

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de L'enseignement Supérieure et de la Recherche scientifique
Université Abou BekrBalkaidTlemcen
Faculté des sciences
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER 2

Option : Alimentation et Nutrition

Par

Mme :BENMANSOUR KAMILA née BENSENANE

THÈME

Etude comparative des biomarqueurs précoces d'effets glomérulaire et tubulaire de la néphropathie diabétique chez les diabétiques type1 et 2 dans la région de Tlemcen

Soutenu le :13 Février2014

Devant les jury suivant :

Présidente : Mme Sekkal..SMaitre de conférences B, Université Tlemcen

Promotrice :Mme Haddam .N Maitre de conférences B, Université Tlemcen

Examinatrice : Mme Garmouche. BMaitre de conférences B, Université Tlemcen

Année Universitaire : 2013-2014

Remerciements

Avant toute chose, je tiens à remercier Dieu le tout puissant, pour m'avoir donné la force et la patience.

Que ce soit d'un point de vue scientifique ou humain, la réalisation de cette thèse fut pour moi une expérience d'une valeur immense. Scientifiquement, cette année a présenté pour moi une opportunité précieuse d'apprendre un peu davantage sur le diabète et de découvrir, avec une grande fascination, la néphropathie diabétique. Humainement, cette période a été marquée par d'énormes leçons d'amitiés et de réconciliations. Ainsi je ne peux que remercier tous ceux qui étaient à mes côtés au cours de cette expérience.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude, et ma vive reconnaissance à Madame Haddam N Maître de conférences B à l'Université de Tlemcen pour m'avoir confié ce sujet et pour toute la confiance qu'elle m'a accordé pour mener à bien cette thèse de Master2 entièrement axée sur le diabète et la néphropathie diabétique.

Merci également pour vos nombreux conseils et pour votre aide intensive pendant la réalisation de la partie expérimentale ainsi que la rédaction et la structuration de ce manuscrit. Votre esprit critique et votre sens de l'organisation sont pour le moins remarquables.

C'est avec un grand plaisir que je remercie Madame Sekkal , Maître de conférences B à l'université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle m'a fait en présidant le jury de ce mémoire.

Que Mme Garmouche B, Maître de conférences B à l'université de Tlemcen trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Mes plus vifs remerciements vont aussi à Mr Taleb, chef de service de Médecine du Travail du CHU de Tlemcen et vice Recteur Chargé de la Formation Supérieure à l'Université de Tlemcen, qu'il trouve dans ces quelques lignes l'expression d'une éternelle reconnaissance.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à tous mes professeurs sans exception, ainsi que tous mes collègues de promotion de Master 2, Options : Alimentation et Nutrition pour les meilleurs moments qu'on a partagé durant toute notre formation

Sans oublier la grande famille de biologie : enseignants, étudiants, administrateurs, et techniciens, ce fut un honneur et un plaisir de vivre cette période de ma vie avec vous.

Aux professeurs, médecins et techniciens de CHU de Tlemcen en particulier le Service de néphrologie, ophtalmologie, et médecine interne pour leur soutien et d'avoir ouvert les portes des laboratoires, et services pour me permettre la réalisation de ce travail.

Mes remerciements vont également aux malades diabétiques et insuffisants rénaux accueillis par les services de diabétologie et néphrologie.

Je remercie également tous ceux qui m'ont accordé un soutien moral, une aide technique ou un conseil, trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Et pour finir, je présente d'avance mes excuses à ceux dont j'aurais oublié de citer leur nom : ma mémoire peut me jouer de tours, mais ceci ne change rien à la considération que j'ai et que j'aurais toujours pour chacun de vous.

Benmansour Kamila née Bensenane

Table des matières

Remerciements.....	I
Dédicaces.....	II
Liste des figures.....	5
Liste des Tableaux	6
Liste des Abréviations.....	7
Introduction :.....	9
Première partie	12
Synthèse bibliographique.....	12
1-Le diabète sucré	12
1-1 Définition du diabète sucré.....	12
1-2 Diagnostic du diabète sucré.....	12
1-3 Classification du diabète sucré.....	13
1-3-1 Diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète type1.....	13
1-3-1-1 Diabète de type 1 auto-immune	14
1-3-1-2 Diabète idiopathique.....	14
1-3-2 Diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète type2.....	14
1-3-3 Diabète gestationnel.....	15
1-3-4 Autres types de diabète.....	15
1-4 Différence entre diabète de type 1 diabète de type2.....	15
1-5 Diagnostic du diabète type1	18
1-5-1 Signes biologiques	18
1-5-2 Signes cliniques.....	18
1-6 Physiopathologie du diabète type1	19
1-6-1 Facteurs génétiques prédisposant.....	19
1-6-2 Les facteurs environnementaux	21
1-6-3 Le processus auto- immun.....	21
1-7 Physiopathologie du diabète type 2.....	23
2. Complications du diabète type 1 et type2	26

2.1 Complications aiguës à court terme.....	26
2.1.1. Acidocétose diabétique.....	26
2.1.2. L'hypoglycémie.....	26
2.1.3. Coma hyperosmolaire	27
2.2. Complications chroniques à long terme.....	27
2.2.1 Complications microvasculaires.....	27
2.2.1.1. La rétinopathie	28
2.2.1.2. La neuropathie	29
2.2.1.3. La néphropathie diabétique (ND)	30
2.2.2 Complications macrovasculaires.....	38
3. Les biomarqueurs.....	39
3.1 Définition d'un biomarqueur.....	39
3.2 Classification des biomarqueurs.....	39
3.3 Intérêt des biomarqueurs.....	40
3.4. Objectif des biomarqueurs.....	41
3.5. Les biomarqueurs rénaux.....	41
3.5.1. Les biomarqueurs cliniques.....	41
3.5.1.1. Urée.....	41
3.5.1.2. Créatinine :.....	42
3.5.1.3. Clairance de la créatinine.....	42
3.5.2. Les biomarqueurs infracliniques	42
3.5.2.1. Albumine	42
3.5.2.2. Protéine liée au Rétinol.....	43
Deuxième partie.....	44
1. Matériels et Méthodes.....	44
1.1. But :	44
1.2. 1. Objectif principal :	44
1. 3. Type et cadre d'étude :	44
1. 4. Echantillonnage :.....	44
a) Critères d'inclusions	45
b) Critères d'exclusions.....	45
c) Le questionnaire (voir annexe).....	45

d)	Caractéristiques de la population étudiée	45
e)	Population témoins	45
f)	Support des données.....	46
a)	Dosage de la glycémie.....	46
b)	Dosage de l'Urée.....	46
c)	Dosage de la Créatinine sanguine	47
d)	Clairance de la créatinine.....	47
e)	Dosage de l'albuminurie et la RBP	47
	La procédure du dosage des biomarqueurs rénaux (Albuminurie et RBP) a été réalisée par la méthode du latex immuno assay (LIA) (Bernard et <i>al</i> , 1981).....	47
	e. 1. Dosage de l'albuminurie	48
	e. 2. Dosage de la RBP	49
1.	6. Analyse statistique	49
2-	Résultats et Interprétation.....	50
2. 1.	Etude descriptive de la population d'étude	50
✓	Caractéristiques générales de la population d'étude et comparaison par rapport aux témoins.....	50
2. 1. 1.	Habitudes et antécédents familiaux des diabétiques type1 et type 2	51
2. 1. 2.	Différentes complications des patients diabétiques type1 et 2.....	52
2. 1. 3.	Prévalence des stades de la ND en fonction de la clairance chez les diabétiques type 1et 2.	53
2. 2.	Etude biochimique.....	54
2. 2. 1.	La glycémie	54
2. 2. 2.	Les biomarqueurs cliniques d'effets rénaux	55
2. 2. 2. 1.	Teneurs plasmatiques de l'urée chez les diabétiques type 1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins.....	55
2. 2. 2. 2.	Teneurs plasmatiques en créatinine chez les diabétiques type 1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins	56
2. 2. 2. 3.	Teneurs de la clairance de la créatinine chez les diabétiques type1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins	57
2. 2. 3.	Les biomarqueurs infracliniques d'effets rénaux	58
2. 2. 3. 1	Teneurs de l'albuminurie chez les diabétiques type 1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins :.....	58

2. 2. 3. 2 Teneurs de la RBP urinaire chez les diabétiques type 1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins.....	59
2. 2. 3. 3. Moyenne de l'albuminurie et la RBP en fonction des stades de la ND chez les diabétiques type 1 et 2.....	60
3. DISCUSSION :.....	61
4. Conclusion :.....	64
Références bibliographiques :.....	66
Annexe.....	73

Liste des figures

Figure 1 : Diagnostic du diabète sucré (Rodier, 2001).....	13
Figure 2 : Différence entre diabète type 1 et type 2 (Rodier ,2001).....	16
Figure 3 : Physiopathologies du diabète type 1 (Christian, 2011)	22
Figure 4 : Physiopathologies du diabète type 2 Meireme - ADM - Bio 2012	25
Figure 5 : Les différentes complications liées au diabète (Geoffrey ; 2005).....	28
Figure 6 : Photo fond d'œil, multiples microanévrismes d'une rétinopathie (Benhamou, 2005).....	29
Figure 7 : Photo coupe-histologique : Néphropathie diabétique (Benhamou, 2005)	30
Figure 8 : Teneurs plasmatiques en glucose chez les diabétiques type 1 et type 2 et comparaison par rapport aux témoins.....	53
Figure 9 : Teneurs plasmatiques en urée chez les diabétiques type 1 et type 2 et comparaison par rapport aux témoins.....	54
Figure 10 : Teneurs plasmatiques en créatinine chez les diabétiques type 1 et type 2 et comparaison par rapport aux témoins	55
Figure 11 : Teneurs de la clairance de la créatinine chez les diabétiques type 1 et type 2 et comparaison par rapport aux témoins	56
Figure 12 : Teneurs de l'albuminurie chez les diabétiques type1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins.....	58
Figure 13 : Teneurs de la RBP urinaire chez les diabétiques type1 et 2 comparées par rapport aux témoins.....	59

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques du diabète type 1 et 2	17
Tableau 2 : Risque de diabète type 1 en France.	20
Tableau 3 : Valeurs de références de l'albuminurie.	33
Tableau 4 : Facteurs de risque de la néphropathie diabétique	33
Tableau 5 : les cinq stades de la néphropathie diabétique	36
Tableau 6 : Caractéristiques générales de la population d'étude et comparaison par rapport aux témoins.....	50
Tableau 7 : Habitudes et antécédents familiaux des patients diabétiques de type 1 et 2.....	50
Tableau 8 : Différentes complications chez les diabétiques type 1 et 2.....	51
Tableau 9 : Prévalence des stades de la néphropathie en fonction de la clairance chez les diabétiques de type 1 et 2	53
Tableau 10 : Moyenne de l'albuminurie et la RBP chez les diabétiques de type 1 et 2	60

Liste des Abréviations

ADA : Association des diabétiques Américaine.

ADO : Antidiabétiques oraux.

AC : Anticorps.

β 2 : Bêta 2 microalbuminurie.

CHU : Centre hospitalier universitaire.

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.

DGS : Direction générale de santé.

DID : Diabète insulino-dépendant.

DNID : Diabète non insulino-dépendant.

DSG : Diabète sucré gestationnel.

DT1 : Diabète type 1.

DT2 : Diabète type 2.

ENTRED : Echantillon National Représentatif des personnes diabétiques.

GAD: Auto-anticorps anti-Glutamate acide décarboxylase.

HbA1C: Hémoglobine glyquée.

HDL: High density lipoprotein.

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.

HLA : Humain leucocyte anticorps.

HTA : Hypertension artérielle.

IA2 : Auto- anticorps anti tyrosine phosphatase membranaire.

IAA: Auto-anticorps anti-insuline.

ICA: Islet cell anti-body: Auto-anticorps anti îlots de Langerhans.

ICE : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

IDM : Infarctus du myocarde.

IMC : Indice de masse corporelle.

IR: Insuffisance rénale.

IRC: Insuffisance rénale chronique

IRL: Insuffisance rénale légère.

IRM : Insuffisance rénale modérée.

IRS : Insuffisance rénale sévère.

IRT: Insuffisance rénale terminale.

MAI : Maladie auto-immune.

ND : Néphropathie diabétique.

NS : Non significatif.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

RAC : Rapport Albuminurie / Créatininurie.

RBP : Protéine liée au rétinol.

S : Significatif.

Introduction :

Le diabète communément appelé diabète sucré est une maladie métabolique qui se traduit par une hyperglycémie chronique porteuse à terme de complications micro et macrovasculaires sévères et invalidantes. Plutôt de parler du diabète, il est plus juste de parler des diabètes car la physiopathologie de la maladie et ses déterminants sont différents et cela est dû à la classification du diabète qui comporte schématiquement deux formes les plus connues et qui vont faire l'objet de notre étude : le diabète type1 anciennement appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile qui représente 6 % des cas et débute habituellement avant 30 ans et le diabète type2 anciennement dénommé diabète non insulino-dépendant ou diabète de maturité qui représente généralement 92% des cas. Le diabète type1 est habituellement reconnu devant certains symptômes (amaigrissement, polyurie, polydypsie) alors que le diabète type2 peut évoluer de façon asymptomatique et être diagnostiqué fortuitement, à l'occasion d'une prise de sang lors d'un bilan systématique (Annick et al ; 2012).

La pathologie présente un caractère épidémique à l'échelle mondiale, en France la maladie est devenue en 2010 la plus importante des affections de longue durée. A l'échelle nationale l'Algérie compte, actuellement, plus de 3.5 millions de diabétiques et risque d'en comptabiliser plus de 4,2 millions, d'ici 2025, si rien n'est fait pour enrayer l'épidémie. (Couic-M ; 2009) (Boudiba A et al, 2008).

La gravité de ce fléau réside principalement dans les complications majeures à court et à long terme qui peuvent être dévastatrices. Ces dernières sont source d'handicaps, d'incapacité et d'une altération de la qualité de vie (Kinmonth; 2002) (DGS ; 2005).

Les complications microangiopathiques les plus spécifiques, touchent la rétine, le rein et le nerf périphérique. La durée d'exposition à l'hyperglycémie en est le déterminant principal. L'hypertension artérielle (HTA) a un effet potentialisateur sur les atteintes rétiniennes et rénales. En effet le diabète et l'HTA sont les causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale terminale. Un diabétique sur trois développera une néphropathie et une microalbuminurie, qui peut évoluer vers la néphropathie manifeste cette dernière est un marqueur signant la présence d'une maladie cardiovasculaire (Gerstein ; 2001).

La néphropathie diabétique est une maladie redoutable qui se place au premier plan des préoccupations en néphrologie. Cette dernière est silencieuse, insidieuse et touche les petits vaisseaux des glomérules des reins. Elle est coûteuse aussi bien pour les patients que pour le système de santé particulièrement si elle se développe vers une insuffisance rénale chronique. La définition de la néphropathie reposait longtemps sur la présence de la protéinurie persistante supérieure à 500 mg/24h, puis ce seuil a été abaissé à 300 mg/24h. Actuellement, une microalbuminurie supérieure à 30 mg/24h est considérée comme pathologique et significative d'une néphropathie à un stade précoce (ADA2000). Une protéinurie supérieure à 300 mg/24h représente déjà un stade avancé de la néphropathie diabétique et l'introduction du dosage de la microalbuminurie a permis de gagner plusieurs années dans le dépistage de ces sujets et donc une prise en charge précoce et plus efficace. C'est une maladie qui évolue d'un stade infra-clinique vers un stade cliniquement décelable. La progression d'un stade à l'autre nécessite de nombreuses années et un dysfonctionnement rénal important n'est habituellement observé qu'à un stade avancé.

La néphropathie diabétique se caractérise par 5 stades, les deux premiers demeurent souvent asymptomatiques avec un DFG (débit de filtration glomérulaire) dans la limite de la normale et des anomalies morphologiques des reins. Les 3 autres stades se caractérisent par une baisse du DFG et une augmentation de la microalbuminurie. En Algérie, les néphropathies diabétiques sont malheureusement diagnostiquées qu'à un stade tardif compliquant leur prise en charge. Par conséquent une véritable prévention primaire de la ND chez les diabétiques s'impose. Cette stratégie préventive devra commencer dès le début du diabète avec l'adoption d'un programme de dépistage et de prise en charge précoce pour retarder la progression de la ND. Parmi les outils qui peuvent être utilisés et qui permettraient de déceler de manière précoce les manifestations physiopathologiques ; citant le dosage des biomarqueurs (microalbuminurie et RBP). Rappelons que le biomarqueur est un indicateur d'un processus biologique ou pathologique qui peut être utilisé pour le diagnostic ou pour piloter une thérapeutique.

L'albuminurie et la RBP sont des biomarqueurs qui permettent de mettre en évidence des modifications infracliniques d'effets glomérulaires et tubulaires.

Dans ce présent travail nous allons essayer d'étudier la variation de ces biomarqueurs chez les diabétiques type1 et 2 afin de vérifier s'ils peuvent exister des différences entre les deux groupes de malades.

Le but de notre étude est de dépister précocement la ND afin de réduire le risque de morbidité et de mortalité rénale.

L'objectif principal est de contribuer à la réduction de la mortalité de la maladie rénale chronique par la prise en charge précoce de cette maladie chez les diabétiques en utilisant des biomarqueurs d'effet glomérulaire (microalbuminurie) et tubulaire (RBP)

Les objectifs spécifiques :

1/Comparer la prévalence de la ND chez les diabétiques type 1 et type 2.

2/Etudier la variation des biomarqueurs précoces d'effets rénaux chez les diabétiques type 1 et type 2

Première partie

Synthèse bibliographique

1-Le diabète sucré

1-1 Définition du diabète sucré

Le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie). C'est une maladie endocrine qui survient lorsque le pancréas ne sécrète pas assez d'insuline ou que l'organisme ne peut pas utiliser de manière efficace l'insuline qui est produite. L'insuline est en effet la seule hormone hypoglycémisante son principal rôle est de faire entrer le glucose dans les cellules et le convertir en glycogène, l'une des réserves d'énergie de l'organisme. (OMS, 2002)

L'hyperglycémie chronique est associée à des complications à long terme, touchant en particulier les reins, les yeux, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (Fontbonne et Simon, 2004)

1-2 Diagnostic du diabète sucré

Selon les critères actuels, le diabète sucré est défini par une glycémie plasmatique à jeûne supérieure à 1,26 g/l ou supérieure à 2 g/l quels que soient l'heure du prélèvement en présence de symptômes cliniques.

