéma rétinopathie diabétique : [30]

• **Maladie rénale diabétique**

Maladie rénale diabétique sera détaillée dans << **le chapitre 3.3** >>

• **Neuropathie diabétique** [33]

Définie par l'atteinte du système nerveux somatique (neuropathie périphérique) et du système nerveux végétatif (neuropathie végétative, neuropathie autonome ou dysautonomie) survenant chez les diabétiques après exclusion des autres causes de neuropathie ; elle est la complication fréquente du diabète type1 et type2.

Sa gravité est essentiellement liée aux troubles trophiques, douleurs neuropathiques, atteintes dysautonomiques sévères, lésions du pied (taux élevé d'amputations).

- Clinique : Hyper ou hypoesthésies (fourmillement, picotements), des nausées et vomissements, la gastro parésie (constipation ou diarrhée), des dysfonctionnements sexuels, atonie vésicale (énurésie), et une hypotension artérielle orthostatique.

- Prévention : équilibre du diabète

❖ **Les Macroangiopathies**

- Les maladies cardiovasculaires

La majorité (65% à 80%) des personnes diabétiques mourront d'une cardiopathie [34]. Une maladie athérosclérotique est plus susceptible de survenir, et plus tôt dans la vie, chez les personnes atteintes de diabète (surtout les femmes) que chez les personnes non diabétiques. Une forte proportion de décès est observée chez les personnes diabétiques ne présentant aucun signe ou symptôme antérieur de maladie cardiovasculaire (MCV) [6]. Le diabète est également associé à une hypertension artérielle et des taux de cholestérol élevés, lesquels provoquent une augmentation du risque de complications cardiovasculaires, telles qu'une angine de poitrine, une coronaropathie (CP), un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un artériopathie périphérique ou une insuffisance cardiaque congestive [14].

- Coronaropathie : [35]

C'est une cardiomyopathie ischémique silencieuse ; la symptomatologie est le plus souvent atypique.

- Accident vasculaire cérébrale :

Il survient le plus souvent par athérosclérose des vaisseaux du cou (carotides, vertébrales). Il s'agit d'AVC ischémique qu'hémorragique plus souvent transitoire réversible à moins de 24h [35]

- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs :

Elles sont fréquentes (50% des diabétique après 20ans d'évolution), concernent environ 20% des diabétiques de type 2, et plus graves que chez le non diabétique, due à l'atteinte de l'intima et de la media des artères. Le diabète crée un dysfonctionnement des plaquettes et une hypercoagulabilité du sang corrélée à l'équilibre et à la durée d'évolution du diabète.

Son association aux autres facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, hyperlipoprotéinémie) augmenterait considérablement le risque de l'artériopathie oblitérante des membres inférieures [36]

3.1.7.3. Les complications mixtes

❖ HTA

Fréquente chez le diabétique type 2 dans plus de 50% après 45 ans et chez un diabétique type 1 si la présence de néphropathie. Elle majore le risque de micro et macro angiopathie.

❖ **Dysfonctionnement érectile**

Sa physiopathologie chez le diabétique est complexe et multifactorielle ; impliquant principalement le déséquilibre glycémique, les lésions de l'endothélium vasculaire, la neuropathie diabétique et les facteurs psychologiques. Chez la femme le diabète se répercute également sur la sexualité. On retrouve le plus souvent des problèmes d'infections par les champignons (mycoses) et la frigidité associée aux facteurs psychologiques [37].

❖ **Pied diabétique**

Le pied diabétique est l'ensemble des manifestations pathologiques atteignant le pied conséquence de la maladie diabétique. Il résulte classiquement de l'association de trois mécanismes qui sont : la neuropathie, l'artériopathie, et l'infection [38].

Tableau IV : Classification du pied selon l'Université de Texas [39]

	Grade 0 Lésion épithéliale % amputation	Grade 1 Plaie superficielle % amputation	Grade 2 Atteinte tendons ou capsule % amputation	Grade 3 Atteinte os ou articulation % amputation
Stade A - Pas d'infection - Pas ischémie	0A (0)	1A (0)	2A (0)	3A (0)
Stade B - Infection - Pas ischémie	0B (12,5)	1B (8,5)	2B (28,6)	3B (92)
Stade C - Pas d'infection - Ischémie	0C (25)	1C (20)	2C (25)	3C (100)
Stade D - Infection - Ischémie	0D (50)	1D (50)	2D (100)	3D (100)

❖ **Autres complications du diabète**

- Complications cutanées
- Complications bucco-dentaires,

- Complications ostéoarticulaires,
- Stéatose hépatique.

3.1.8. Particularités du diabète de type 2

Si l'hyperglycémie est le facteur de risque principal des complications vasculaires associées au diabète de type 1, dans le cas du diabète de type 2, par contre, la situation est plus complexe. Ainsi, s'intriquent, à des degrés divers, les effets néfastes de l'hyperglycémie, de l'insulino-résistance, de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie pour ne citer que les principaux. De ce fait, la présentation clinique est plus complexe et peut, par exemple, prendre la forme d'une néphroangiosclérose hypertensive ou d'une néphropathie ischémique.

De plus, il s'agit de patients plus âgés qui sont donc déjà exposés à une sénescence rénale naturelle, à laquelle s'ajoutent malheureusement souvent des effets iatrogènes délétères (comme, par exemple, l'administration de produits de contraste à la faveur d'un geste d'angioplastie coronarienne). Enfin, les sujets diabétiques de type 2 (particulièrement de sexe féminin) sont exposés à un risque accru d'infections urinaires qui, dans certains cas, peuvent conduire à un tableau de pyélonéphrite chronique [40].

3.2. Le rein

L'importance du rein est capitale dans l'équilibre de la balance hydrominérale et du pH pour assurer l'équilibre de la concentration des solutés et donc de l'osmolarité et l'homéostasie du volume du milieu intérieur. Ce qui permet de protéger les cellules vis-à-vis des conséquences des variations environnementales de l'organisme. Les reins sont également impliqués dans l'élimination des déchets toxiques du métabolisme cellulaire et dans la sécrétion de certaines hormones (rénine, érythropoïétine, 1,25-dihydroxy -vitamine D3, prostaglandines)[41].

3.2.1. Anatomie et physiologie

3.2.1.1. Anatomie

a. Anatomie Macroscopique

Le rein à la forme d'un haricot de couleur rouge-brun, ferme à la palpation.

Le rein présente deux faces convexes : une face ventro-latérale et une face dorso-médiale.

Le bord latéral est convexe. Le bord médial est creusé d'une échancrure : le hile ou sinus rénal. Il présente un pôle crânial et un pôle caudal. Il mesure 12 centimètres de long, 6 centimètres de large, pour une épaisseur de 3 centimètres et un poids de 150 grammes. Il est orienté dans le grand axe en caudal et latéral, dans le sens transversal en ventral et médial. Le rein droit est

plus bas que le gauche : le rein droit va du bord inférieur de la 11ème cote au bord inférieur du processus transverse de L3, le rein gauche va du bord supérieur de la 11ème cote au bord supérieur de L3 [42].

L'examen à la loupe d'une coupe sagittale médiane d'un rein permet de reconnaître trois parties principales : la capsule rénale, la médullaire et la corticale.

La capsule conjonctive périphérique se continue au niveau du hile avec le tissu conjonctif entourant les calices et le bassinnet.

La définition du cortex et de médullaire n'est pas uniforme pour tous les auteurs. Certains utilisent une définition purement anatomique dans laquelle le cortex représente la région périphérique du rein et la médullaire la région centrale, et ceci quelle que soit leur structure histologique. D'autres auteurs restreignent la région corticale au parenchyme rénal qui contient les corpuscules de Malpighi. La région médullaire est alors représentée par les pyramides de Malpighi et les pyramides de Ferrein.

La médullaire, située profondément, est constituée par les pyramides de Malpighi. Le nombre de pyramides de Malpighi est variable et est compris entre 8 et 18 selon Bloom et Fawcett (1975). Ainsi, plus qu'un nombre exact, il est important de connaître un ordre de grandeur. Chacune d'elles présente un sommet criblé par les orifices des canaux papillaires faisant saillie dans la cavité du calice correspondant et une base, hérissée de nombreuses petites pyramides effilées pointant vers la convexité du rein nommées pyramides de Ferrein. La corticale, correspondant au reste du parenchyme rénal, est située en périphérie et entre les pyramides de Malpighi (colonnes de Bertin) [43]

b. Anatomie Microscopique

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque rein en contient environ 400 à 800 000. Il s'étend du cortex rénal à la médullaire. Chaque néphron comporte un corpuscule rénal ou malpighien (glomérule et capsule de Bowman), auquel fait suite un tube urinaire constitué de plusieurs segments qui se distinguent par les caractéristiques histologiques de l'épithélium tubulaire, et leur position dans le rein. Ainsi on distingue le tube proximal et le tube distal, qui sont connectés par l'anse de Henlé. Les tubules, selon les segments, ont un diamètre et une longueur variable. Les différents segments spécialisés, qui permettent la modification de composition de l'ultrafiltrat glomérulaire (par phénomène de sécrétion et de réabsorption entre le fluide tubulaire et les capillaires), aboutissent à l'urine définitive. Le contrôle de ces échanges est assuré par des hormones et des médiateurs, d'origine systémique ou locale. Par ses fonctions exocrines et endocrines, le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du milieu intérieur.

Chaque rein est alimenté en sang par une artère rénale qui se ramifie pour donner l'artériole afférente. Cette dernière se divise en nombreux capillaires très fins qui forment un peloton ; le glomérule, qui occupe l'intérieur de la capsule et où a lieu la filtration. Ces capillaires fusionnent pour former une artériole efférente par laquelle le sang quitte le glomérule.

L'artériole efférente se divise ensuite en capillaires péri-tubulaires nourriciers pour le tissu rénal et est le siège d'échanges entre le sang et l'urine tubulaire. Ils se réunissent ensuite pour former des veinules et des veines qui ramènent le sang à la circulation générale par la veine rénale qui se jette dans la veine cave inférieure [44].

3.2.1.2. Physiologie rénale

Pour assurer son rôle, le rein reçoit une vascularisation importante à partir de l'aorte, via les artères rénales et est drainé vers la veine cave inférieure, via les veines rénales. Pour assurer toutes ces fonctions, le rein doit exposer à chaque minute une très large surface (plusieurs mètres carrés) d'épithélium et d'endothélium à de très grands volumes de sang. Pour former une urine dont le volume est de 1 ml par minute, soit 1440 ml/jour, il faut une circulation sanguine de 1300 ml/min dans le rein, soit 20% du débit cardiaque. Cela correspond à environ 700 ml/min de flux plasmatique rénal. De ce débit de plasma, environ 120 ml sont filtrés à chaque minute par les glomérules pour former l'urine primitive ou ultrafiltration glomérulaire. Cette valeur correspond au débit de filtration glomérulaire [DFG], qui est le meilleur indice de la fonction rénale [45]. A peine 1% de ce volume filtré sera excrété sous forme d'urine définitive.

Les fonctions rénales résultent de structures cellulaires spécialisées liées les unes aux autres par de petites quantités de tissu conjonctif qui contient des vaisseaux sanguins, des nerfs et des vaisseaux lymphatiques, ce sont les Néphrons. Chaque rein se compose d'environ un million de ces unités, avec des variations importantes qui sont déterminées génétiquement et qui pourraient expliquer la susceptibilité à certaines maladies rénales [46].

a. Le néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Le rein peut donc être considéré comme un ensemble de néphrons. Chaque néphron est constitué de :

- Un glomérule ;
- Un tubule rénal, où l'on distingue :

- * Le tube contourné proximal ;
- * L'anse de Henlé ;
- *Le tube contourné distal ;

- Un tube collecteur de Bellini.

- **Le glomérule**

Le glomérule est l'unité du rein qui est responsable de la filtration du sang en excréant les déchets ainsi que les petites molécules tout en retenant les protéines comme l'albumine.

La barrière glomérulaire peut filtrer 150 ml de sang par minutes tout en supportant une pression capillaire plus importante que les autres organes. Le glomérule est constitué de trois de types de cellules différentes : les podocytes, les cellules mésangiales et les cellules endothéliales qui a un cytoplasme fenestré, la membrane basale glomérulaire (MBG) [47]. Le plasma filtré traverse dans l'ordre ces trois couches arrive dans la chambre urinaire délimitée par la capsule de Bowman comportant une couche de cellules épithéliales pariétales. L'urine primitive entre alors dans le tube contourné proximale [48].

- **Les tubules rénaux** [41] ; [6]

- ✓ Le tube contourné proximal

Sa fonction sera de réabsorber 80% de l'urine primitive dont l'eau, les sels minéraux, le glucose, plus ou moins l'urée en fonction de la quantité d'eau. Cette réabsorption s'effectue selon deux modes :

- La diffusion : l'eau passe du tubule au capillaire péri tubulaire ;

- Le transport actif : la substance à réabsorber se fixe sur une protéine pour pouvoir passer du secteur tubulaire au secteur capillaire. La quantité de protéines disponible limite la quantité de substance transportée. La glycémie normale est entre 1g et 1,2g/L, Si cette quantité est présente dans l'urine primitive, les protéines transporteuses sont en nombre suffisant pour que le tubule réabsorbe tout. Si le glucose dépasse 1,8 g, les protéines rénales ne seront pas en nombre suffisant, il restera 0,6 g qui seront excrétés.

