

TLEMCCEN

N° D'ORDRE

UNIVERSITE DE TLEMCCEN - ABOU BEKR BELKAID
FACULTE SNV/STU- DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de TOXIMED



Mémoire

Présenté pour obtenir le grade
DE MASTER II DE BIOCHIMIE APPLIQUEE
Option : ALIMENTATION ET NUTRITION



Par

Melle Amina AZZAOU

Soutenu le 14 /10/2013

Inscrit Sous le N°
Date le	7/134
Code

Intitulé :

ETUDE DES BIOMARQUEURS PRÉCOCES DE LA NÉPHROPATHIE
DIABETIQUE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DU DIABETE TYPE 1 AU
NIVEAU DE LA WILAYA DE TLEMCCEN

Jury :

M^{me} MEZIANE zakia MAA Université de Tlemcen

Présidente

M^{me} BEKHTI Fadia MAA Université de Tlemcen

Examinatrice

M^{me} HADDAM Nahida MCB Université de Tlemcen.

Promotrice

14 /10/2013

TLEMCEN

N° D'ORDRE

*UNIVERSITE DE TLEMCEN - ABOU BEKR BELKAID
FACULTE SNV/STU- DEPARTEMENT DE BIOLOGIE*

Laboratoire de TOXIMED



Mémoire

Présenté pour obtenir le grade
DE MASTER II DE BIOCHIMIE APPLIQUEE
Option : ALIMENTATION ET NUTRITION

Par

Melle Amina AZZAOUI

Soutenu le 14 /10/2013

Intitulé :

ETUDE DES BIOMARQUEURS PRÉCOCES DE LA NÉPHROPATHIE
DIABETIQUE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DU DIABETE TYPE 1 AU
NIVEAU DE LA WILAYA DE TLEMCEN

Jury :

M^{me} MEZIANE zakia MAA Université de Tlemcen

Présidente

M^{me} BEKHTI Fadia MAA Université de Tlemcen

Examinatrice

M^{me} HADDAM Nahida MCB Université de Tlemcen.

Promotrice

14 /10/2013

Introduction: La néphropathie diabétique (ND), est la première cause d'insuffisance rénale chronique dans le monde.

Objectifs: contribuer à la réduction de la mortalité de la maladie rénale chronique (MRC) chez des diabétiques de type 1 par la détection précoce de cette complication en utilisant des marqueurs précoces d'effet tubulaire (RBP) et glomérulaire (Albuminurie).

But: Proposer des stratégies de dépistage précoces et de prévention adaptées afin de contribuer à la réduction de la morbidité et la mortalité rénale

Matériels et méthodes : soixante deux (62) sujets répartie en deux groupes (groupe1 : diabétiques de type 1, n=27, âge : (51,85±14,98) ans ; Groupe2 :témoins n=30age : (58,1±8,4) ans), pour une étude rétrospective cas-témoins. le recrutement s'est effectué à partir de la maison des diabétiques et au service de néphrologie et médecin interne de CHU de la wilaya de Tlemcen .

Résultats : la concentration moyenne d'albuminurie et de RBP ont été significativement élevée chez les patients diabétiques de type 1 par rapport aux témoins. En fonction du stade de ND, Les patients avec une IRT ont un taux d'albuminurie 30fois plus élevé et Pour la RBP 02 fois plus élevé par rapport aux diabétiques sans ND.

Conclusion : Les marqueurs (urée, créatinine) mettent en évidence des modifications clinique alors que l'albuminurie et RBP témoignent des modifications infracliniques .

Mots clés : diabète type 1, microalbuminurie, RBP, ND

Abstract

Introduction: Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of chronic renal failure in the world.

Objectives: To contribute to the reduction of mortality in the MRC of type 1 diabetes in the early detection of this disease using early tubular effect (RBP) and glomerular markers (albuminuria).

Aim: To propose strategies for early detection and prevention adapted to contribute to the reduction of morbidity and mortality in renal

Materials and Methods: sixty two (62) divided into two groups (group 1, type 1 diabetes, n = 27, age: 51.85 ± 14.98 years; Group2: 35 age control = (58.1 ± 8.4) years) were recruited for a retrospective case-control study, at home of diabetes and internal medicine nephrology Department of the University Hospital of Tlemcen.

Results: The mean concentration of albumin and RBP were significantly higher in type 1 diabetic patients compared to controls. Depending on the stage of ND, patients with ESRD have 30 time higher albumin excretion rate and to RBP 02 time higher than those without ND.

Conclusion: The markers (urea, creatinine) demonstrate clinical changes while albuminuria and RBP reflect subclinical changes. Microalbuminuria reflects glomerular damage while RBP indicates a proximal tubular dysfunction. And good glycemic control prevents against ND and its evolution

Key words: Type 1 diabetes, microalbuminuria, RBP, ND

Avant- propos

Je voudrais remercier tout particulièrement :

Ma promotrice Dr HADDAM Nahida Maitre de conférence B à l'Université Abou Beker Belkaid , qui m'a guidée tout au long de ce travail . Je la remercie particulièrement pour ces conseils, son aide et son soutien .je lui exprime toute ma gratitude pour m'avoir fait confiance dans la réalisation de ce travail et d'avoir participé à ma formation scientifique.

Mme MEZIANE Zakia maitre assistante A à l'Université Abou Beker Blekaid qui m'a honoré en acceptant de présider le jury.

Mme BEKHTI Fadia, Maitre assistante A à l'Université Abou Beker Blekaid pour avoir accepter de faire partie du jury et examiner ce travail.

Je remercier également :

- Monsieur le professeur A.TALEB, Responsable du laboratoire de TOXIMED , chef de service de médecine du travail du CHU Tlemcen et vice recteur chargé de la formation supérieure de post-graduation à l'Université Abou Beker Blekaid.

- Melle AMRANI Imene doctorante en biologie

Je voudrais remercier aussi tous mes enseignants pour leur soutien et leurs conseils pour le long de mes 5 ans d'études ainsi que pour leurs aides sans oublier les camarades de ma promo « Alimentation et nutrition » de l'Université de Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen pour leur collaboration.

Ce travail a pour objectif de contribuer à la réduction de la mortalité de la MRC chez des diabétiques de type 1 par sa détection précoce en utilisant des marqueurs précoce d'effet tubulaire (RBP) et glomérulaire(Albuminurie).Il a été réalisé au laboratoire de TOXIMED sous la direction du docteur HADDAM Nahida, qu'elle soit persuadé de mes vives reconnaissances.

Le présent mémoire est structuré en six parties : revues de la littérature, matériels et méthodes résultats et interprétation discussion conclusion et perspectives, bibliographie.

Il s'inscrit dans le cadre de ma formation universitaire pour l'obtention du grade de master2 spécialité Alimentation et nutrition.

Je dédie mon mémoire et ma réussite spécialement à :

Mes parents aux quels je n'aurai pas pu le mener à bien sans leur soutien, leur amour et leur patience ...Aucun terme et aucune langue ne peut exprimer mon amour et mes sentiments envers vous

Mes sœurs Hasna Samia Nedjla et Cheima

Pour votre soutien moral et matériel tout au long de mes études. Sans vous, rien ne serait Comme pareil. Succès, bonheur et entente pour toujours.

Mima

J'ai toujours été consciente de ton profond amour et dévouement pour ma réussite.

Je te dédie ce travail

Que le bon Dieu t'assiste et te donne encore longue vie Amine.

Et enfin à toutes les personnes qui me sont chères

Résumé	iii
Abstract	iv
Avant propos	v
Dédicace	vi
Tables des matières	vii
Liste des tableaux	x
Liste des figures	xi
Liste des abréviations	xiii
Introduction	1
Chapitre 1. Thèse bibliographique	4
1.1diabète type 1	4
1.1.1 Définition du diabète	4
1.1.2 Définition du diabète type 1	4
1.1. 3 Les signes du diabète de type 1.....	4
1.1.4 Physiopathologie du diabète de type 1.....	5
1.1.5 Etiopathogénie	6
1.1.6 Complications du diabète de type 1.....	7
1.1.6.1 Les complications aiguës	8
1.1.6.1.1L'acidocétose	9
1.1.6.1.2 Le coma hypoglycémique.....	9
1.1.6.1.3 Le coma hyperosmolaire.....	9
1.1.6.2 Les complications chroniques.....	9
1.1.6.2. 1 La macroangiopathie diabétique	9
1.1.6.2.2 La microangiopathie diabétique	9
1.1.6.2.2.1La rétinopathie.....	10
1.1.6.2.2 .2 Les neuropathies.....	10
1.2 La néphropathie diabétique.....	10
1.2.1 Définition	10
1.2.2 Physiopathologie.....	11
1.2.3 Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique	12
1.2.4 Facteurs de risque de développement d'une néphropathie diabétique.....	15
1.3 Les biomarqueurs	16
1.3.1 Aperçu sur les biomarqueurs	16
1.3.1.1 Définitions d'un biomarqueur.....	16
1.3.1.2 Intérêts.....	16

1.3.2Biomarqueurs rénaux de la néphropathie diabétique type1	16
1.3.2.1Biomarqueurs infracliniques.....	16
1.3.2.1.1Marqueurs d'effet au niveau glomérulaire : L'albumine.....	17
1.3.2.1.2 Marqueurs d'effet au niveau tubulaire : Retinol-binding protein (RBP).....	18
1.3.2.2 Biomarqueurs de néphropathie diabétique (biomarqueurs cliniques)	18
1.3.2.2.1Urée	18
1.3.2.2.2 La créatininémie.....	19
1.3.2.2.3 Clairance de la créatinine.....	20
Chapitre2. Matériels et méthodes	22
2.1But.....	22
2.2 Objectifs.....	22
2.3 type de l'étude	22
2.4 Population d'étude.....	22
2.4.1 Critères d'inclusion.....	22
2.4.2 Critères d'exclusion	23
2.4.3Population témoin.....	23
2.4.4 Prélèvements sanguins et urinaire	23
2.4.5 Support des données.....	24
2.5 Investigations biologiques.....	24
2.5.1 Dosage des biomarqueures cliniques	24
2.5.1.1 la glycémie.....	24
2.5.1.2 la créatinine.....	24
2.5.1.3 l'urée.....	24
2.5.1.4 la clairance de la créatinine	25
2.5.2 Dosage des biomarqueures infra cliniques	25
2.5.2.1 la RBP.....	27
Principe	27
2.5.2.2 l'albumine.....	27
Principe	27
Etude statistique	27
Chapitre 3.Résultats et interprétation.....	29
Chapitre 4.Discussion.....	38
Chapitre 5.Conclusion et perspectives.....	41
Chapitre 6. Bibliographie.....	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1. Stades de la néphropathie diabétique.....	14
Tableau 1.2. Stade de la néphropathie en fonction de l'albumine.....	17
Tableau 3.1. Caractéristiques des patients diabétiques de type 1.....	29
Tableau 3. 2. Les complications des patients diabétiques de type 1.....	29
Tableau 3. 3. Les habitudes des patients diabétiques de type 1.....	30
Tableau 3 .4. Répartition des DT1 en fonction des stades de ND	35
Tableau 3.5. Moyenne d'albuminurie et RBP en fonction de stades de ND chez les DT1.....	36
Tableau 3.6. Fréquence de l'albuminurie et RBP en fonction de stades de ND chez les DT1.....	36

LISTE DES FIGURES

Figure1.1:Evolution chronologique du diabète de type 1 selon la sécrétion en insuline	5
Figure 1.3 : Pathogénie du diabète de type 1.....	6
Figure1.4 : Principales complications macro et microangiopathiques à long terme du diabète.....	6
Figure 1.5 : Glomérulosclérose nodulaire de la matrice mésangiale correspond à un nodule de Kimmelstiel-Wilson avec autour un aspect dilaté des capillaires	11
Figure 1.6: Evolution de la glomérulosclérose. Glomérules humains en microscopie optique à différents stades de néphropathie diabétique	12
Figure 1.7:Evolution de la néphropathie diabétique vers l'IRCT	15
Figure 2.1 : Etapes de la technique (LIA)	26
Figure 3.1. Concentration moyenne de la glycémie chez des patients diabétiques de type1.....	30
Figure 3.2. Concentration moyenne de l'urée chez des patients diabétiques de type1....	31
Figure 3.3. Concentration moyenne de la créatinine chez des patients diabétiques de type1.....	32
Figure 3.4. Concentration moyenne de la clairance de la créatinine chez des patients diabétiques de type1.....	33
Figure 3.5. Concentration moyenne de l'albuminurie chez des patients diabétiques de type1.....	34
Figure 3.6. Concentration moyenne de la RBP chez des patients diabétiques de type1..	35

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AVC : Accident vasculaire cérébrale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CTS : centre de transfusion sanguin

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DID : Diabète insulino-dépendant

DT1: Diabète type 1

FG : Filtration Glomérulaire

IR : Insuffisance rénale

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRM : Insuffisance Rénale modéré

IRL : Insuffisance Rénale légère

IRT : Insuffisance Rénale Terminale

LIA : latex immuno assay

MBG : Membrane Basale Glomérulaire

mg : milligramme

ml : millilitre

mmHg : millimètre de mercure

mmol : millimole

mn : minute

MRC : Maladie Rénale Chronique

ND : Néphropathie Diabétique

OMS : l'organisation mondiale de la santé

RBP :rétinol binding protein

INTRODUCTION

Le diabète est une épidémie mondiale, comme la décrit l'organisation mondiale de la santé (OMS). Le diabète de type 1 (DT1), précédemment appelé insulino-dépendant, est la conséquence de la destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans. La maladie s'établit sous l'influence de nombreux facteurs favorisants tels que la prédisposition génétique ou des facteurs environnementaux comme une infection virale ou une toxicité alimentaire. Ces facteurs déclenchent la réaction auto-immune.