Le diagnostic peut également être posé devant une valeur supérieure à 2 g/l à la deuxième heure d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. (HGPO)

Une glycémie à jeûne modérément augmentée (1,1 g/l mais inférieure à 1,26 g/l) correspond à une glycémie à jeûne anormal c'est un état qui indique un trouble de l'homéostasie glucidique. Cette catégorie est équivalente à la classique intolérance au glucose défini par une glycémie supérieure à 1,4 g/l mais inférieure à 2 g/l à la deuxième heure de l'HGPO (Rodier, 2001). La figure suivante illustre le diagnostic du diabète.

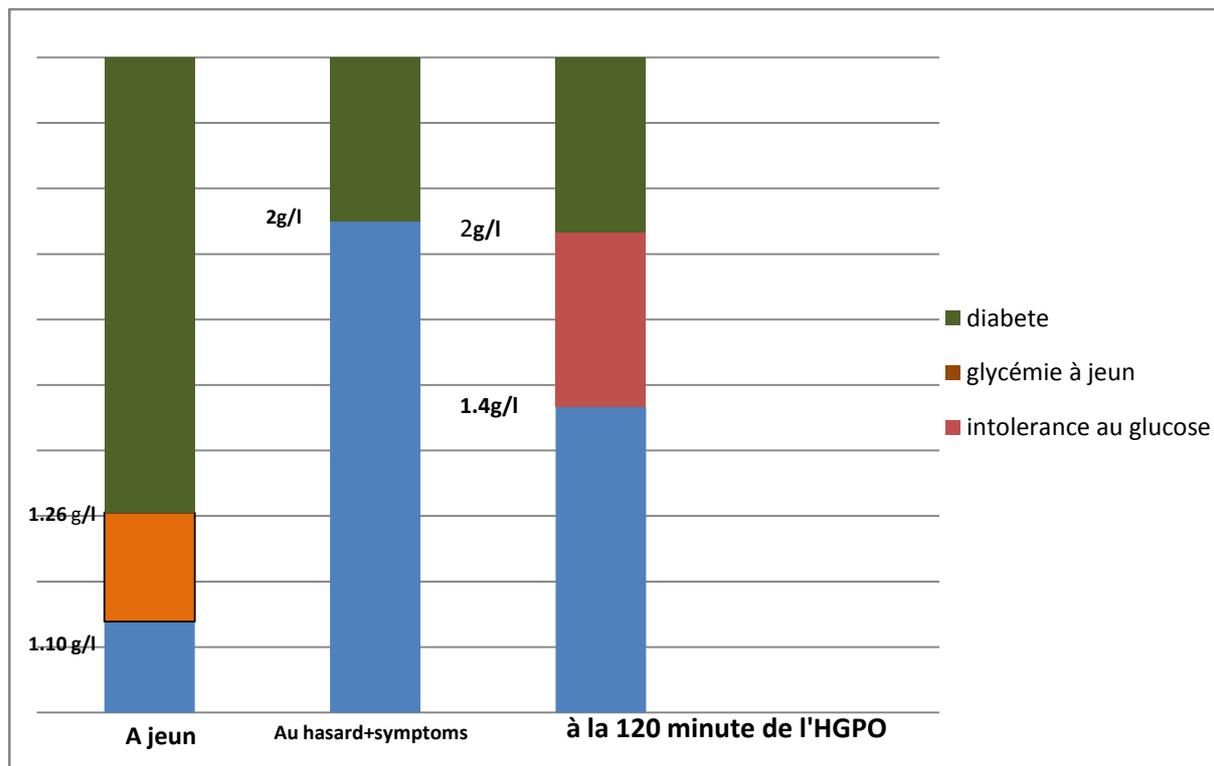


Figure 1 : Diagnostic du diabète sucré (Rodier, 2001).

1-3 Classification du diabète sucré

Il existe en fait deux principales formes de diabète sucré dans les causes sont très différentes :

1-3-1 Diabète insulindépendant (DID) ou diabète type 1

Appelé aussi diabète juvénile ou encore diabète maigre, c'est une maladie auto-immune qui se caractérise initialement par une infiltration des îlots de Langerhaus par des macrophages et des lymphocytes ; il en résulte la destruction sélective des cellules β , des îlots de **Langerhans** du pancréas (cellules sécrétrices de l'insuline) et une carence absolue et définitive d'insuline (Boitard, 2008).

Cette forme apparaît le plus souvent chez l'enfant et l'adolescent mais de plus en plus de cas sont diagnostiqués à l'âge adulte (OMS.2005).

Une caractéristique majeure de diabète de type 1 et l'évolution très fréquente vers la dépendance envers l'administration exogène de l'insuline due à la déficience de cette dernière.

Certaines formes de diabète type1 n'ont pas d'étiologie connue, ils sont classés sous l'appellation de diabète idiopathique. (OMS, 1999).

1-3-1-1 Diabète de type 1 auto-immune

Il est la conséquence d'une destruction des cellules β pancréatiques par un processus auto-immun (Atkinson et MacLaren, 1994). Ce processus survient sur un terrain génétique susceptible et est associé à la présence d'auto-anticorps dirigé contre le pancréas, marqueur de processus auto-immun sans être eux même pathogène (Tourant et al, 2004).

1-3-1-2 Diabète idiopathique

Certains patients présentant un diabète de type 1 typique avec nécessité vitale d'un traitement insulinaire, les marqueurs d'auto-immunité anti cellules îlots sont absents. Ceci correspond à un faible nombre de patients présentant un diabète de type 1 et apparaît le plus souvent dans les populations d'origine asiatique ou africaine par des besoins insulinaires (The expert Comitee, 1997).

1-3-2 Diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète type2

Appelé diabète de maturité ou diabète gras (Busch -Brafin et Pinget, 2001), c'est le plus répandu il représente 90% des cas de diabètes diagnostiqués (Santé Canada, 2002).

Le diabète de type 2 est dû à un déficit de l'insulinosécrétion associée à un déficit variable de la sensibilité à l'insuline caractérisant l'insulinorésistance souvent due à une surcharge pondérale et donc aux cellules adipeuses (James, 2007), (Simeon et al, 2007), finalement cette forme de diabète n'a pas un mécanisme physiologique unique il survient généralement à la quarantaine et son incidence augmente avec l'âge (Koolman et Rôhm, 2004).

L'insulinorésistance se définit comme une moindre sensibilité à l'insuline des tissus dits insulinodépendants tels le tissu hépatique musculaire et le tissu adipeux (Pierre et al, 2009).

De plus, si le diabète type 2 est associé dans 80% des cas à une obésité, l'état de la résistance à l'insuline reste spécifique à l'état du diabète (Virally et al, 2005).

1-3-3 Diabète gestationnel

Ce type de diabète est défini par un taux de sucre élevé dans le sang qui survient ou que l'on détecte pour la première fois durant la grossesse. Pour la quasi-totalité des femmes (98 %) il disparaîtra après la naissance du bébé. Durant la grossesse, le placenta produit des hormones qui contrecarrent l'action de l'insuline. Ceci peut entraîner, chez certaines femmes, l'augmentation du sucre dans le sang, vers la fin du deuxième et au troisième semestre. C'est ce que l'on appelle un diabète gestationnel. (Gallant, 2006).

Le diabète gestationnel représente un très important facteur de risque d'apparition de diabètes type 2 plus tard au cours de la vie jusqu'à 40 % des femmes qui ont le DSG peuvent être atteintes du diabète de type 2 en vieillissant (Santé Canada, 2002).

1-3-4 Autres types de diabète

La classe des autres types particuliers de diabète secondaire est associée à une cause bien définie. Il s'agit de diabètes pancréatiques, endocriniens, des formes monogéniques de diabète ou des diabètes associés à un syndrome génétiques ou provoqués par des agents chimiques. Toutefois ces affections sont relativement peu connues (OMS, 1999).

1-4 Différence entre diabète de type 1 diabète de type2

La classification du diabète publiée en 1997 par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA) met en exergue les différences de physiopathologie des diabètes de type 1 et type 2. Dans le diabète de type1, l'hyperglycémie est due à une carence absolue en insuline, secondaire à la destruction auto-immune des cellules β du pancréas même si certains cas rares de ce diabète apparaissent idiopathiques. Dans le diabète de type 2, la carence en insuline est relative à l'hyperglycémie liée à l'association, à des degrés divers, d'une insulino-résistance et d'une insulino-pénie (Rodier, 2001).

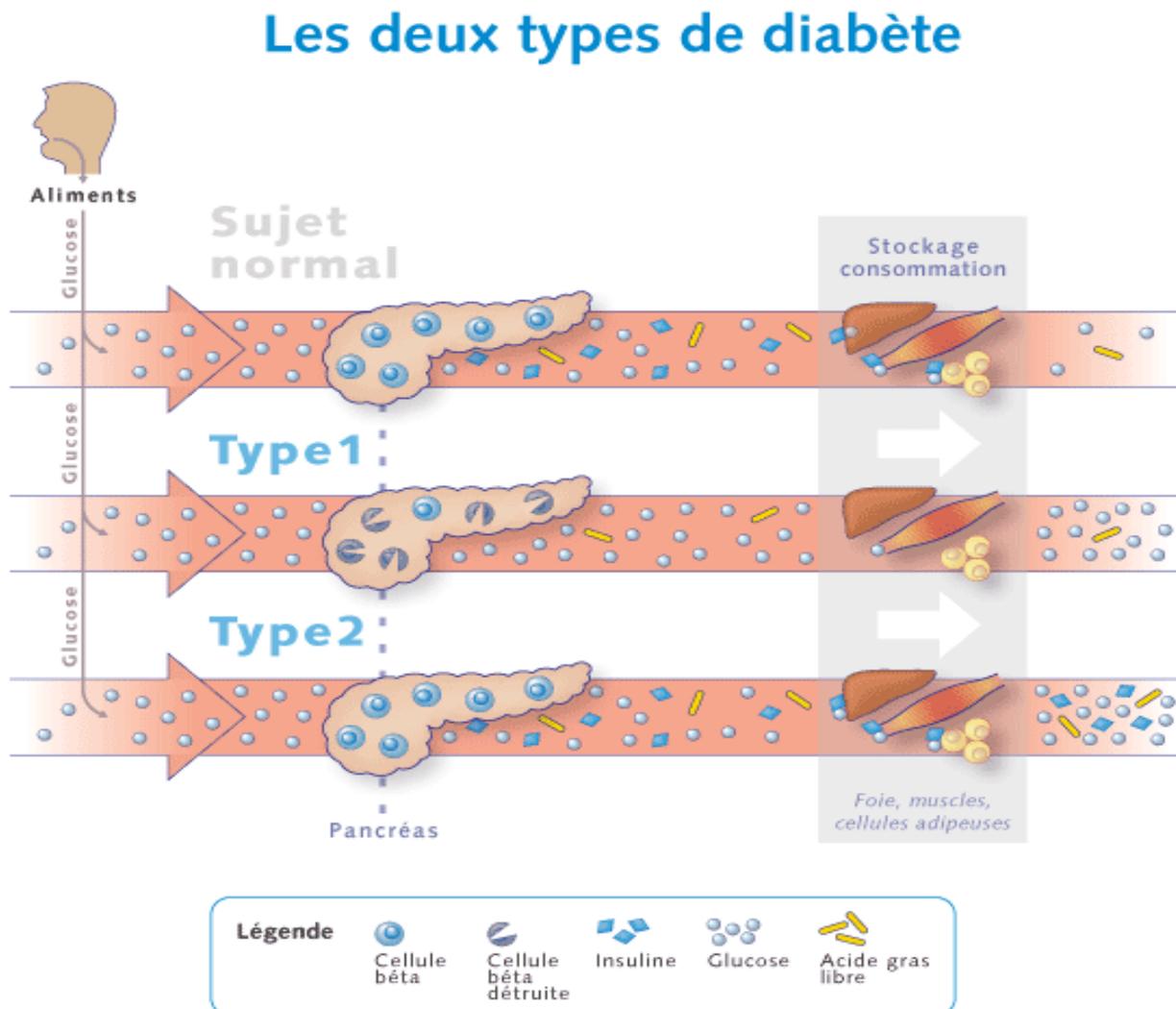


Figure 2 : Différence entre diabète type 1 et type 2 (Rodier ,2001).

Ces deux types de diabète en de nombreuses caractéristiques cliniques et biologiques différentes (Rodier, 2001) :

Tableau 1 : Caractéristiques du diabète type 1 et 2 (Rodier, 2001).

Caractéristiques	type 1	type 2
Antécédents familiaux du même type	Rares	Fréquents
Âge de survenue	Avant 35 ans	Généralement après 40 ans
Début	Brutal rapide ou explosif	Lent et insidieux
Facteur déclencheur	Souvent +	Souvent+
Symptomatologie	Bruyante	Pauvre ou absente
Poids	Normal ou maigre	Obésité ou surcharge adipeuse abdominale
Hyperglycémie au diagnostic	Majeur > 3 g/l	Souvent <2 g/l
Cétose	Souvent présenté	Généralement absente
Complications dégénératives au moment du diagnostic	Absente	Présente dans 50 % des cas
Insulinosécrétion	Néant	Présente
Auto-anticorps	Présents	Absents
MAI associé	Oui	Non
Groupe HLA	Oui	Non
Traitement	Insuline	Régime alimentaire exercices physiques ADO
Causes principales de Mortalité	Insuffisance rénale	Maladies cardio-vasculaires

MAI : maladie auto-immunes, ADO : antidiabétiques oraux.

1-5 Diagnostic du diabète type1

1-5-1 Signes biologiques

Les critères diagnostiquent actuels (établie par l'OMS depuis 1997) sont :

Glycémie à jeûne $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l).

Glycémie postprandiale ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) deux heures après surcharge orale de glucose.

Auto-anticorps : d'entrée de 96 % des cas de diabètes type 1 chez l'enfant on observe la présence d'auto-anticorps : anti-îlot (ICA), anti-insuline (IAA), anticarboxylase de l'acide glutamique (GAD) est anti-tyrosine phosphatase membranaire (IA2). Ce qui confirme que la plupart des cas de diabète type 1 de l'enfant et de l'adolescent sont de nature auto-immune. Dès lors si au moins un des quatre auto-anticorps du diabète est retrouvé ce diabète est alors placé en type 1 (Halimi, 2003).

L'hémoglobine glyquée : il s'agit du dosage de la fraction la plus spécifique de l'hémoglobine (HbA1C) qui piège le glucose de façon proportionnelle à la glycémie. L'hémoglobine reflète la glycémie moyenne sur une période d'environ deux à trois mois. Le taux normal est inférieur à 6 % de la totalité des Hb, l'objectif de la glycémie pour le diabète de type1 est d'obtenir un taux de HbA1C inférieurs à 8%, elle est le meilleur indicateur du risque des complications (Halimi, 2003).

La glycosurie : c'est la mesure de la quantité de glucose dans les urines. Chez une personne saine, elle est nulle (à l'exception des femmes enceintes, chez lesquels le seuil rénal du glucose baisse (Halimi, 2003).

Les corps cétoniques : leurs présence signe une carence insulinique très profonde, elle doit donc être recherchée chez tout diabétique en cas de fortes poussées hyperglycémiques, de perte de poids rapide, ou de symptomatologie clinique tapageuse (ADA, 2000).

1-5-2 Signes cliniques

Les signes initiaux habituellement rencontrés sont les suivants :

Début brutal (quelques semaines), « le coup de tonnerre dans un ciel calme ».

Syndrôme cardinal (Polyuro -polydypsie -amaigrissement -polyphagie)

Les troubles visuels transitoires ;

Fonte musculaire (quadriceps), exceptionnelle hépatomégalie ;

Révélation possible par une acidocétose inaugurale ;

En plus de ces signes on peut avoir d'autres symptômes tels :

Infection des organes génitaux ;

Des picotements aux doigts et aux pieds (orteils) ;

Une fatigue et une somnolence ;

Cicatrices plus lentes à guérir ;

Changements de caractère (Christian ,2003).

Le diagnostic peut être clinique si l'hyperglycémie est associée à la triade classique :
maigreur/cétose/âge <35 ans.

Si l'un des critères manque, il est préférable de s'aider des deux paramètres immunogénétiques : auto-anticorps (positive) et, plus accessoirement, le typage HLA.

1-6 Physiopathologie du diabète type1

Le diabète type 1(DT1) n'est pas causé par l'obésité ni par une consommation excessive du sucre, on croit plutôt qu'il est causé par une combinaison de facteurs génétiques et facteurs agressifs du milieu (Santé canada, 2002) (Figure3).

1-6-1 Facteurs génétiques prédisposant

L'existence d'un terrain génétique de susceptibilité au diabète de type 1 est démontrée. Le déterminisme de la maladie est polygénique. Des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1, mais pas encore d'identifier les gènes (Grimaldi, 2000).

La région génétique de plus forte susceptibilité (appelée IDDM1) est située sur le bras court du chromosome 6, dans le CMH qui correspond les gènes HLA. Elle intervient pour 40 % de l'ensemble du risque génétique. La région promotrices de l'insuline (IDDM2) contribue pour 10 % à ce risque.

En ce qui concerne le système HLA, 90% à 95% des sujets caucasiens qui développent un diabète de type 1 dès l'enfance ou l'adolescence sont porteurs des allèles DR3 et/ou DR4, BQD1*0302 (Arfa et al, 2008).

Les sujets hétérozygotes DR3/DR4 ont 50 fois plus de risque de développer un diabète que la population générale.