- ✓ L'anse de Henlé :

Il comprend une partie descendante, fine, rectiligne qui réabsorbe 19% d'eau. La partie ascendante réabsorbe le sodium et le chlore.

✓ Le tube contourné distal :

Il finit de réabsorber le sodium et le chlorure, mais plus particulièrement le potassium. Il régule également le calcium, et s'il y a trop de calcium éliminé, il peut y avoir des calculs [6].

- **Le tube collecteur de Bellini**

C'est un tube rectiligne qui collecte l'urine formée par plusieurs néphrons. L'extrémité de ce tube s'ouvre au sommet de la pyramide de Malpighi au niveau de la papille et déverse l'urine dans un petit calice.

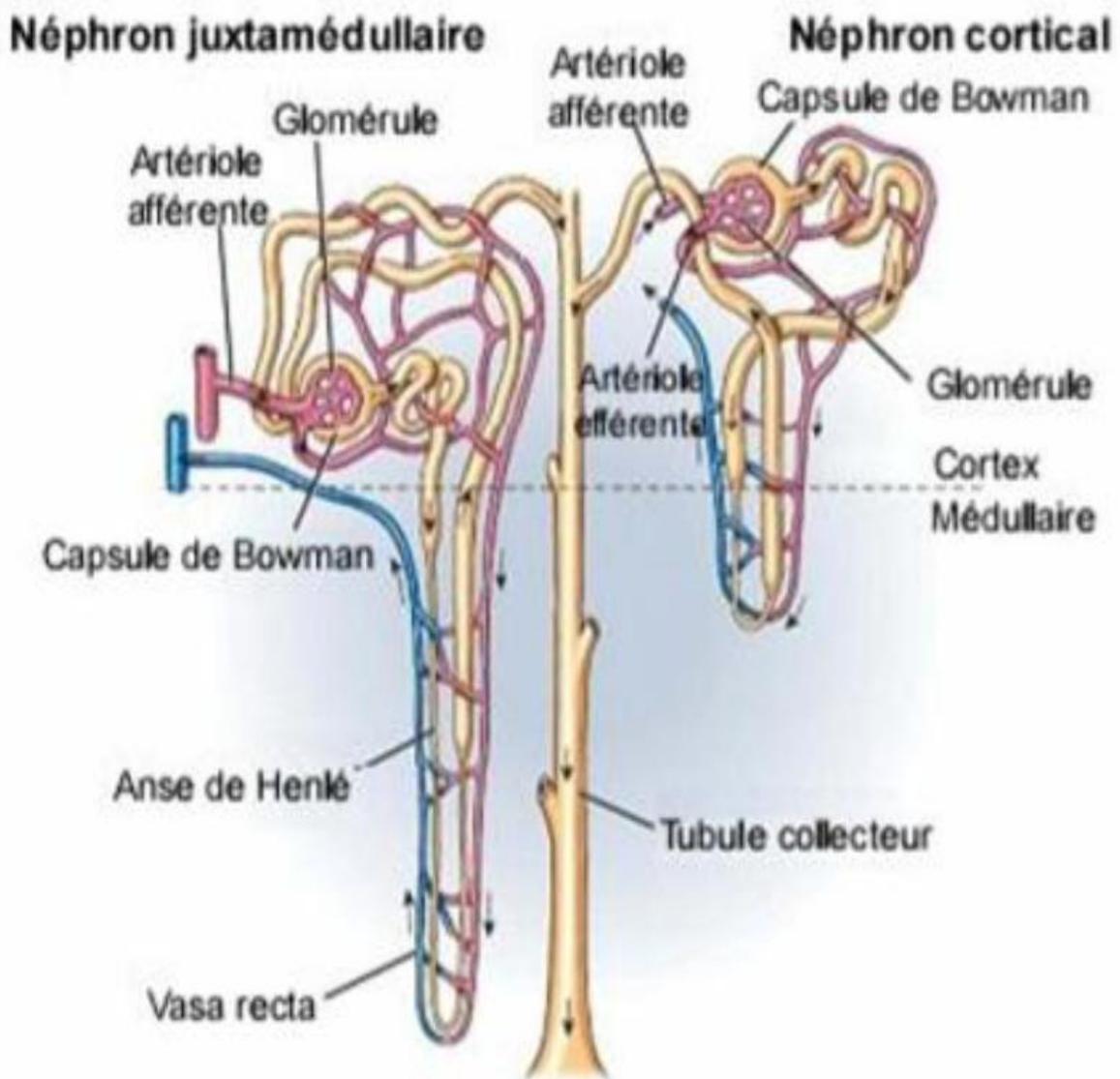


Figure 5 : Structure du néphron [49]

b. Fonctions du rein

Les reins assurent plusieurs fonctions :

- La fonction exocrine : la fabrication de l'urine
- La fonction endocrine : la synthèse des hormones.

- **Fonction exocrine**

La principale fonction du rein est le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur et l'équilibre acido-basique par l'élimination d'eau et des électrolytes en excès et l'excrétion de nombreux déchets toxiques du métabolisme en particulier les composés azotés que sont l'urée et la créatinine [50] sous forme d'un liquide jaune limpide, salé légèrement acide : l'urine[51]. Ces fonctions sont assurées par le néphron en deux étapes : la filtration glomérulaire donnant l'urine primitive et la fonction tubulaire donnant l'urine définitive [6].

- **La filtration glomérulaire**

Arrivée à l'un des millions de néphrons par l'artériole afférente, la pression hydrostatique est élevée, ce qui a pour effet d'expulser à l'extérieur de ces petits vaisseaux les molécules qui ont un faible diamètre tels que les liquides, les éléments bénéfiques comme le glucose et les déchets comme la créatinine. Une fois expulsés, ces éléments se retrouvent dans la capsule de Bowman et forment le filtrat. Les molécules de plus grande taille, comme les globules rouges et les protéines, demeurent à l'intérieur des vaisseaux et poursuivent leur cheminement dans l'artériole efférente qui constitue la sortie du glomérule [52].

La quantité totale de filtrat formé par les reins en une minute représente le débit de filtration glomérulaire (DFG). Le DFG est le paramètre par excellence pour évaluer la fonction rénale. Le débit normal chez une personne adulte est d'environ 120 à 125 ml/min pour les deux reins réunis [52].

- **Fonctions tubulaires** [52]

La production par les glomérules de 125ml/min de filtrat correspond à 180 litres par jour. Cette production quotidienne comprend entre autres 25000 mmol de sodium, 4500 mmol de bicarbonate, 700 mmol de potassium et 900 mmol de glucoses expulsés de la circulation par la filtration glomérulaire. 98% de ces éléments essentiels (incluant l'eau) sont réabsorbés. A sa sortie du glomérule, le filtrat est conduit dans le tubule contourné proximal, l'anse Henlé et tubule contourné distal (TCD) du néphron. Au même moment, le sang est conduit de l'artériole efférente à un réseau de capillaires péri-tubulaires juxtaposé à ces tubules et à l'anse.

Les cellules qui tapissent ces tubules sont capables d'extraire les éléments bénéfiques, par exemple le sodium, le bicarbonate, le potassium et le glucose, et laissent dans le filtrat la portion qui doit être éliminée. C'est la réabsorption tubulaire. En fait, seules les toxines dont il faut se débarrasser ne pas réabsorbées.

Certaines substances qui devraient être évacuées, y compris des médicaments tels la pénicilline, échappent au processus de filtration car elles se fixent aux protéines. Cependant, les cellules des tubules sont capables de les extraire du sang pour les ajouter au filtrat et les évacuer. C'est le processus de sécrétion tubulaire.

- **Fonction endocrine** [53]

Le rein assure une fonction endocrine et il est le site de formation de plusieurs hormones :

- l'érythropoïétine (EPO)
- la forme active de la vitamine D
- la rénine partie du Système Rénine Angiotensine
- la prostaglandine et le système kinine kalicrine.

La sécrétion EPO stimule la production des hématies par la moelle osseuse. L'activation de la vitamine D intervient dans la croissance ; la sécrétion de rénine intervient dans la régulation de la pression artérielle.

3.2.2. Vascularisation du rein

L'artère rénale se divise en artères interlobulaires qui se divisent elles-mêmes en artère arquée au niveau de la jonction cortico-médullaire. Les artères interlobulaires issues des précédentes donnent naissance aux artérioles afférentes glomérulaires qui fournissent les capillaires glomérulaires. Les artérioles efférentes naissent des capillaires glomérulaires pour former ensuite les capillaires péri-tubulaires. L'appareil juxtaglomérulaire représente la zone de contact étroit entre le tubule rénal et le pôle vasculaire glomérulaire du même néphron (figure 2). Cette zone est constituée :

- Des cellules de la macula densa, partie terminale de la portion fine ascendante et l'anse de Henlé ;
- Du lacis formé par les cellules extra-glomérulaires à l'angle entre artérioles afférente et efférente ;
- Des cellules épithélioïdes granulaires qui siègent dans le média de l'artériole afférente et qui sécrètent les granules contenant la rénine.

- Des fibres nerveuses adrénégiques infiltrées entre les cellules musculaires des artérioles afférentes et efférentes.

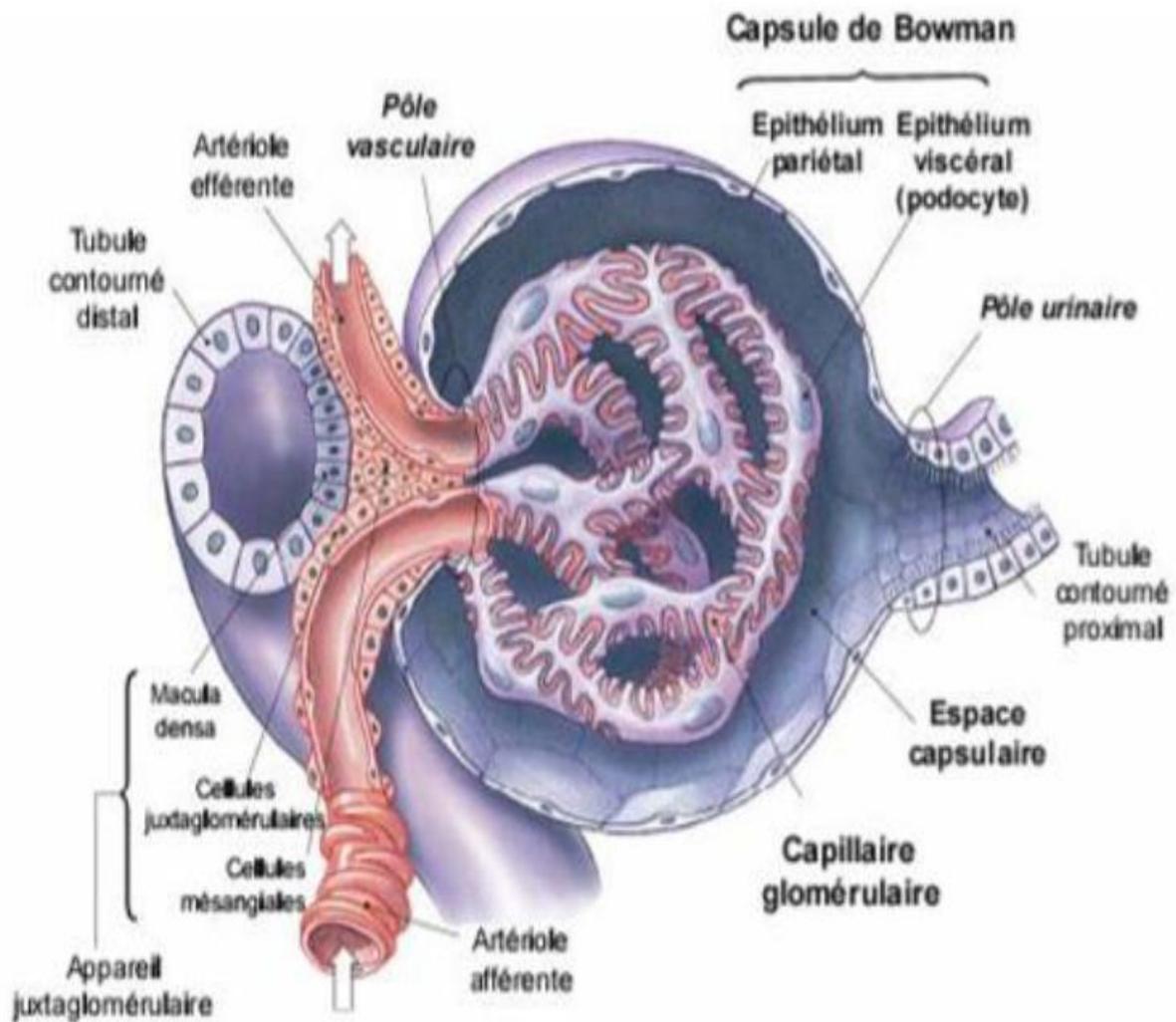


Figure 6 : Représentation schématique d'un glomérule et de l'appareil Juxtaglomérulaire [6]