L'OMS a dénombré 23,7 millions de diabétiques de type 1 dans le monde en 2010. Dans la région de Tlemcen (Ouest algérien), sur un échantillon de 7 656 individus, la prévalence du DT2 est de 10,5 % et celle du DT1 de 3,7 %, soit un total de 15,3 % en milieu urbain et de 12,9 % en milieu rural. (Zaoui S, Biémont C, Meguenni K, 2007)

Le DT1 par son mauvais contrôle expose à long terme à de multiples complications chroniques, la plus grave est la néphropathie diabétique (ND). La maladie rénale chronique (MRC) se place au premier plan des préoccupations en néphrologie puisqu'il s'agit de la première cause d'insuffisance rénale chronique dans le monde (Held PJ et al ; 1990). La néphropathie diabétique touche 25 à 30% des sujets diabétiques de type 1. Ces derniers développent une ND après 10 à 25 ans d'évolution de leur diabète. (M. Coulibaly Dramane, 2008). A l'échelle maghrébine, la prévalence de la ND en Algérie est de 11,6% dans le type 1. (Belhadj M, 2005). Cette complication est classée en 5 stades dont les 2 premiers sont insidieux, caractérisés par un débit de filtration glomérulaire dans la limite et seulement des anomalies morphologiques. Les trois autres stades sont caractérisés par une baisse de la filtration glomérulaire et une augmentation de la sécrétion de la microalbuminurie (urines de 24 heures). Cette pathologie chez le DT1 est un véritable problème mondial de santé puisqu'elle est silencieuse, insidieuse et coûteuse. Elle impose ainsi une lourde charge financière pour le patient ainsi que pour le système de santé, d'où l'intérêt de la déterminer de manière précoce afin de ralentir son évolution.

Un biomarqueur est un paramètre biologique, détecté dans certains tissus ou liquides biologiques, permettant de diagnostiquer notamment de manière précoce une maladie ou de suivre son évolution. Les biomarqueurs d'effet rénaux (infra clinique) peuvent être classés selon le siège de la lésion au niveau glomérulaire (l'albuminurie) ou tubulaire (RBP). Ils ont la pertinence de déterminer des effets critiques c'est-à-dire prédictifs d'une atteinte rénale glomérulaire ou tubulaire à long ou court terme si le déséquilibre glycémique n'est pas corrigé.

L'intérêt de notre travail est de Proposer des stratégies de dépistage précoce et de prévention adaptées afin de contribuer à la réduction de la morbidité et la mortalité rénale.

Pour cela nous avons réalisé une enquête sur une population de malades atteints de diabète type 1 avec ou sans complications rénales suivis au niveau de la maison des diabétiques à Sidi Chaker et pris en charge par deux services hospitaliers (médecine interne et néphrologie) au niveau du CHU de la wilaya de Tlemcen..

Un recueil des données sociodémographiques et cliniques des patients a été réalisé après avoir soumis chaque sujet à un questionnaire précis.

L'Objectif principal était de contribuer à la réduction de la mortalité de la MRC chez des diabétiques de type 1 par la détection précoce de cette maladie en utilisant des marqueurs précoce d'effet tubulaire (RBP) et glomérulaire(Albuminurie)

Les Objectifs secondaires :

1. Déterminer la prévalence de la protéinurie tubulaire et glomérulaire chez le diabète de type 1.
2. Vérifier la variation de quelques biomarqueurs infracliniques et cliniques de la néphropathie diabétique.

Chapitre I

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1. Synthèse bibliographique

1.1 Diabète type 1

1.1.1 Définition du diabète

Le diabète est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par la présence d'une hyperglycémie chronique soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) ou une glycémie à n'importe quel moment de journée supérieure à 2 g/l (11,1mmol/l) à deux reprises qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit, ou l'association des deux (Grimaldi A et al., 2006).

1.1.2 Définition du diabète type 1

Anciennement appelé «diabète insulino-dépendant» (DID) ou « diabète juvénile », ce dernier correspond à la destruction progressive des cellules β des îlots de Langerhans, que l'origine soit idiopathique ou auto-immune (Gourdi *et al.*, 2010). La conséquence est un déficit en insuline. La destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T CD4 Helper et des lymphocytes T CD8 Cytotoxiques. Ce processus se déroule en silence pendant plusieurs années et à ce moment, des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques se produisent (Grimaldi, 2000 ; Dubois, 2010). Il se déclare chez l'enfant ou l'adulte jeune.

1.1.3 Les signes du diabète de type 1

Quand les cellules B du pancréas sont détruites, il n'y a plus d'insuline. Le glucose ne peut plus entrer dans la cellule, il s'accumule dans le sang. (Admin, 2009).

Cette hyperglycémie se caractérise par un syndrome cardinal de début brutal associant polyuro-polydipsie (l'augmentation de la quantité d'eau bue par jour et l'augmentation de la quantité d'urines émises par jour), polyphagie (sensation excessive et insatiable de faim), amaigrissement et asthénie. Il apparaît le plus souvent chez l'enfant et l'adolescent mais de plus en plus de cas sont diagnostiqués à l'âge adulte (Baalbaki, 2012).

1.1.4 Physiopathologie du diabète de type 1

La destruction progressive des cellules bêta du pancréas, qui survient dans le diabète de type 1, aboutit à une carence partielle puis totale en insuline. Les signes de la maladie apparaissent lorsque la masse des cellules bêta est déjà réduite de 70 à 80% .

Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète). Et si une sécrétion résiduelle peut persister, l'insulinopénie est totale environ 5 ans après le début de la maladie. (Malardé,2012)

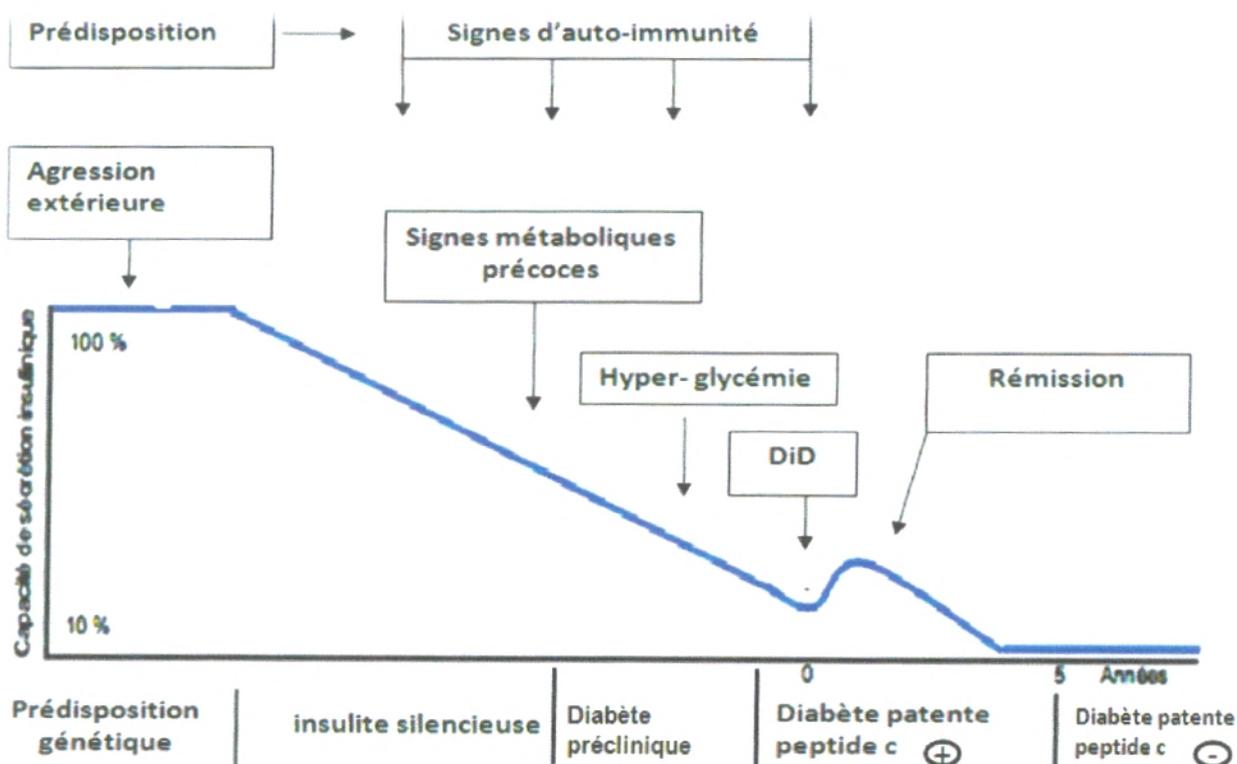


Figure 1.1 : Evolution chronologique du diabète de type 1 selon la sécrétion en insuline (CEEDMM ,2011)

1.1.5 Etiopathogénie :

- Le diabète de type 1 est la conséquence de la destruction auto-immune progressive des cellules b des îlots de Langerhans. La maladie apparaît liée à la conjonction d'une susceptibilité génétique et d'un facteur d'environnement. Elle ne s'exprime cliniquement, en règle de façon brutale, qu'au terme d'une longue évolution préclinique (phase dite de "prédiabète") que l'on identifie essentiellement grâce à des marqueurs immunologiques (il existe cependant des diabètes de type 1 sans marqueurs immunologiques associés, dits idiopathiques (Rodier ,2001) .qui sont moins fréquentes ,touchant particulièrement les sujets noirs originaires de l'Afrique sub-saharienne. (Malardé,2012)

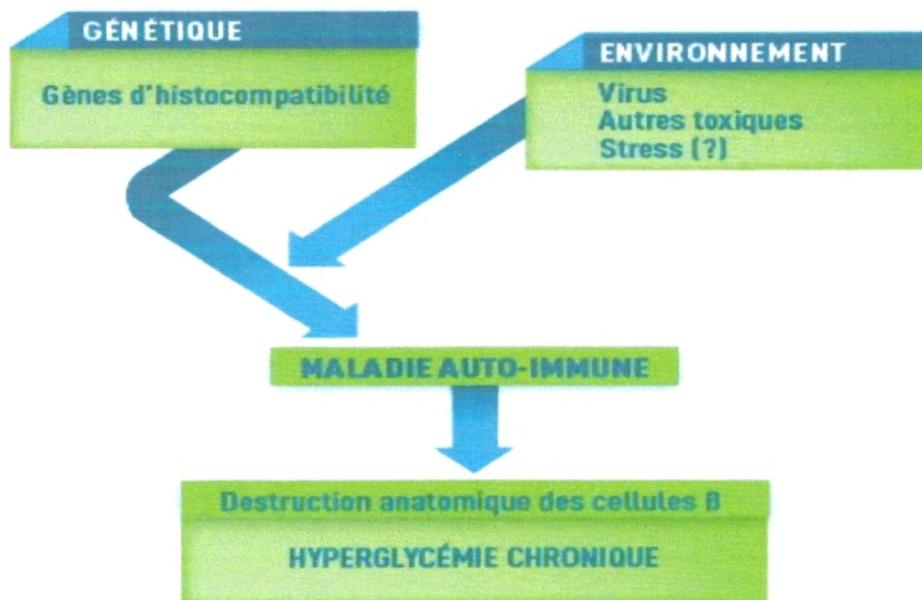


Figure 1.2 : Pathogénie du diabète de type 1(Pinget ,2011)

1.1.6 Complications du diabète de type 1

Les complications du DT1 se subdivisent en deux groupes : les complications aiguës qui sont d'une urgence vitale, et les complications chroniques qui s'installent progressivement.

1.1.6.1 Les complications aiguës

Les deux complications aiguës majeures du diabète de type 1 sont le coma hypoglycémique et l'acidocétose. Le coma hyperosmolaire est plus rare dans le cas du diabète de type 1.

1.1.6.1.1 L'acidocétose

Cet accident métabolique traduit une carence insulinique sévère. L'insulinopénie provoque une hyperglycémie liée au non utilisation du glucose dans les tissus périphériques, le muscle en particulier, à l'accélération de la glycogénolyse et à l'augmentation de la production hépatique de glucose. Simultanément, la carence en insuline provoque une stimulation de la lipolyse qui conduit à la production, par le foie, de corps cétoniques.

(Rodier ,2001).

1.1.6.1.2 Le coma hypoglycémique

Le coma hypoglycémique C'est un coma brutal, agité qui mime parfois une crise d'épilepsie survient en cas d'inadéquation entre les doses d'insuline et les besoins ou en cas de surdosage accidentel ou volontaire d'insuline.

(Grimaldi , 2009).