Outre les gènes impliqués dans la prédisposition au diabète de type 1 il existe :

Des éléments variables au sein du gène de l'insuline, les VNTR (*variable number tandem repeat*) ;

Le gène codant la molécule CTLA-4 récepteurs liés au phénomène d'immunomodulation des lymphocytes T ;

Cependant, ces facteurs génétiques ne peuvent expliquer à eux seuls le déclenchement du processus auto-immune, seuls 10 % des cas de diabète de type 1 sont familiaux et le taux de concordance entre jumeaux n'est que de 50 % (Grimaldi, 2000).

Tableau 2 : Risque de diabète type 1 en France (Grimaldi, 2000).

Risque dans la population générale	0,4%
Apparenté au premier degré	5 %
Deux parents diabétiques	30 %
Apparenté au premier degré avec HLA identiques	12 %
Apparenté au premier degré avec HLA identiques et DR3 ouDR4	16 %
Jumeaux	50 %
Jumeaux DR3 ou DR4	70 %

1-6-2 Les facteurs environnementaux

Ces facteurs sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire, certains sont évoqués mais aucun n'est prouvé :

Infection virale : virus de la rubéole, coxsackies, virus des oreillons et le cytomégalovirus (CMV) (Boudera, 2008).

Facteurs diététiques : introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation du nouveau-né. Le sérum albumine bovine (SBA) a été impliqué dans le déclenchement du DT1 (Williams, 2009), il a été montré que des enfants nourris au lait de vache au début de leur vie risquent de développer plus le diabète type 1, que ceux nourris au sein (Stuebe, 2007). La SBA peut franchir la paroi intestinale du nouveau-né et faire apparaître des anticorps qui peuvent présenter des réactions croisées avec des constituants des cellules β et les léser. Divers aliments comme le café ont été proposés comme facteurs potentiellement diabétogènes (Williams, 2009). Il en est de même pour diverses protéines alimentaires (comme le gluten) peuvent aussi jouer un rôle dans l'expression du diabète type 1 (Knip et al, 2010).

Facteurs toxiques : tels les nitrosamines, nitrites et même la vaccination dans certains cas mais qui reste comme une hypothèse (Boudera, 2008) (Jonhanston et Openshaw, 2001).

Il ne faut pas confondre ces facteurs environnementaux avec les facteurs précipitants du diagnostic (grippe, choc, stress...). En effet le stress peut avancer le développement du diabète type 1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes et, possiblement en modulant l'activité immunologique (Viallette et al, 2006) (Friedman et al, 1996).

L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier l'interféron γ favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique (Grimaldi, 2000).

1-6-3 Le processus auto- immun

La lésion pancréatique est l'insulite, (inflammation de l'îlot de *Langerhans*) siège de la destruction des cellules β (Gourdi et al, 2008) par les lymphocytes T helper CD4 et les lymphocytes T cytotoxiques CD8 mais aussi par les cytokines macrophagiques. Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années (Langlois, 2008). Au cours de cette réaction des

auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques sont produits. Ces derniers n'ont pas eux même de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du processus auto-immun pathologique (Dubois, 2010), (Grimaldi, 2000).

Les auto-anticorps sont essentiellement au nombre de 4 :

Les auto-anticorps anti-ilots (ICA: *Islet cell antibody*);

Les auto-anticorps anti GAD (Glutamate acide décarboxylase) ;

Les auto-anticorps anti insuline retrouvés surtout chez l'enfant ;

Les auto-anticorps anti IA2 c'est un anticorps dirigé contre une enzyme membranaire des cellules β .

Le diabète type 1 peut être associé à d'autres affections auto-immunes dont les maladies thyroïdiennes, maladie cœliaque et certaines formes d'anémies (Carneiro et Dumont, 2009).

Le processus auto-immun est étalé sur plusieurs années avant et après l'apparition du diabète (Grimaldi, 2000).

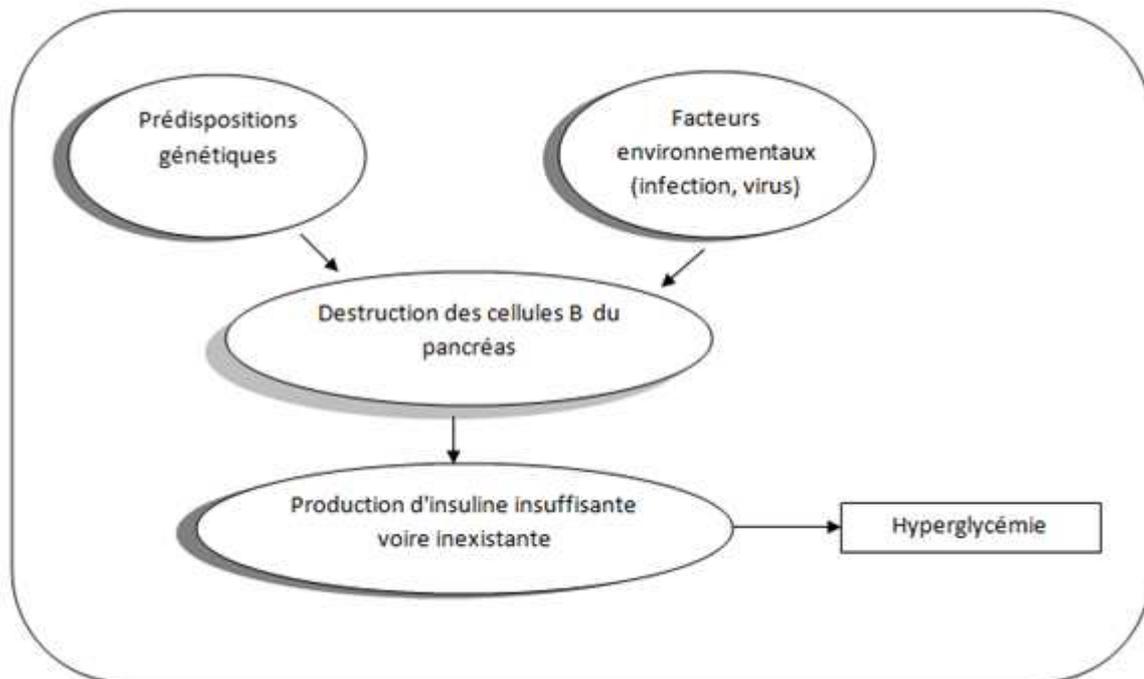


Figure 3 : Physiopathologies du diabète type 1 (Christian, 2011)

1-7 Physiopathologie du diabète type 2

Le diabète type 2 (DT2) apparaît généralement suite à un double problème : dans un premier temps, état d'insulinorésistance vient s'installer, empêchant l'organisme d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. En fait, l'insulinorésistance peut mener à une aggravation du diabète. Chez les personnes insulinorésistantes, le glucose sanguin pénètre plus difficilement dans les cellules musculaires, adipeuses et hépatiques, où il doit être normalement stocké, ce qui cause une hyperglycémie. Dans ces circonstances, l'organisme doit produire une quantité de plus en plus importante d'insuline afin de maintenir une glycémie constante. Après plusieurs années (10 à 20 ans), le pancréas ne produit plus suffisamment c'est l'insulinodéficience.

Il est admis que la pathologie du diabète type 2 se caractérise principalement par une glycémie élevée alors que l'insulinémie est normale ou élevée.

Cette hyperglycémie exerce un effet toxique sur les cellules β pancréatiques, les hépatocytes dont la production glucosée est perturbée et les tissus périphériques (consommation glucosée anormale).

Pour bien comprendre la gravité du diabète type 2 il faut avoir présent à l'esprit que le glucose, très abondant dans l'organisme, n'est pas un produit neutre (GLUCOTIXICITE). Trop abondant, il va exercer des effets délétères :

Physiques, en accroissant la viscosité du sang, ce qui endommage les vaisseaux ;

Physiologiques en modifiant les sécrétions pancréatiques (c'est là l'origine de la plupart des effets de cette pathologie ;

Chimiques, en formant des liaisons avec les acides aminés des protéines d'où la formation de l'hémoglobine glyquée (Ichaï, 2002).

Les facteurs cliniques de l'insulinorésistance sont :

L'obésité : définie par un index de poids supérieur à 30, l'obésité agit comme un facteur diabétogène ;

La sédentarité : multiplie le risque de diabète par deux (Haslett et al ,2005) ;

Un facteur génétique : la contribution génétique est largement inconnue mais il est évident que plusieurs gènes sont impliqués ;

L'âge : le sujet âgé cumule plusieurs facteurs d'insulinorésistance ;

L'HTA et l'augmentation des triglycérides à la baisse du (HDL Cholestérol apparaissent comme des conséquences de l'insulinorésistance, ce qui rendrait compte de la fréquence de leur association avec le DT2 ;

La répartition abdominale, viscérale des graisses : la répartition androïde des graisses comporte un risque d'apparition de diabète 3 fois plus ou 6 fois plus par rapport à des gens normaux (maigre).

L'insulinorésistance précède le diabète type 2, survient sur un terrain génétique des susceptibilités, elle augmente la production hépatique de glucose, en parallèle une diminution de l'utilisation musculaire de glucose (Fabrizio, 2004) (Guillausseau et al ; 2003), elle se traduit par une obésité androïde (tissu adipeux androïde de type masculin qui se localise à la partie supérieure du corps généralement le ventre) et s'accompagne d'une HTA, hypertriglycéridémie et l'hypo-HDL-émie (Grimaldi, 2000).

Qu'est-ce que l'insulinodéficiência ?

L'insulinorésistance entraîne pendant 10 à 20 ans un hyperinsulinisme permettant pendant des années de maintenir la glycémie à jeûne inférieure à 1,26 g/l. Puis l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeûne dépasse 1,26 g/l. Cette insulinodéficiência est d'abord relative puis devient absolu lorsque la glycémie à jeun dépasse 2 g/l (Grimaldi ,2000) (Figure4).

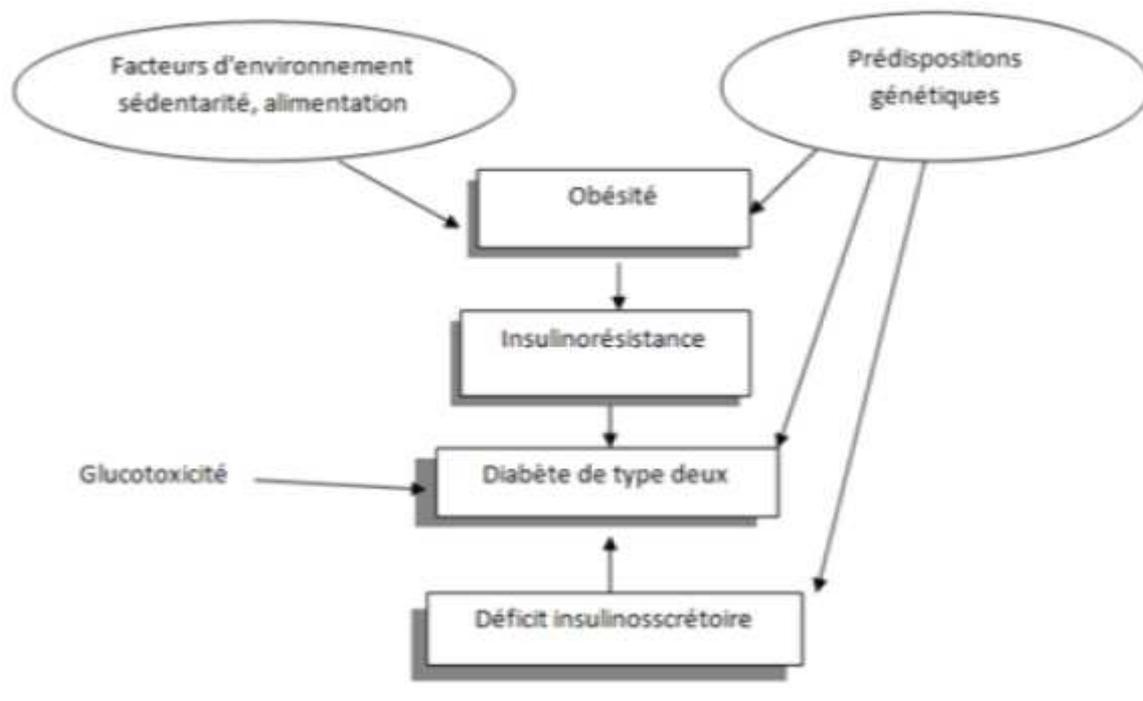


Figure 4 : Physiopathologies du diabète type 2 Meireme - ADM - Bio 2012

2. Complications du diabète type 1 et type2

La gravité du diabète provient essentiellement des complications à long terme qui sont sources de handicaps, d'incapacité et d'une altération de la qualité de vie ainsi que des complications aiguës.

Les complications du diabète à long terme sont de deux types, microvasculaires dites microangiopathiques et macro vasculaires ou appelée macroangiopathiques (Laurence Danand, Sophie Decroix, 2005).

2.1 Complications aiguës à court terme

2.1.1. Acidocétose diabétique

Il s'agit d'un état qui peut être fatal. Lorsque l'organisme manque d'insuline, il remplace le glucose par un autre substrat : les acides gras, cela produit des corps cétoniques qui, eux augmentent l'acidité de l'organisme. (Halimi, 2003) (Isabelle, 2012).

L'acidocétose diabétique à plusieurs symptômes parmi eux une haleine fruitée une déshydratation, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales, si la personne n'intervient pas, une respiration difficile et un état de confusion, le coma et la mort peut survenir. Cette dernière est détectable par une glycémie élevée est le plus souvent autour de 20 mmol/l est parfois plus (Isabelle, 2012).

L'acidocétose relève d'une prise en charge similaire à celle d'un diabétique de type 1 et repose bien entendu sur l'insulinothérapie et la réhydratation (Halimi, 2003).

2.1.2. L'hypoglycémie

C'est un malaise fréquent est redouté de tout les diabétiques insulino dépendants.

Elle se produit surtout quand le diabète est mal contrôlé et que les doses d'insuline sont mal adaptées. Les symptômes sont nombreux : sueurs et frissons, tremblements et faiblesses, picotements autour des lèvres, faim, vision trouble, irritabilité, nervosité, vertige et perte de conscience. Si l'hypoglycémie n'est pas corrigée rapidement. Il faut dès la première manifestation d'un de ces symptômes faire remonter la glycémie le plus rapidement en absorbant immédiatement du sucre. Les hypoglycémies, peuvent se produire chez les

diabétiques quand un repas a été décalé, après un sport et lors de la consommation excessive d'alcool (Paule ; 2009).

2.1.3. Coma hyperosmolaire

Il se manifeste plutôt chez le diabétique non insulino-dépendant (DNID) lorsque le DT2 n'est pas soigné ; le syndrome Hyperosmolaire hyperglycémique peut se manifester. Il s'agit d'une véritable urgence médicale qui est fatale dans plus de 50 % des cas.

Il se manifeste généralement par des mictions, une soif intense et d'autres symptômes de déshydratation (perte de poids, perte d'élasticité de la peau, assèchement des muqueuses, accélération du rythme cardiaque et hypotension artérielle, on peut la détecter par une glycémie qui dépasse les 33 mmol/l (Halimi ; 2003) (Isabelle ; 2012).

Le traitement repose sur une réhydratation massive et rapide (Grimaldi, 2000).

2.2. Complications chroniques à long terme

2.2.1 Complications microvasculaires

Ce sont les plus spécifiques. Elles touchent les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 3 μ m (Duron et Heurtier ; 2005). Elles concernent indifféremment tous les tissus et organes, mais ses manifestations cliniques ne deviennent sensibles qu'au niveau des fibres nerveuses (neuropathie) des microvaisseaux rénaux (néphropathie) et rétiniens (rétinopathie) (Geoffrey ; 2005) (Figure5).

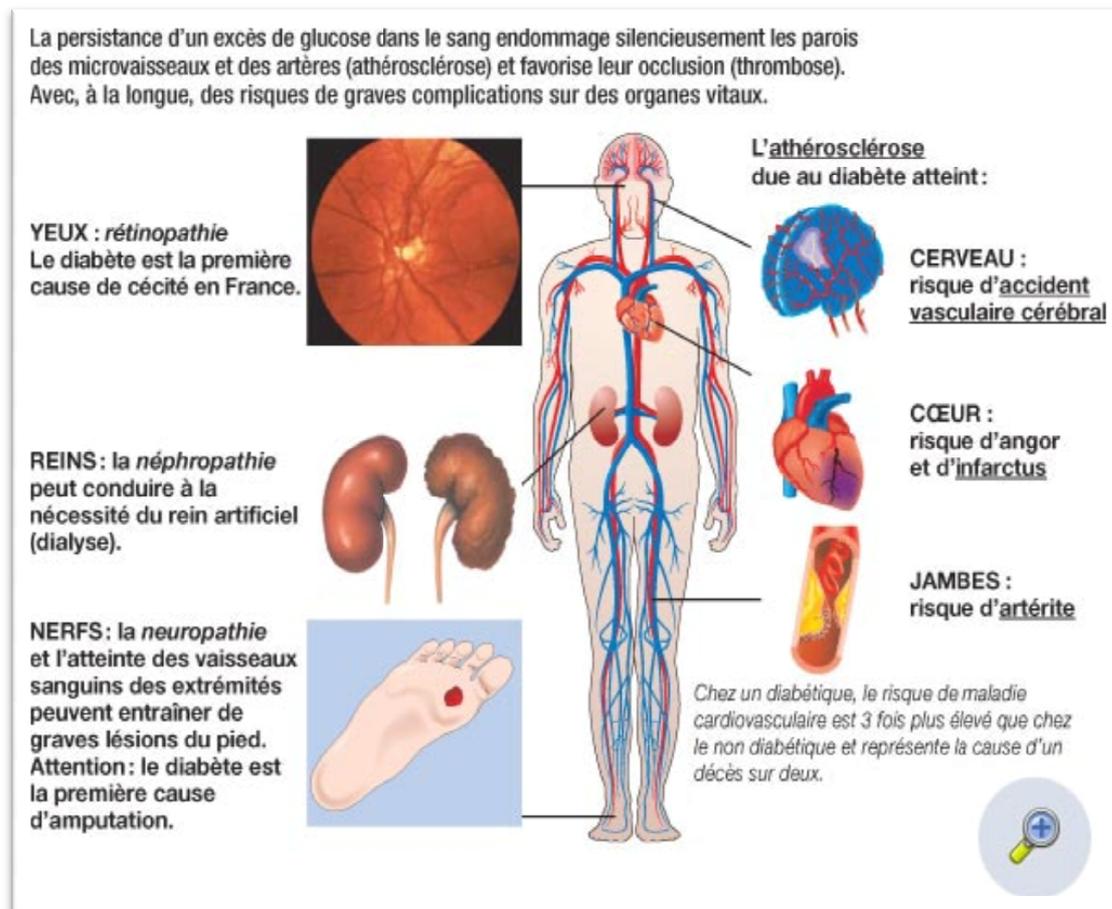


Figure 5 : Les différentes complications liées au diabète (Geoffrey ; 2005).