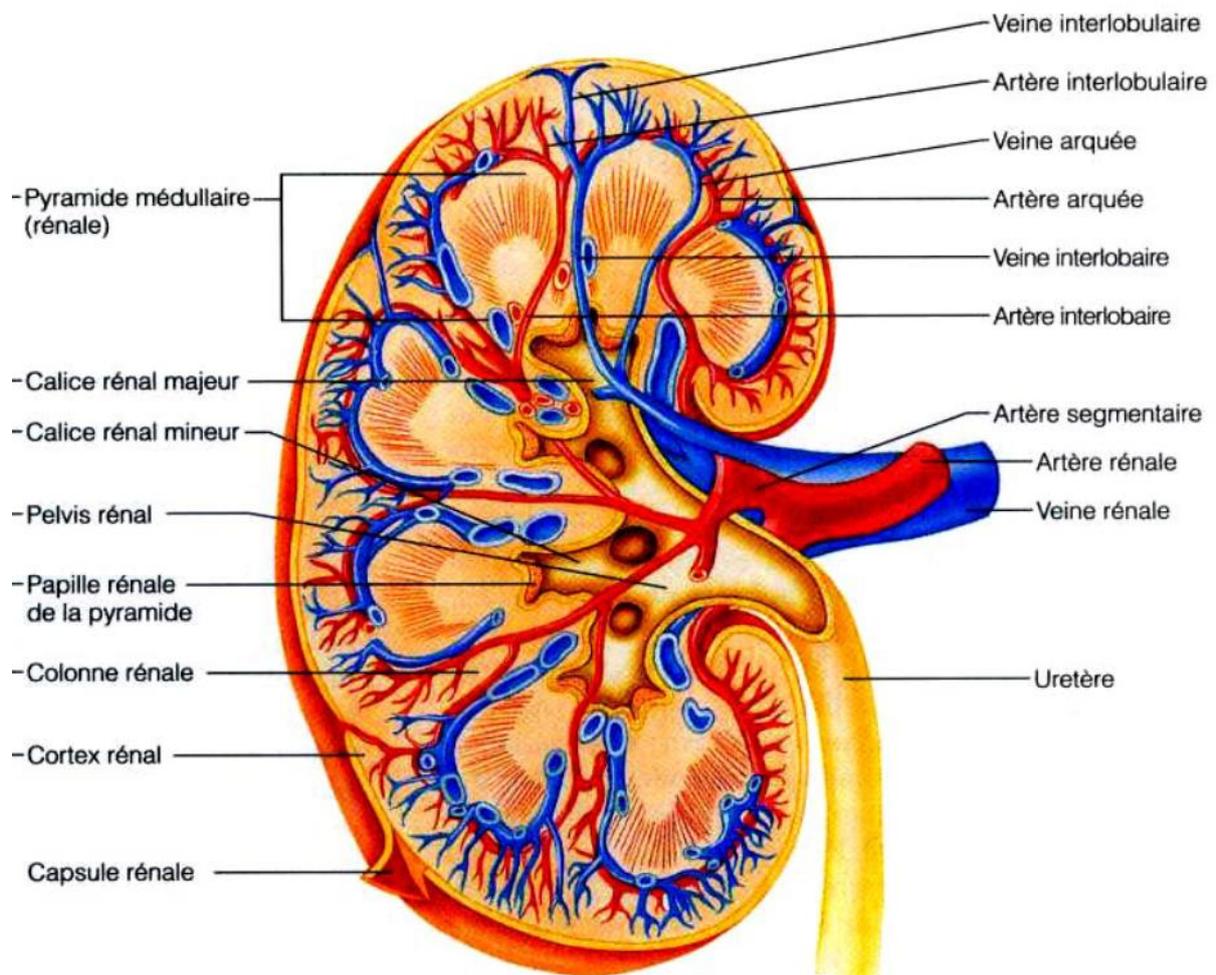


Figure 7 : Coupe longitudinale du rein [54]

3.3. La néphropathie diabétique

La maladie rénale diabétique (MRD) comprend la néphropathie diabétique (ND) typique et d'autres formes d'atteintes rénales. La MRD est la cause la plus fréquente de prise en charge de l'insuffisance rénale terminale dans les pays industrialisés. Sa détection passe par la mesure de l'albuminurie et l'estimation du débit de filtration glomérulaire. Nombreux sont les patients diabétiques qui présentent une baisse de la filtration glomérulaire avant l'apparition de l'albuminurie [55].

3.3.1. Définition

Elle est définie comme la présence d'une micro albuminurie ou d'une néphropathie patente chez un patient atteint de diabète en l'absence d'autres indicateurs de néphropathie. Elle est la 1ère cause d'IRC dans les pays occidentaux [36].

3.3.2. Épidémiologie

Les maladies rénales chroniques (MRC) chez les personnes diabétiques peuvent résulter d'une néphropathie diabétique ou être le résultat d'autres affections associées telles que l'hypertension, un dysfonctionnement polyneuropathique de la vessie, une incidence accrue d'infections urinaires récurrentes ou une angiopathie macro vasculaire.

Au Royaume-Uni 25 % des diabétiques, aux États-Unis d'Amérique 36% des diabétiques sont atteints de MRC, dont 19 % au stade 3 ou pire [56] ; [57].

Au niveau mondial, plus de 80 % des cas d'insuffisance rénale terminale (IRT) sont causés par le diabète ou l'hypertension, ou une combinaison des deux. La proportion d'IRT attribuée au diabète varie entre 10 % et 67 %. La prévalence de l'IRT est également jusqu'à 10 fois plus élevée chez les personnes atteintes de diabète que chez les autres. L'IRT survient en moyenne 10 ans après le diagnostic du diabète de type 2 (en raison du délai entre la survenue du diabète et son diagnostic) [58].

3.3.3. Physiopathologie de la néphropathie diabétique

La physiopathologie de la néphropathie diabétique (ND) peut schématiquement être subdivisée en deux grands axes portant respectivement sur les rôles de la glucotoxicité et du stress oxydatif et sur les modifications de l'hémodynamique intra-rénale [40].

3.3.3.1. Rôle de l'hyperglycémie et du stress oxydatif

Le concept de glucotoxicité recouvre plusieurs mécanismes :

- 1) La glycation non enzymatique des protéines conduisant aux produits de glycation avancée (AGE) ; les protéines ainsi modifiées voient leurs propriétés altérées (perte d'élasticité et résistance à la dégradation pour les protéines de structures, diminution de l'activité pour les enzymes...)
- 2) L'alimentation de la voie des polyols par l'excès de glucose avec formation de sorbitol, puis de fructose qui exercent un effet de stress osmotique ;
- 3) La glycolyse incomplète qui fournit des substrats à la voie des hexosamines dont les produits finaux stimulent, entre autres, la production du TGF- β via la protéine-kinase C (PKC);
- 4) L'auto-oxydation du glucose en céto-aldéhyde avec production de radicaux libres qui, conjointement, endommagent les protéines [59].

Le plus grand progrès de ces dernières années dans la compréhension des mécanismes moléculaires qui conduisent à la microangiopathie diabétique est certainement la

reconnaissance du rôle central du stress oxydatif. Celui-ci résulte d'un déséquilibre entre production et dégradation des radicaux libres oxygénés [60].

Les liens avec la glucotoxicité sont étroits : les produits de glycation avancée se lient à des récepteurs spécifiques (RAGE) qui stimulent la production de radicaux libres, l'auto-oxydation du glucose a déjà été évoquée ci-dessus. Mais le site de production principal de radicaux libres semble être la mitochondrie lorsqu'elle est soumise à une surcharge en donneurs d'électrons provenant d'un "cycle de Krebs dopé par l'hyperglycémie" [61].

3.3.3.2. Hémodynamie intra-rénale

Les modifications de l'hémodynamie intra rénale, tout particulièrement l'augmentation de la pression intra glomérulaire, jouent également un rôle important dans la physiopathologie de la ND. L'hypertension intraglomérulaire est présente aux différents stades d'évolution de la ND.

Au stade initial, l'hyperglycémie conduit à une vasodilatation préférentielle de l'artériole afférente (en partie par un mécanisme NO dépendant) qui, cliniquement, se traduit par une hyper filtration glomérulaire. Plus tard dans l'évolution de la ND, une fois le stade de la protéinurie atteint, s'installent des mécanismes auto-entretenus de dégradation de la fonction rénale, avec une réduction progressive de la masse néphronique à nouveau responsable d'une hypertension glomérulaire dans les néphrons résiduels. L'axe rénine-angiotensine joue un rôle central dans le contrôle de la pression intraglomérulaire par l'effet vasoconstricteur préférentiel qu'exerce l'angiotensine II sur le tonus de l'artériole efférente [40].

3.3.3.3. Facteurs génétiques

Un faisceau d'arguments plaide pour un rôle de facteurs génétiques dans le développement d'une ND. En effet, si l'incidence cumulée de la rétinopathie diabétique augmente de façon proportionnelle au degré et à la durée d'exposition à l'hyperglycémie pour atteindre quasi 100 % après 20 à 30 ans de diabète, seuls 20 à 30 % de ces mêmes patients développeront une ND. Ceci indique que l'hyperglycémie est une condition nécessaire et suffisante à l'éclosion d'une rétinopathie, mais que d'autres facteurs sont nécessaires à l'apparition d'une ND. Des études de concordance entre paires de germains diabétiques montrent que le risque relatif de développer une ND est de 2,5 à 5 fois plus élevé lorsque le probant est atteint de cette complication que lorsqu'il est vierge de toute atteinte rénale.

Une analyse mathématique du mode de transmission intrafamilial de la ND a abouti à la conclusion que le modèle le plus vraisemblable pour expliquer cette prédisposition familiale consiste en la transmission d'un trait monogénique capable de moduler l'effet de

l'hyperglycémie. Depuis la publication de cette hypothèse, des dizaines de gènes candidats ont été testés avec des résultats souvent contradictoires. Force est maintenant de constater que l'espoir d'identifier un polymorphisme génétique unique qui permettrait de prédire le risque de ND est vain. La conception actuelle serait plutôt qu'une constellation d'effets de différents variant génétiques conditionne cette prédisposition familiale. Parmi ceux-ci citons le polymorphisme Insertion/Délétion (I/D) de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui s'est avéré être un facteur de risque génétique confirmé, mais dont la contribution au « risque absolu » de ND reste faible [62].

3.3.4. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique

Bien que la première description histologique de la ND par Kimmelstiel et Wilson ait concerné des patients diabétiques de type 2, c'est dans le diabète de type 1 que l'histoire naturelle de cette pathologie est le mieux décrite [61]; dans ce contexte, Mogensen a proposé en 1983 une classification anatomo-fonctionnelle des stades d'évolution de la ND chez le patient diabétique de type 1. Cette classification est toujours d'actualité. Il a ainsi défini 5 stades de la ND [6] qui sont :

Stade 1 : Hypertrophie-hyperfonction : S'installant très tôt après le début du diabète, le DFG est augmenté, une néphromégalie se constitue progressivement avec hypertrophie des glomérules.

Stade 2 : Néphropathie silencieuse :

Il peut durer des années, le DFG reste élevée ou est revenu dans les limites de la normale. La membrane basale glomérulaire périphérique commence à s'épaissir (30% au bout de 5 ans) et la matrice mésangiale à s'élargir.

Stade 3 : Néphropathie débutante :

Ce stade survient après 10 à 15 ans de diabète chez environ 30% des diabétiques, et dure une quinzaine d'années. Il est reconnu par une microalbuminurie et une hypertension artérielle. Les lésions histologiques sont installées (expansion du mésangium avec un épaississement de la membrane basale glomérulaire).

Stade 4 : Néphropathie diabétique patente :

Avec macroalbuminurie, baisse du DFG, hypertension artérielle, parfois syndrome néphrotique et hématurie microscopique. La glomérulosclérose nodulaire et diffuse caractéristique est régulièrement retrouvée, l'intestitium cortical s'élargit.

Stade 5 : IRCT

L'IRT peut s'installer en moins de 5 ans avec sclérose globale de nombreux glomérules et fibroses interstitielles.

L'atteinte rénale du diabétique de type 2 présente beaucoup d'aspects communs par rapport à celle du diabétique type 1 mais diffère par quelques points [63]:

- L'ancienneté du diabète de type 2 n'est souvent pas connue ; au moment du diagnostic, la grande majorité des patients ont une HTA et une microalbuminurie, voir une protéinurie et une IR.
- La microalbuminurie du diabétique type 2 est un puissant marqueur de risque cardiovasculaire ; elle traduit aussi un risque de développer une néphropathie progressive.
- La progression des complications rénales dans le DT2 suit globalement la même courbe évolutive qu'au cours du DT1. Cependant, les lésions vasculaires rénales sont plus marquées, donnant un tableau mixte associant néphropathie vasculaire et néphropathie diabétique (Néphropathie mixte).
- Après 20 ans d'évolution chez les patients protéinuriques, 20% progressent au stade d'IRCT.