1.1.6.1.3 Le coma hyperosmolaire

Ce type de coma est rare chez les diabétiques de type 1. Ce dernier se caractérise par une déshydratation massive. Il se définit par une osmolarité importante due à une hyperglycémie majeure et à une hypernatrémie (déshydratation intra cellulaire). Ce type de coma a lieu principalement chez les sujets âgés.(BAALBAKI , 2012)

1.1.6.2 Les complications chroniques

Les complications chroniques font suite à une hyperglycémie de longue date (de 5 à 15 ans) .

Elles se divisent en 2 groupes : les microangiopathies et les macroangiopathies.

Il s'agit de la traduction clinique de la souffrance vasculaire qui a lieu au cours du diabète et qui sont devenues la cause principale de la mortalité diabétique (Malardé,2012) .

Cette souffrance concerne l'intégralité des vaisseaux de l'organisme, quels que soient leur taille et les tissus qu'ils irriguent. La microangiopathie touche la microcirculation tandis que la macroangiopathie touche les gros vaisseaux allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales de diamètre supérieur à 200 μm .(BAALBAKI , 2012)

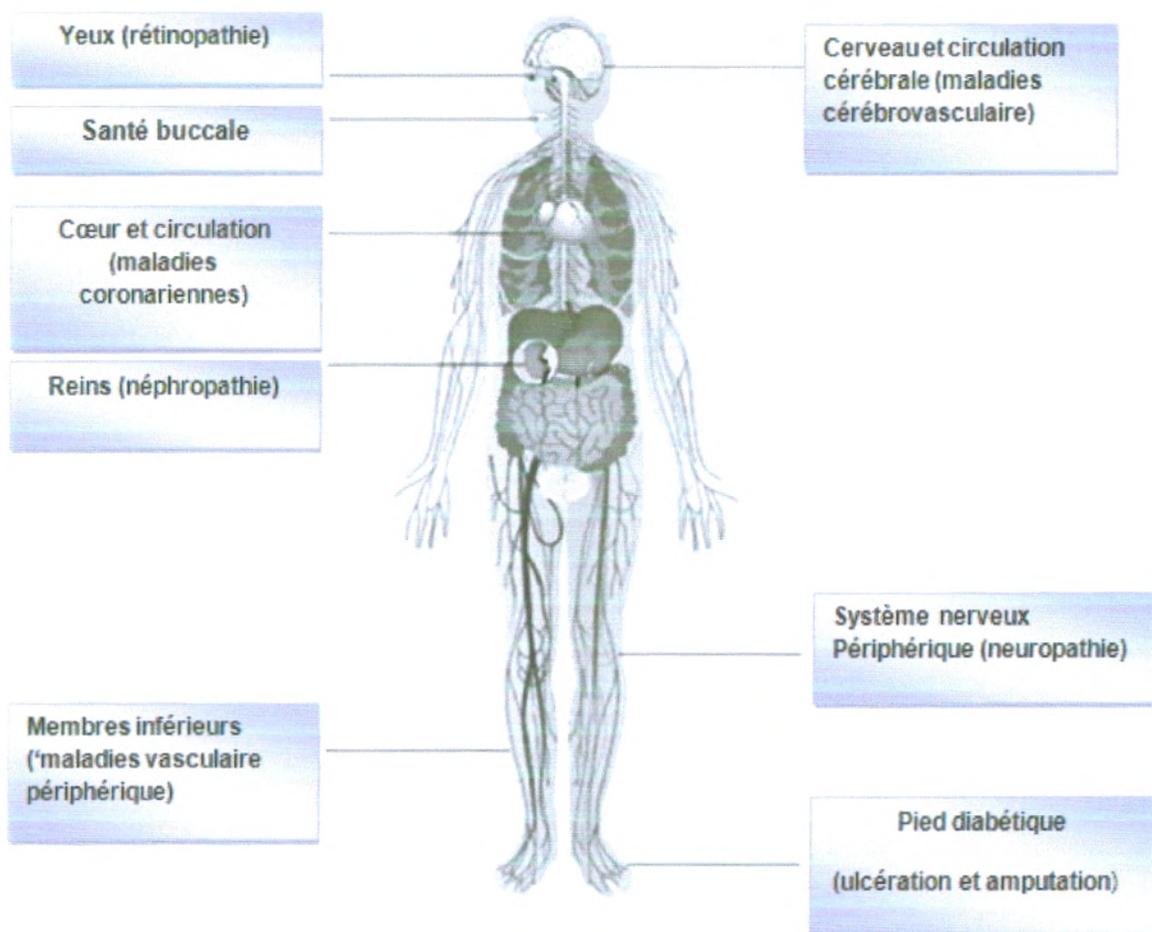


Figure 1.3 : Les principales complications macro et microangiopathiques à long terme du diabète (d'après L'Atlas du Diabète de la FID, 2011)

1.1.6.2.1 La macroangiopathie diabétique :

Elle se définit par l'atteinte des artères allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 μ m.

En réalité, elle associe deux maladies artérielles distinctes :

a) L'athérosclérose qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du non diabétique.

b) L'artériosclérose, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence du média aboutissant à la medial calcose.

Les manifestations fréquentes de cette macro angiopathie chez le diabétique sont:

- l'ischémie myocardique
- l'artérite des membres inférieurs
- le pied diabétique
- l'AVC
- l'insuffisance cardiaque du diabétique (Grimaldi , 1998).

1.1.6.2.2 La microangiopathie diabétique :

Bien que toutes les cellules soient exposées à l'hyperglycémie induite par le diabète, les lésions microangiopathiques se situent essentiellement au niveau des yeux, des reins et des nerfs. En effet, le captage de glucose dans ces cellules n'étant pas dépendant de l'insuline, la concentration élevée de glucose dans le compartiment sanguin se retrouve dans le secteur intracellulaire, dans des proportions tout aussi élevées. Dans les cellules insulino-sensibles, l'insulinopénie limite l'entrée de glucose et donc l'hyperglycémie cellulaire.

Ces lésions se traduisent par des modifications de la paroi des capillaires, qui devient plus épaisse, plus fragile, et plus perméable, augmentant respectivement les risques d'obstruction et d'ischémie, d'hémorragie .(Malardé,2012).

1.1.6.2.2 .1 La rétinopathie

La rétinopathie est la première cause de cécité acquise chez les adultes de 20 à 74 ans (**ADA, 2011**). Il s'agit d'une atteinte de la microcirculation rétinienne, évoluant en différents stades. Tout d'abord non proliférante, caractérisée par de micro-anévrysmes ?, de micro-hémorragies, et une dilatation du réseau capillaire, elle évolue en rétinopathie proliférante, allant jusqu'au décollement de rétine .(Fong et al., 2004).

1.1.6.2.2 Les neuropathies

Les neuropathies diabétiques peuvent affecter différentes parties du système nerveux, avec des manifestations cliniques très variables. Selon les méthodes d'évaluation utilisées, on estime qu'elles touchent de 20 à 90% des patients diabétiques (Boulton *et al.*, 2005).

La polyneuropathie périphérique touche le système nerveux périphérique, entraînant des troubles de la sensibilité et des douleurs, essentiellement au niveau des membres inférieurs. Le principal risque est l'aggravation de plaies bénignes qui peuvent évoluer en escarres.

La neuropathie autonome concerne le système nerveux autonome, entraînant des troubles au niveau cardiovasculaire, gastro-intestinal et génito-urinaire (Boulton *et al.*, 2005)

1.2 La néphropathie diabétique

1.2.1 Définition :

La néphropathie diabétique (*diabetica nephropatia*), est une maladie rénale progressive causée par angiopathie des capillaires dans les glomérules rénaux. ; Une atteinte des petits vaisseaux des glomérules du rein. Elle est définie cliniquement comme la présence d'une microalbuminurie ou d'une néphropathie patente chez un patient atteint de diabète en l'absence d'autres indicateurs de néphropathie (Mc.Farlane *et al.*, 2003).

Le syndrome a été découvert par Clifford Wilson (1906-1997) et Paul Kimmelstiel (1900-1970) et a été publié pour la première fois en 1936. Le syndrome peut être observé chez les patients souffrant de diabète chronique (15 ans ou plus après le début), afin que les patients soient généralement plus âgés (entre 50 et 70 ans) (Buleon, 2008).

En général, le premier signe de la néphropathie diabétique est la Microalbuminurie (Adler *et al.*, 2003) . Celle-ci est définie par l'excrétion de 30 à 300 mg g⁻¹ d'albumine dans un échantillon (ADA, 2010) une valeur inférieure à ces limites indique une normoalbuminurie, une valeur supérieure indique une macroalbuminurie, ou plus simplement une protéinurie.

La microalbuminurie considérée chez les diabétiques comme le signe d'une néphropathie débutante (Chastang et Fonfrède, 2010) et la progression vers une protéinurie comme celui d'une néphropathie clinique ou manifeste, la néphropathie se développe plus rapidement en présence d'une micro- ou d'une macroalbuminurie (Mc.Farlane *et al.*, 2003).

1.2.3 Physiopathologie

L'atteinte rénale du diabète, qu'il s'agisse de la forme insulino-dépendante est caractérisée par des altérations fonctionnelles et morphologiques qui évoluent en deux phases.

Une étape initiale et réversible caractérisée par une hypertrophie des reins et des glomérules associée à une hyperfiltration glomérulaire et une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine. (ALLARD , 2010) . Plus tard, après 05 à 15 ans d'évolution du diabète se développe une sclérose glomérulaire caractérisée par un épaississement des membranes basales et une expansion mésangiale survenant de façon diffuse ou nodulaire (figure5)(Alsaad et Herzenberg,2007)., avec accumulation de protéines de la matrice extracellulaire (collagène de type I et IV ainsi que la fibronectine) (Mason et Wahab, 2003).

Cette accumulation résulte à la fois d'une augmentation de synthèse par les cellules mésangiales mais aussi d'une diminution de leur dégradation par les métalloprotéinases de la matrice mésangiale (Chen., Jim., et Ziyadeh, 2003). Le lien entre l'expansion de la matrice mésangiale et la progression de la ND est clairement démontré depuis maintenant vingt ans et représente un facteur pronostic important. (Mauer., Steffes et al., 1984).

Cette glomérulosclérose est accompagnée d'une fibrose interstitielle (Mauer, 1984). (Bader, 1980)

Ces modifications tubulo-interstitielles sont critiques pour l'évolution terminale au cours de la ND du DT1.(Katz, 2002). Cette fibrose tubulo-interstitielle, quantifiable par biopsie est fortement corrélée à l'augmentation de la créatininémie chez les sujets diabétiques de type 1 (Katz , 2002). Ces lésions, contemporaines d'une protéinurie abondante, s'accompagnent d'un déclin de la fonction de filtration glomérulaire qui évolue vers une insuffisance rénale progressive et irréversible.

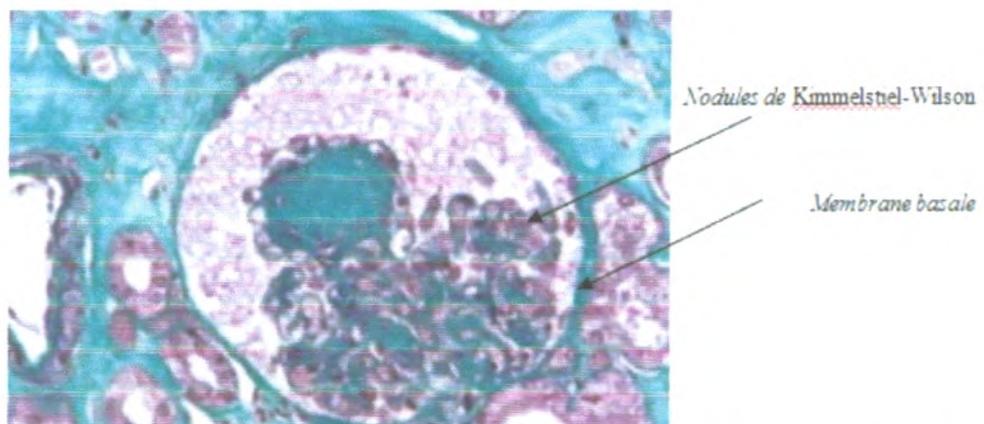


Figure 1.4 :Glomérulosclérose nodulaire de la matrice mésangiale correspond à un nodule de Kimmelstiel-Wilson avec autour un aspect dilaté des capillaires. (Colombat et al., 2008)

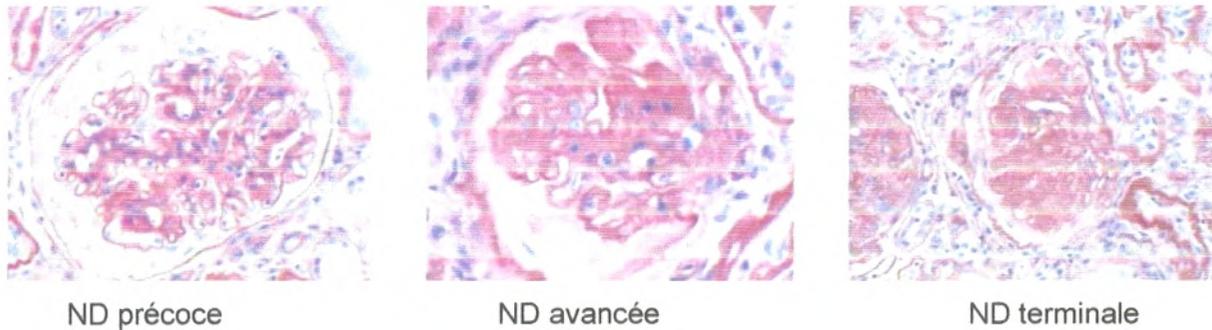


Figure 1.5 : Evolution de la glomérulosclérose. Glomérules humains en microscopie optique à différents stades de néphropathie diabétique (coloration à l'acide de Schiff, PAS, X400)(Buleon, 2008).