2.2.1.1. La rétinopathie

Le diabète provoque des occlusions des petits vaisseaux capillaires de la rétine, une ischémie (absence d'irrigation) des zones de la rétine et des hémorragies. Cette éventuelle atteinte de la rétine implique de faire réaliser un examen ophtalmologique annuel, même en l'absence de troubles visuels, afin de détecter la survenue de telles complications. La rétinopathie diabétique est aujourd'hui la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans (Chevenne, 2001). On peut estimer qu'après 15 ans de diabète, 2% des diabétiques perdent la vue et 10 % souffrent de malvoyance (Grassi ; 2003) (Isabelle ; 2012).

Le traitement de la rétinopathie diabétique a été radicalement transformé par la photocoagulation au laser dont les indications sont aujourd'hui utilisées (Grimaldi, 2000).

Il existe deux types de lésions oculaires : la rétinopathie diabétique proliférante et la rétinopathie diabétique non proliférante mais la première demeure plus grave que la deuxième (Isabelle ; 2012).

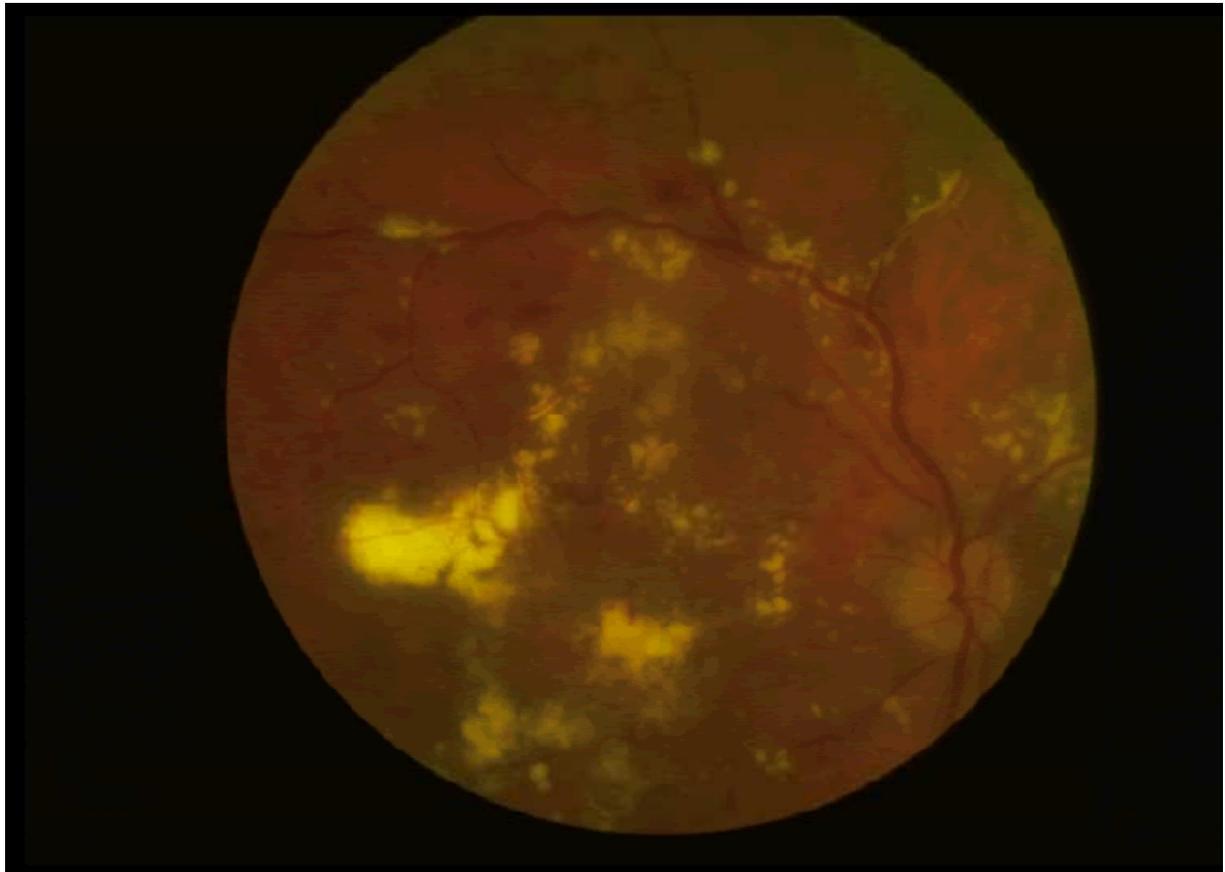


Figure 6 : Photo fond d'œil, multiples microanévrismes d'une rétinopathie (Benhamou, 2005)

2.2.1.2. La neuropathie

C'est le nom donné aux affections qui touchent les nerfs et qui peuvent être passablement douloureuses, quel qu'en soit la cause. Elle se forme dans les 10 premières années du diabète chez 40 à 50 % des personnes diabétiques de type 1 et 2. Elle découle d'une mauvaise circulation du sang (dans d'un apport en oxygène insuffisant pour les nerfs) et d'un taux élevé de glucose qui altère la structure des nerfs. Le plus souvent, le sujet ressent des picotements des pertes de sensibilité et des douleurs qui se manifestent d'abord au bout des orteils ou des doigts et remonte progressivement le long des membres atteints. La néphropathie peut aussi

toucher les nerfs qui contrôlent la digestion, la pression sanguine, le rythme cardiaque, les organes sexuels et la vessie. Elle peut avoir une origine variée : alcool, virus, tabagisme, certains médicaments (Raccha, 2004).

2.2.1.3. La néphropathie diabétique (ND)

2.2.1.3.1. Définition

C'est une atteinte des petits vaisseaux des reins par l'excès de sucre dans le sang. Le rein forme l'urine en filtrant le sang, à cause du diabète, le filtre rénal s'encrasse, il n'élimine plus certains déchets et laisse passer dans les urines des molécules qui ne le devraient pas tels l'albumine. Les déchets s'accumulent dans l'organisme, il s'ensuit une augmentation de la pression artérielle. Le développement de la NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE se fait sans bruit mais il faut cependant repérer les premiers signes pour éviter les formes les plus graves de cette complication (Michel Marre, 2007) (Mc.Farlane *et al* ; 2003).

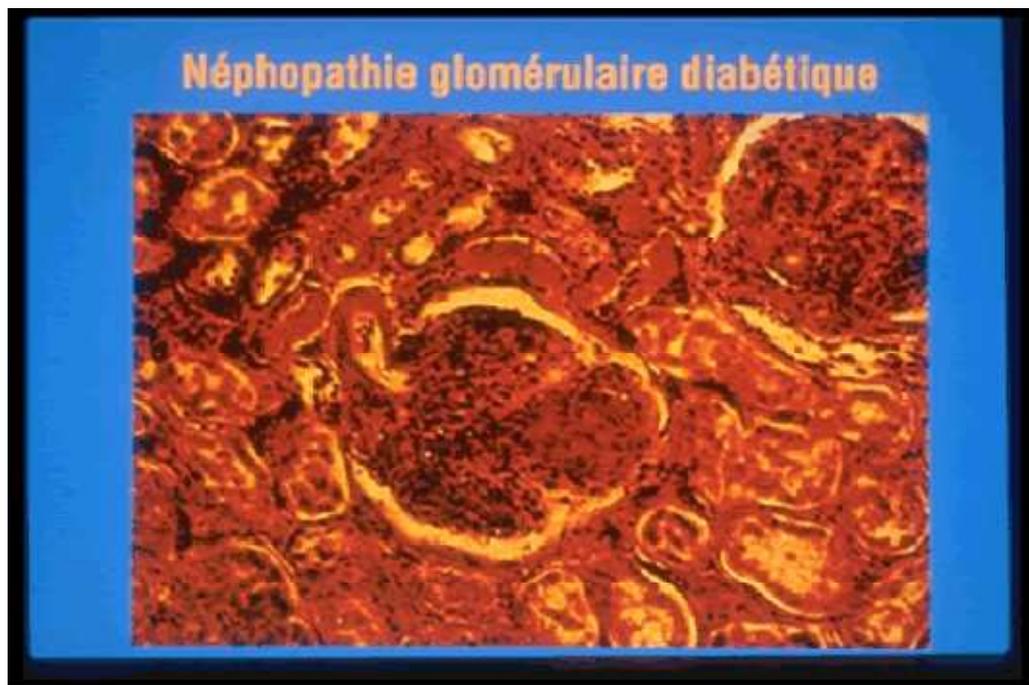


Figure 7 : Photo coupe-histologique : Néphropathie diabétique (Benhamou, 2005)

2.2.1.3.2 Place de la néphropathie diabétique dans les maladies rénales chroniques

Les maladies rénales chroniques sont définies par la présence, pendant plus de trois mois d'anomalies rénales biologiques, morphologiques ou histologiques et / ou d'une insuffisance rénale (ANAES ,2002). L'atteinte rénale diabétique s'intègre dans le cadre des complications microangiopathiques, elle correspond à une atteinte glomérulaire. Les glomérulopathies représentent une entité pathologique caractérisée par une lésion de la structure et de la fonction des glomérules rénaux, d'origine inflammatoire ou non (Marti et al 2003). Sa prévalence a augmenté par augmentation de la prévalence du diabète. Elle est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde et la première cause de mise en dialyse (en France actuellement elle est, en moyenne responsable de 27% des cas. (Uzan, 2003). Les patients diabétiques dialysés chroniques ont un risque de décès vasculaire, deux fois plus important que les dialysés non diabétiques et 100 fois plus important que la population générale. La mortalité est supérieure à 25% dans les deux ans qui suivent la mise en dialyse chez les diabétiques.

2.2.1.3.3. Épidémiologie

La néphropathie diabétique se développe classiquement chez 30 % des patients diabétiques de type 1, après 10 à 25 ans d'évolution sa prévalence est supérieure à celle des sujets ayant un diabète type 2 ; 5 à 10% mais du fait de la prévalence supérieure du DT2, plus de patients souffrent d'insuffisance rénale chronique terminale. Dans le diabète de type 2 la prévalence de la néphropathie diabétique est évaluée à 20 % mais l'incidence dépend de l'âge du sujet au moment de la survenue du diabète. La prévalence de la micro albuminurie dans le diabète de type 2 est estimée à 34 % mais n'est pas spécifiques de la néphropathie diabétique que dans le DT1.

La néphropathie diabétique représente 25 à 30 % des patients en insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux.

En Algérie sur environ 13500 dialysés en 2009, il est estimé que 25% d'entre eux sont diabétiques (Ramache, 2010).

En France, le diabète représente environ 15 % des causes de mise en dialyse avec de fortes disparités régionales (le taux est plus élevé dans le nord et atteint 35 à 40 % en Alsace).

La néphropathie diabétique représente la complication à long terme la plus grave du diabète et son incidence augmente. Cette augmentation est attribuée au vieillissement de la population, à des facteurs socioculturels (obésité et fast-foods) et à la diminution de la mortalité cardiovasculaire permettant ainsi à la néphropathie diabétique de s'exprimer cliniquement.

2.2.1.3.4. Dépistage précoce de la néphropathie diabétique

On procède au dépistage précoce de la ND parce que lorsqu'elle est décelée tôt et qu'un traitement efficace est amorcé rapidement, on peut retarder ou prévenir la perte de la fonction rénale et prendre en charge les complications (Mc. Farlane et al., 2003). La présence d'une faible quantité d'albumine dans les urines (microalbuminurie) est le premier signe d'une perméabilité anormale des reins, sa recherche est essentielle et doit être réalisée au moins une fois par an sur un échantillon des urines de 24h ou sur échantillon prélevé au hasard (Michel Marre, 2007). Le dépistage de la microalbuminurie s'effectue par détermination du rapport albumine/ créatinine (RAC) à partir d'un échantillon urinaire aléatoire (Malvaux., 2008). La détermination du RAC dans un échantillon d'urine permet de prédire avec précision le taux urinaire de protéines dans les urines de 24h ; elle est la plus simple à effectuer et présente moins d'inconvénients pour les patients que pour les épreuves exigeant le recueil des urines pendant un temps donné (Bakker , 1999).

La microalbuminurie est un important facteur de risque d'évolution de la ND mais il y'a dans certains cas une normalisation spontanée des taux urinaires de protéines (Perkins et al, 2003). Pour confirmer la ND chez les patients qui représentent une microalbuminurie, il faut effectuer jusqu'à 2 détermination du RAC à partir d'un échantillon d'urine aléatoire. Comme le RAC peut être élevé dans des situations autres que la ND telles qu'une activité physique intense récente, une fièvre, une infection urinaire, une insuffisance cardiaque congestive, des élévations soudaines de la tension artérielle ou de la glycémie ou pendant les règles, il faut dans ces cas retarder le dépistage de la microalbuminurie (Mc.Farlane et al, 2003) (Malvaux., 2000).

Tableau 3 : Valeurs de références de l'albuminurie (Gerstain HC et al, 2001).

Albumine	Urines de 24 heures	Urines de mictions	Albumine/créatine
Normo albumine	< 30 mg/24h	< 20 mg/l	< 2,5 mg/mmol
Micro albumine	30 -300 mg/24 h	20 à 200 mg/l	
Macro albumine	> 300 mg/24h	> 200 mg/l	

2.2.1.3.5 Facteurs de risques de la néphropathie diabétique

Parmi ces facteurs on distingue : mauvais contrôle de la glycémie, longue durée du diabète, présence de complications microvasculaires, groupe racial, hypertension préexistante, antécédents familiaux de néphropathie diabétique et d'hypertension et le tabagisme (Haslett et al, 2005) (Mc Isaac et Jerums, 2003) (tableau 4).

Tableau 4 : Facteurs de risque de la néphropathie diabétique (Ritz et Orth, 2012).

FACTEURS D'AGGRAVATION	MESURES DE PREVENTION
Pression artérielle (HTA)	Maintenir T.A à 12,5/7,5 mm Hg préférentiellement avec ICE ou ARA 2.
Protéinurie	Diminuer la protéinurie (1 mg/24 h)
Mauvais contrôle glycémique	Contrôler bien la glycémie
Tabagisme	Arrêter le tabac
Alimentation riche en protides plus l'obésité et hyperlipidémie.	Diminuer les apports protidiques (0,8 g/kg/jour), perdre le poids et maintenir le bon cholestérol HDL.

2.2.1.3.6 Histologie de la néphropathie diabétique

La glomérulosclérose survient après 5 à 10 ans d'évolution du diabète. A la phase précoce du diabète, on observe une hypertrophie des glomérules et des tubules proximaux, responsable de l'augmentation de la filtration glomérulaire (phase hyperfiltrative). Le stade microalbuminurique est marqué par une hypertrophie mésangiale (augmentation de la matrice extracellulaire et du nombre de cellules mésangiales) ainsi qu'un épaissement progressif des membranes basales avec dépôt de matériel protéique hyalin (collagène, laminine et fibronectine) réalisant l'aspect de glomérulosclérose diabétique (Buléon, 2008 ; Fioretto et al, 2007 ; Colombat et al, 2008). Ces lésions sont plus ou moins diffuses avec parfois un aspect nodulaires bien particulier (nodules de Kimmelstiel-Wilson). Les nodules sont de taille variable 30 à 200 micromètre, la réduction progressive de la densité capillaire et de la surface de filtration entraîne la diminution du débit de la filtration glomérulaire (Wolf, 2005 ; Fioretto, 2007).

2.2.1.3.7 Histoire naturelle de la néphropathie diabétique

Mogensen a proposé vers la fin des années 80 une classification anatomo-fonctionnelle des stades d'évolution de la néphropathie diabétique chez les diabétiques de type 1 et 2. Il a ainsi défini cinq stades de la néphropathie diabétique qui sont résumées dans le tableau 05

Stade 1: correspond à une hypertrophie rénale et hyper filtration. Il est caractérisé par une hyper filtration glomérulaire présente dès la découverte du diabète et une augmentation de la taille des deux reins (Najafian et Mauer, 2009).

Stade 2 : correspond, dans la majorité des cas à une phase latente ou silencieuse elle débute après quelques années de l'évolution du diabète et peut persister plusieurs décennies. Elle est caractérisée par l'apparition de lésions histologiques rénales, minimales sans traduction clinique (Chastang et Fonfrède, 2010).

Stade 3 : caractérisée par l'apparition de signes de néphropathie débutante (incipiens) après au minimum cinq ans d'évolution du diabète, mais le plus souvent après 10 à 20 ans. Elle concerne alors 30 à 40 % des diabétiques de type 1. Il finit par la présence d'une microalbuminurie correspondant à une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine

supérieure à 30 mg/24h mais inférieur à 300 mg/24h (ou supérieure à 20 mg/24h mais inférieure à 200 mg/l) (Chastang et Fonfrède, 2010).

Stade 4 : est celui de la néphropathie diabétique patente clinique, on retrouve la néphropathie clinique proprement dite, avec une protéinurie macroscopique supérieure à 300 mg/24h (mis en évidence par les bandelettes réactives urinaires) et une insuffisance rénale chronique avec diminution du débit de filtration glomérulaire et hypertension artérielle. (Chastang et Fonfrède, 2010).

Stade 5 : correspond à l'insuffisance rénale très préterminale ou terminale (IRT) est irréversible aboutissant à un traitement substitutif par dialyse impérative et/ou transplantation. La protéinurie diminue et la fonction rénale s'effondre. En l'absence de prise en charge, ce stade survient 10 à 15 ans après l'apparition du stade 3. Une manière plus simplifiée l'évolution de la néphropathie diabétique consiste à distinguer seulement deux phases successives (Buleon, 2008).