Tableau V : Classification de Mogensen pour l'atteinte rénale[63]

Classification de Mogensen pour l'atteinte rénale
Stade 1 : hyperfiltration glomérulaire
● Augmentation du taux de filtration glomérulaire de plus de 25 %
Stade 2 : lésions histologiques
● Épaississement de la membrane basale glomérulaire, dépôt hyalin dans les artéioles glomérulaires et expansion mésangiale
Stade 3 : néphropathie débutante
● Microalbuminurie
⊕ 30 mg/j – 300 mg/j
⊕ RAC* : 2 mg/mmol – 20 mg/mmol chez l'homme
2,8 mg/mmol – 28 mg/mmol chez la femme
Stade 4 : néphropathie patente
● Diminution du taux de filtration glomérulaire
● Protéinurie permanente
⊕ Albuminurie > 300 mg/j
⊕ RAC : > 20 mg/mmol chez l'homme
> 28 mg/mmol chez la femme
Stade 5 : insuffisance rénale terminale
● Insuffisance rénale terminale
* RAC: rapport albumine/créatinine urinaire
Source : Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. <i>Diabetes</i> 1983 ; 32 (Suppl. 2) : 64-78. Reproduction autorisée par l'American Diabetes Association.

3.3.5. Facteurs de risque de la néphropathie diabétique

Les facteurs de risque de la ND sont peu spécifiques [64]. A côté de l'hyperglycémie indispensable, on retrouve les autres facteurs de risque vasculaire (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'hyper uricémie, des anomalies cardiovasculaires, des marqueurs tubulaires urinaires [65].

Les facteurs de risque de la ND peuvent être divisés en [6]:

- Facteurs non modifiables : hérédité, âge, durée de diabète, altération de la fonction rénale ; et sexe où l'homme présente un risque plus élevé de développer une ND que la femme.
- Facteurs modifiables : glycémie, HTA, albuminurie, dyslipidémie et le tabagisme.

Tableau VI : Facteurs de risque cardiovasculaire [39]

Facteurs de risque non modifiables	Facteurs de risque modifiables
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Age et sexe <ul style="list-style-type: none"> • > 50 ans chez l'homme • >60 ans chez la femme ➤ ATCD familiaux d'IDM ou mort subite au 1^{er} degré <ul style="list-style-type: none"> • <55 ans chez le père/frère • <65 ans chez la mère/sœur ➤ ATCD familiaux d'AVC précoce: < 45 ans 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diabète ➤ HTA ➤ Tabagisme non sevré ou sevrage <3 ans, ➤ Dyslipidémie: <ul style="list-style-type: none"> • hypercholestérolémie, • hypo HDLémie, ➤ Obésité (IMC>30 kg/m²) avec <ul style="list-style-type: none"> • TT> 102 cm chez l'homme • TT>88 cm chez la femme.

3.3.6. Aspect clinique de la néphropathie diabétique

Le rythme de progression d'un stade à l'autre (normoalbuminurie, microalbuminurie, néphropathie manifeste) est généralement long et s'étend sur au moins 5 ans pour chacun des stades. Au cours des premiers stades de la néphropathie, le degré de détérioration de la fonction rénale est relativement faible (1 à 2 ml/min/1,73m² par année). Cependant, au cours de la phase tardive de la néphropathie manifeste, la fonction rénale décline rapidement (5 à 10 ml/min/1,73m² par année). Un dysfonctionnement rénal important n'est donc habituellement observé qu'à un stade avancé de la néphropathie diabétique[21] .

3.3.7. Evaluation de la fonction rénale

L'atteinte rénale est définie par une excrétion urinaire d'albumine > 30 mg/24 h et/ou un débit de filtration glomérulaire estimé \leq 60 ml/min/1,73 mn

3.3.7.1. La Microalbuminurie

C'est le témoin de la dysfonction endothéliale et des premières altérations de la membrane basale glomérulaire induit par la glycosylation des protéines de celle-ci qui en modifient les

caractéristiques électrostatiques. La microalbuminurie n'est pas l'apanage unique du diabète, sa survenue est bien démontrée dans l'hypertension artérielle isolée.

Elle est alors un signe de l'atteinte des organes cibles, souvent associée avec une hypertrophie ventriculaire gauche, une anomalie du rythme nyctéméral de la pression artérielle avec hyperinsulinisme [41].

L'ensemble des recommandations internationales concordent pour proposer une recherche annuelle de la microalbuminurie chez tout patient diabétique. L'existence d'une microalbuminurie constitue un marqueur de risque cardiovasculaire et rénal chez le sujet diabétique de type1 et de type2 [66]. Une expression normale d'albuminurie est à 20 mg/j. La persistance d'une microalbuminurie est pathologique de 30 à 300 mg/24 heures ; soit 20 à 200 µg/min. La recherche d'une microalbuminurie chez tous les diabétiques de type 2 dès le diagnostic, et à partir de la cinquième année chez les diabétiques de type1 [41].

Tableau VII : Catégorie d'albuminurie en fonction du débit ou du ratio4 ACR (Alb/créat), chez l'adulte [67]

	Échantillon minuté (µg/min)	Urines de 24 h (mg/24 h)	Sexe	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/g)
Normo-albuminurie	< 20	< 30	Homme	< 2,5	< 20
			Femme	< 3,5	< 30
Micro-albuminurie	20 - 200	30 - 300	Homme	2,5 - 25	20 - 200
			Femme	3,5 - 35	30 - 300
Macro-albuminurie	> 200	> 300	Homme	> 25	> 200
			Femme	> 35	> 300

3.3.7.2. Estimation du débit de filtration glomérulaire

Estimer précisément le débit de filtration glomérulaire (DFG) en tant que corrélant de fonction rénale est depuis longtemps un objectif d'intérêt clinique, mais aussi de recherche médicale et de santé publique. De nombreuses études démontrent le lien entre la baisse progressive du DFG et l'excès de morbidités et de mortalités. Ces études illustrent l'importance du diagnostic et du suivi des maladies rénales, qu'elles soient aiguës ou chroniques [68].

De plus, il est nécessaire d'estimer le DFG pour adapter la posologie des médicaments.

Des imprécisions dans l'estimation du DFG au cours de ces différentes indications peuvent amener à des erreurs diagnostiques ou pronostiques (par exemple, sur ou sous- estimation de la prévalence de MRC).

L'adéquation de la posologie médicamenteuse au DFG repose également sur sa précision d'estimation et des erreurs d'estimation peuvent amener à délivrer des posologies inadéquates. Ceci est particulièrement vrai pour des drogues à spectre thérapeutique étroit avec un risque élevé d'effets secondaires toxiques (par exemple : chimiothérapie, antibiothérapie), mais peut concerner bien d'autres classes médicamenteuses [69].

On peut estimer le DFG en mesurant la concentration plasmatique d'une molécule dont la sécrétion dans le sang est connue et stable. C'est le cas de la créatinine, produit de dégradation de la créatine dont on peut estimer la clairance. Sa sécrétion dépend à la fois de la masse musculaire et de l'âge du sujet. Son excrétion se fait par l'urine, par filtration et sécrétion. La sécrétion étant assez stable, seule le DFG fait en fait varier la concentration plasmatique de la créatinine dans le sang [6].

Les formules d'estimation du DFG les plus courantes sont :

- La formule de Cockcroft et Gault
- La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
- La formule CKD-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration)

- **La formule de Cockcroft et Gault**

Longtemps restée leader des formules d'estimation du DFG, la formule de Cockcroft et Gault (CG) a été développée dans l'esprit d'estimer la clairance de la créatinine en s'affranchissant du recueil urinaire, fastidieux et imprécis. Cette formule donne donc une approximation de la clairance de la créatinine et non du DFG tel que mesuré par les méthodes de référence précédemment décrites. Elle tend donc en théorie à surestimer le DFG réel si l'on considère la sécrétion tubulaire de créatinine. La publication initiale date de 1976 et était basée sur une population initiale de 505 patients réduite à 249 en raison du manque de reproductibilité de la récolte urinaire. Ces sujets âgés de 18 à 92 ans ne comprenant que 4 % de femmes. Cette formule prend en compte plusieurs paramètres à savoir le poids, l'âge, le sexe et la créatinine. Par ailleurs, la méthode utilisée pour le dosage de la créatinine (après déprotéinisation) n'est pas standardisée et est aujourd'hui abandonnée.

- **La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)**

La méthode de dérivation des formules MDRD était complètement différente de celle de CG. L'objectif était cette fois-ci de prédire le DFG mesuré par une méthode de référence. L'échantillon de population utilisé comprenait 1 070 patients sur la totalité des 1 628 sujets inclus dans l'étude MDRD au cours de laquelle une détermination du DFG par clairance urinaire de l'iothalamate normalisée à la surface corporelle (rapportée à 1,73 m²) était réalisée.

La population était caractérisée par un âge moyen de 50,6 ans, un indice de masse corporelle de 28 kg/m², comprenait 60 % d'hommes et 12 % d'Afro-américains. Le DFG moyen était de 40 ml/min/1,73m². La réalisation d'une régression multiple intégrant un grand nombre de variables a permis la dérivation de plusieurs formules de complexité croissante. La formule initialement recommandée prend le nom de MDRD7. En 2000, l'équipe de Levey publie une nouvelle formule simplifiée dite « abrégée » et comprenant quatre variables : la créatinine sérique, l'âge, le sexe et l'origine ethnique [70]. Plus récemment, une dernière modification a été réalisée permettant d'utiliser cette formule avec une créatinine standardisée sur la méthode de référence de dosage de créatinine (isotope dilution mass spectrometry [IDMS]) [71].

Cette dernière étape est particulièrement importante dans la mesure où elle permet l'usage de la nouvelle formule MDRD à partir des différentes trousse de dosage de créatinine IDMS traçable. Toutefois, l'équation MDRD présente la limite de sous-estimer systématiquement les DFG haut (> 60 ml /min/1,73m²) [72]; [73].

MDRDs = (créatininémie (µmol/l) x 0,0113) 1,154 x âge-0,203 x 186 chez l'homme x 1,21 pour les sujets d'origine africaine (afro-américain) x 0,742 pour les femmes

- **La formule CKD-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration)**

La formule CKD-Epi est une formule relativement nouvelle, destinée à améliorer les performances prédictives de la formule MDRD au-dessus de 60 ml/min/1,73m². Elle a été dérivée d'un échantillon beaucoup plus important (5504 patients) d'âge moyen de 47 ans, d'indice de masse corporelle moyen 28 kg/m², avec 32 % de Afro-Américains et ayant un DFG moyen de 68 ml/min/1,73m² [74]. Cette formule est plus complexe que les précédentes mais à l'avantage de prendre en compte la variation de la relation entre le DFG et la créatinine selon le niveau du DFG ; En effet l'exposant à la créatinine varie en fonction de la concentration de celle-ci. Par ailleurs, contrairement à l'équation MDRD, l'âge est un facteur exponentiel, et non plus une valeur à laquelle est appliqué un exposant. Avec ces modifications, l'équation CKD-Epi a montré des performances globalement meilleures que celles de l'équation MDRD, particulièrement pour les DFG > 60 ml/min/1,73m² [74]; [75] [76]. Cette plus-value de la formule CKD-Epi réside essentiellement dans l'amélioration du biais alors que la précision reste comparable à celle de MDRD [72] ; [77].

CKD-EPI : 141 x min (Scr/K ou 1) α x max (Scr/K ou 1) -1,209 x 0,993 Age x 1,018 si femme x 1,159 car race noire.

3.3.8. Prise en charge de la néphropathie diabétique :

3.3.8.1. Prévention primaire :

On entend par prévention primaire les mesures mises en œuvre avant le stade ND avérée, soit chez le patient asymptomatique du point de vue rénal, soit en présence d'une microalbuminurie.

- Contrôle glycémique :

L'importance du contrôle glycémique est bien établie, notamment par l'étude UKPDS. Une réduction du risque relatif d'apparition d'une microalbuminurie de 33 % et celui d'une protéinurie de 34 % fut obtenue dans le groupe intensif par rapport au groupe contrôle et ce, indépendamment du type de traitement utilisé (insuline ou antidiabétiques oraux) [78]. Malgré l'objectif relativement laxiste du groupe conventionnel, l'HbA1c médiane y était de 7,9 % contre 7 % dans le groupe intensif [6].

- Contrôle de la pression artérielle :

L'intérêt du contrôle tensionnel est parfaitement établi et revêt une importance toute particulière. En effet, contrairement à ce que l'on observe dans le diabète de type 1 où l'hypertension est le plus souvent secondaire à la ND, 40 % de patients diabétiques de type 2 sont déjà hypertendus au moment du diagnostic du diabète [79]. L'hypertension artérielle représente donc chez ces patients un facteur de risque rénal qui doit être pris en compte de façon précoce.