1.2.4 Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique

Mogensen a proposé vers la fin des années 80 une classification anatomo-fonctionnelle des stades d'évolution de la ND chez le diabétique de type 1. Cette classification est toujours d'actualité.

1.2.4.1 Stade 1 : syndrome hypertrophie – hyperfonction

La filtration glomérulaire est augmentée de 30 à 40%. Le flux sanguin rénal l'est dans de moindres proportions ou ne l'est pas. Simultanément on constate que la taille et le poids des reins sont augmentés d'environ 20%.

Ces augmentations sont partiellement mais significativement réversibles après trois mois de contrôle strict de la glycémie par l'insuline. A ce stade il n'y a pas de microalbuminurie. Ce stade peut exister dès les premiers jours de l'hyperglycémie du diabète de type 1 et régresser après plusieurs années (Najafian et Mauer, 2009).

1.2.4.2 Stade 2 : néphropathie silencieuse « pré-clinique»

Cette période silencieuse peut durer plusieurs années et même chez certains patients la vie entière puisque 50 à 60 % des DT1 ne passent jamais au stade suivant. La filtration glomérulaire est toujours élevée de 30 à 40% mais peut aussi être revenue dans les limites de la normale. Le taux d'excrétion urinaire d'albumine est encore dans les limites de la normale ou être modérément élevé dans des situations telles que l'effort physique ou la charge protéique alimentaire.

L'hypertrophie rénale, en histologie, un épaississement de la membrane basale glomérulaire est noté, avec expansion du volume mésangiale, et augmentation de la surface de filtration, mais sans traduction clinique (Chastang et Fonfrède, 2010).

1.2.4.3 Stade 3 : néphropathie débutante « incipiens »

Ce terme repose sur la notion de microalbuminurie, > à 20 mg/24 h ou à 15 µg/mn et < à 300 mg/24 h ou 200 µg/mn. Cette microalbuminurie, au début, ne peut être mise en évidence par les bandelettes réactives. Cependant un suivi des patients montre que 80% d'entre eux constituent une néphropathie manifeste dans les dix années suivantes.(Chastang et Fonfrède, 2010).

1.2.4.4 stade 4 : néphropathie clinique

Le développement d'une excrétion d'albumine plus importante (supérieure à 300mg/j) détectable par des techniques de recherche standard (bandelettes et dosage colorimétrique) définit ce stade.

Elle associe généralement

- une protéinurie parfois nommée macroprotéinurie (supérieure à 500 mg par jour) et/ou une albuminurie (supérieure à 300 mg par jour), un syndrome néphrotique est présent chez environ 20% des patients diabétiques atteints de néphropathie diabétique ;
- une HTA présente chez presque la totalité des malades à ce stade ;
- Des signes de rétinopathie hypertensive sont associés à ceux de la rétinopathie diabétique
- une élévation sub-normale de la créatininémie. (Hostetter ,1997) .

1.2.4.5 Stade 5 : insuffisance rénale terminale:

C'est l'aboutissement de la ND, ainsi entre la mise en évidence d'une protéinurie supérieure à 500mg/j ,une filtration glomérulaire inférieure à 10 ml/min avec une élévation sub-normale de la créatininémie, et le stade terminal d'IRC, le délai est de 3 à 8ans.(Kan fer et al .,1997)

Tableau 1.1 : Stades de la néphropathie diabétique (Roussel, R, 2011).

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
	Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie	Insuffisance rénale
Albuminurie	Normale	Normale	Micro-albuminurie (30-300 mg/24 h ou 20-200 mg/l)	Protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 h ou 200 mg/l)	Protéinurie massive à faible lorsque la fonction rénale est profondément altérée
Pression Artérielle	Normale	Normale	Peut être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	Souvent élevée
Filtration glomérulaire	Élevée (de l'ordre de + 20 %)	Élevée à normale	Normale ou discrètement abaissée	Baisse de 10 ml/min/an en l'absence de traitement	Bass à effondrée

Les cinq stades peuvent se résumer en trois grandes phases :

- Durant les 10 premières années du diabète, les stades I et II sont infracliniques. Tous les diabétiques sont concernés, nous ne savons pas encore faire la distinction entre ceux qui évolueront et ceux qui n'évolueront pas vers le stade III.
- Les 10 années suivantes correspondent au stade III, tournant évolutif majeur, caractérisé par l'apparition d'une microalbuminurie permanente. Cette microalbuminurie n'est donc pas un marqueur de risque mais véritablement un marqueur précoce signant l'installation irréversible de la néphropathie diabétique.

Des anomalies pressionnelles minimales, parfois détectables uniquement par enregistrement ambulatoire de la pression artérielle, existent dès le stade IIIb (microalbuminurie de 70 à 200 g/min).

- Enfin, huit autres années en moyenne, séparent l'évolution du stade IV (macroprotéinurie) du stade de l'IRC puis terminale (stade V) . La protéinurie augmente progressivement ou par poussées néphrotiques. (Cordonnier et al., 1994).

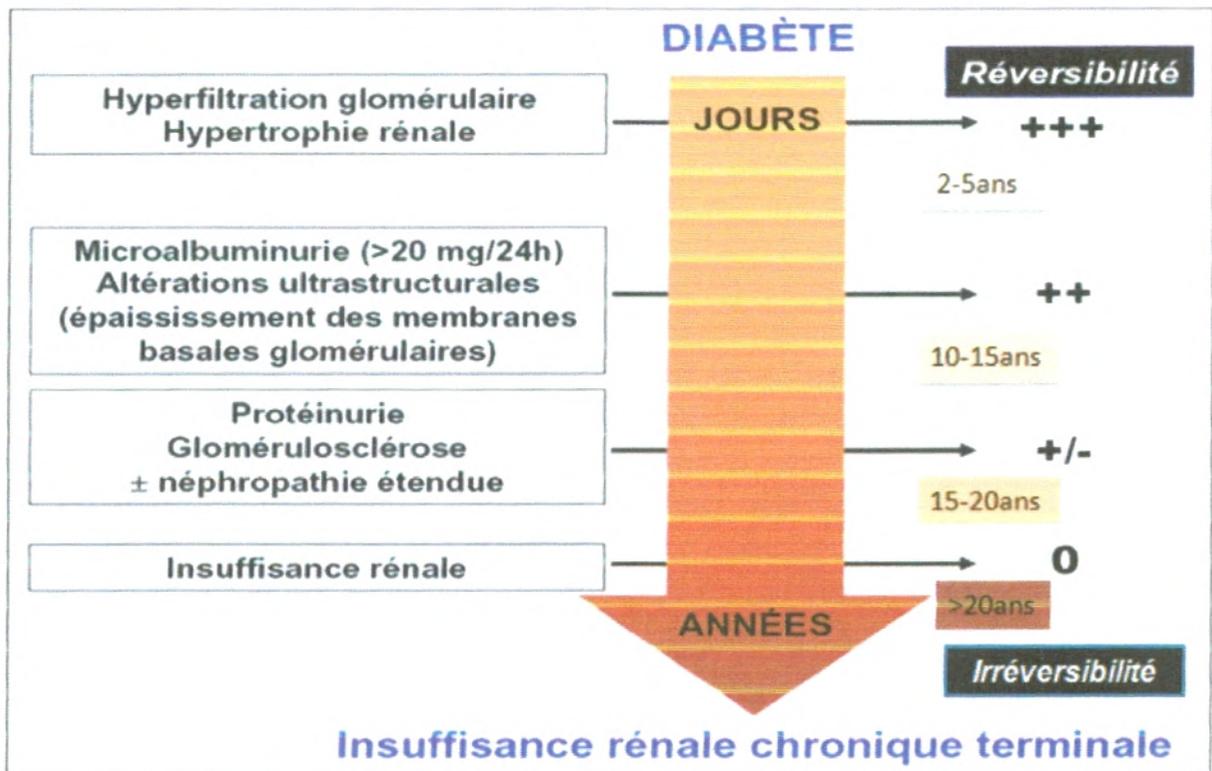


Figure 1 .6 : Evolution de la néphropathie diabétique vers l'IRCT (Buleon, 2008)

1.2.5 Facteurs de risque de développement d'une néphropathie diabétique

Parmi ces facteurs, on distingue : mauvais contrôle de la glycémie, longue durée du diabète, présence de complications microvasculaires , hypertension artérielle, le degré de protéinurie ou d'albuminurie, la présence de dégâts oculaires ,le Tabagisme. (Haslett et al., 2005) (Mclsaac et Jerums, 2003).

1.3 Les biomarqueurs :

1.3.1 Aperçu sur les biomarqueurs

1.3.1.1 Définition d'un biomarqueur :

Un biomarqueur est un paramètre biologique, détecté dans certains tissus ou liquides biologiques, qui permet de diagnostiquer ou de suivre l'évolution d'une maladie. Idéalement, il devrait être aisé et rapide à mesurer. (Ariarajah ., Gerstel ., Ponte , 2011).

Selon le National Institute of Health (USA), la définition générale d'un biomarqueur qui est actuellement répandue dans la communauté scientifique, est « une caractéristique biologique mesurée de façon objective et évaluée comme un indicateur soit de processus biologiques normaux ou pathologiques, soit de réponses pharmacologiques résultant d'une intervention thérapeutique » (Arthur et al.,2001).

1.3.1.2 Intérêt

Les biomarqueurs, permettent de distinguer un état médical normal d'un état pathologique ou d'une réponse à un traitement thérapeutique.

Ils 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 (Romanetto ,2011) .

1.3.2Biomarqueurs rénaux de la néphropathie diabétique type1 :

1.3.2.1Biomarqueurs infra cliniques

De nombreux marqueurs rénaux ont été développés au cours des 25 dernières années dans le but de détecter des atteintes fonctionnelles ou structurelles rénales à un stade précoce, c'est-à-dire avant que la filtration glomérulaire n'ait été suffisamment réduite pour se manifester par une augmentation de la créatinine sanguine (LAUWERYS ., BERNARD ., CARDENAS ,1992) .Ces marqueurs sont spécifiques du segment néphronique atteint et peuvent être classés selon le siège de la lésion au niveau glomérulaire ou tubulaire.

1.3.2.1.1 Marqueurs d'effet au niveau glomérulaire :

le glomérule a pour principale fonction l'ultrafiltration du plasma à travers les parois des capillaires qui conduit à la formation de l'urine primitive. La présence de protéines de haut poids moléculaire ($PM \geq 69\ 000$ daltons) dans les urines témoigne d'une altération du filtre glomérulaire quel qu'en soit le mécanisme. La protéine la plus fréquemment dosée dans l'urine c'est l'albumine. (BERNARD ., IAUWERYS , 1991)

- **L'albumine**

C'est une protéine sérique de masse relative 67 kDa. Son passage glomérulaire est très faible par rapport à son taux sérique. Il existe une réabsorption tubulaire rapidement saturable. Aussi toute augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine est un reflet d'un dysfonctionnement glomérulaire . (Knebelmann , 2006)

L'utilisation ces dernières années de méthodes de dosage très sensibles telles que les méthodes radio-immunologiques ou immuno-enzymatiques, a permis d'abaisser le seuil de détection de l'albumine à 0,1 mg/l. on peut ainsi détecter les albuminuries pathologiques non mesurables par les méthodes habituelles ce qui définit la microalbuminurie. Le terme de microalbuminurie désigne l'excrétion urinaire d'albumine en quantité très faible, intermédiaire entre les valeurs physiologiques qui sont d'environ 30 mg/24 h et les protéinuries franches, supérieures à 300 mg/24 h.(Knebelmann ,2006) elle est principalement utilisée pour évaluer la glomérulopathie du diabétique de type 1.

Une microalbuminurie persistante au cours de trois examens peut être le signe d'une manifestation précoce d'atteinte glomérulaire (Knebelmann , 2006).

Tableau1.2 : stade de la néphropathie en fonction d'albumine (Knebelmann , 2006)

Stade de la néphropathie	Résultat de l'épreuve des protéines sur bandelette d'analyse	RAC (mg/mmol)	Taux d'albumine dans les urines de 24 heures*
Normal	Négatif	< 2.0 (hommes) < 2.8 (femmes)	< 30 mg/jour
Microalbuminurie	Négatif	2.0 à 20.0 (hommes) 2.8 à 28.0 (femmes)	30 à 300 mg/jour
Néphropathie patente (macroalbuminurie)	Positif	> 20.0 (hommes) > 28.0 (femmes) > 66.7 (hommes) > 93.3 (femmes)	> 300 mg/jour > 1000 mg/jour

Les protéines de faible poids moléculaire ($pM < 69\ 000$ daltons) sont normalement filtrées par le glomérule et réabsorbées à plus de 99,9 % par les cellules du tube proximal. Leur présence dans l'urine témoigne donc le plus souvent d'une altération fonctionnelle au niveau du tube proximal. Le plus fréquemment dosée c'est La protéine transporteuse du rétinol ou rétinol binding protein (RBP)(JUNG , 1994).