Une phase préclinique : (stade 1 et 2) caractérisée par l'absence d'albuminurie. Le DFG (débit de filtration glomérulaire) est élevé ou normal.

Une phase clinique : (stade 3 et 5) caractérisée par la présence d'une albuminurie. Le DFG est d'abord normal, puis tend à diminuer progressivement (Mosengen, 1983) (Tableau5).

Tableau 5 : les cinq stades de la néphropathie diabétique (Mogensen, 1983)

Stades	Caractéristiques	DFG ml/min	EUA mg/min	Hypertension artérielle
Stade1	néphromégalie hyperfiltration	Élevé ++ (> 150)	Normal ou ± augmenté	Normal
Stade2	Lésions glomérulaires sans signe clinique	Élevé+++ ou normal	Normale (< 20)	Normale
Stade3	phase précoce néphropathie	Élevé++ ou normal	Élevée (> 20)	Normal ou augmentée
	Débutante phase tardive	Élevé ou normal (> 80)	Élevée ++ (> 20 ; <200)	Augmentée
Stade4	Phase précoce	Normal ou abaissé	Protéinurie clinique (> 200)	Très augmenté
	Phase intermédiaire néphropathie patente	Abaissé + (<80)	Protéinurie clinique	
	Phase tardive	Abaissé (<60)	↘ la protéinurie du fait de la sclérose des glomérules	
Stade5	Phase d'IRT	Abaissé (0 à 10)	Macroprotéinurie Variable	HTA permanente

EUA : extension urinaire d'albumine / **DFG** : débit de filtration glomérulaire/ **HTA** : hypertension artérielle.

En cas d'apparition d'une néphropathie (microalbuminurie) positive et/ou augmentation de la créatininémie ± une HTA) chez un diabétique il faut s'assurer des points suivants pour retenir le diagnostic de la **NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE**, par argument des fréquences :

Evolution du diabète supérieur à 5 ans ;

Rétinopathie associée (si le patient est insulino-dépendant, moins spécifique dans le DNID) ;

Culot urinaire normal (pas hématurie associée) ;

Morphologie des reins normale à l'échographie rénale ;

Absence des signes extra-rénaux.

NB : une ponction biopsie rénale devra être réalisée dans les autres cas.

2.2.1.3.8 Physiopathologie de la néphropathie diabétique

Le degré de contrôle glycémique détermine l'apparition de la néphropathie diabétique.

Les mécanismes de toxicité du glucose commencent à être connus. Un grand nombre de protéines circulantes ou structurales sont modifiées : le glucose interagit avec les acides aminés des protéines pour donner des produits de glycation, le plus connu étant l'hémoglobine glyquée utilisée pour surveiller le contrôle glycémique. Les produits de glycation simples sont réversibles lorsque la glycémie est contrôlée, mais en présence d'une hyperglycémie constante, des réactions spontanées non enzymatiques entre le glucose, les lipides et les protéines surviennent et aboutissent à des produits terminaux de glycation avancée (AGE : *Advanced Glycation end products*) (Allard, 2010).

Ces AGE sont pratiquement irréversibles et répondent peu à l'amélioration glycémique. Ils s'accumulent dans le rein diabétique. Ces produits réagissent avec des récepteurs présents à la surface des macrophages et des cellules endothéliales. Le récepteur des AGE, appelé RAGE a été identifié et son gène cloné fait partie de la super famille des immunoglobulines (Yan *et al*, 2003). Les macrophages libèrent alors des cytokines favorisant la fibrose et le remodelage du parenchyme Rénal.

L'hyperglycémie entraîne précocement une vasodilatation rénale favorisant l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. L'élévation de la pression capillaire glomérulaire interagit avec les effets de la glycation et induit des modifications glomérulaires notamment la prolifération mésangiale avec l'accumulation de la matrice extracellulaire et l'épaississement de la membrane basale (Guillet, 2010).

L'HTA constitue à côté du désordre glycémiques un facteur essentiel de progression des lésions de glomérulosclérose et de l'insuffisance rénale (Wolf, 2005).

Les facteurs génétiques jouent certainement un rôle dans la susceptibilité à la néphropathie diabétique : un groupe ethnique (dans la zone francophone : île Maurice, Polynésie et la Nouvelle-Calédonie) sont prédisposés au diabète et à la ND et il existe une agrégation familiale de néphropathie diabétique (Berger *et al*, 2003).

2.2.2 Complications macrovasculaires

Par opposition à la microangiopathie qui touche la microcirculation, la macroangiopathie diabétique désigne, l'atteinte des artères musculaires, allant de l'aorte liée aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 µm. Cette dernière associe deux maladies artérielles distinctes :

D'une part, l'athérosclérose qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du non diabétique.

D'autre part, l'artériosclérose, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la média aboutissant à la média -calcose.

Les complications de l'athérosclérose ont également un certain nombre de particularités cliniques chez le diabétique en dehors de la gravité même, marquée par une mortalité globalement double de celle du non diabétique :

1- Accidents vasculaires cérébraux sont plus rarement hémorragiques chez le diabétique en dépit de l'augmentation de la fréquence de l'HTA. Par contre, les micros-infarctus responsables de lacune semble plus fréquents chez les diabétiques surtout en cas d'association diabète et HTA.

2- L'ischémie myocardique est deux à trois fois plus souvent indolore chez le diabétique que chez le non diabétique. L'infarctus du myocarde (IDM) est ainsi indolore, bien que plus rarement asymptomatique. Il faut donc y penser systématiquement devant la survenue soudaine de symptômes par ailleurs expliqués :

Troubles digestifs et parfois douleurs épigastrique.

Asthénie en particulier à l'effort.

Troubles du rythme cardiaque, embolie

Baisse de l'HTA est parfois un simple déséquilibre du diabète (Grimaldi, 2000).

3. Les biomarqueurs

3.1 Définition d'un biomarqueur

Le terme bio marqueur a été introduit en 1989 (Vasen et al, 2006) comme « paramètre biologique mesurable et quantifiable qui sert en tant qu'indice pour les évaluations physiologiques et de santé ». Depuis plusieurs et différentes définitions ont été suggérées. Comme celle de Van Gestel et Van Brummelen ou de Lagadic (Lagadic et al, 1997). Celle qui a été officiellement retenue est une définition précisée par un groupe de travail Américain des National Institutes of Health (Froissart et al, 2008) : « un biomarqueur est un indicateur quantitatif d'un processus biologique ou pathologique défini qui peut être utilisé à titre diagnostique ou pour piloter la thérapeutique

3.2 Classification des biomarqueurs

La classification des biomarqueurs diffère en fonction des domaines d'application.

Il existe plusieurs types de biomarqueurs : par exemple les biomarqueurs de maladie, d'efficacité et, les biomarqueurs prédictifs et les biomarqueurs de l'interaction entre un médicament et sa cible. Certains de ces marqueurs peuvent être des marqueurs translationnels » c'est-à-dire qu'ils peuvent être utilisés à la fois en préclinique et en clinique (Bonventre J.V 2009).

Parmi les exemples de biomarqueurs les plus couramment utilisées sont :

Les protéines et les lipides utilisables tout le long du processus de découverte et de développement d'un médicament et dont l'histoire en tant que biomarqueurs est la plus ancienne. (Bonventre J.V 2009) (Reilly et Sessler, 2005) ;

Des profils génomiques ou protéomiques ex : les profils d'expression d'ARN ;

La technique du *Gene arrays* (dosage de gènes) dont ils sont issus et utilisée dans la phase de découverte du médicament et durant les essais cliniques. Les SNPs (*Singlenucleotide polymorphisms*) ou polymorphisme d'un simple nucléotide (mutation ponctuelle) dans l'ADN : ils peuvent avoir une valeur diagnostique ou prédictive d'une maladie (mais jamais d'efficacité. La nécessité de recourir à de larges populations de patients, lors de la réalisation de certains essais cliniques, a retardé leur utilisation mais celle-ci devrait s'amplifier prochainement. (Reilly et sesser, 2005) ;

Des déterminations par imagerie, signaux électriques et cellules présentes dans les urines (Bonventre J.V 2009). Ou encore des petites molécules : c'est la catégorie la moins utilisée.

3.3 Intérêt des biomarqueurs

Les biomarqueurs, définis comme des outils d'origine biologique permettant de distinguer un état médical normal d'un état pathologique ou d'une réponse à un traitement thérapeutique, représentent aujourd'hui l'un des sujets qui suscitent le plus d'intérêt et de curiosité au sein de l'ensemble des laboratoires. Il s'agit aussi d'une procédure efficace de diagnostiquer des manifestations cliniques et infra cliniques.

On distingue différentes finalités au stade d'intervention possible des biomarqueurs dans le domaine biomédical :

Le diagnostic : le biomarqueur permet d'identifier la présence d'une la maladie ;

Le pronostic : le biomarqueur permet de déterminer l'évolution prévisible de la maladie ;

Le mécanisme : le biomarqueur rend compte de l'effet observé en aval du médicament ;

La maladie : le biomarqueur traduit la conséquence clinique ou la mesure de la maladie ;

L'efficacité : le biomarqueur reflète alors le résultat bénéfique du traitement;

La toxicité : le biomarqueur nous rend compte de l'effet toxicologique du médicament (ou autre) sur les systèmes in vivo et in vitro ;

Le stade : le biomarqueur permet de faire la distinction entre les différents stades de la maladie.

3.4. Objectif des biomarqueurs

Les biomarqueurs jouent un rôle fondamental en médecine clinique : pour effectuer un diagnostic, pour déterminer le stade d'une maladie et pour prédire et/ou contrôler une réponse clinique à une intervention et agir ainsi comme critère de substitution.. Ces utilisations sont les plus répandues et les plus anciennes en médecine clinique. Mais c'est leur capacité à pouvoir prédire la réponse d'un patient à un composant et, plus largement, à déterminer qui peut être traité, comment et avec quoi ? (FDA ; 2004).

Selon la FDA un biomarqueur peut être considéré comme étant « **valide** » s'il est mesuré par un test analytique ayant des caractéristiques de performance bien établies, et s'il existe un faisceau d'arguments scientifiques reconnus ou une preuve qui démontre l'intérêt physiologique, pharmacologie, toxicologique ou clinique des résultats du test (Bonventre J.V, 2009).

Les principaux objectifs que doivent atteindre les biomarqueurs sont les suivants :

Obtention rapide de preuve que la thérapeutique en cours de développement sera efficace, et, en outre, apportera la quantité attendue de bénéfices, définis en termes cliniques (morbidité et mortalité) ou encore qualité et « quantité de vie ».

Élimination fiable et précoce des mauvais candidats au développement de molécules thérapeutiques (Gueyffier. F, 2000).

3.5. Les biomarqueurs rénaux

On distingue deux types de biomarqueurs rénaux :

3.5.1. Les biomarqueurs cliniques

3.5.1.1. Urée

Catabolite azoté fondamentale résultant de la dégradation des protéines, son excrétion rénale l'a rendu pendant des décennies indispensables pour apprécier le fonctionnement rénal.

Son taux normal est de 3,3 à 6,6 mmol/L (0,2 à 0,4 g/l) elle augmente quand, le rein fonctionne mal (Validiguié, 2000).

3.5.1.2. Créatinine :

Elle a le même intérêt que l'urée, c'est un bio marqueur de l'état rénal (bon marqueur du taux de filtration glomérulaire lorsque la condition du patient est instable. Son dosage et colorimétrique ou enzymatique, donnant comme valeurs usuelles 70 à 120 mmol/l (Validiguié, 2000), c'est le marqueur fonctionnel le plus utilisé en routine, son taux est influencé par de nombreux facteurs autres que la filtration glomérulaire telle que : l'âge, le sexe, l'état nutritionnel du patient et son excrétion urinaire peut être modifiée par certains médicaments (Niroshini et al, 2011).

3.5.1.3. Clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine (Cr Cl) est la l'évaluation de la capacité du rein à filtrer les urines. Plus généralement, la clairance est la capacité d'un organe à épurer l'organisme d'une substance donnée mesurée par unité de temps (Larousse médicale, 2004).

La valeur normale de la clairance de la créatinine est de 100 à 125 ml/min pour une surface corporelle de 1,73 m². Elle diminue avec l'âge puisqu'elle chute de 50% entre l'âge de 50 ans et l'âge de 80 ans.

3.5.2. Les biomarqueurs infracliniques

Reposant sur les marqueurs rénaux glomérulaires et tubulaires, pour le premier on va s'intéresser à l'albumine qui est la plus utilisée et pour le marqueur tubulaire on va se contenter uniquement de la RBP (*Retinol bending protein*) malgré qu'il y a une diversité des biomarqueurs tubulaires étudiés à ce jour tels : cystatine C5, *neutrophil gelatinase associated lipocalin* ou appelé (le NGAL) ,KIM 1(*Kidney injury molécule -1*) –interleukine18- (*Liver-fatty acid - protein*) ou le L FABP, β 2 microglobuline, α 1 microglobuline...(Niroshini et al, 2011).

3.5.2.1. Albumine

Elle est la principale protéine urinaire dérivant du plasma, c'est une protéine de haut poids moléculaire, son coefficient de filtration glomérulaire est pratiquement nul (CF=0,6%; MM=70KDa) et sa concentration urinaire est très faible (<20mg/L). Elle constitue l'élément majeur de la fuite protéique glomérulaire et son dosage dans les urines s'est imposé comme marqueur biologique de référence pour ce type d'atteinte. Sur le plan clinique, l'albuminurie

est dosée principalement dans la néphropathie du sujet souffrant de diabète de type 1 et est alors appelée microalbuminurie, ce terme correspond en fait à une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine non détectée par les méthodes quantitatives globales de dépistage (bandelette, limite de détection =150 mg/L), de nombreuses situations physiopathologiques peuvent faire augmenter sa concentration urinaire: l'exercice, l'hypertension, une infection urinaire.

Une albuminurie accrue, voire massive reflète par conséquent un dysfonctionnement glomérulaire. (Bricon, 2002).

3.5.2.2. Protéine liée au Rétinol

Plus connue sous le terme de **RBP**, souvent appelé α_2 microglobuline. Elle possède un faible poids moléculaire (21 400Da) et a été isolée pour la première fois par Kanai en 1968 (Kanai et al, 1968) à partir du plasma, puis par Peterson et Berggard en 1971 à partir de l'urine (Peterson et Berggard, 1971). Son rôle consiste à transporter le rétinol du foie vers les cellules épithéliales, la RBP libre est rapidement éliminée du plasma par filtration glomérulaire, puis réabsorbée et catabolisée par les cellules du tubule proximal. La **RBP** et la **β_2 microglobuline** partagent un mécanisme commun concernant leur transport tubulaire. Cependant la RBP urinaire a plus d'avantages que la β_2 microglobuline :

Contrairement à la β_2 M, la RBP est plus stable dans l'urine acide, on ne requiert aucune précaution en ce qui concerne la collection de l'échantillon d'urine.

L'insuffisance rénale est pratiquement la seule état clinique susceptible d'augmenter les taux de la RBP libre dans le sérum.

La nécessité d'identifier les marqueurs précoces et spécifiques du site de l'atteinte rénale est primordiale, afin de permettre une prise en charge rapide et adaptée de l'insuffisance rénale. De nombreux bio marqueurs urinaires et sanguins sont en cours d'étude et ont été validés dans des contextes cliniques variés. Ces biomarqueurs se sont montrés supérieures et plus précoces que la créatinine pour prédire la survenue d'une IR, pour distinguer entre une atteinte prérenale et rénale (tubulaire) ou chronique, ou encore pour prédire la mortalité ou nécessité de dialyse (Niroshini et al, 2011).

Deuxième partie

1. Matériels et Méthodes

1.1. But :

La prévention de la néphropathie diabétique par le dépistage précoce de cette maladie en utilisant des biomarqueurs cliniques et infracliniques.

1.2. Les objectifs

1.2.1. Objectif principal :

Contribuer à la réduction de la mortalité de la maladie rénale chronique par la prise en charge précoce de cette maladie chez les diabétiques en utilisant des biomarqueurs d'effet glomérulaire (microalbuminurie) et tubulaire (RBP).

1.2.2. Objectifs secondaires :

1/Comparer la prévalence de la ND chez les diabétiques type 1 et type 2.

2/Etudier la variation des biomarqueurs précoces d'effets rénaux chez les diabétiques type 1 et type 2

1.3. Type et cadre d'étude :

C'est une étude descriptive, analytique et transversale, menée entre Mars et début Mai 2013 au CHU de Tlemcen (service de médecine interne et néphrologie) et au centre des diabétiques à SIDI CHAKER.

1.4. Echantillonnage :

Les malades diabétiques type1 et 2 ainsi que les témoins participant à cette étude sont informés sur les objectifs et sur le déroulement du travail et leur consentement est obtenu préalablement. Par la suite un questionnaire est établi auprès des patients pour recueillir le plus d'informations sur ces malades.

a) Critères d'inclusions

L'étude à été réalisée sur un échantillon de personnes diabétiques (des diabétiques de type1 et type2) tout sexe confondu, souffrant de complications liées au diabète ou non avec une ancienneté de diabète de plus de 5 ans.

b) Critères d'exclusions

Sont exclus de l'étude les patients atteints d'un autre type de diabète que le DT1 et DT2 et d'une autre forme de néphropathie que la néphropathie diabétique ainsi les patients qui avaient des maladies intercurrentes telles le cancer ou une infection virale.

c) Le questionnaire (voir annexe)

Il a consisté en :

La détermination des données sociodémographiques (âge, sexe) ;

La détermination des données anthropométriques (la taille, le poids et IMC)

La détermination de l'état de santé des malades (antécédents médicaux : HTA....) ;

Leur habitude (activité physique, régime alimentaire ...)