L'objectif défini par l'ADA est de maintenir une pression artérielle inférieure ou égale à 130/80 mmHg [6]. Chez le patient diabétique, le sixième rapport du "Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure" (JNC VI) propose d'instaurer un traitement pharmacologique dès le stade de la pression artérielle normale haute, c'est-à-dire pour des valeurs de 130-139/85-89 mmHg [80].

❖ La microalbuminurie : [81]

Le dépistage de la microalbuminurie repose sur les mêmes modalités pratiques que dans le diabète de type 1, mais doit être entrepris dès le diagnostic. Une anomalie de l'excrétion urinaire de l'albumine est, en effet, déjà rencontrée chez 10 % des patients avec diabète de type 2 inaugural. La signification d'une microalbuminurie chez un diabétique de type 2 n'est pas univoque : il s'agit autant d'un marqueur d'évolution de la néphropathie que d'un marqueur de mortalité cardiovasculaire. La découverte d'une microalbuminurie doit conduire à un traitement préventif par IEC ou par un antagoniste du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (ARA).

Ce sont les ARA qui ont apporté le plus de preuves de leur efficacité dans cette indication, notamment l'irbesartan.

3.3.8.2. Prévention secondaire :

Une fois que la protéinurie (excrétion urinaire d'albumine > 200 mg/min) installée, on observe une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG) à des vitesses très variables d'un individu à l'autre, mais qui conduit, quasi inexorablement à l'insuffisance rénale terminale et à une mortalité cardio-vasculaire précoce. Plusieurs stades d'insuffisance rénale ont été arbitrairement définis en se basant sur une estimation du DFG [82] et à chacun d'entre eux, correspondent des mesures thérapeutiques spécifiques. Le but de ces interventions est de réduire la morbidité associée à l'insuffisance rénale terminale en retardant sa survenue, en ciblant les complications spécifiques qui lui sont associées et, enfin, en préparant le patient aux techniques d'épuration extra-rénale ou à la transplantation [81].

- Contrôle glycémique : [81]

Plusieurs antidiabétiques oraux sont éliminés par voie rénale et risquent de s'accumuler en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. C'est notamment le cas de la metformine dont il est conseillé de suspendre l'usage en cas d'insuffisance rénale même légère. Cette recommandation est dictée par le risque d'acidose lactique en cas d'accumulation de la molécule.

Les sulfamidés hypoglycémiantes peuvent également voir leur demi-vie augmenter en cas d'insuffisance rénale, ce qui accroît nettement le risque d'hypoglycémie. Le choix se portera donc plus volontiers sur des molécules à demi-vie courte, sans métabolite actif et à élimination hépatique ou mixte (rénale plus hépatique) comme le glipizide ou la gliquidone. Les nouvelles molécules telles que les glinides (repaglinide) et les thiazolidinediones (rosiglitazone et pioglitazone) représentent une alternative intéressante, car elles sont essentiellement éliminées par voie hépatique.

En cas d'insuffisance rénale sévère ou terminale, seul le traitement par insuline reste indiqué. Dans de rares cas, le régime seul peut suffire à équilibrer le diabète, car la demi-vie de l'insuline est également augmentée dans cette situation.

- Contrôle de la pression artérielle :

L'équilibre de la PA impose l'administration de plusieurs antihypertenseurs : ISRA, diurétiques, bêtabloquants et inhibiteurs calciques.

L'utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine y compris les IEC et les ARAII pour l'hypertension et l'albuminurie chez les patients diabétiques est recommandée comme traitement de première ligne, il permet de ralentir le déclin progressif de la DFG, réduire la micro- et macro albuminurie, et de réduire la morbi- mortalité cardiovasculaire [83]; [84]; [85]. Dans RENAAL ("Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan"), le losartan, donné à la posologie de 50 à 100 mg par jour, a permis de réduire de 28 % le risque relatif d'insuffisance rénale terminale par rapport à un placebo sur une période de plus de 3 ans [86].

3.3.8.3. Prise en charge multifactorielle :

❖ Traitements des infections urinaires :

Si le dépistage et le traitement systématique de la bactériurie asymptomatique chez le patient diabétique à fonction rénale normale n'apportent aucun bénéfice, il n'en est sans doute pas de même des infections symptomatiques (mictalgies et, a fortiori, fièvre et douleur rénale) chez le patient insuffisant rénal. Le traitement des infections urinaires doit cependant reposer sur un diagnostic précis (présence d'une leucocyturie et d'une bactériurie) et, si possible, sur les résultats d'une culture. Les molécules de choix en cas d'infection basse et d'insuffisance rénale légère restent la nitrofurantoïne et le triméthoprim (en préparation magistrale). En cas d'infection haute ou d'insuffisance rénale plus sévère, les quinolones gardent un intérêt, mais leur usage intensif conduit déjà à la sélection de germes résistants [81] ; [87].

❖ La gestion de l'anémie :

L'anémie associée à l'insuffisance rénale est plus précoce en cas de ND que dans d'autres pathologies. Son traitement repose sur l'administration d'érythropoïétine recombinante par voie sous-cutanée dont la prescription est du ressort du spécialiste en néphrologie. Le traitement est autorisé dès que l'hématocrite est inférieur à 35 % et la clairance de créatinine inférieure à 45 ml/min. La correction de l'anémie pourrait ralentir la vitesse de dégradation de la fonction rénale et diminuer la morbi-mortalité cardio-vasculaire [88] ; [89].

❖ Le métabolisme phosphocalcique :

L'insuffisance rénale s'associe classiquement à une hypocalcémie et à une hyperphosphatémie qui, combinées, conduisent à un état d'hyperparathyroïdie secondaire. La prise en charge repose essentiellement sur une limitation de l'apport alimentaire en phosphore, en grande partie obtenue par le respect du régime pauvre en protéines. Les suppléments calciques doivent se

limiter à un apport quotidien de 1.200 à 1.500 mg de calcium - élément et la vitamine D active (hydroxylée en position 1- α) doit être utilisée avec parcimonie et sous contrôle de l'évolution du produit phosphocalcique [81].

3.3.8.4. Traitement de suppléance :

Quand l'insuffisance rénale chronique arrive au stade terminal, les reins n'assurent plus leurs fonctions, et il va donc être indispensable de suppléer les fonctions rénales défaillantes par un traitement de suppléance. Sinon, s'en suit la mort rénale qui conduit à la mort du patient. Il existe deux grands traitements de suppléance rénale :

- La transplantation rénale et la dialyse c'est à dire l'épuration extra rénale [90].

METHODOLOGIE

4. Méthodologie

4.1. Cadre et Lieu d'étude

L'étude s'est déroulée dans la commune rurale de Nièna.

Nièna est un arrondissement du cercle et de la région de Sikasso, à 133 km de Bougouni et à 79 km de Sikasso, sur la route nationale RN7.

La population de Nièna est estimée à 32 265 habitants (EDS IV 2009).

La population de Nièna représente 3-4 % de la population de la région de Sikasso.

La région de Sikasso représente 13% de la population du Mali, avec une population estimée à 2 625 919 habitants en 2009.

4.2. Type et Période d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, descriptive de 12 mois allant de janvier 2021 à décembre 2021.

4.3. Population d'étude

Tous patients diabétiques quel que soit l'âge, le sexe, la durée d'évolution du diabète.

4.4. Echantillonnage

Il a été non probabiliste avec une inclusion de tous les diabétiques identifiés sur la base de la glycémie à jeun > 1.26 g/l.

4.5. Critères de sélection

- Critère d'inclusion

Tous les sujets diabétiques dépistés lors de la consultation de masse organisée au centre de santé communautaire de Nièna durant la période d'étude et ayant donné leur accord de participer à l'étude.

- Critères de non inclusion

Tous les diabétiques dépistés lors de la consultation de masse organisée au centre de santé communautaire de Nièna durant la période d'étude qui ont refusé de participer à l'étude.

4.6. Technique de Collecte des données

Les données ont été collectées à travers un questionnaire élaboré sur des fiches sur copie dure et destiné aux participants.

4.7. Variables mesurées

- Variables qualitatives : Sexe, Statut matrimonial, L'état physiologique.
- Variables quantitatives : La glycémie, La créatininémie, DFG, L'âge.

4.8. Techniques de dosage

4.8.1. Appareillage

Nous avons utilisé un glucomètre pour le dosage de la glycémie et la semi-automate Kenza 240 pour le dosage de la créatininémie.

KENZA 240 : Est un spectrophotomètre d'absorption moléculaire sémi-automatisé avec deux lampes halogène-tungstène comme source de lumière, une bande passante de 10 nm, une gamme spectrale de 340 nm à 670 nm, une gamme de lecture de 0 à 4,00 abs avec une résolution de 0,0001 abs, une température de réaction de $370C \pm 0,10C$.

Les modes d'analyses possibles sont : point final, cinétique, par simple ou double réaction chimique, lumière monochromatique ou bichromatique, par une réaction linéaire ou non avec un multi étalonnage.

4.8.2. Dosage de la glycémie [91]

- Prélèvement

La glycémie correspond à la quantité de glucose contenu dans le sang d'un individu à un instant précis et est habituellement exprimée en grammes par litre de sang (g/L). Elle est déterminée à partir d'un prélèvement de sang capillaire ou d'un prélèvement de sang veineux.

Le glucose, indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, constitue le principal substrat énergétique de l'organisme rapidement utilisable. Une partie du glucose sanguin est transformée sous forme de glycogène, forme de réserve du glucose, stocké principalement dans le foie et mobilisable à tout moment pour compenser une glycémie trop basse. Tous ces mécanismes complexes sont sous la régulation de plusieurs hormones dont font notamment partie l'insuline, principale hormone ayant pour rôle la diminution de la glycémie par différents mécanismes lorsque celle-ci est très élevée et le glucagon, hormone qui déstocke les réserves de glucose et les remet dans la circulation sanguine faisant ainsi remonter la glycémie lorsqu'elle est trop basse. La glycémie, en biochimie médicale, est d'une très grande importance.

Sa détermination permet en pratique courante de :

- Déterminer un cas d'hypoglycémie et d'hyperglycémie ;
- Révéler un cas de diabète ;
- Evaluer l'évolution d'un traitement ou d'un suivi en vue de favoriser une bonne prise en charge des patients.

- Méthode de dosage

Plusieurs méthodes sont utilisées pour le dosage du glucose.

Entre autres : La méthode enzymatique à la glucose-oxydase, la méthode enzymatique à la glucose-déshydrogénase utilisée par les glucomètres, la méthode par réflectométrie, les méthodes colorimétriques en point final et en cinétique. La méthode enzymatique au glucose-oxydase est une des méthodes les plus spécifiques.

La glycémie a été déterminée par la méthode à la glucose-déshydrogénase au glucomètre et la méthode à la glucose-oxydase au spectrophotomètre.

a- Détermination de la glycémie au glucomètre

◆ Principe du dosage

Le principe est l'ampérométrie basée sur la conversion du glucose présent dans l'échantillon sanguin en gluconolactone grâce à une enzyme : la glucose-oxydase contenue dans la bandelette-test. Cette réaction crée un courant électrique inoffensif qui est proportionnel au taux de glucose et qui est interprété par le glucomètre [92]

◆ Mode opératoire

- Se laver soigneusement les mains avec du savon
 - Choisir le site de prélèvement sur la face latérale de l'extrémité d'un des doigts (jamais le pouce et l'index) et s'assurer que les mains du patient sont chaudes
 - Sortir une bandelette neuve de son emballage et l'insérer selon les instructions du lecteur de glycémie (Pensez à vérifier la date de péremption du fabricant sur la boîte de bandelettes)
 - Désinfecter le site de piqûre (ne pas utiliser l'alcool)
 - Favoriser l'afflux de sang au bout des doigts en massant de la paume des mains vers l'extrémité du doigt qui va être utilisé pour la piqûre
 - Piquer le doigt sur le côté (c'est à cet endroit qu'il y a plus de sang et que cela fait le moins mal) à l'aide du vaccinostyle stérile
 - Approcher le doigt de la bandelette de façon à ce que la goutte de sang vienne au contact de la zone de dépôt de la bandelette.
- Ne jamais ajouter de sang ; si le test ne démarre pas tout de suite, utiliser une autre bandelette.
- Essuyer le site de piqure
 - Noter le résultat de glycémie
 - Retirer la bandelette du lecteur glycémique
 - Jeter la bandelette et l'aiguille dans un bac à déchets biomédicaux.[93]

b- Détermination de la glycémie au spectrophotomètre

◆ Principe du dosage

Le glucose est oxydé par la glucose-oxydase en acide gluconique et en eau oxygénée (H₂O₂) qui réagit en présence de la peroxydase avec le chloro-4-phénol et le 4-amino-antipyrine pour former un composé rose : la quinonéimine dont l'absorbance mesurée à 505 nm est proportionnelle à la concentration en glucose dans l'échantillon.

La détermination du glucose se fait selon les réactions suivantes :



NB : 4AAP = 4-amino-antipyrine

◆ Mode opératoire

Tableau VIII : Mode Opératoire du dosage de la glycémie au spectrophotomètre

- Dans quatre tubes à essai, il faut introduire :

	Blanc	Etalon	Contrôle	Dosage
Réactif	1000 µl	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Etalon	-	10 µl	-	-
Contrôle	-	-	10 µl	-
Echantillon	-	-	-	10 µl

- Bien mélanger

- Incuber pendant 10min à 37°C ou 20min à la température ambiante.