Cette protéine est un marqueur extrêmement sensible de néphropathie, une augmentation significative de leur excrétion urinaire pouvant survenir pour des lésions même minimales du tubule rénal.

Retinol-binding protein (RBP) est une petite protéine viscérale elle possède un faible poids moléculaire (environ 21 kDa) et a été isolée pour la première fois par Kanai en 1986 à partir du plasma, puis par Peterson et Berggard en 1971 à partir de l'urine. Principalement synthétisé dans le foie et dans les reins catabolisés après filtration glomérulaire (Sarika A,2010) Son rôle consiste à transporter le rétinol du foie vers les cellules épithéliales, suivant un mécanisme bien connu. Après libération du rétinol, la RBP libre est rapidement éliminée du plasma par filtration glomérulaire, puis réabsorbée et catabolisée par les cellules du tubule proximale. La majorité de la RBP urinaire est libre, même chez les patients avec protéinurie massive. Elle est stable dans l'urine acide et ne requiert aucune précaution en ce qui concerne la collection de l'échantillon d'urine. (Blaner ,1989)

Dans des études antérieures, l'excrétion urinaire RBP 4 se trouve être augmentée dans la néphropathie diabétique précoce et pourrait même être un marqueur d'atteinte rénale précoce précédant la microalbuminurie . (Abahusain , 1999)

Sa valeur normale dans les urines est de $10\text{ à }540\ \mu\text{g/l}$.

1.3.2.2 bio marqueurs de néphropathie diabétique (biomarqueurs cliniques) :

1.3.2.2.1 Urée

Au niveau hépatique, l'uréogénèse transforme l'ammoniac et l'aspartate en urée, c'est une petite molécule hydrosoluble éliminée par le rein.

L'urée est entièrement filtrée au niveau du glomérule, et (dans des conditions normales) cette filtration glomérulaire(FG) totale est suivie d'une réabsorption de moitié dans le tubule proximale.

Ca représente 90% de l'azote urinaire, le dernier 10ème étant constitué d'ammoniac. (Mousser ,2012).

Les valeurs normales du taux d'urée sont entre 3 et 7.5 mmol/l soit 0.18 à 0.45 g/l chez l'homme et entre 2.5 et 7 mmol/l soit 0.15 à 0.42 g/l chez la femme.(Tsinalis, Binet, 2006)

Les facteurs pouvant influencer l'urée sanguine sont :

- le contenu du régime en protéines : un régime riche en protéines entraîne une élévation de l'urée sanguine.
- le métabolisme musculaire :
 - les situations d'anabolisme (renutrition, musculation) sont associées à une baisse de l'urée sanguine.
 - les situations de catabolisme (chirurgie, infections, cancers, corticothérapie...) entraînent une élévation de l'urée sanguine.
- le volume de la diurèse : la réabsorption tubulaire d'urée dépend de la réabsorption d'eau. Ainsi, dans les situations d'antidiurèse (déshydratation par exemple), l'urée est réabsorbée en même temps que l'eau. A l'inverse, en cas de réabsorption tubulaire d'eau faible, la réabsorption d'urée diminue. (Dussol , Jourde-Chiche,2009)

1.3.2.2.2 La créatininémie

La créatinine sérique est avant tout un métabolite de 113 Da, elle provient de la créatine musculaire. C'est le meilleur marqueur de la fonction rénale utilisé en pratique clinique.

Elle est produite quotidiennement elle dépend de plusieurs facteurs : âge, sexe, masse musculaire, situation métabolique et apports alimentaires. Pour un individu donné, sa production est constante d'un jour à l'autre. De façon schématique, la production de créatinine endogène est en moyenne de 25 mg/Kg/j chez un adulte, avec des extrêmes allant de 15 à 35 mg/Kg/j.(Canaud, 2008)

Son élimination se fait presque exclusivement par filtration glomérulaire. Elle n'est pas réabsorbée et très peu sécrétée au niveau tubulaire.

Le niveau de créatinine normal est de 0,8 à 1,4 mg / dL. les femmes ont généralement un faible créatinine (0,6 à 1,2 mg / dL) que les hommes, car ils ont généralement moins de masse musculaire (Sarika ,2010).

En effet, la créatininémie devient un bon marqueur de l'insuffisance rénale seulement après une dégradation de plus de 50 % de la fonction rénale et ceci seulement après qu'un état stable soit atteint, ce qui prend un certain temps après une situation aiguë .(Devarajan ,2007)

1.3.2.2.3 Clairance de la créatinine:

La clairance de la créatinine est actuellement l'un des meilleurs marqueurs de la fonction rénale.

Un échantillon de sang est prélevé à un moment donné au cours de la période de 24 h, la clairance de la créatinine, peut alors être calculé. . En fait, la clairance de la créatinine surestime généralement le taux de filtration glomérulaire, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale avancée. Clairance normales sont: Homme: 97 à 137 mL / min; Femme: 88 à 128 mL / min (Bazari , 2007).

Une méthode de calcul indirect de la clairance de la créatinine a été proposée par Cockcroft et Gault, méthode qui a une reconnaissance universelle en connaissant uniquement l'âge et le poids du patient .même si sa validation n'a pas été faite chez les sujets de plus de 80 ans. Son calcul est simple :

$$\text{Clairance (mL/mn)} = \frac{(140-\text{âge}) \times \text{poids (Kg)}}{P_{Cr} (\mu\text{mol/L})} \times K$$

Avec :

K = 1,23 pour les hommes

K = 1,04 pour les femmes

PCr : Créatinine sérique

Chapitre II

MATERIELS & METHODES

Chapitre 2. Matériels et méthodes

2.1 But

Proposer des stratégies de dépistage précoces et de prévention adaptées afin de contribuer à la réduction de la morbidité et la mortalité rénale.

2.2 Objectifs

2.2.1 L'Objectif principal

Contribuer à la réduction de la mortalité de la maladie rénale chronique (MRC) chez des diabétiques de type 1 par la détection précoce de cette complication en utilisant des biomarqueurs d'effet tubulaire (RBP) et glomérulaire(Albumine).

2.2.2 Les Objectifs secondaire

-Déterminer la prévalence de la protéinurie tubulaire et glomérulaire chez les diabétiques de type 1.

-Caractériser les signes cliniques et infra cliniques d'atteintes rénales chez des patients atteints du diabète de type 1.

2.3 Type de l'étude

Il s'agit d'une enquête descriptive transversale de type exploratoire comparative réalisée au niveau de la maison des diabétiques à Sidi Chaker et CHU de la wilaya de tlemcen : de (médecine interne et néphrologie).

L'étude s'est déroulée entre les moi de mars et mai 2013.

2.4 Population d'étude

2.4.1 Critères d'inclusion

Cette étude a été réalisée sur un échantillon de sujet diabétiques de type1(age du diabète >5ans), souffrant de complications liées au diabète. Deux groupes de patients ont été ciblés: Ceux qui avaient une néphropathie diabétique et ceux qui n'avaient pas encore développé se type de pathologie.

La population étudiée a été composée de 27 sujets atteints de DT1 (tout sexe confondu) pris aléatoirement en tenant compte des différentes informations cherchées.

- Données administratives et aspect sociodémographique (nom, prénom, âge, sexe ...)
- Histoire de la maladie : diagnostic du diabète, évolution et stabilisation ou complication vers néphropathie.
- Signes cliniques et physiopathologiques : tension artérielle...
- Statut métabolique (Examen biochimique standard sur sérum).
- Traitements entrepris (Antihypertenseurs, Antidiabétiques...)

2.4.2 Critères d'exclusion

Nous avons exclus de l'enquête, les patients diabétiques atteints d'un autre type de diabète que le diabète de type 1 ou les sujet normaux, Les patients qui avaient moins de 5ans de diabète. Et ceux dont aucune date de découverte du diabète n'est mentionnée.

2.4.3 Population témoins

35 personnes ayant la même tranche d'âge sélectionné de manière aléatoire au niveau d u service de CTS (centre de transfusion sanguin) et pathologie.

2.4.4 Prélèvements sanguins et urinaires

Les prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau de la veine du pli du coude, a jeun (pendant au moins 8h) de 8heure à 9heure du matin. Le sang a été collecté dans des tubes héparines codifiés préalablement. Les tubes ont été centrifugés après chaque prélèvement a 3000 tour/min .pendant 10 minutes et les surnageants ont été transférés dans des tubes Eppendorff,

Les prélèvements urinaires ont été réalisés sur les premières urines du matin à jeun

Les urines ont été collectées dans des tubes spéciaux, et puis les prélèvements sanguins et urinaires ont été congelés a -20°C au sein du laboratoire de recherche TOXIMED.

2.4.5 Support des données

Les informations et renseignements cliniques ou biologiques ont été obtenues par la recherche dans les dossiers médicaux des patients au niveau des services concernés et par l'interrogatoire des malades chaque sujet a fait l'objet d'un questionnaire établis, ces derniers comprenant les données démographiques, l'aspect physique (nom, sexe, poids, taille...) ,ainsi que l'histoire de la maladie et son diagnostic (la date du diabète, les symptômes et les complications) .

2.5 Investigations biologiques

2.5.1 Dosage des biomarqueurs cliniques

2.5.1.1 La glycémie

Principe : La glycémie a été déterminée par la technique enzymatique colorimétrique au glucose oxydase et peroxydase, L'intensité de la coloration rose développée est proportionnelle à la concentration en glucose. Elle est mesurée par spectrophotométrie à 505 nm. Cette méthode est linéaire jusqu'à 5 g/L.

2.5.1.2 La Créatinine

Principe : 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. Elle est mesurée à 492 nm. Cette méthode est linéaire jusqu'à 15mg/dL,

2.5.1.3 L'Urée

Principe : (Méthode enzymatique colorimétrique de Berthelot modifiée) :

Les ions ammonium 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 (Dicarboxy - lindophenol) dont l'intensité mesurée à 580nm est proportionnelle à la concentration en urée. Cette méthode est linéaire jusqu'a 200mg/dL .

2.5.1.4 La clairance de la créatinine

Principe : La clairance de la créatinine est calculée à partir des résultats des dosages de créatinine dans le sang, en connaissant l'âge et le poids du patient.

Elle est calculée par la formule suivante :

$$\text{Clairance (mL/mn)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (Kg)}}{P_{Cr} (\mu\text{mol/L})} \times K$$

Avec :

K = 1,23 pour les hommes

K = 1,04 pour les femmes

PCr : Créatinine sérique

2.5.2 Dosage des biomarqueurs infra cliniques

La procédure de dosage des biomarqueurs infra clinique a été réalisée par la méthode du latex immuno assay(LIA)

➤ Principe de la technique LIA :

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

Réaction primaire : Réaction entre Antigène et Anticorps-Latex

Réaction secondaire : Détection au spectrophotomètre, des agglutinats 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.

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 doser (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.

Le spectrophotomètre va évaluer la transparence de la solution et donc l'importance de la réaction en comptant le nombre de particules de latex agglutinées .

➤ **Étapes de la technique LIA :**

1. Préparation du latex
2. Dilutions : courbes standards, sérum ou urines contrôles et échantillons .Ceux –ci sont dilués en double c'est-à-dire qu'il y a deux dilution différentes pour un même échantillon et ces deux résultats sont comparés lors des calculs (si la différence entre les deux valeurs est importante, l'analyse est refaite).
3. Mise en présence du latex/Ac +Ag
4. Incubation à 37°C.
5. Blocage de la réaction par dilution avec du Na Cl –tween 0.1%.
6. Comptage des particules libres. Après le compteur de particules, se situe un enregistreur qui permet d'obtenir un graphique d'un ensemble de pics.
7. Calcul des résultats : Introduire les valeurs des hauteurs de pics en mm de la première et dernière courbe standards sur la feuille de calcul. Retranscrire les coefficients des courbes obtenues, les échantillons seront calculés en fonction de leur localisation par rapport à ces deux courbes.