L'ancienneté de la maladie et son diagnostic ;

Les traitements entrepris (ADO, antihypertenseurs).

d) Caractéristiques de la population étudiée

La population échantillonnée est constituée de 27 diabétiques de type1 (10 hommes et 17 femmes) et 32 de type 2 (18 hommes et 14 femmes) pris aléatoirement en tenant compte des différentes informations cherchées.

e) Population témoins

60 personnes ayant la même tranche d'âge, sélectionnées de manière aléatoire au niveau du service de CTS (centre de transfusion sanguin) au CHU de Tlemcen et indemne de toute pathologie.

f) Support des données

Les informations et les renseignements cliniques ou biologiques ont été obtenues par la recherche dans les dossiers médicaux des patients et par l'interrogatoire des patients.

g) Préparations des échantillons

Les prélèvements se fait le matin à jeûne sur la veine du pli du coude; le sang prélevé a été recueilli dans des tubes héparinés puis centrifugés pendant 15 minutes à 3000 tour/min. Le plasma est par la suite récupéré dans des tubes Ependorff. La collecte des urines s'est faite dans des tubes spéciaux (les premières urines du matin) .Les échantillons sanguins et urinaires sont conservés à -20C dans le laboratoire TOXIMED, au département de médecine, Université Abou Bekr Balkaid en vue de réaliser les différentes analyses biochimiques.

1. 5. Analyses biochimiques

a) Dosage de la glycémie

Principe de la méthode de dosage (Méthode enzymatique du glucose oxydase) :

En présence de glucose oxydase (GOD), le glucose en solution aqueuse est oxydé par dioxygène dissout, en acide gluconique avec formation de peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène incolore en couleur rouge à structure quinonéimine. L'intensité de la coloration rose développée est proportionnelle à la concentration en glucose, Elle est mesurée par photométrie à 505 nm. La coloration reste stable pendant 30 minutes à 20°C-25°C ou 10 minutes à 37°C.

La glycémie varie en fonction de l'activité de l'individu, de l'apport alimentaire, lors du jeûn, et pendant la grossesse. Les valeurs de référence sont de 0,7-1,05 g/l, 3,89 - 5,84 mmol/l dans le sérum et le plasma respectivement.

b) Dosage de l'Urée.

Principe de la méthode de dosage (Méthode enzymatique colorimétrique de Berthelot) :

Les ions d'ammoniaque produits par l'action de l'uréase réagissent en milieu alcalin en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium en formant un composé de couleur verte

(Dicarboxylindophénol) dont l'intensité mesurée à 590nm est proportionnelle à la concentration en urée. Les valeurs de référence sont pour l'enfant de plus de 7 ans et adulte 0,15 - 0,40g/l et 2,5-7,5 mmol/l dans le sérum et le plasma respectivement.

c) Dosage de la Créatinine sanguine

Principe de la méthode de dosage (Méthode colorimétrique de Jaffe) :

Décrite pour la première fois en 1886. Dans une solution alcaline, la créatinine présente dans l'échantillon, réagit avec le picrate en milieu alcalin pour donner un complexe coloré; jaune-rouge.

La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon, et elle est mesurée à 512 nm. Les valeurs de référence sont pour les hommes : 9-13 mg/l, 80-115µmol/l et pour les femmes de 6 à 11 mg/l, 53-97 µmol/l dans le sérum et le plasma respectivement.

d) Clairance de la créatinine

L'estimation de la clairance de la créatinine est de réalisation simple en routine et la formule de Cockroft est la plus utilisée.

Formule de Cockroft et Gault

$$C \text{ (ml/min)} = \frac{140 - \text{âge (année)} \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{Créatinine (mmol/l)}}$$

K = 1.25 pour l'homme et 1.0 pour la femme

e) Dosage de l'albuminurie et la RBP

La procédure du dosage des biomarqueurs rénaux (Albuminurie et RBP) a été réalisée par la méthode du latex immuno assay (LIA) (Bernard et *al*, 1981).

Principe de la méthode LIA

Pour le dosage des protéines, deux types de réactions peuvent être rencontrées :

- Réaction primaire : Réaction entre Antigène et Anticorps-Latex.
- Réaction secondaire : Détection à l'oscilloscope, des agglutinats et des particules libres qui résultent d'une réaction plus ou moins forte entre Antigène et complexe, Anticorps-Latex.

Un réseau pourra se former, un Ag pouvant fixer plusieurs Ac et plusieurs billes de latex pouvant être rassemblées par cette réaction. Le système de lecture permet électroniquement de ne tenir compte que des particules libres (Ac fixés sur les billes de Latex).

Les Ac sont fixés à la surface des billes de latex, les places inoccupées étant remplies par de la BSA : Bovine Sérum Albumine qui stabilise le latex à pH 10.1, par répulsion de charges identiques, la BSA étant chargée négativement à ce pH.

Les Ag sont diluées dans un tampon de GBSA : tampon composé de BSA et de glycine.

Les dilutions varient selon la protéine dosée, et selon l'origine des prélèvements : urines, sérum....

Au cours des différentes étapes, le complexe Ac- Latex sera mis en présence de la protéine à dosée (Ag). Selon que l'affinité est plus ou moins forte, des agglutinats vont se former. Plus il y aura d'agglutinats, plus la solution s'éclaircira.

L'oscilloscope va évaluer la transparence de la solution et donc l'importance de la réaction en comptant le nombre de particules de latex restées libres

e. 1. Dosage de l'albuminurie

La procédure est la suivante : 10µl d'anticorps (sigma, code A0433) et 50µl de latex (latex carboxylique, Estapor, réf.K080, Merk) sont utilisés. Le standard de l'albuminurie à 40 mg/l est dilué 100 fois puis 7 dilutions successives de deux en deux. Les concentrations sont donc 400 puis 200 puis 100.....3,125µg/l. Une urine contrôle diluée 50 fois puis 100 fois suit la courbe. La dilution des échantillons dans les mêmes conditions satisfait la majorité des dosages. La limite de détection est de 0,31mg/l.

e. 2. Dosage de la RBP

La technique LIA est adaptée à la RBP en utilisant la charge de 6µl d'anticorps (sigma, code A0040) et 50µl de latex (microsphères Estapor, réf. K080, Merck). Le standard de la RBP à 6,4mg/l est dilué 100fois puis 7 dilutions successives de deux en deux. Les concentrations sont donc 64 puis 32 puis 16.....0,5µg/l. Un plasma contrôle pré dilué 10 fois est dilué 1000 fois puis 2000 fois. Chaque échantillon est réparti en deux dilutions (20 et 40 fois). La limite de détection est de 20µg/l pour cette dilution.

1. 6. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel EPI INFO 6. Les résultats sont exprimés sous forme de fréquence absolue ou relative ainsi que la moyenne majorée à l'écart type. Nous avons recouru aux tests ci-après pour atteindre nos objectifs :

Le test de X^2 pour la comparaison des fréquences ;

Test de Student pour la comparaison des moyennes ;

Test de Spieerman pour l'étude de corrélation.

2-Résultats et Interprétation

2. 1. Etude descriptive de la population d'étude

✓ Caractéristiques générales de la population d'étude et comparaison par rapport aux témoins

Notre étude porte sur des diabétiques de type 1 et 2, de sexe masculin et féminin. Les variables sociodémographiques (âge, sexe) et anthropométriques (la taille, le poids et IMC) sont déterminées à partir du questionnaire et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Caractéristiques générales de la population d'étude et comparaison par rapport aux témoins.

Variables	Contrôles (N=60) (M±ET)	Patients		P
		DT1 (N=27) (M±ET)	DT2 (N=32) (M±ET)	
Age (ans)	(58,1±8,4)	(51,85±14,98)	(62,15±11,04)	S
Sexe (m/f)		m=10(37%) f=17(63%)	m=18(56,3%) f=14(43,7%)	
Poids (kg)	(70,4 ±6,23)	(74,66 ± 13,95)	(74,65±10,58)	NS
Taille (m ²)	(1,73±1,01)	(1,72±2,4)	(1,70±3,4)	NS
IMC (Kg/m ²)	(25,02 ± 6,47)	(31,88±9,64)	(27,21±4,17)	NS
Age du diabète		(15,25±7,61)	(13,62±8,38)	NS

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type (M±ET), m : masculin / f : féminin. IMC : indice de masse corporelle. Les valeurs de p indiquent les niveaux de significations entre les 2 groupes (les diabétiques type 1 et 2). S : significative / NS : non significative.

On constate que les diabétiques type 1 sont plus jeunes que les diabétiques de type2. Une prédominance du sexe féminin par rapport au masculin est constatée chez les deux groupes. On a constaté aussi que l'âge du diabète est pratiquement semblable dans les deux groupes.

2. 1. 1. Habitudes et antécédents familiaux des diabétiques type1 et type 2

Les habitudes et les antécédents des patients sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Habitudes et antécédents familiaux des patients diabétiques de type 1 et 2.

Habitudes	Patients (N)		DT1 %	DT2 %	P
	DT1 (N=27)	DT2 (N=32)			
Régime alimentaire	16	14	61	43,8	S
Activité physique	9	5	34	15,6	S
Antécédents familiaux	22	26	84	81,3	NS

Les résultats sont représentés en effectif (pourcentage). Les valeurs de p indiquent les niveaux de significations entre les 2 groupes (les diabétiques type 1 et 2). S : significative / NS : non significative.

Plus de 2/3 de la population diabétique de type 1 et 2, ont des antécédents familiaux de diabète. Les patients de type 1 suivent un régime alimentaire et pratiquent une activité physique plus rigoureuse que les diabétiques de type 2.

2. 1. 2. Différentes complications des patients diabétiques type1 et 2

Les diverses complications liées au diabétiques type1 et 2 sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Différentes complications chez les diabétiques type 1 et 2.

Complications	Patients (N=60)		DT1 %	DT2 %	P
	DT1 (N=27)	DT2 (N=32)			
Rétinopathie	19	20	73	62,5	S
Néphropathie	10	12	38	37,5	NS
HTA	20	17	76	53,1	S
Neuropathie	16	28	61	87,5	S
Dyslipidémie	13	21	5	65,5	S

Les résultats sont représentés en effectif (pourcentage). Les valeurs de p indiquent les niveaux de significations entre les 2 groupes (les diabétiques type 1 et 2). S : significative / : non significative.

Nos résultats montrent qu'il n'existe pas de différence significative pour la prévalence de la ND chez les diabétiques type1 et 2.

2. 1. 3. Prévalence des stades de la ND en fonction de la clairance chez les diabétiques type 1 et 2.

La répartition des patients selon le type du diabète et le degré de complication de la maladie rénale est représentée comme suit dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Prévalence des stades de la néphropathie en fonction de la clairance chez les diabétiques de type 1 et 2.

Degré d'insuffisance rénale	Patients (N)		DT1 %	DT2 %	P
	DT1 (N=27)	DT2 (N=32)			
IRL	04	02	14 ,81	6,25	NS
IRM	08	25	29,63	78,12	S
IRS	08	/	29,63	/	/
IRT	02	4	7,40	12,6	S

Les résultats sont représentés en effectif (pourcentage). Les valeurs de p indiquent les niveaux de significations S : significative/ NS : non significative

La répartition selon le degré de la complication rénale montre que 30% des diabétiques type1 présentent une IRM et une IRS, alors que 78,12% des malades type 2 ont une IRM.

2. 2. Etude biochimique

2. 2. 1. La glycémie

La **figure 8** illustre la concentration moyenne de la glycémie chez les diabétiques type1 et 2 puis sont comparées par rapport aux témoins.

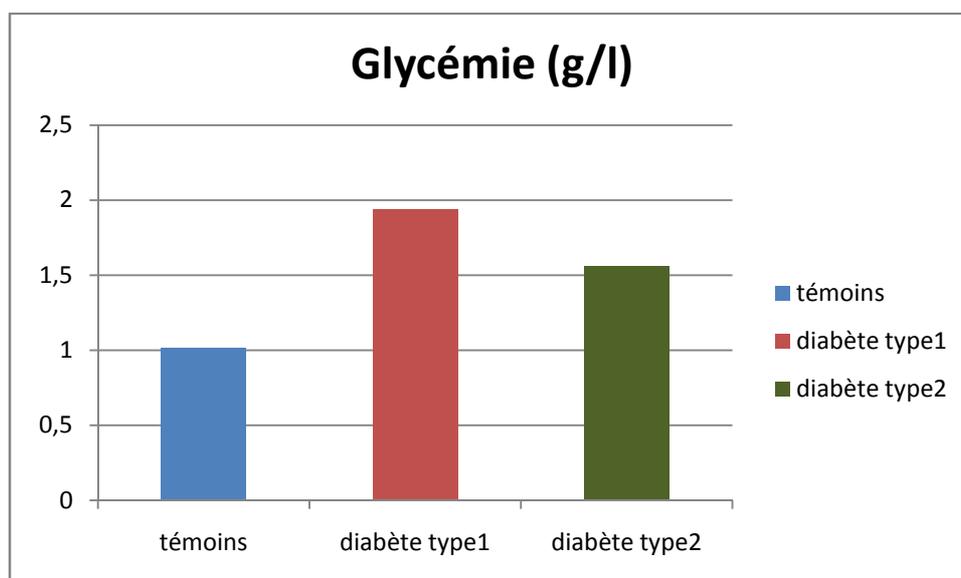


Figure 8 : Teneurs plasmatiques en glucose chez les diabétiques type 1 et type 2 par rapport aux témoins.

D'après les résultats de l'analyse glycémique, on a noté une glycémie moyenne plus ou moins équilibrée chez la majorité des patients diabétiques. Les valeurs moyennes de la glycémie étaient comparables entre les deux groupes.

2. 2. 2. Les biomarqueurs cliniques d'effets rénaux

2. 2. 2. 1. Teneurs plasmatiques de l'urée chez les diabétiques type 1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins

Les teneurs plasmatiques de l'urée chez les diabétiques type1 et 2 sont comparées par rapport aux témoins et sont représentées dans la **figure 9**.

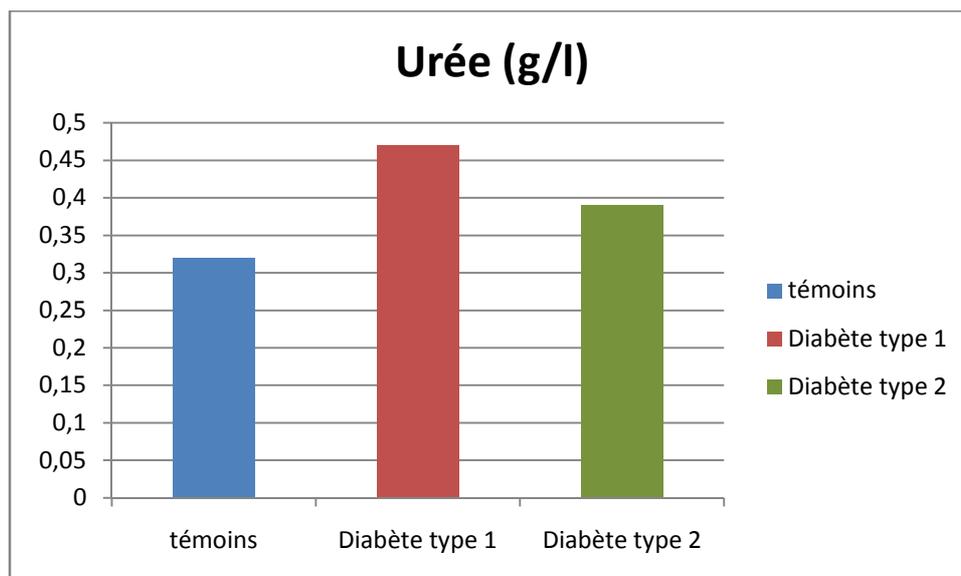


Figure 9 : Teneurs plasmatiques en urée chez les diabétiques type 1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins.

Nous n'avons pas constaté de différence significative de l'urée entre les deux groupes de malades par rapport aux témoins. Les valeurs moyennes chez les patients type 1 et type2 étaient comparables.

2. 2. 2. 2. Teneurs plasmatiques en créatinine chez les diabétiques type 1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins

La figure suivante montre les teneurs plasmatiques de la créatinine chez les diabétiques type 1 et 2 comparées aux témoins.

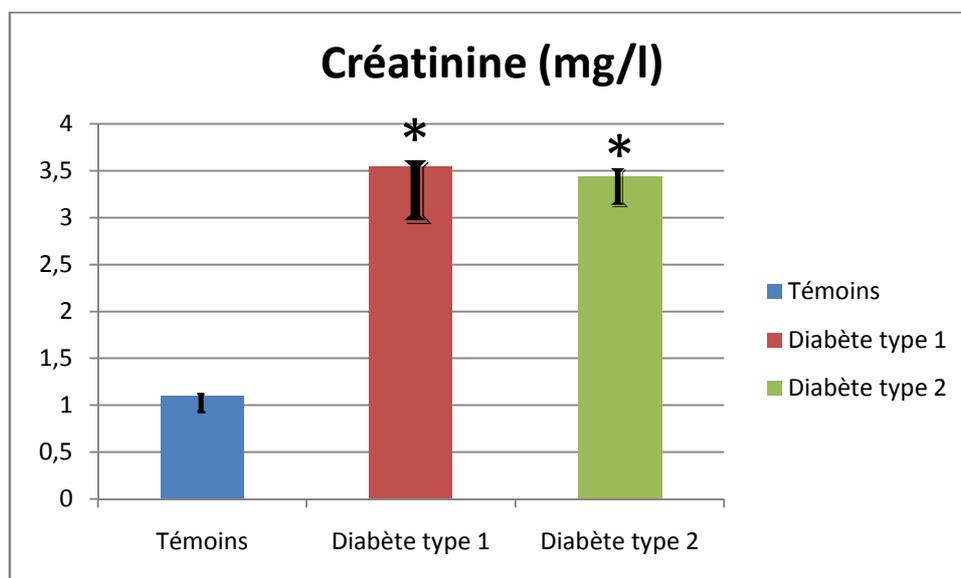


Figure 10 : Teneurs plasmatiques en créatinine chez les diabétiques type1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins.

Les résultats de la créatinine plasmatique ont permis de constater une augmentation remarquable et claire de ce paramètre chez les deux types de diabétiques par rapport aux témoins. On n'enregistre pas de différence entre les deux groupes de malades.