- Faire le zéro avec le blanc ; lire la densité optique (DO) de l'étalon, du contrôle puis de l'échantillon. La lecture se fait à 505nm au spectrophotomètre.

◆ Calcul :

Concentration dosage = DO dosage sur DO étalon × Concentration étalon

Valeurs de référence : 0,70 à 1,10g/L

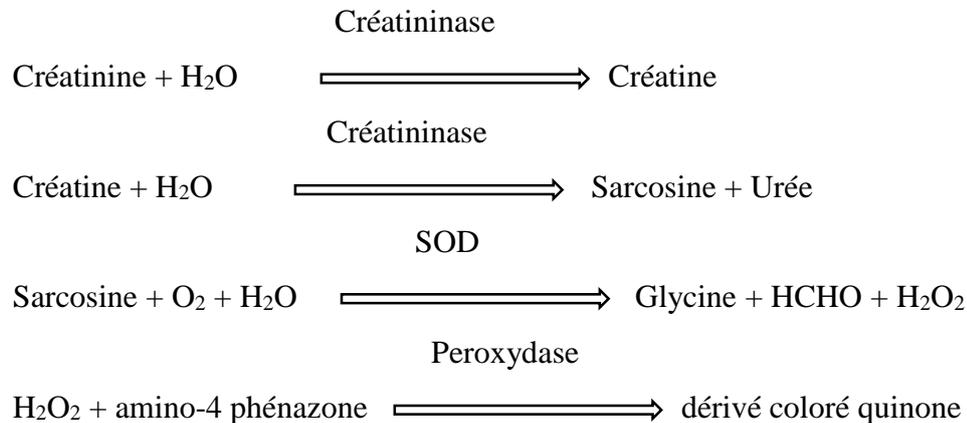
4.8.3. Dosage de la créatinine [94]

Nous avons utilisé la méthode enzymatique à la créatinine kinase pour la quantification de la créatinine chez les sujets.

Principe

Cette méthode enzymatique est fondée sur la transformation de la créatinine en glycine, formaldéhyde et eau oxygénée à l'aide de créatininase, créatinase et sarcosine-oxydase. Sous

l'action catalytique de la peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4 phénazone et l'acide hydroxy-3 triiodo-2,4,6 benzoïque avec formation d'un dérivé coloré quinone imine. L'intensité de la coloration du chromogène quinone imine développée est directement proportionnelle à la concentration en créatinine dans le mélange réactionnel.



La créatine de l'échantillon est détruite sous l'action de créatinase, SOD et catalase au cours de l'incubation R1.

Mode opératoire

- Il est conseillé de réaliser ce dosage en commençant par le blanc puis en traitant les tubes les uns après les autres (dosage cinétique).
- Utiliser un étalon de 100 µmol/l (conversion en mg/l).

Tableau IX : Mode opératoire du dosage de la créatininémie par la méthode manuelle.

	Sérum	Urine	Etalon	Blanc
Sérum ou Etalon	100 µl		100 µl	
Urine diluée au 1/10		10 µl		
Eau distillée		90 µl		1 ml
Réactif	1 ml	1ml	1 ml	

- Mélanger les tubes
- Déclencher le chronomètre pour chaque tube au moment d'ajouter le réactif :
- Photomètre à 490 à t = 20 secondes, puis à t = 80 secondes. Le zéro est fait sur le blanc ;
- Calcul de la concentration, C étant la concentration de l'échantillon :

Sérum : [(différence absorbance patient) / (différence absorbance étalon)] x C

Urine : [(différence absorb patient) / (différence absorb étalon)] x C x 100.

Spécimen :

✓Sérum/plasma :

Domaine de mesure : 5-2700 $\mu\text{mol/L}$ (0,06-30,5 mg/dL)

✓Urine :

Domaine de mesure : 0,1-40 mmol/L (1,1-452 mg/ dL)

Valeurs usuelles :

Spécimen : Sérum/plasma

Adultes [27] :

Femmes : 45-84 $\mu\text{mol/L}$ (0,51-0,95 mg/mL)

Hommes : 59-104 $\mu\text{mol/L}$ (0,64-1,17 mg/mL)

Enfants [28] :

1 à < 3 ans : 15-31 $\mu\text{mol/L}$ (0,18-0,35mg/dL)

3 à < 5 ans : 23-37 $\mu\text{mol/L}$ (0,26-0,42 mg/dL)

5 à < 7 ans : 25-42 $\mu\text{mol/L}$ (0,29-0,47 mg/dL)

7 à < 9 ans : 30-47 $\mu\text{mol/L}$ (0,34-0,53mg/dL)

9 à < 11 ans : 29-56 $\mu\text{mol/L}$ (0,33-0,64 mg/dL)

11 à < 13 ans : 39-60 $\mu\text{mol/L}$ (0,44-0,68 mg/dL)

13 < 15 ans : 40-68 $\mu\text{mol/L}$ (0,46-0,77 mg/dL).

Variations physiologiques

Elle varie avec l'âge, le sexe et l'ethnie.

- Sexe : homme > femme
- Augmente avec l'âge
- Augmente avec la masse musculaire
- Augmente avec un exercice musculaire important
- Diminue avec la grossesse (hypervolémie).

Calcul du DFG

Parmi les innombrables formules basées sur la créatinine, les plus prometteuses sont celles proposées par l'équipe de Levey dans les études « Modification of Diet in Renal Disease » (MDRD) et Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration » (CKD-EPI). Ces formules ci-dessous nous ont permis de calculer les débits de filtration estimés.

- **Formule MDRD « Modification of diet in renal Disease »:**

Clairance (mL/min/1,73 m²) = 175 × [PCr ($\mu\text{mol/L}$) /88,4]^{-1,154} × âge^{-0,203} × 0,742 (si le sujet de sexe féminin) × 1,212 (si sujet afro-américain).

- **Formule CKD-Epi basée sur créatininémie (Chronic kidney disease epidemiology collaboration) (Levey et al, 2009) [18]**

✓ **Si sujet de sexe masculin :**

Si PCr ≤ 0,9 mg/dL :

$$\text{Clairance (mL/min/1,73 m}^2) = 141(\mathbf{a}) \times [\text{PCr (mg/dL)} / 0,9]^{-0,411} \times (0,993)^{\text{âge}}$$

Si PCr > 0,9 mg/dL :

$$\text{Clairance (mL/min/1,73 m}^2) = 141(\mathbf{a}) \times [\text{PCr (mg/dL)} / 0,9]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$$

✓ **Si sujet de sexe féminin :**

Si PCr ≤ 0,7 mg/dL :

$$\text{Clairance (mL/min/1,73 m}^2) = 144(\mathbf{a}) \times [\text{PCr (mg/dL)} / 0,7]^{-0,329} \times (0,993)^{\text{âge}}$$

Si PCr > 0,7 mg/dL :

$$\text{Clairance (mL/min/1,73 m}^2) = 144(\mathbf{a}) \times [\text{PCr (mg/dL)} / 0,7]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$$

Sujet afro-américain : a = 163 chez l'homme (au lieu de 141) ; a = 166 chez la femme (au lieu de 144).

4.9. Saisie et analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel Epi Info, Excel et Microsoft Office 2016. Le test de Chi2 a été utilisé pour comparer nos résultats significatifs pour une probabilité p<0,05 et l'intervalle de confiance était de 95%. Pour l'étude de la performance, nous avons calculé la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de l'équation CKD-EPI par rapport à l'équation MDRD.

4.10. Considération éthique et déontologique

Un consentement écrit, libre et éclairé des patients a été obtenu avant leur inclusion à l'étude. Les bonnes pratiques médicales ont été observées. Le respect de l'anonymat des participants a été garanti en codifiant avec les chiffres les identités.

Par ailleurs, les résultats des différentes analyses ont été partagé avec les intéressés et avec l'appui des conseils utiles nécessaires.

RESULTATS

5. Résultats

Au total nous avons recruté 110 participants dont 71 respectaient nos critères d'inclusions.

5.1 Résultats Socio Démographiques

Tableau X : Répartition des 71 participants selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage(%)
Masculin	37	52,11
Féminin	34	47,89
Total	71	100,00

Les patients sont majoritairement des hommes avec 52,11% soit un sex-ratio de 1,09 en faveur des hommes.

Tableau XI : Répartition des 71 participants selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
20-30	4	5,63
31-40	8	11,27
41-50	11	15,49
51-60	22	30,99
61-70	18	25,35
71+	8	11,27
Total	71	100

La tranche d'âge la plus représentée a été 51 à 60 ans soit 30,99%.

5.2 Résultat Analytique

Tableau XII : Répartition des 71 participant selon le taux de leur créatininémie

Créatininémie	Effectif	Pourcentage
53-80	15	21,13%
81-120	48	67,61%
>120	8	11,27%
Total	71	100,00%

La créatininémie moyenne a été 94,14. Parmi les patients 8 avaient une créatininémie supérieure à 120.

Tableau XIII : Répartition des 71 participants selon le taux de leur glycémie.

Glycémies en g/L	Effectif	Pourcentage (%)
1,15-1,26	13	18,31
1,26-2	36	50,70
>2	22	30,99
Total	71	100

Parmi les patients **22** avaient une glycémie supérieure à **2** g/L soit **30,99%**.

Tableau XIV : Répartition des 71 participants en fonction du sexe et la créatininémie.

	Créatininémie			Total
	< 53	53 -120	>120	
Sexe				
Femme	14	18	2	34
Homme	1	30	6	37
TOTAL	15	48	8	71

Il existe une relation statistiquement significative entre le sexe et la créatininémie. Parmi les hommes 30 avaient une créatininémie comprise entre 80 à 120.

Tableau XV : Répartition des 71 participants en fonction de la créatininémie et les tranches d'âges.

	Créatininémie		
	< 53	53 -120	>120
Tranche d'âge			
20-30	1	3	0
31-40	1	7	0
41-50	3	7	1
51-60	5	13	4
61-70	3	12	3
71+	2	6	0
Total	15	48	8

La valeur élevée de la créatininémie a été observée chez les patients âgé de 50 à 70.

Tableau XVI : Répartition des 71 participants en fonction du sexe et de la glycémie.

		Sexe		Total
		M	F	
Glycémie	1,15 -1,26	8	5	13
	1,26 -2	20	16	36
	>2	9	13	22
	Total	37	34	71

La glycémie élevée a été observée chez les femmes.

Tableau XVII : Répartition de 71 participants selon la glycémie et la tranche d'âge.

		Glycémie			Total
		1,15-1,26	1,26 -2	>2	
Tranche d'âge	20-30	1	3	0	4
	31-40	4	3	1	8
	41-50	2	3	6	11
	51-60	3	12	7	22
	61-70	1	8	8	18
	71+	1	7	0	8
Total		13	36	22	71

On observe une augmentation de la glycémie avec l'âge.

Tableau XVIII : Répartition de 71 sujets selon la créatininémie et le débit de filtration glomérulaire avec la formule CKD-Epi.

Valeurs de la DFG selon la formule CKD-Epi (ml/min)						
créatinine ($\mu\text{mol/l}$)						Total
	< 15	15-29	30-59	60-89	> 90	
[40- 80]	0	0	7	3	5	15
[81-120]	0	1	2	28	17	48
> 120	0	0	1	1	6	8
Total	0	1	10	32	28	71

17/71 soit 35 % des sujets avaient une créatininémie normale avec un DFG normal ou augmenté.

Tableau XIX : Répartition de 71 sujets selon la créatininémie et le débit de filtration glomérulaire avec la formule quadratique MDRD.

Valeurs de la créatinine ($\mu\text{mol/l}$)	DFG selon la formule MDRD (ml/min)					Total
	< 15	15-29	30-59	60-89	≥ 90	
[40-80]	0	0	0	8	7	15
[81-120]	0	0	10	28	10	48
> 120	0	1	0	3	4	8
Total	0	1	10	39	21	71

Sur 71 sujets, 17 soit 23,94 % ont eu une créatininémie normale avec 21 patients qui a un DFG normal ou augmenté.

Tableau XX: Comparaison des DFG estimés selon le MDRD et le CKD-EPI.

	Moyennes	Ecart-types	Minimum	Maximum	Probabilité P	Coef. de Corrélation R
MDRD	76,38	14,07	23	111	0,48	0,99
CKD-EPI	78,23	15,79	22	123		

On note une forte corrélation entre les deux formules utilisées.

Tableau XXI : Classification des participants en fonction du DFG et des stades MRC.

Stades MRC	MDRD		CKD-EPI	
	Effectifs	Pourcentages (%)	Effectifs	Pourcentages (%)
Stade 1	21	29,58	28	40,86
Stade 2	39	54,93	32	45,07
Stade 3A	6	8,45	6	7,04
Stade 3B	3	4,23	4	4,23
Stade 4	1	1,04	1	1,04
Stade 5	0	00	0	00
Total	71	100	71	100

La majorité de nos sujets était au stade 1 et Stade 2 avec respectivement 40,86 et 45,07 % des cas.