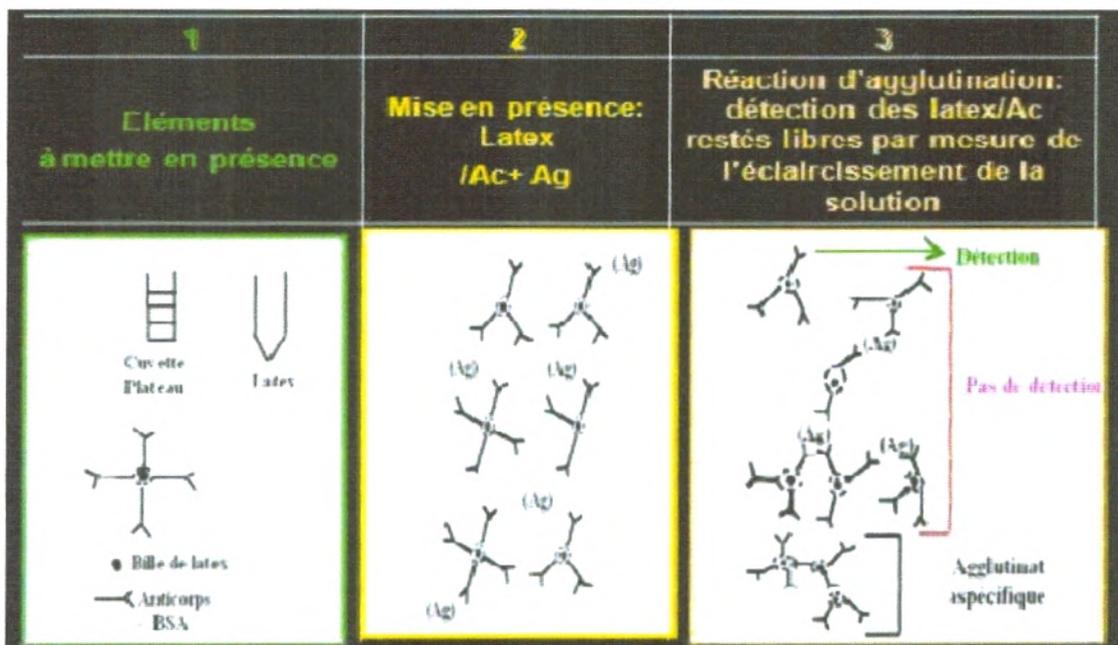


Figure 2.1 : Etapes de la technique (LIA)

2.5.2.1 la RBP

La technique LIA est adaptée à la RBP en utilisant la charge de 14µl d'anticorps (Dako Polyclonal Rabbit, code A0040) et 50µl de latex (Estapor microsphères , réf. K 1080 ,Merck).Le standard de RBP à 3,7 mg/l est dilué 18 fois et demi puis 8 dilutions successives de deux en deux .Les concentrations sont donc 200 puis 100 puis 50...jusqu'à 1.5µg/l .

2.5.2.2 l'albumine

Suivant la même procédure 7µl d'anticorps (Sigma, code A0433) et 70µl de latex (Estapor microsphères. réf. K080, Merck) sont utilisés. Le standard de l'albuminurie à 40 mg/l est dilué 100 fois, puis 7 dilutions de deux en deux. Les concentrations sont donc de 400 puis 200 puis 100.....jusqu'à 3.125 µg/l.

Etude statistique :

Les résultats sont exprimés sous forme de fréquences absolues ou relatives ainsi que de moyenne majoré à l' écart type.

Nous avons recourues au teste si après pour atteindre nos objectif:

Le teste de (χ^2) Pour la comparaison de proportion, Teste de Student Pour la comparaison des moyennes, Teste de Speerman pour l'étude de corrélation.

Chapitre III

RESULTATS & INTERPRETATION

I- Etude descriptive**I-1 description de la population d'étude :**

Les caractéristiques générales des de la population d'étude sont représentées dans le Tableau 01.

Tableau 3.1. Caractéristiques des patients diabétiques de type 1

Variable	Contrôles N=30 (M±ET)	Patients N= 27 (M±ET)	p
Age (ans)	(58,1±8,4)	(51,85±14,98)	NS
Sexe (m/f)	(15/15)	(10/17)	NS
Poids (kg)	(70,4±6,23)	(74,66±13,95)	NS
Taille(m)	(1,73±1,01)	(1,72±2,4)	NS
IMC (Kg/m2)	(25,02±6,47)	(31,88±9,64)	S
Age de diabète (ans)		(15,25±7,61)	

Les valeurs sont représentées sous formes de moyennes ± erreur standard. IMC : indice de la masse corporelle, M : masculin, F : féminin.

Comme indiqué sur le tableau 3.1 il n'ya aucune différence significative entre les patients et contrôles en ce qui concerne l'age, le poids, la taille .toutefois, nous observons une différence significative lorsque nous comparons l'IMC des deux groupe étudiés.

I-2 les habitudes et les complications du diabète de type 1:

Les complications des patients diabétiques de type 1 sont représentées dans le Tableau 2 :

Tableau 3. 2. Répartition des patientsDT1 en fonction de leurs complications.

variable	Patients	
	N	%
rétinopathie	19	73
néphropathie	10	38
HTA	20	76
neuropathie	16	61
dyslipidémie	13	5

Dans notre étude, on s'est intéressé à la néphropathie diabétique. Parmi les 27 sujets

Diabétiques de type 1, 10 soit 38 % présentaient une néphropathie

Tableau 3. 3. répartition des patients DT1 en fonction de leurs habitudes.

Variables	Patients	
	N	%
Régime alimentaire	16	61
Activité physique	9	34
Antécédents familiales	22	84

Comme indiqué sur le tableau plus de la moitié (61%) des patients DT1 suivent un régime alimentaire équilibrer avec 34% exercent une activité physique, et Plus de 80 %présentant des Antécédents familiales.

II-Etude analytique :

II-1 Concentration moyenne de la glycémie chez des patients diabétiques de type1 et comparaison par rapport aux témoins.

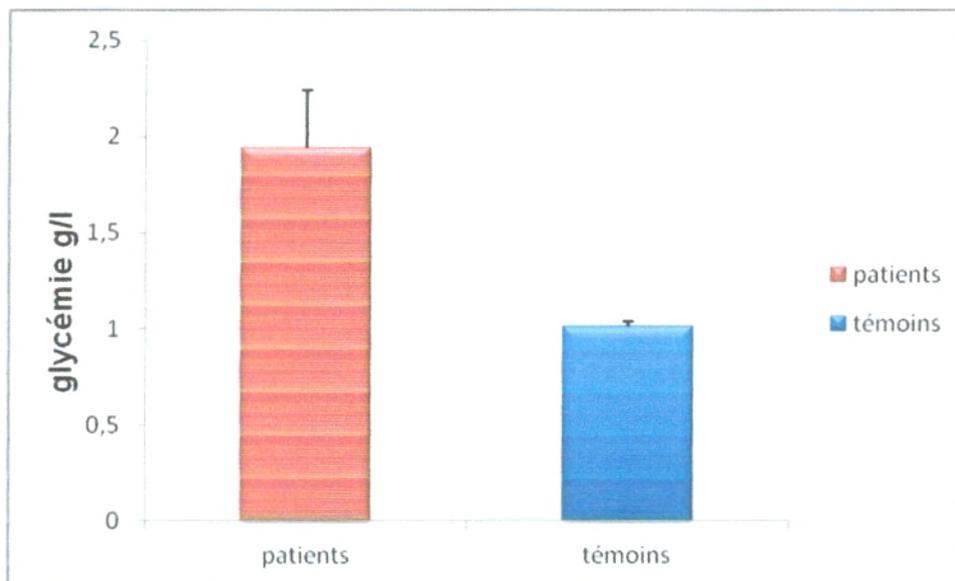
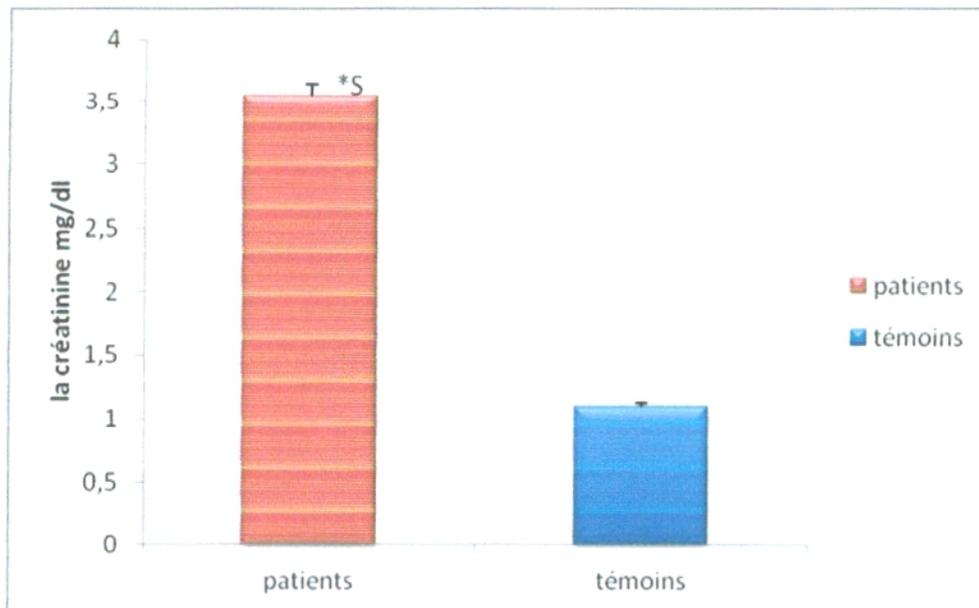


Figure 3.1. Concentration moyenne de la glycémie chez des patients diabétiques de type1 et comparaison par rapport aux témoins.

II-3 Concentration moyenne de la créatinine chez des patients diabétiques de type1 et comparaison par rapport aux témoins.



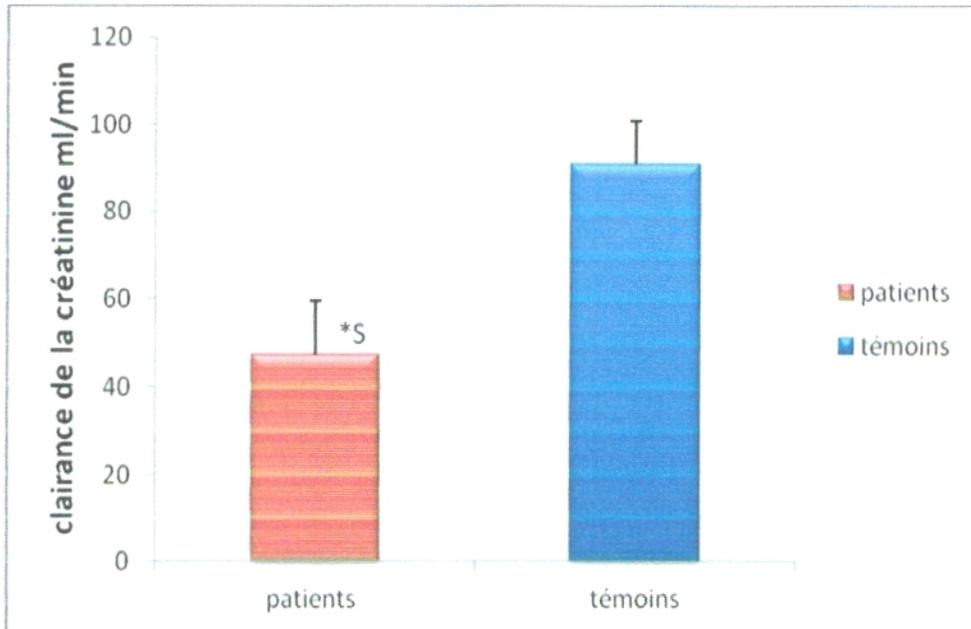
$P < 0,05$

Figure 3.3. Concentration moyenne de la créatinine chez des patients diabétiques de type1 et comparaison par rapport aux témoins.

Les résultats ont montrés que les valeurs de la créatinine sont élevées chez les sujets DT1 par rapport aux témoins.

Nos résultats ont montrés une différence significative entre les deux groupes.

II-4 Concentration moyenne de la clairance de la créatinine chez des patients diabétiques de type1 et comparaison par rapport aux témoins.



* $P < 0,05$

Figure 3.4. Concentration moyenne de la clairance de la créatinine chez des patients diabétiques de type1 et comparaison par rapport aux témoins.

Les résultats ont montrés que la concentration moyenne de la clairance de la créatinine est significativement plus basse chez les sujets diabétiques par rapport aux témoins.

Nos résultats ont montrés de différence hautement significative entre les deux groupes.

II-5 Concentration moyenne de l'albuminurie chez des patients diabétiques de type1 et comparaison par rapport aux témoins.

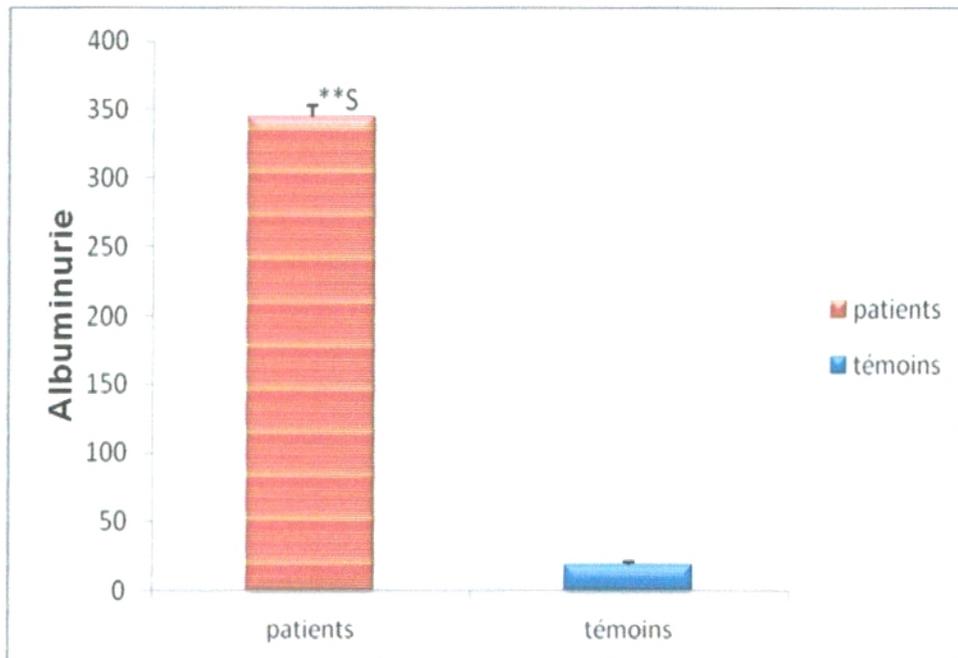


Figure 3.5. Concentration moyenne de l'albuminurie chez des patients diabétiques de type1 et comparaison par rapport aux témoins.

Comme illustré sur la figure 5 la concentration moyenne de l'albuminurie est élevée chez les patients diabétiques de type 1 par rapport aux témoins. Nos résultats ont montré une différence hautement significative entre les deux groupes

II-6 Concentration moyenne de la RBP chez des patients diabétiques de type1 et comparaison par rapport aux témoins.

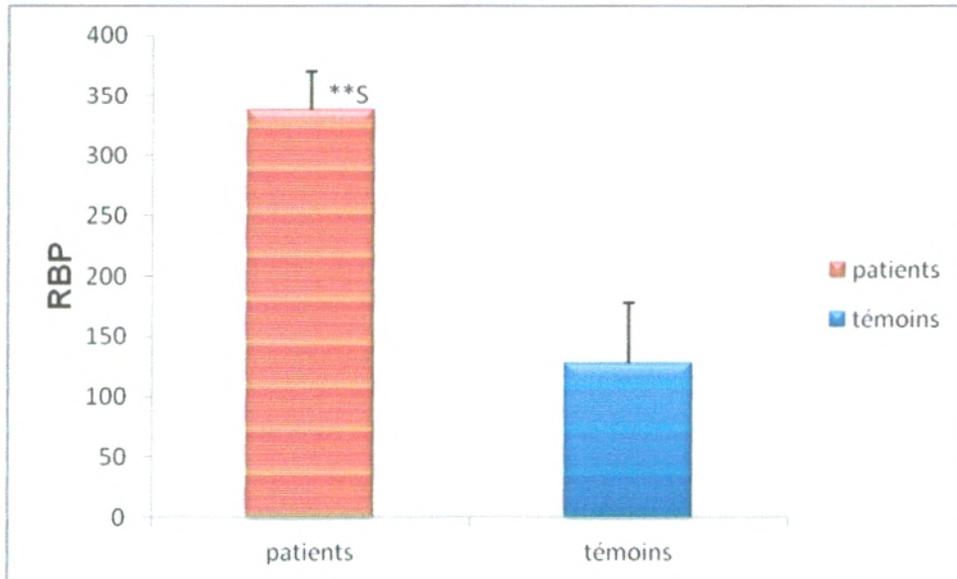


Figure 3.6. Concentration moyenne de la RBP chez des patients diabétiques de type1 et comparaison par rapport aux témoins.

Comme illustré sur la figure 3.6 la concentration moyenne de la RBP est élevée chez des patients diabétiques de type 1 par rapport aux témoins. Nos résultats ont montré une différence hautement significative entre les deux groupes.

Tableau 3.4. Répartition des DT1 en fonction des stades de ND

	Patients	
	N	%
IRL	04	14,81
IRM	08	29,63
IRS	08	29,63
IRT	02	7,40

La répartition des malades en fonction de la ND a montré que la fréquence de ceux présentant une insuffisance rénale légère est de 14,81%, contre 29,63 pour ceux avec une IRM et IRC. Seulement 07,40% des sujets présentaient une IRT. Tandis que les 5 autres patients soit 18,51 % sont complètement normaux c'est-à-dire sans ND.

Tableau 3.5. Moyenne d'albuminurie et RBP en fonction de stades de ND chez les DT1

marqueurs	IRL	IRM	IRS	IRT
Albuminurie	(32±5,07)	(65±29,4)	(334±54,5)	(948±10,24)
RBP	(129±12,1)	(132±64,7)	(349±20,8)	(742±12,24)

En fonction du stade de ND, Les patients avec une IRT ont un taux d'albuminurie 30fois plus élevé par rapport à ceux sans ND.

Pour la RBP les patients avec une IRT ont un taux 02 fois plus élevé par rapport à ceux sans ND.

Tableau 3.6. Fréquence de l'albuminurie et RBP en fonction de stades de ND chez les DT1.

Groupes	Taux d'albumine	N	%	Taux de RBP
01	albuminurie Normale	0	0	Normal
02	Micro albuminurie	12	44,44	Normal
03	macroalbuminurie	10	37 ,03	Elevé

Parmi les 27 diabétiques étudiés, 12 sujets avaient une microalbuminurie (30-300 mg / 24 h), alors que 10 présentaient une macroalbuminurie (>300 mg / 24 h).

Les résultats ont montré que le taux de RBP était normale chez ceux qui avaient une albuminurie normale et une microalbuminurie par contre un taux élevé de RBP a été retrouvé pour ceux qui présentaient une macroalbuminurie .

Chapitre IV

DISCUSSION

Chapitre 4. Discussion

La présente étude a été portée sur l'investigation de 27 diabétiques de type 1 recrutés au niveau de CHU de Tlemcen et à la maison des diabétiques à Sidi Chaker. Elle a contribué à prévenir la néphropathie diabétique en utilisant des biomarqueurs de néphrotoxicité mettant en évidence des manifestations infra cliniques.

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

- La taille restreinte de l'échantillon (27 diabétiques). Il aurait été souhaitable d'augmenter cet effectif.
- L'Hg est un paramètre biologique reflétant l'équilibre glycémique des trois derniers mois. Il aurait été intéressant de réaliser ce dosage afin de mieux apprécier l'équilibre glycémique des patients.
- Les stades de la ND sont mis en évidence en utilisant le test de filtration glomérulaire (TFG). Il aurait été tout à fait intéressant d'apprécier les différents stades de ND en déterminant ce paramètre biologique.

Néanmoins des observations tout à fait intéressantes ont pu être faites.

D'après les résultats de l'analyse des paramètres biologiques chez nos patients, on a noté des niveaux de glycémie normaux et un taux d'urée qui augmentait proportionnellement avec le degré de l'atteinte rénale. Il est évident qu'une augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins (Richet, 2005). Plus la fonction rénale est altérée plus l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique (Vanholder, 2003). Cependant, selon (Dussol et al., 2011), le dosage de l'urée sanguine est moins précis pour évaluer la fonction rénale que celui de la créatinine et complété par la créatinémie (Dussol, 2011). La créatininémie est considérée depuis longtemps comme le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire (Tsinalis et Binet, 2006). Les résultats ont permis de constater une corrélation claire entre le taux de la créatinine plasmatique et le degré de la complication rénale. La créatinémie ainsi que la clairance à la créatinine (formules de Cockcroft et Gault) chez les patients étaient significativement élevées par rapport au témoins signe d'une altération de la fonction rénale. Il est intéressant de noter que nos résultats sont en concordance avec certains auteurs : (Bouattar et al., 2009 ; Lasaridis et Sarafidis, 2005 ; Mlekusch et al., 2004) qui ont explorés des populations semblables avec une ancienneté équivalente à la notre.

La néphropathie diabétique (ND) est généralement caractérisée par un dysfonctionnement glomérulaire, avec microalbuminurie comme un indicateur précoce. L'excrétion urinaire de petites protéines de masse moléculaire telle que la protéine de liaison du rétinol (RBP) indiquent un dysfonctionnement tubulaire proximal. Les fonctions glomérulaire et tubulaire ont été appréciées respectivement par le dosage de l'albuminurie et a RBP. Nos résultats ont montré une atteinte glomérulaire puisque les taux d'albuminurie étaient 30fois plus élevé chez les patients avec une IRT par rapport aux témoins. En fonction du stade de la ND, Les niveaux de RBP étaient 2 fois plus élevés chez les malades avec une IRT par rapport aux patients sains. Ces résultats concorde avec (Salem MA et al .,2002) qui ont constaté une atteinte glomérulaire plus importante que l'atteinte tubulaire ,car La première manifestation de la ND c'est l'hypertrophie des reins et des glomérules associée à une hyperfiltration glomérulaire qui est suivie d'une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine ,est qui va donné par la suite des lésions tubulo-interstitielles (atteinte tubulaire) qui évolue vers une insuffisance rénale progressive et terminale.

Parmi les 27 diabétiques étudiés, 12 sujets avaient une microalbuminurie (30-300 mg / 24 h) , alors que 10 présentaient une macroalbuminurie (>300 mg / 24 h)et aucun patient ne présentait une albuminurie normale .Nos résultats ont montés que le taux de RBP était normale chez les malades qui avaient une albuminurie normale et une microalbuminurie. Par contre , un taux élevé de la RBP a été retrouvé chez les patients qui présentaient une macroalbuminurie .Nos résultats sont comparable avec ceux de (Pontuch P et al .,1992) qui ont constaté une augmentation de l'excrétion urinaire du RBP chez les sujets DT1 avec une albuminurie normale .

Chapitre V

CONCLUSION &PERSPECTIVES

Chapitre 5. Conclusion et perspectives

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde. Sa détection précoce basée sur l'utilisation des biomarqueur au niveau glomérulaire (albuminurie) et tubulaire (RBP) nous permet d'éviter l'évolution vers la protéinurie clinique et l'insuffisance rénale.

De part les résultats de ce présent travail, nous pouvant déduire que :

1 / urée, créatinine c'est des marqueurs qui mettent en évidence des modifications clinique alors que albuminurie et RBP témoignent des modifications infra cliniques.

2 / la microalbuminurie témoigne d'une altération glomérulaire alors que la RBP indiquent un dysfonction tubulaire proximale.

3 / Un bon Equilibre glycémique permet de prévenir contre la ND et son évolution

Nous pouvons par conséquent proposer une stratégie de dépistage et de surveillance de la ND en se basant sur le dosage de ces deux biomarqueurs sachant particulièrement que le cout de l'analyse ne dépasse pas pour chaque paramètre 100 DA .

Chapitre VI

LES REFERENCES BIBLIOGRAPHYQUES

A

Abahusain MA, Wright J, Dickerson JW, de . Retinol, alpha-tocopherol and carotenoids in diabetes. Eur J Clin utr 1999; 53: 630-635 .

ADA, A. D. A. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2011; 34 Suppl 1: 11-61.

ADA: American Diabetes Association. www.diabetes.org. Mars. 2010.

Adler A., Stevens R.J., Mawley S.E et al-Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes. The United Kingdom prospective diabetes study. UKPDS. Kidney Int., 63. (2003): 225p.

Admin .DIABETE CHEZ L'ENFANT , 21 June 2009 (<http://www.lediabete.net>).

Adrien Nedelec . Diabète de type 1 : physiopathologie 2012
(http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_did_ph.html).

Allard j. Bradykinine et oestradiol : médiateurs endogènes d'intérêt pour la néphroprotection au cours du diabète expérimental. DOCTEUR DE L'UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER ..Ecole doctorale Biologie, Santé et Biotechnologies 2010 :222p

Alsaad, K. O., and Herzenberg, A. M. -Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J Clin Pathol 60; (2007) :18-26.

Ariarajah ,N;Gerstel,E; Martin ,p,Y; Ponte,B. Biomarqueurs dans l'insuffisance rénale aiguë . -Yves Martin Service de néphrologie . 2011 :491p.

Arthur J. Atkinson Jr MD, Wayne A. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95.

B

- Bader, R., Bader, H., Grund, K. E., Mackensen-Haen, S., Christ, H., and Bohle, A.
- Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis. Correlations between morphological and functional parameters. *Pathol Res Pract* 167. (1980): 204-216.
- Baalbaki , L. Les traitements innovants du diabète de type 1 : Focus sur la greffe des îlots de Langerhans. THÈSE DE DOCTEUR EN PHARMACIE .Université Joseph Fourier.Faculté de Pharmacie de Grenoble. décembre 2012 :132p.
- Bazari H. Approach to the patient with renal disease. In Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007: chap 115.
- Belhadj M, Daoud A, Khalfa S, Malek R . Le diabète en Algérie. Présentation au deuxième congrès maghrébin d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition. Fès . 2005 :34-40.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C -Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med*. 2004; 30:33-7.
- BERNARD A, IAUWERYS R-Proteinuria : changes and mechanisms in toxic nephropathies. *Crit Rev Toxicol* 1991; 21 : 373-405.
- Biomarkers for drug discovery and development", IBC's 3 rd International Conference, Amsterdam. Pays-Bas. 2005.
- Blaner WS. Retinol-binding protein: the serum transport protein for vitamin A. *Endocr Rev* 1989; 10: 308-316.
- Boulton, A. J., Vinik, A. I., Arezzo, J. C., Bril, V., Feldman, E. L., Freeman, R., Malik, R. A., Maser, R. E., Sosenko, J. M. and Ziegler, D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28(4): 956-62.
- Bouattar T., Ahid S., Benasila S., Mattous M., Rhoo H. ,et al. .Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution. *Néphropathie et Thérapeutique*.2009 ;5 :181-87.

Buleon M- Physiologie rénale du récepteur B2 de la Bradykinine : de la néphropathie diabétique au choc septique. Thèse de Doctorat en physiologie expérimentale. Université Toulouse III. Paul Sabatier France. (2008):104p.

C

Canaud, B. Elévation de la créatininémie – Orientation diagnostique.
Rev. Prat. 2008 ; 58 : 1837-46.

Capron, L .Atherosclerosis and cardio-vascular complications of diabetes. Ann Endocrinol .Paris. 1996 ; 57(3): 161-5.

Chastang N., Fonfrède M. Néphropathie diabétique et dosage de la microalbu-minurie.
Revue des connaissances en diabétologie : 28 -30, 2010(www.biotribune.com).

Chen, S., Jim, B., Ziyadeh, F. N. Diabetic nephropathy and transforming.2003.

Christian M. Biochimie,Binôme 39 Urée et créatinine : Déchets azotés et marqueurs de La fonction rénale.2012 :1-6.

Colombat M., Delenze S. , Callard P. Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte,Néphrologie et thérapeutique. 2008 ;4 : 617 -627

Cordonnier D, Corticelli P, Maynard C, Halimi S, Pine N. Néphropathie diabétique, Encyclopédie Médicochirurgicale.1994; 10 :18-66.

D

Dubois L.D.Progrès physiopathologiques dans le diabète de type1. Revue du praticien. Vol.60 . 2010 :165-69.

Dussol, N. Jourde-Chiche. Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures ? Encyc. Méd. Chir. Elsevier Masson SAS, Paris. Traité de Médecine AKOS. 2009 ; 1-1224 : 6 p.

F

Fang, Y. C., Chen, B. H., Huang, R. F. and Lu, Y. F. Effect of genistein supplementation on tissue genistein and lipid peroxidation of serum, liver and low-density lipoprotein in hamsters. *J Nutr Biochem.* 2004 ;15(3): 142-8.

G

Gourdi P., Hanaire H., Mathis A., Martini J. Le diabète et ses complications, Diabétologie. Faculté de Médecine Université Paul Sabatier. Toulouse France. 2010 (www.medecine.ups-tlse.fr).

Grimaldi A. Guide pratique du diabète .Paris : MMI-Editions. 1998 :18-19,192-207.

Grimaldi A, dir. Traité de Diabétologie . 2e édition. Médecine-Sciences ; 2009.

Grimaldi A, Heurtier A, Bosquet F ,Bosquet F, Cornet P, Masseboeuf N, Popeller M, Sashon C. Le diabète un problème de santé publique. Guide pratique du diabète, 2ème édition actualisée 2006, chapitre1: 1-10 .

Grimaldi A. Questions d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre Marie Curie .Paris. France. 2000 : 15-19

Grimaldi A, Heurtier A. Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes. *Diabetes Metab.* 1999 ; 25 Suppl 3: 12-20.

Gross, J. L., De Azevedo, M. J., Silveiro, S. P., Canani, L. H., Caramori, M. L., Zelmanovitz, T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005; 28(1): 164-76.

Goetz, F. C. Structural.functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 74, 1984 : 1143-1155.

growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up. *Semin Nephrol.* 2003 ;23 :532-543.

H

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

Hostetter T.H.Diabète et rein in: Cecil, ed. Traité de médecine interne.Paris : Flammarion Médecine- Sciences. 1997 :599-602, 1273-74.

J

Julien ALLARD.Bradykinine et oestradiol : médiateurs endogènes d'intérêt pour la néphroprotection au cours du diabète expérimental. Thèse de Doctorat en physiologie expérimentale. Université Toulouse III - Paul Sabatier . 2010 :222.

K

Kan fer A , Kourilsky , Paraldi M.N. Néphropathies glomérulaires in: Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques , ed. Abrégés ; Paris : Masson,1997 : 9-60.

Katz, A., Caramori, M. L., Sisson-Ross, S., Groppoli, T., Basgen, J. M., and Mauer, M. An increase in the cell component of the cortical interstitium antedates interstitial fibrosis in type 1 diabetic patients. *Kidney Int.* 2002 ;61: 2058-2066.

Knebelmann B.Microalbuminurie : définitions et intérêt. Place du rapport microalbuminurie/créatinurie. *Biotribune* 2006 ;18 : 12-14.

L

LAUWERYS R, BERNARD A, CARDENAS A. Monitoring of early nephrotoxic effects of industrial chemicals. *Toxicol Leu.* 1992; 64/65: 3342.

Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990;38:167–84.

M

M. COULIBALY DRAMANE.Etude epidemio-clinique de la nephropathie diabetique dans le service de diabetologie du chu gabriel toure. Thèse de doctorat en médecine . Université de bamako . Mali. 2008 :112p.

Malardé L . activité physique et produits dérivés du soja : intérêts dans la prise en charge du stress oxydant associé au diabète de type 1. Thèse pour docteur de l'université de rennes 2. Université l'université européenne de Bretagne .école doctorale sciences humaines et sociales .2012 :284p.

Mason, R. M., and Wahab, N. A. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003;14, 1358-1373.

Mauer, S. M., Steffes, M. W., Ellis, E. N., Sutherland, D. E., Brown, D. M., and Goetz, F. C. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. J Clin Invest. 1984;74: 1143-1155.

Mclsaac R., Jerums G. Gestion de la néphropathie diabétique. Diabetes voice. 2003 ; Vol.48 :15-18.

CEED : Centre Europeen D'etude Du Diabete. diabète et maladies métaboliques Université de Strasbourg .2011(<http://www.ceed-diabete.org/le-diabete/le-diabete-de-type-1>).

N

Najafian B., Mauer M. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patient. Diabetes Research and Clinical Practice. 2009; 83: 1-8.

Pinget M . CEEDMM. Diabète sucre de type 1et 2 de l'enfant et de l'adulte . Collège des Enseignants d'Endocrinologie : Diabète et Maladies Métaboliques . Médicale Virtuelle Francophone .2011(http://sist.education.gov.mg/UMVFmiroir/campus/coursc/item233a/site/html/2_2.html).

Pontuch P, Jensen T, T Deckert, Ondrejka P, Mikulecky M. Urinary excretion of retinol-binding protein in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria and clinical diabetic nephropathy. Acta Diabetol. 1992; 28 (3-4) :206-10

R

Richard M ., George J. Gestion de la néphropathie diabétique précoce . 2003 ;Vol 48 :15-18

Richet G.Introduction du dosage de l'urée sanguine en pathologie rénale. Néphrologie et thérapeutique. 2005 .,1 : 265- 68.

Rodier M . Imagerie fonctionnelle et métabolique .Le diabète de type 1.Médecine Nucléaire. 2001 ; vol.25, 2 : 95-101.

Romanetto j. Interets des marqueurs biologiques dans les essais cliniques . Thèse pour docteur en pharmacie. universite Henri Poincare - Nancy 1 .2011 :122p.

Romon I., Fosse S., Eschwege E., Simon D., Weill A., Varroud-Vial, M., Detournay, B.,Fagot-Campagna, A.Prevalence of macrovascular complications and cardiovascular risk factors in people treated for diabetes and living in France: the ENTRED study 2001. Diabetes Metab. 2008; 34(2): 140-7.

Roussel.R . Histoire naturelle de la néphropathie diabétique :Médecine des maladies Métaboliques .2011 . Vol. 5 – Suppl .,2,3 :8-13 (TAB)

S

Salem MA, el-Habashy SA, Saeid OM, el-Tawil MM, Tawfik PH. Urinary excretion of n-acetyl-beta-D-glucosaminidase and retinol binding protein as alternative indicators of nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus: Department of Pediatrics, University of Ain Shams, Cairo, Egypt. 2002 ;3(1):37-41.

Sarika ,A . Renal function in diabetic nephropathy .World Journal of Diabetes.2010; 1(2): 48-56

T

Tsinalis.D,Binet.I.Appréciation de la fonction rénale : créatininémie, urée et filtration glomérulaire.Forum Med Suisse. 2006 ; 6 : 414-419.

V

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

Etudes des biomarqueurs précoce de la néphropathie chez des patients atteints de diabète de type 1

Amina AZZAOU. MASTER II .ALIMENTATION ET NUTRITION

Résumé

Introduction: La néphropathie diabétique (ND), est la première cause d'insuffisance rénale chronique dans le monde.

Objectifs: contribuer à la réduction de la mortalité de la MRC chez des diabétiques de type 1 par la détection précoce de cette complication en utilisant des marqueurs précoce d'effet tubulaire (RBP) et glomérulaire (Albuminurie).

But: Proposer des stratégies de dépistage précoces et de prévention adaptées afin de contribuer à la réduction de la morbidité et la mortalité rénale

Matériels et méthodes : soixante deux (62) sujets répartie en deux groupes (groupe1 : diabétiques de type 1, n=27, âge : $51,85 \pm 14,98$ ans ; Groupe2 : témoin=30 âge : $58,1 \pm 8,4$ ans), ont été recrutés pour une étude rétrospective cas-témoins. le recrutement s'est effectué à partir de la maison des diabétiques et du service de néphrologie et médecin interne de CHU de la wilaya de Tlemcen.

Résultats : la concentration moyenne d'albuminurie et de RBP ont été significativement élevée chez les patients diabétiques de type 1 par rapport aux témoins. En fonction du stade de ND, Les patients avec une IRT ont un taux d'albuminurie 30fois plus élevé et Pour la RBP 02 fois plus élevé par rapport aux diabétique sans ND.

Conclusion : Les marqueurs (urée, créatinine) mettent en évidence des modifications clinique alors que l'albuminurie et RBP témoignent des modifications infracliniques .

La microalbuminurie témoigne d'une altération glomérulaire alors que la RBP indique un dysfonction tubulaire proximale. Ainsi qu'un bon équilibre glycémique permet de prévenir contre la ND et son évolution

Mots clés : diabète type 1, microalbuminurie, ND, RBP

Introduction: Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of chronic renal failure in the world.

Objectives: To contribute to the reduction of mortality in the MRC of type 1 diabetes in the early detection of this disease using early tubular effect (RBP) and glomerular markers (albuminuria). Determine the prevalence of tubular and glomerular proteinuria in type 1 diabetes. Check the variation of some subclinical and clinical biomarkers of diabetic nephropathy.

Aim: To propose strategies for early detection and prevention adapted to contribute to the reduction of morbidity and mortality in renal

Materials and Methods: sixty two (62) divided into two groups (group 1, type 1 diabetes, n = 27, age: 51.85 ± 14.98 years; Group2: 30age control = 58.1 ± 8.4 years), were recruited for a retrospective case-control study, at home of diabetes and internal medicine nephrology Department of the University Hospital of Tlemcen.

Results: The mean concentration of albumin and RBP were significantly higher in type 1 diabetic patients compared to controls. Depending on the stage of ND, patients with ESRD have 30 time higher albumin excretion rate and to RBP 02 time higher than those without ND.

Conclusion: The markers (urea, creatinine) demonstrate clinical changes while albuminuria and RBP reflect subclinical changes. Microalbuminuria reflects glomerular damage while RBP indicates a proximal tubular dysfunction. And good glycemic control prevents against ND and its evolution

Key words: Type 1 diabetes, microalbuminuria, ND, RBP

المقدمة: اعتلال الكلية السكري هو السبب الرئيسي للفشل الكلوي المزمن في العالم

الأهداف: المساهمة في الحد من الوفيات بسبب الأمراض الكلوية المزمنة لمرضى السكري من النوع الأول بالكشف المبكر عن هذا المرض وذلك باستخدام مؤشرات ذات تأثير أنيوبي (RBP) وعلامات الكبيبي (البول الزلالي ALB).

الهدف: اقتراح استراتيجيات للكشف المبكر والوقاية للمساهمة في الحد من الوفيات بسبب الأمراض الكلوية المزمنة لمرضى السكري من النوع الأول

المواد والطرق: اثنان وستون (62) شخص مقسمة إلى مجموعتين (المجموعة 1 مرضى السكري نوع 1، n = 27، مع متوسط العمر: 51.85 ± 14.98 عاما) اما المجموعة الثانية فتضم 30 شخص من الأصحاء مع متوسط العمر (58.1 ± 8.4) تم تجنيدهم لدراسة الحالات والشواهد بأثر رجعي، من منزل مرضى السكري والطب الداخلي وقسم أمراض الكلى بمستشفى جامعة تلمسان

النتائج: متوسط تركيز الألبومين و RBP كانت أعلى بكثير عند مرضى السكري النوع 1 مقارنة مع الضوابط. اعتمادا على مرحلة اعتلال الكلية السكري

معدل إفراز الزلال (الألبومين) عند المرضى الذين يعانون من الداء الكلوي بمراحله الأخيرة أعلى بـ 30 مرة و RBP أعلى مرتين مقارنة مع الضوابط

الخلاصة: الزلالي (الألبومين) يعكس الضرر كبيبي بينما RBP يشير إلى ضعف الأنبيبي الداني والمراقبة الجيدة لنسبة السكر في الدم تمنع ضد اعتلال الكلية السكري و تطورها

كلمات البحث: RBP، مرض السكري من النوع 1، الزلالي، اعتلال الكلية السكري