2. 2. 2. 3. Teneurs de la clairance de la créatinine chez les diabétiques type1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins

Les teneurs de la clairance de la créatinine chez les diabétiques type 1et 2 comparées aux témoins figurent dans la figure suivante :

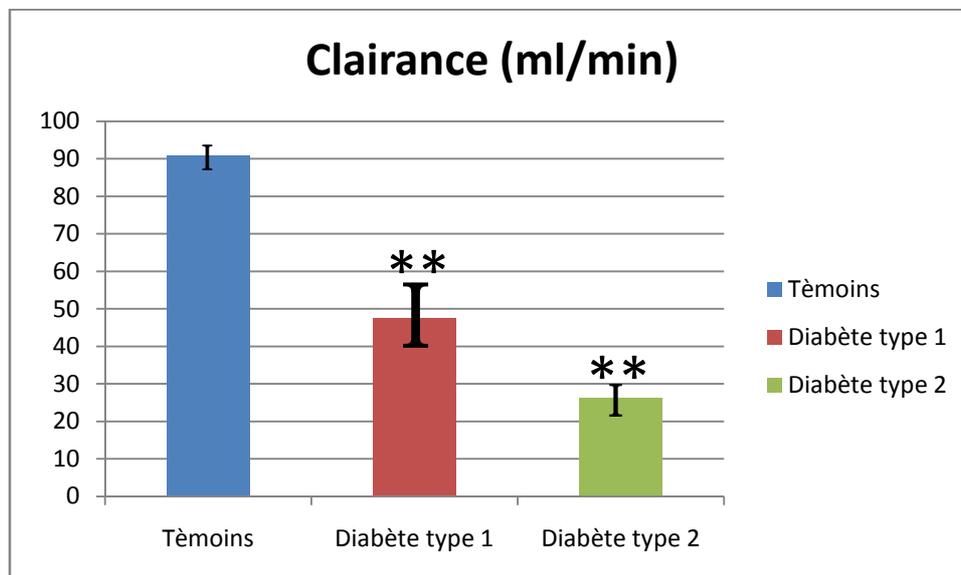


Figure 11 : Teneurs de la clairance de la créatinine chez les diabétiques type1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins.

Selon les résultats obtenus, on remarque une diminution significative de la clairance de créatinine chez les patients type 1 et 2 par rapport aux témoins. Les valeurs moyenne de clairance sont plus basse chez les diabétiques type 2 par rapport aux diabétiques de type1.

2. 2. 3. Les biomarqueurs infracliniques d'effets rénaux

2. 2. 3. 1 Teneurs de l'albuminurie chez les diabétiques type 1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins :

Les concentrations moyennes de l'albuminurie chez les diabétiques type 1 et 2 comparées aux témoins sont illustrées dans **la figure 12**.

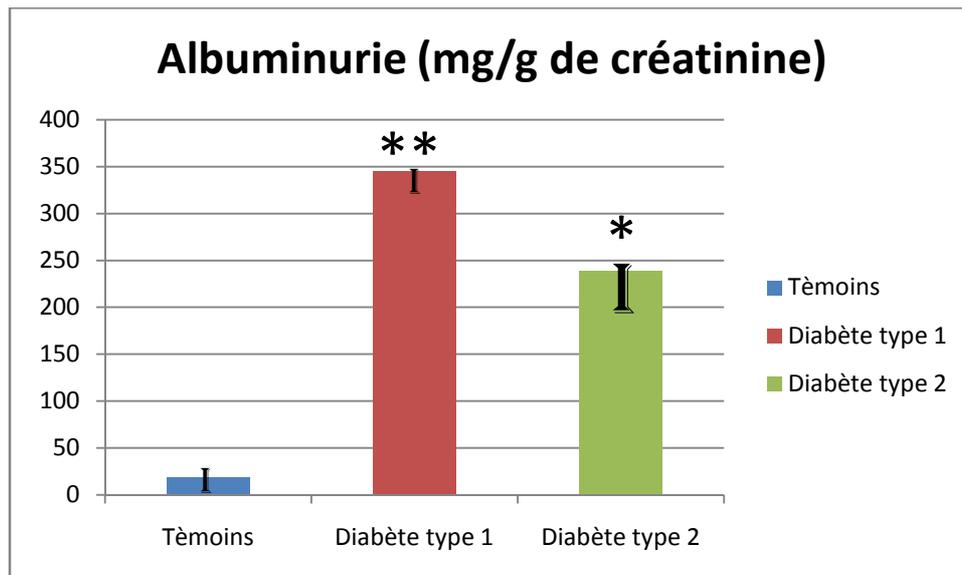


Figure 82 : Teneurs de l'albuminurie chez les diabétiques type 1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins.

On note une augmentation significative de l'albuminurie dans les deux groupes de malades par rapport aux témoins. Cette augmentation est plus remarquable chez les diabétiques type 1 par rapport aux diabétiques de type 2.

2. 2. 3. 2 Teneurs de la RBP urinaire chez les diabétiques type 1 et 2 et comparaison par rapport aux témoins

Les teneurs urinaires de la RBP chez les diabétiques type 1 et 2 comparées aux témoins sont représentées la **figure13**.

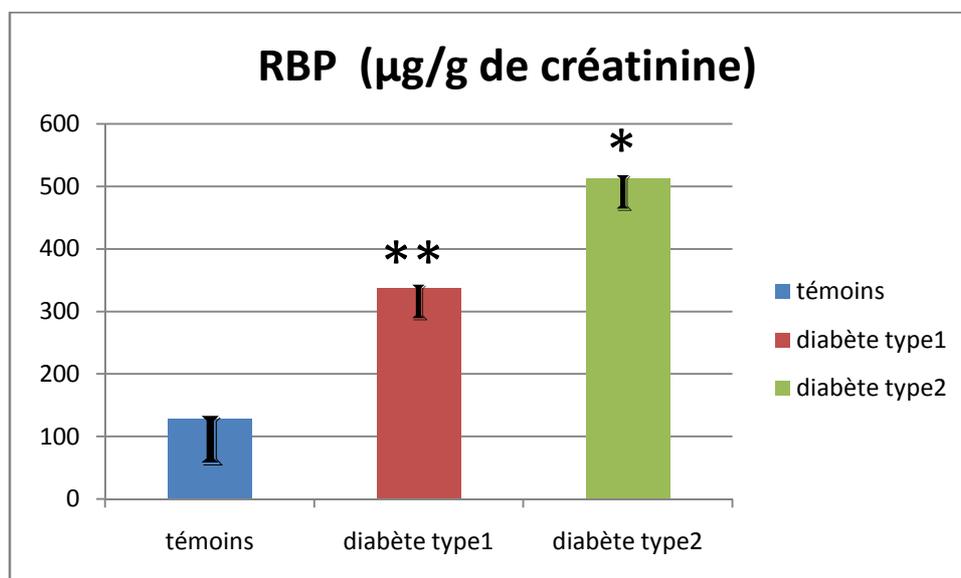


Figure 13 : Teneurs de la RBP urinaire chez les diabétiques type1 et 2 comparées par rapport aux témoins.

La concentration de la RBP augmente de manière très significative dans le diabète type1 et DT2 par rapport aux témoins. Les valeurs moyenne de la RBP sont plus élevées chez les diabétiques type 2 par rapport aux diabétiques de types 1.

2. 2. 3. 3. Moyenne de l'albuminurie et la RBP en fonction des stades de la ND chez les diabétiques type 1 et 2.

Les fréquences des paramètres rénaux (biomarqueur d'effet glomérulaire et tubulaire) sont mentionnées dans le tableau si dessous :

Tableau 8 : Moyenne de l'albuminurie et la RBP chez les diabétiques de type 1 et 2 .

Degré d'insuffisance	IRL		IRM		IRS		IRT	
	DT1	DT2	DT1	DT2	DT1	DT2	DT1	DT2
Albuminurie (mg/g de créatinine)	32±5 ,07	28±3,4	65±29,4	45±13,4	334±54,5	/	948±10,24	500±270
RBP(µg/g de créatinine)	129±12,1	130±51,64	132±64,7	134±59,07	349±20,8	/	742±12,24	148±91,4

Comme illustré sur le tableau 10, l'albuminurie augmente significativement à partir du stade d'IRM pour les diabétiques type 1 et 2. Alors que pour la RBP elle augmente qu'à partir du stade de l'IRS pour les diabétiques de type 1.

3. DISCUSSION :

L'évaluation des complications dégénératives du diabète a fait l'objet ces dernières années de plusieurs études menées par des chercheurs de spécialités très diverses et dans différentes régions du monde. En ce qui concerne notre étude nous nous sommes intéressés à la complication rénale induite par le diabète type1 et 2 en prenant comme base d'étude la population diabétique de la région de Tlemcen. Le présent travail a porté sur des sujets recrutés au niveau du service de médecine interne et de néphrologie du CHU de Tlemcen et de la maison du diabétique de Sidi Chaker TLEMCEN. Ces patients présentaient ou pas des complications rénales avec différents degré de sévérité. L'étude a contribué à fournir un état descriptif et analytique des manifestations infracliniques de la fonction rénale.

Avant d'aller plus loin dans l'analyse, il nous ai paru important d'aborder en premier lieu les biais de l'étude:

- ❖ Il aurait été intéressant de réaliser le dosage de l'hémoglobine glyquée HbA1c, paramètre biologique reflétant l'équilibre glycémique des trois derniers mois. afin de mieux apprécier l'équilibre glycémique des patients ;
- ❖ Il aurait été aussi tout à fait intéressant d'apprécier les différents stades de ND en déterminant le test du débit de filtration glomérulaire(DFG) ;
- ❖ Il aurait été préférable d'augmenter l'effectif de la population d'étude pour chaque groupe de diabétiques.

Néanmoins les résultats nous ont permis de faire les observations suivantes :

Concernant les paramètres du métabolisme glucidique, les résultats ont montré une absence d'hyperglycémie franche chez les diabétiques type1 et 2. La plupart des études apprécient l'équilibre glycémique par l'HB glyquée qui peut témoigner d'un déséquilibre glycémique des trois derniers mois. Concernant les marqueurs de la fonction rénale (l'urée, la créatinine et la clairance de la créatinine), nos résultats ne montrent aucune différence significative pour l'urée entre les deux groupes de diabétiques. Il est évident qu'une augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins (Richet, 2003). Plus la fonction rénale est altérée plus l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique (Vanholder

,2003). En outre le taux de l'urée sanguine dépend de nombreux facteurs tels que les apports protidiques (Roland, 2011). Cependant selon Dussol 2011, le dosage de l'urée sanguine est moins précis pour évaluer la fonction rénale que celui de la créatinine et donc doit être abandonné (Dussol ; 2011). La créatinine est un meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire (Tsinalis et Binet, 2006). Selon nos résultats la créatinémie était significativement plus élevée chez les malades (diabétiques type 1 et 2) par rapport aux témoins signe d'une altération de la fonction rénale. Nos résultats concordent avec les travaux de Bouattar et al, 2009, qui ont enregistré une valeur moyenne de créatinine urinaire élevée chez un groupe de malades similaires au notre (Bouattar et al, 2009). Cependant, la plupart des études suggèrent que la créatinine sérique a comme principal inconvénient le non diagnostic de l'insuffisance rénale débutante (Dussol, 2011), particulièrement chez les sujets âgés, car sa valeur dépend du sexe et de la masse musculaire du sujet ainsi que de son alimentation (Guret et al, 2007 ; Roland et al, 2011). C'est pourquoi la créatininémie doit s'accompagner d'une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG), pour être correctement interprété. Le DFG est une variable quantitative définissant mieux la fonction rénale. C'est l'outil de référence pour le diagnostic et le suivi de l'insuffisance rénale chronique (Weekers et Krzesinski, 2005). Pour la clairance de la créatinine ; ce paramètre était significativement plus bas chez les diabétiques type 1 et 2 par rapport aux témoins, signe d'une détérioration de la fonction rénale ce qui concorde avec les travaux de Bouattar et al, 2009 ; Lasaridis et Sarafidis, 2005 Mlekusch et al, 2004) qui ont constaté la diminution de la clairance de manière significative surtout chez les diabétiques type 2 ce qui rejoint aussi nos résultats.

Pour ce qui est de l'albuminurie et la RBP ; elles étaient plus élevés chez les diabétiques type 1 et 2 par rapport aux témoins. Cela reflète probablement une modification de la fonction glomérulaire et tubulaire entraînant une excrétion et une fuite urinaire de l'albumine et de la RBP (Fauvel et lavill, 2006), (Noel et al, 2008). L'excrétion de l'albumine suit plusieurs stades, généralement la fuite de l'albumine est labile dans les stades initiaux et n'est révélée qu'à l'occasion d'un effort ou d'un déséquilibre glycémique. Ces stades correspondent à l'IRL qui est caractérisée que par des modifications infracliniques : une néphropathie fonctionnelle avec une hypertrophie du parenchyme rénal, une augmentation du DFG qui peut atteindre 120 à 140 % et des valeurs normales d'albuminurie puis les lésions glomérulaires

s'installent avec un certain degré d'épaississement de la membrane basale. L'IRL est moins fréquente chez les DT2 par rapport au DT1 ce qui rejoint d'ailleurs nos résultats. C'est qu'à partir du stade3 (IRM) (Benhamou, 2005) qu'on note une ND incipiens avec une élévation de la microalbuminurie et de l'HTA chez les deux types de diabétiques ; ce qui correspond tout à fait aux résultats de ce travail. Par la suite une néphropathie avérée (IRS) ou le stade4 s'installe avec une traduction clinique de la ND et une augmentation du DFG et de la microalbuminurie de manière très significative pour arriver finalement au dernier stade celui de l'IRT. Les différences concernant cette complication qui existent entre les diabétiques type 1 et type 2 résident principalement dans les points suivants :

La ND est présente dès le diagnostic du diabète chez les diabétiques type2 et une HTA d'emblée dans 25 à 50% des cas contrairement aux type1 ;

La détection d'une **microalbuminurie** chez le diabétique type 2 a une signification pronostique double: D'une part, elle annonce la survenue ultérieure d'une **néphropathie patente** (stade 4 et 5), d'autre part, et cela est particulièrement vrai pour le DT2, elle définit un risque accru de mortalité cardiovasculaire, par coronaropathie. Alors que chez les diabétiques type 1 l'apparition de la microalbuminurie permanente n'est donc pas un marqueur de risque cardiovasculaire mais un marqueur précoce signant l'installation irréversible de la néphropathie diabétique (Benhamou, 2005).

4. Conclusion :

La néphropathie diabétique (ND) est une maladie en pleine croissance, aux lourdes conséquences aussi bien humaines que socioéconomiques. Juguler cette épidémie» représente un défi de santé publique aux multiples facettes vu la référence tardive au néphrologue compliquant sa prise en charge.

On s'accorde à considérer que la néphropathie diabétique peut être prévenue. La vraie prévention, dite primaire, ne pourra s'envisager que lorsqu'on saura identifier les sujets « à risque » ; en d'autres termes, ceux qui sont susceptibles d'avoir un jour une néphropathie.

Cela pourrait ne pas tarder et devrait permettre d'identifier ces diabétiques exposés. Pour eux, seront justifiés des efforts très précoces, prolongés, multidisciplinaires, visant à définir et appliquer les moyens susceptibles de retarder, voire d'éviter la néphropathie diabétique. Parmi ces moyens, le dépistage hyperprécoce de la ND d'une part et de l'HTA et de ses marqueurs d'autre part constituera une base essentielle, et permettrait d'assurer la néphroprotection. Ainsi une véritable prévention secondaire de la néphropathie diabétique chez tous les patients s'impose avec l'adoption par l'état d'un programme de dépistage et de prise en charge précoce et systématique.

Il a été montré clairement, que loin des altérations histologiques qui initient l'atteinte rénale et qui restent asymptomatiques pendant plusieurs années, le diagnostic posé tard, soit biologiquement par des analyses biochimiques ou cliniquement par les symptômes qui résultent des complications plus avancées, demeurent un problème pour une prise en charge efficace. Le diagnostic de la maladie par l'analyse et le suivi des paramètres reste toujours une priorité primordiale, surtout dans un stade précoce qui débute l'atteinte rénale.

L'étude des paramètres associés aux complications liées au diabète, notamment l'atteinte rénale par une néphropathie diabétique est une étude très vaste et multifactorielle. Plusieurs facteurs interviennent dans la progression de cette pathologie qui représente la première cause de l'insuffisance rénale terminale dans le monde.

Les résultats obtenus à travers notre étude, ont montré que la créatininémie qui est souvent utilisée comme biomarqueur de disfonctionnement rénale dans le milieu hospitalier Algérien, est un test simple et efficace mais il doit être associé à d'autres tests biologiques classiques tels que les dosages d'hémoglobine glyquée, la clairance de la créatinine et particulièrement la microalbuminurie et la RBP.

Il est clair que le mauvais contrôle d'hygiène de vie ainsi que le manque de connaissances des risques liés au diabète en Algérie sont responsables de l'état de santé de nos diabétiques. Un contrôle régulier et permanent de la glycémie, de la tension artérielle, du régime alimentaire ainsi qu'une prise en charge thérapeutique adéquate est une solution pour mieux vivre avec le diabète.

Cette étude reste préliminaire et superficielle, elle nécessite d'autres études approfondies. Dans ce contexte, et comme perspectives de notre travail, il serait intéressant de poursuivre la recherche en entreprenant un travail sur une population plus large avec les différents stades de la ND.

Références bibliographiques :

ADA (Americain Diabetes Association) ; 2000. Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatrics 105 : 671-680.

ADA; 2000.DIABETES CARE Vol 23 supplément 1, American Diabetes Association clinical practice recommandations.

Allard J ; 2010. Bradikinine et oestradiol : médiateurs endogènes d'intérêt pour la néphroprotection au cours du diabète expérimental. Thèse Doctorat en physiopathologie expérimentale. Université Toulouse III. Paul Sabatier France. p.11-19.

Annick M, Gilles L, Daniele J.M ; 2012. Evaluation de la prise en charge du diabète. Tome I Rapport No RM2012-033p. Page 3.

Arfa L., Abid A., Kéfi R., Nouira S. ; 2008. Base génétique du diabète. XIème congrès de la Société Tunisienne de médecine interne .www.stmi.org.tn. Janvier 2011.

Atkinson M A E et MacLaren N K;1994. The pathogenesis of insulin-dependant diabetes.N Engl J Med; 331: 1428-36.

Bakker A, J ; 1999. Detection of microalbuminurie. Receiver operating characteristics curveanalysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. Diabetes Care; 22: 307-13

Benhamou.Y ; 2005. Microangiopathie diabétique Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/1/11>. P : 4-7.

Berger M., Mönks D., Wanner C et al; 2003. Diabetic nephropathy: an inherited diseases or just a diabetic complications? Kidney blood Press Res. 26: 143 -154.

Boitard J ; 2008. Diabète sucré de type 2. CEBAM. 20 : 5-27.

Bouattar T., Ahid S., Benasila S., Mattous M., Rhoo H et al ; 2009 : Les facteurs de Progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution. Néphropathie et Thérapeutique. 5 :181-87.

- Boudera Z ; (2008) :** Le diabète de type 1 chez l'enfant, généralités diagnostic et traitement. 5ème Cours régional de FMC, Diabète et maladies métaboliques. Sétif. Algérie.
- Boudiba A., Mimouni-Zerguini S ; 2008.** Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie. *Diabetes Voice*.**53**: 19-21.
- Boventre J.V ; 2009.** Nouveaux biomarqueurs de l'insuffisance rénale aigue organique. Flammarion-Médecine-Sciences Actualités-Néphrologiques. www.medecine.Flammarion.
- Bricon.T; 2002.** Identification et dosage des proteins urinaires au laboratoire d'analyses. Annales de Biologie Clinique. Vol 60, No5, 525-40, Septembre, Revues générales.
- Buleon M; 2008.** Physiologie rénale du récepteur β_2 de la Bradykinine de la néphropathie diabétique au choc septique. Thèse de Doctorat en physiologie expérimentale. Université ToulouseIII. Paul Sabastier. France
- Busch-Brafin MS., Pinget M; 2001.** Le diabète de type 2 Imagerie fonctionnelle et métabolique. Médecine nucléaire. Vol.25. (2) : 103-114.
- Carneiro M., Dumont C ; 2009.** Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archivede Pédiatrie*. Vol.16 (4): 357-59.
- Chastang N., Fonfrède M. (2010) :** Néphropathie diabétique et dosage de la microalbuminurie. *Revue des connaissances en diabétologie* : 28 -30. www.biotribune.com. Mai 2010
- Chevenne D., Fonfrède M ; 2001.** Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète. *Immunoanal. Biol. Spec.* 16 : 215-229.
- Chiraz Bouzid, Hajer Smida, Anissa Kacem, Zinet Turki, Leila Ben Salem, Chiheb BenRayana, Claude Ben Slama ; 2011.** L'insuffisance rénale chez des diabétiques de type 2 Tunisiens hospitalisés : fréquence et facteurs associés. *La tunisie Medicale* - 2011 ; Vol 89 (n°01): 10 – 15.
- Christian Fortin ; 2003.** « Le diabète, agissez avant lui ! », Publistar, Laval, 2003, p. 47- 49.
- Colombat M., Delenze S., Callard P ; 2008.** Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte, *Néphrologie et thérapeutique*. 4 : 617 -62
- Couic-Marinier ; 2009.** Du nouveau dans le traitement du diabète non insulino dépendant avant le passage à l'insuline. *Actualités pharmaceutiques*. **48**: 34-37.
-

- Direction générale de la Santé ; 2005.** « La prévention des complications du diabète ». 2005.
- Dubois L.D. 2010.** Progrès physiopathologiques dans le diabète de type1. Revue du praticien. Vol.60 :165-69.
- Duron F., Heurtier A ; 2005.** Complications du diabète en dehors des accidents métaboliques aigus. Faculté de Médecine, Pierre et Marie Curie. Paris, France. www.chusa.jussieu.fr. Avril .2010.
- Dussol B ; 2011.** Différents stades de l'insuffisance rénale chronique, recommandations. Immunoanalyse et biologie spécialisée. 26 : 55-59.
- Dussol B ; 2011.** Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale ; Immuno-analyse et biologie spécialisée. 26 : 6-12
- Fabrizio Andreelli, Claude Bernard, 2004.** L'insulinorésistance. Hépatogastro. Volume 11, Numéro 1, 78-80, Janvier-Février 2004, Glossaire
- FDA; 2004.** Framework for biomarker and surrogate endpoint use in drug development Janet Woodcock, MD, Acting Deputy Commissioner for Operations, FDA, novembre 2004, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/2004-4079S2-03-Woodcock.ppt>.
- Fioretto P., Marino B., Barzon I., Arboit M., Dalla Vestra M; 2007.** Diabetic nephropathy. An update on renal structure. International Congress Series 1303 : 51-59.
- Fontbonne A et Simon D ; 2004.** Epidémiologie du diabète. In diabète de type 2, coordonné par Grimaldi A. EMC référence, Elsevier, Paris : 23-24.
- Friedman S., Villa G., Christine M; 1996.** Diabète insulinodépendant, stress et troubles Psychiatrique. Encycl. Med. Chir. EMC. Psychiatrie. 37-665 : A10
- Froissart M, Morrane O et le Groupe de Nephrotest ; 2008.** Evaluation de la progression et biomarqueurs de la maladie rénale chronique cohorte nephrotest. Flammarion-Médecine-Sciences-Actualités Néphrologique. www.medecine.flammarion.com
- Gallant M ; 2006.** Le diabète gestationnel, édition Québec.
- Geoffrey K ; 2005.** Rôle des sphingolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse aux produits avancés de glycation (AGE) : implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse Doctorat en biochimie, Université Paris VII. Denis Didero. 31-97.

Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al ; 2001. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. *JAMA*. 286(4):421–6.

Grimaldi ; 2000. Questions d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre Marie Curie Paris. France. p:-17-18 -19-22-23-58-60-87-93-133.

Gueyffier. F, 2000. Biomarqueurs - Utilisation au cours du développement et pour l'enregistrement des médicaments.

Guillausseau P.J et Laloi-Michelin M ; 2003. Physiopathologie du diabète de type 2. *La Revue de Médecine Interne*. Volume 24, Issue 11, November 2003, Pages 730–737

Guillet C. (2010) : Implication des produits terminaux de glycation dans les complications liées au diabète. *Nutrition clinique et métabolisme*. 24 : 109-14.

Guret G., Kiss G., Bezon., Lion F., et al ; 2007. Evaluation de la fonction rénale périopératoire en chirurgie cardiaque : rôle de la cystatine C et de la clearance de la créatinine calculée. *Annales Française d'anesthésie et de réanimation*. 26 : 412-17.

Halimi S ; 2003. Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant et dépistage dans la population générale, diagnostic et traitement. In *médecine thérapeutique*, Vol.3hs.

Hasslett C., Edw+in R., Boon N., Colledj N.R., Hunter J.A.A; 2005. Davidson, Médecine interne, principe et pratique, traduit de la 19e édition anglaise. Edition Maloine. ISBN.2-224-02789-3. p : 578-682.

Ichai C ; 2010. Recommandations francophones pour le contrôle glycémique en réanimation *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010; 4: 478-489.

Isabelle Eustache ; 2012. Les différentes complications du diabète Encore plus redoutable, la rétinopathie diabétique proliférante. Sources : Haute autorité de santé (HAS), diabète de type 2, complications oculaires, juillet 2007, www.has-sante.fr.

James R.W ; 2007. Particularités de la dyslipidémie du diabète. *Revue Médicale Suisse*. No - 225, Article No 8775.

Johanston S.L., Openshaw P.J.M; 2001. The protective effect of childhood infections. *BMJ*. Vol.322 (7283) : 376-77.

- Kanai M, Raz. A, Goodman. D. S; 1968.** Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. *J. Biol. Chem*; 246:45.
- Kinmonth AL, Griffin S, Wareham NJ; 2002.** Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*. January. 25(90001):28S–32.
- Knip M., Virtanen S., Seppa K., Llonen J., et al; 2010.** Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity. *N Engl J Med*; 363:1900-8.
- Koolman J., Rôhn KH ; 2004.** Atlas de poche de biochimie. 3ème édition. Médecine. Sciences. 160-174.
- Lagadic L, Caquet, Th, Amirad, JC, Th, 1997.** Biomarqueurs en ecotoxicologie: Principes et définitions. In : Lagadic L, Caquet, Th, Amirad, JC et Ramade F(eds), Biomarqueurs en ecotoxicologie : Aspects fondamentaux. Masson, Paris, 1-9. 6.
- Langlois A ; 2008.** Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation, approche génétique ou pharmacologique ? Thèse Doctorat en sciences de la vie et santé. Université Louis Pasteur. Strasbourg. France.
- Lasaridis A.N., Sarafidis P.A ; 2005.** Néphropathie diabétique et traitement antihypertenseur : quelles sont les leçons des essais cliniques ? *EMC- Néphrologie*. 2: 182-93.
- McFarlane P., Sheldon T., Houlden R., Harris S.B. (2003).** Néphropathie, Association Canadienne du diabète, Lignes directrices de pratique clinique. S73-S79.
- McIsaac R., Jerums G. 2003.** Gestion de la néphropathie diabétique. *Diabetes voice*. Vol.48 , 15-18.
- Michel Marre ; 2007.** Conférence : Complications rénales : fréquence, prévention, traitement samedi 17 novembre 2007, Paris.
- Mlekush W., Exner M., Sabeti S., Amigli J., et al. (2004):** Serum creatinine predicts mortality in patients with peripheral artery disease: influence of diabetes and hypertension. *Atherosclerosis*. 175 : 361-67.
- Najafian B. , Mauer M. (2009):** Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patient . *Diabetes Research and Clinical Practice*. 83: 1-8.
- Niroshini Ariarajah, Eric Gerstel, Belén Ponte, Pierre-Yves Martin, 2011.** Biomarqueurs dans l'insuffisance rénale aigüe. *Rev Med Suisse* 2011;7:490-494.
-

- OMS (Organisation mondiale de la santé) ; 2000.** Diabète sucré. Aide mémoire ; N138.
- OMS ; 2005.** Lipides et obésité : Pathologie liées à l'obésité. IFR 92 qualité des aliments-
Responsable de publication : Yves Arthur, 17 rue de Sully, BP86510, 21065 Dijon Cedex.
- OMS; 1999.** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, Part1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: 1-49.
- Paule Nayrat ; 2009.** Diabète type 1 insulino dépendant. Lhypoglycémie.
- Peterson. P.A, Berggard.I; 1971.** Isolation and properties of a human retinol-transporting protein. J.Biol.Chem; 246:25.
- Pierre J.G., Marie V., Kevorkian J.P. et al ; 2009.** Contrôle glucémique intensif et diabète type2 : Résultats des études d'intervention récentes (ADVANCE, VA DIABETES Trial et ACCORD).JL.STV. 1 : 15-22.
- Ramache A ; 2010.** Néphropathie diabétique et microalbuminurie. Service néphrologie Lamine Debaghine. BEO. Alger. P02-52.
- Reilly P.L, Sesser A; 2005.**Molecular Biomarkers : The exclusive andexpensive search for powerful tools that could redefine drug discovery and development. Life Science Insights.
- Richet G. (2003) :** Introduction du dosage de l'urée sanguine en pathologie rénale. Néphrologie et thérapeutique. 1 : 265- 68.
- Rodier M ; 2001.** Définition et classification du diabète. Médecine nucléaire- Imagerie fonctionnelle et métabolique. Vol. 25 No 2 : 91-93.
- Roland M., Guiard E., Kerras A., Jacquot C. (2011) :** Pourquoi la clairance da la créatinine doit-elle céder la place aux formules d'estimation du DFG ? ; Revue francophone des laboratoires.429 Bis : 28-31.
- Santé Canada ; 2002.** Le diabète au Canada. *Sa majesté la Reine du Chef du Canada* 2^{ème} édition, No de cat : H49-121/2002F, ISBNB 0-662-88134-6.
- Simeon P.C et al ; 2007.** Les particularités du diabète chez le sujet originaire d'Afrique noire. JL.STV. 10 : 513-8.
- Stuebe A. (2007) :** Allaitement et diabète; bienfaits et besoins spécifiques. Diabetes voice. Vol.52. No.1 : 26-29.

The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus; 1997. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus .Diabetes Care; 20: 1183-1197.

Tourant F., Heurtier A, Bosquet F et Grimaldi; 2004. Classification du diabète sucré critères diagnostiques et dépistage. In diabète de type 2, coordonné par Grimaldi A. EMC référence, Elsevier, Paris : 45-82.

Tsinalis D., Binet I. (2006) : Appreciation de la fonction rénale : Créatinémie, Urée, et filtration glomérulaire. Forum. Med. Suisse. 6 : 414-19.

Validiguié ; 2000. Biochimie clinique 2^{ème} édition No 415-51134.

Vanholder R. ; 2003. Uremic toxins. Nephrologie: vol. 24 No. 07 : 373-76.

Vasen, Ramachandran S ; 2006. Biomarkers of cardiovascular Disease: Molecular Basis and Pratical Considerations. Circulation, Indian Heart J; 113:2335-2362.

Vialettes B., Atlan C., Conte-D., Raccah D., Simonin G ; 2006. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. Endocrinologie nutrition. Faculté de médecine de Marseille.1-45

Virally M. et al ; 2005. Diabète de type 2 et insulinothérapie : situations transitoires et définitives. JL. STV. 9 : 525-32

Weekers L., Krzenski J.M; 2005. La néphropathie diabétique. Rev. Med. Liège.60 (5-6) : 479-86.

Williams B.D; 2009.Can cow's milk increase your diabetic risk? Top external factor that can cause diabetes.www.ezinearticles.com. Mai. 2011.

Wolf G ; 2005. Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. Flammarion- Médecine-Science. Actualités néphrologiques. 205-216.

Wolf G, Chen S, Ziyadeh F. N; 2005. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease, Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy Diabetes 54: 1626-34

Yan sf., Ramasamy R., NaKa Y. et al., (2003): Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffolg for macrovascular complications of diabetes and beyond. Circ. Res. 93: 1159-69.

Annexe

Questionnaire :

Numéro du dossier du malade : Service : Date :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Origine : Domicile :

Situation familiale :

Poids :

Diagnostic :

Type du diabète :

Age d'apparition du diabète :

Durée d'évolution du diabète :

Evolution vers Néphropathie Diabétique :

Si Oui précisez :

Durée d'évolution vers ND :

Stade de la ND : Stade I :

Stade II :

Stade III :

Stade IV :

Stade V :

Mis(e) en hémodialyse : oui ou non

Complications de la maladie :

HTA : oui ou non

Oedèmes : oui ou non

Autres, précisez :

Traitement :

Antécédent personnel :

Antécédents familiaux :

Diabète : oui ou non :

ND : oui ou non

Résumé

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde, malheureusement le diagnostic de cette complication est souvent tardif.

Le but de notre travail est de dépister la néphropathie diabétique avérée chez les diabétiques de la région de Tlemcen à un stade précoce par le biais des biomarqueurs précoces d'effets glomérulaire et tubulaire.

Méthodes : étude transversale, analytique, descriptive et comparative menée entre Mars et Mai 2013 incluant 60 patients diabétiques. Les paramètres biologiques suivants ont été réalisés: la glycémie, l'urée, la créatinine, la clairance de la créatinine, l'albuminurie et la protéine liée au rétinol (RBP).

A travers nos résultats il est apparu que la créatininémie est un paramètre biochimique efficace pour estimer la fonction cependant, l'albuminurie ainsi que la RBP semblent être des indicateurs précoces plus pertinents. Nous pouvons par conséquent les proposer dans le programme de prévention et de surveillance des diabétiques.

Mots clefs : Diabète, Néphropathie, HTA, Albuminurie. Créatinine

Summary

Diabetic nephropathy is the leading cause of end stage renal disease in the world. The diagnosis of this complication is often late.

The aim of our work is to detect diabetic nephropathy in diabetics proved to Tlemcen region for early detection, by glomerular and tubular markers effect.

Methods: Cross-sectional, analytical, descriptive and comparative study included 60 diabetic patients. The parameters biological analyses are: glycemias, creatinine, clearance of creatinine, urea, albuminuria and retinol bending protein (RBP).

Through our results, it appeared that creatinine is an effective biochemical parameter for estimating the function so albuminuria and RBP appear to be indicators also pertinent.

Keywords: Diabetes, Nephropathy, Hypertension, Albuminuria, Creatinine

المخلص

يعتبر الاعتلال الكلوي السكري هو السبب الرئيسي للمرحلة النهائية لمرض الكلى المزمن في العالم. في حين فإن متابعة مرضى السكري من قبل أطباء الكلى تتم في وقت متأخر.

الهدف من عملنا هو الكشف المبكر عن الاعتلال الكلوي السكري عند مرضى السكري في منطقة تلمسان و ذلك باستعمال مؤشرات بيولوجية لتقدير فعاليتها في التشخيص المبكر للإصابة الكلوية مع توضيح مدى انتشاره .

الأساليب : دراسة مستعرضة ، تحليلية ، وصفية ، و مقارنة لـ 60 شخص من مرضى السكري أقيمت بين شهر مارس و ماي 2013 . من دراستنا اشتملت على إجراء تقييم بيولوجي حول مكونات التالية : الغلوكوز. الكرياتين. اليوريا. الألبومين الموجود في البول مع البروتين المتصل بالفيتامين > أ < .

من خلال النتائج المتحصل عليها يبدو أن الكرياتين هو مؤشر بيوكيميائي فعال لتقدير وظيفة و درجة المضاعفات الكلوي. الألبومينوريا و البروتين المتصل بالفيتامين > أ < تبدو أنها مؤشرات منبئة عن مدى حدة الإصابة الكلوية ، وربما تكون علامات بيولوجية للتكهن.

الكلمات المفتاحية : داء السكري . ارتفاع ضغط الدم. البروتين البولي . الكرياتين .