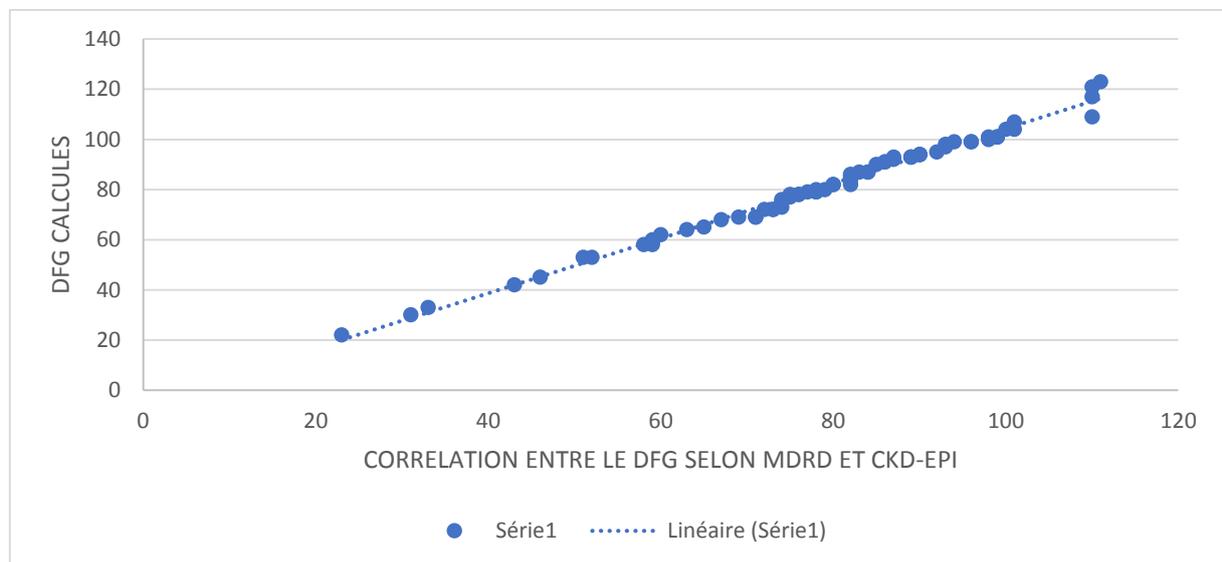


Figure 8 : Corrélation entre le débit de filtration glomérulaire estimé selon les formules de MDRD et CKD-EPI.

Le coefficient de corrélation était de 0,99 entre les deux formules.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6.1 Les limites et difficultés de l'étude

▪ Limites

L'étude a été réalisée avec le recrutement des sujets des deux sexes sans distinction mais avec une absence de cas-témoins. Le recrutement a concerné uniquement les sujets noirs africains.

▪ Difficultés

Le recueil, le traitement ainsi qu'une partie des analyses biologiques des données ont été réalisés au Ganadougou avec un accès limité aux moyens techniques pour le travail.

6.2 Répartition des sujets selon le sexe et l'âge

Dans notre étude, le sexe masculin a été légèrement dominant soit 52,11 % avec un sex-ratio de 1,09 en faveur des hommes **Tableau X**.

L'âge moyen a été de $53,29 \pm 10,29$ ans avec des extrêmes 26 et 79 ans.

La tranche d'âge la plus représentée a été 51 à 60 ans soit 30,99% des cas **Tableau XI**.

Ces résultats sont proches de ceux de MAIGA A en 2019 à Bamako, qui a trouvé une prédominance du sexe masculin et une moyenne d'âge de $8,75 \pm 4,8$ avec des extrêmes de 1 et 17 ans [95]. Par contre les sujets âgés de 15 -17 ont été très nombreux dans son étude

6.3 Données analytiques

■ Valeurs de la créatinine des sujets selon l'âge

La quasi-totalité de nos sujets a eu une créatininémie normale ou supérieure aux valeurs de références. La valeur moyenne de la créatininémie est de 94,71 avec des extrêmes de 63,74 et 231,81 $\mu\text{mol/L}$ ont été trouvées selon l'âge dans notre étude **Tableau XIII**.

■ Débit de filtration glomérulaire

La quasi-totalité, soit 76,06 % (54/71) de nos sujets selon l'âge a eu un débit de filtration ≤ 90 ml/min avec la formule de CKD-EPI ; 69,01 % (49/71) avec la formule MDRD **Tableau XVIII** et **Tableau XIX**.

Ces résultats sont inférieurs à ceux de Bourrilon en 2008 en France [30] et Garba *et al* en 2018 au Niger [32], qui ont trouvé respectivement des valeurs de DFG qui varient de 133 ± 27 à 140 ± 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ et $201,04$ mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ chez les sujets âgés de 2 à 21 ans. Cette différence constatée dans le sens de l'augmentation pourrait s'expliquer par la méthodologie utilisée d'une part et la population cible car nos sujets avaient tous une hyperglycémie à jeun voire le diabète confirmé d'autre part.

■ Répartition des sujets selon la créatininémie et le DFG

Sur 71 sujets, 17 soit 35 % ont eu une créatininémie normale avec un DFG normal ou augmenté en appliquant la formule de CKD-EPI **Tableau XVIII**. Ce résultat est différent de celui obtenu avec le DFG MDRD qui est de 21 sujets soit 23,94 % **Tableau XIX**.

Nos résultats sont concordants avec les conclusions du rapport de la Haute Autorité de Santé en 2011 (**33**), qui stipule que la formule CKD-Epi a une exactitude similaire mais est plus précise que la formule MDRD à des valeurs de DFG supérieures à 60 mL/min/1,73 m².

■ Comparaison des débits de filtration glomérulaire

Il y a eu une différence non significative entre les DFG CKD-Epi et le DFG MDRD ($p= 0,48$). Cette différence non significative, a été confirmée par une forte corrélation entre l'estimation du DFG faite par les deux formules ($R=0,99$) quel que soit le sexe.

Ces résultats sont différents ceux trouvés par Legrain à Paris en 2015 qui ont été de 72 ± 57 pour DFG MDRD et 61 ± 24 pour DFG CKD-Epi chez les hommes et de 69 ± 27 pour MDRD et 63 ± 20 pour CKD-Epi chez les femmes [**31**]. Cette différence peut s'expliquer par la différence d'âge dans notre population d'étude.

CONCLUSION

7. Conclusion

Nous avons estimé le DFG de 71 sujets âgés de 23 à 67 ans dans la commune rurale du Ganadougou.

Les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire utilisées dans notre étude ont été la formule MDRD et la formule CKD-Epi.

La majorité de nos sujets diabétiques a eu un débit de filtration glomérulaire inférieure ou égal à 90 mL / min selon la formule MDRD et du CKD-EPI.

La moyenne du DFG CKD-Epi a été la plus élevée, malgré la forte corrélation entre les résultats.

Ce travail pionnier à l'intérieur dans la commune du Ganadougou doit se poursuivre avec une taille d'échantillons plus représentatifs en incluant plus de paramètres cliniques et biologique.

RECOMMENDATIONS

8. Recommandations

A l'issue de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

➤ **Aux cliniciens**

- ✓ Adopter les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire reconnues validées en Afrique noire pour l'évaluation de la fonction rénale ;

➤ **Aux laboratoires de biologie médicale**

- ✓ Utiliser au moins deux formules d'estimation du DFG pour le rendu des résultats.

➤ **Au ministère de la santé**

- ✓ Equiper les hôpitaux nationaux d'appareils de biochimie pour de dosage enzymatique de la créatinine.
- ✓ Donner une autonomie de gestion aux laboratoires des CHU qui leur mettra à l'abris des ruptures en réactifs et consommables.

REFERENCES

9. REFERENCES

1. Ndour EH, Gueye F, Sarr A, Guéye P, Sagna H, Coulibaly D, et al. Détermination du débit de filtration glomérulaire (DFG) au cours du diabète : Cockcroft et Gault, MDRD ou CKD-EPI ? International Journal of Biological and Chemical Sciences. 22 juill 2015;9:825.
2. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, et al. Estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetic Subjects : Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study equation? Diabetes Care. 1 avr 2005;28(4):838- 43.
3. IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
4. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. Trials. 26 janv 2011;12(1):23.
5. Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy | NEJM [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1409354>
6. Kané A. Estimation du débit de filtration glomérulaire chez les noirs africains diabétiques types 2 suivis dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'hôpital du Mali [Internet] [Thesis]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2020 [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4062>
7. Touré AI. Suivi des diabétiques: Epidémiologie, traitement, évolution [PhD Thesis]. Thèse de Med, Bamako; 1998.
8. Association HTA - diabete sucre dans le service de medecine interne de l'hopital du point g - bamako. medecine d'afrique noire. 2000;5.
9. Traore B. Problématique de la prise en charge des néphropathies diabétiques, dans le service de Néphropathie et d'hémolyse de hôpital du Point G au Mali [PhD Thesis]. These, Méd, 2007: 1-36; 2007.
10. Mignon F. Le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique. Le quotidien du médecin. 2003;7260:1 - 7.
11. Full article: Impact of creatinine production on the agreement between glomerular filtration rate estimates using cystatin C-derived, and 4- and 6-variable Modification of

- Diet in Renal Disease (MDRD), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03009734.2012.696154>
12. Une nouvelle équation pour estimer le taux de filtration glomérulaire | Annales de médecine interne [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
 13. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate in the Era of Creatinine Standardization. *Ann Intern Med.* 5 juin 2012;156(11):785- 95.
 14. Memoire Online - Les facteurs des insuffisances de la prise en charge des diabétiques dans la zone de santé d'Ibanda à Bukavu - Diem Kabongo [Internet]. Memoire Online. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: https://www.memoireonline.com/07/21/12018/m_Les-facteurs-des-insuffisances-de-la-prise-en-charge-des-diabetiques-dans-la-zone-de-sante-dIba10.html
 15. The InterAct consortium. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia.* 1 juill 2013;56(7):1520- 30.
 16. Rasaki SO, Kasali FO, Biliaminu SA, Odeigah LO, Sunday AA, Sule AG, et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes in Oke-Ogun region of Oyo State, Nigeria. Lee A, éditeur. *Cogent Medicine.* 1 janv 2017;4(1):1326211.
 17. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic Correlates of the Increasing Trend in Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in a Large Population of Women Between 1995 and 2005. *Diabetes Care.* 1 déc 2008;31(12):2288- 93.
 18. Bazi A. Profils clinique et bactériologique de l'atteinte des extrémités chez les patients diabétiques à l'hôpital du Mali. [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4790>
 19. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes.* 15 déc 2016;66(2):241- 55.
 20. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur:

<https://diabetesjournals.org/care/article/38/10/1964/37704/Staging-Presymptomatic-Type-1-Diabetes-A>

21. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2016;12(4):222- 32.
22. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia.* 1 août 2017;60(8):1385- 9.
23. Collaborators G 2013 RF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. 2015 [cité 26 mars 2022]; Disponible sur: <http://repositorio.udd.cl/handle/11447/1184>
24. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies - ScienceDirect [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673614606139>
25. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ.* 21 juill 2015;351:h3576.
26. Sugar-Sweetened Beverages and Risk of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/33/11/2477/26589/Sugar-Sweetened-Beverages-and-Risk-of-Metabolic>
27. Kury-Paulin S, Cachot V, Penfornis A. Cétoacidose diabétique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), endocrinologie-nutrition. 2007;
28. Alvin CP. Classification du diabète sucré IN: Harrison principe de Médecine Interne. 15è éditions. Paris: Flammarion, 2002; 2109-2112. *Endocrinologie.* 2006;267- 80.
29. Young J. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques.* Elsevier Health Sciences; 2011.
30. Grillot DS. définitions, étiologies, seuils pathogènes, dépistage des complications. :38.
31. Guagnini ap, Snyers B. La rétinopathie diabétique. *Louvain médical.* 2007;126(3).
32. Incidence de la cécité en relation avec le diabète : une étude basée sur la population | Soins du diabète | Association américaine du diabète [Internet]. [cité 26 mars 2022].

Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/20/7/1147/22354/Incidence-of-Blindness-in-Relation-to-Diabetes-A>

33. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL. Exubera Phase III Study Group: Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2622- 7.
34. Impact du diabète sur la maladie coronarienne chez les femmes et les hommes : une méta-analyse d'études prospectives. | Soins du diabète | Association américaine du diabète [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/23/7/962/23915/Impact-of-diabetes-on-coronary-artery-disease-in>
35. Grimaldi A. Guide pratique du diabète. Ed. Masson, Paris. 415p; 2001.
36. Benhamou AC, Dadon M, Emmerich J, Fontaine P, Got I. Artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique. *Diabetes & metabolism*. 1997;23(6):541 - 8.
37. 6a0cd998aa5637474bf974a2c92e90f6.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: http://www.utc.fr/si28/ProjetsUpload/A2005_si28a003/documentation/%82tude%20pod o%20DT%202%20CPAM.pdf
38. Fischer p, ghanassia e, baraut mc. La Reference Ikb Endocrinologie diabetologie-nutrition 9è edition. 75013 PARIS. Editions Vernazobres-Grego. 2017;122.
39. Amadou AR. Bilan des activités de la prise en charge des patients diabétiques du district de Bamako (1er janvier 2015 au 1er janvier 2020) [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4782>
40. Weekers L, Krzesinski JM. La néphropathie diabétique. *Diabetic Nephropathy* [Internet]. 2005 [cité 27 mars 2022];60(5- 6, May-Jun). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/6106>
41. RED5983.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <http://archives.umc.edu.dz/bitstream/handle/123456789/12436/RED5983.pdf?sequence=1>
42. Le troisieme livre, traictant de l'Anatomie de tout le Corps humain, illustree des figures de chacune partie d'iceluy. In *Classiques Garnier*; 2019.
43. Catala PM, André DJM, Katsanis MG, Poirier PJ. *Histologie : organes, systèmes et appareils*. :102.

44. INSSA-2017-SYL-CON.pdf [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur:
<https://beep.ird.fr/collect/upb/index/assoc/INSSA-2017-SYL-CON/INSSA-2017-SYL-CON.pdf>
45. Stevens LA, Levey AS. Clinical Implications of Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 21 déc 2004;141(12):959- 61.
46. Geoffrey K. Rôle des sphingolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse au produit avancés de glycation (AGE): implication dans le développement de la néphropathie diabétique [PhD Thesis]. Thèse Doctorat en biochimie, Université Paris VII. Denis Didero. 31-97; 2005.
47. Schlondorff D. The glomerular mesangial cell: an expanding role for a specialized pericyte. *The FASEB Journal*. 1987;1(4):272- 81.
48. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. *Bulletin du cancer*. 2012;99(3):237- 49.
49. Godin B, Ghysel F, Agneessens R, Schmit T, Gofflot S, Lamaudière S, et al. Détermination de la cellulose, des hémicelluloses, de la lignine et des cendres dans diverses cultures lignocellulosiques dédiées à la production de bioéthanol de deuxième génération. *Biotechnol Agron Soc Environ* [Internet]. 1 janv 2010 [cité 5 avr 2022]; Disponible sur: <http://popups.ulg.be/1780-4507/index.php?id=6186&lang=en>
50. Wheater PR, Young B, Heath JW. *Histologie fonctionnelle*. De Boeck Supérieur; 2001.
51. Vincent P. *Le corps humain:[anatomie, physiologie, biologie, hygiène; admission dans les écoles d’infirmières, sages-femmes, pédicures et professions para-médicales]*. Vuibert; 1978.
52. Patton KT. *Anatomy & Physiology (includes A&P Online course) E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2018. 1285 p.
53. Koeppen BM, Stanton BA. *Berne & Levy Physiology, Updated Edition E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2009. 852 p.
54. ORBi: Référence détaillée [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur:
<https://orbi.uliege.be/handle/2268/217762>
55. La maladie rénale diabétique : prise en charge actuelle et perspectives d’avenir [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur:
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-483/la-maladie-renale-diabetique-prise-en-charge-actuelle-et-perspectives-d-avenir>

56. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney International*. 1 janv 2003;63(1):225- 32.
57. System USRD. 2015 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive ...; 2015.
58. Lasaridis AN, Sarafidis PA. Néphropathie diabétique et traitement antihypertenseur : quelles sont les leçons des essais cliniques ? *EMC - Néphrologie*. 1 nov 2005;2(4):182- 93.
59. Livshits L, Barshtein G, Arbell D, Gural A, Levin C, Guizouarn H. Do We Store Packed Red Blood Cells under “Quasi-Diabetic” Conditions? *Biomolecules*. juill 2021;11(7):992.
60. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. déc 2001;414(6865):813- 20.
61. ORBi: Référence détaillée [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/86440>
62. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Hamada Y, Ueda H, Shintani M, et al. Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia*. 1 janv 1998;41(1):47- 53.
63. Stamm C, Burnier M, Zanchi A. Diabète et insuffisance rénale terminale. Evolution en huit ans dans le canton de Vaud. :5.
64. Krzesinski JM, Scheen A. La maladie rénale diabétique: prise en charge actuelle et perspectives d'avenir. *Diabetic kidney disease: current management and potential future options* [Internet]. 2015 [cité 29 mars 2022];11(483). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/187459>
65. Krzesinski JM, Scheen A. La maladie rénale diabétique: prise en charge actuelle et perspectives d'avenir. *Revue médicale suisse*. 2015;11(483):1534- 8.
66. Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, Allaert FA, Artigou JY, Beaufile M, et al. Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine: recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 oct 2007;3(6):384- 91.
67. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial - ScienceDirect [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221385871370113X>

68. 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;825- 30.
69. HougardyRevMedBrux2014.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/182204/1/HougardyRevMedBrux2014.pdf>
70. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 16 mars 1999;130(6):461 - 70.
71. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic kidney disease epidemiology collaboration. *Ann Intern Med.* 2009;150:604- 12.
72. Delanaye P, Mariat C, Moranne O, Cavalier E, Flamant M. L'estimation du débit de filtration glomérulaire en 2012 : quelle valeur ajoutée pour la nouvelle équation CKD-EPI ? *Néphrologie & Thérapeutique.* 1 juill 2012;8(4):199- 205.
73. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosio FG, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *American Journal of Kidney Diseases.* 1 janv 2004;43(1):112- 9.
74. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate | *Annals of Internal Medicine* [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
75. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight | *Nephrology Dialysis Transplantation* | Oxford Academic [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ndt/article/25/2/449/1817810?login=true>
76. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney International.* 1 mars 2011;79(5):555- 62.
77. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? | SpringerLink [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2369-11-8>

78. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 12 sept 1998;352(9131):837- 53.
79. Articles CiNii - Prévalence de l'hypertension chez les nouveaux patients diabétiques de type 2 et association avec des facteurs de risque ou des maladies cardiovasculaires [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10010315245/>
80. Sleep duration and treatment compliance: a population-based cross-sectional study of hypertensive patients in Bangladesh | SpringerLink [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13104-016-2075-6>
81. Weekers L, Scheen A, Rorive G. Prevention de la nephropathie diabetique: de la microalbuminurie a l'insuffisance renale terminale. Prevention of diabetic nephropathy: from microalbuminuria to end-stage renal insufficiency [Internet]. 2003 [cité 31 mars 2022];58(5). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/11160>
82. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1):i-ii+S1-S266.
83. Canaud B, Leray-Moraguès S, Renaud S, Chenine L. al. Néphropathie diabétique. *Diabétologie Elsevier Masson Louis Monnier*. 2010;209.
84. 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*. 1 juin 2009;5(3):181- 7.
85. Lee SA, Lee MJ, Ryu GW, Jhee JH, Kim HW, Park S, et al. Low serum intact parathyroid hormone level is an independent risk factor for overall mortality and major adverse cardiac and cerebrovascular events in incident dialysis patients. *Osteoporos Int*. 1 sept 2016;27(9):2717- 26.
86. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy | NEJM [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa011161>
87. Antimicrobial Treatment in Diabetic Women with Asymptomatic Bacteriuria | NEJM [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021042>
88. Kuriyam S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of Anemia by Erythropoietin Therapy Retards the Progression of Chronic Renal Failure, Especially in Nondiabetic Patients. *NEF*. 1997;77(2):176- 85.

89. Xue JL, St. Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 déc 2002;40(6):1153- 61.
90. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. *Bulletin du Cancer*. 1 mars 2012;99(3):237- 49.
91. ADJAOKE OTG, DJIDONOU G, SEGBO JA, AKPOVI C, ANAGO E. Etude comparative des résultats de la glycémie au glucomètre et au spectrophotomètre au centre hospitalier universitaire départemental de Borgou-alibori/Bénin en 2017. 2017.
92. Alto WA, Meyer D, Schneid J, Bryson P, Kindig J. Assuring the accuracy of home glucose monitoring. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2002;15(1):1- 6.
93. Couderc R, Lefèvre G, Cachin N, Sebban L, Etienne J. Evaluation et contrôle de qualité des analyseurs de glycémie délocalisés dans les services cliniques. In: *Annales de Biologie Clinique*. 1997. p. 343- 7.
94. FANDJI P, AHISSOU H, SEGBO JAG, AKPOVI D, ZINSOU DG. Etude comparative des résultats du dosage de la créatinine sérique sur deux spectrophotomètres d'absorption moléculaire. EPAC/UAC; 2015.
95. MAIGA A: Estimation du débit de filtration glomérulaire : Quelle formule appliquer chez les sujets de 1 à 17 ans au CHU du Point G ?

ANNEXES

FICHE SIGNALETIQUE

Nom : DIALLO

Prénom : Mamadou Badjan

Tel : 74023588

Date et lieu de naissance : 20 Décembre 1991 à KIGNAN

Titre de la thèse : Prévalence de la néphropathie diabétique par estimation du débit de filtration glomérulaire dans une population de diabétiques dans la commune rurale de Nièna.

Pays : Mali

Ville de soutenance : Bamako

Année de soutenance : 2022

Lieu de dépôt : bibliothèque de la FMOS et FAPH

Résumé

Introduction : Le but de notre travail était d'étudier prévalence de la néphropathie diabétique par estimation du débit de filtration glomérulaire dans une population de diabétiques dans la commune rurale de Nièna

Méthodes : La créatinine a été dosée pour évaluer la fonction rénale en particulier la fonction glomérulaire. Nous avons utilisé la méthode enzymatique pour la quantification de la créatinine chez les sujets les formules d'estimation du DGF CKD-EPI et DGF MDRD ont été appliquées.

Résultats : L'âge moyen a été de $53,29 \pm 10,29$ ans avec des extrêmes 26 et 79 ans. Dans notre étude, le sexe masculin a été légèrement dominant soit 52,11 % avec un sex-ratio de 1,09 en faveur des hommes [Tableau X]. La quasi-totalité de nos sujets a eu un débit de filtration ≤ 90 ml/min. Ainsi, 76,06 % (54/71) de nos sujets selon l'âge a eu un débit de filtration ≤ 90 ml/min avec la formule de CKD-EPI ; 69,01 % (49/71) avec la formule MDRD [tableaux XVIII -XIX]. Nos sujets ont eu une créatininémie normale ou supérieure aux valeurs de références. La valeur moyenne de la créatininémie est de 94,71 avec des extrêmes de 63,74 et 231,81 $\mu\text{mol/L}$ ont été trouvées selon l'âge dans notre étude [Tableaux XIII].

Nous avons estimé le DFG de 71 sujets âgés de 23 à 67 ans dans la commune rurale du Ganadougou. Les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire utilisées dans notre étude ont été la formule MDRD et la formule CKD-Epi. La moyenne du DFG CKD-Epi a été la plus élevée, malgré la forte corrélation entre les résultats.

Mots-clés : Néphropathies diabétiques ; commune du Ganadougou ; estimation du DFG ; CHU du Point-G ; Bamako (Mali).

APPENDICES

MATERIAL SAFETY DATA SHEET :

Name : DIALLO

First name : Mamadou Badjan

Tel : 74023588

Date and place of birth : December 20, 1991 in KIGNAN

Title of the thesis : Prevalence of diabetic nephropathy by estimation of blood flow
Glomerular filtration in a population of diabetics in the rural commune of Nièna

Country : Mali

Defense city : Bamako

Year of defense : 2022

Place of deposit : FMOS library and FAPH

Summary

Introduction : The aim of our work was to study the prevalence of diabetic nephropathy by estimating the glomerular filtration rate in a population of diabetics in the rural town of Nièna.

Methods : Creatinine was measured to assess renal function, in particular glomerular function. We used the enzymatic method for the quantification of creatinine in the subjects the estimation formulas of DGF CKD-EPI and DGF MDRD were applied.

Results : The average age was 53.29 ± 10.29 years with extremes 26 and 79 years. In our study, the male sex was slightly dominant, i.e. 52.11%, with a sex ratio of 1.09 in favor of men [Table X]. Almost all of our subjects had a filtration rate ≤ 90 ml/min. Thus, 76.06% (54/71) of our subjects according to age had a filtration rate ≤ 90 ml/min with the CKD-EPI formula; 69.01% (49/71) with the MDRD formula [Tables XVIII -XIX]. Our subjects had a normal creatinine level or higher than the reference values. The average value of serum creatinine is 94.71 with extremes of 63.74 and 231.81 $\mu\text{mol/L}$ were found according to age in our study [Tables XIII]. We estimated the GFR of 71 subjects aged 23 to 67 years in the rural commune of Ganadougou. The glomerular filtration rate estimation formulas used in our study were the MDRD formula and the CKD-Epi formula. The average CKD-Epi GFR was the highest, despite the strong correlation between the results.

Keywords : Diabetic nephropathy; commune of Ganadougou; estimation of the GFR; Point-G University Hospital; Bamako (Mali).

SERMENT DE GALIEN

- Je jure en présence des maîtres de cette Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes chers condisciples.
- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !