République Algérienne Démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Dr Moulay-Tahar Saida

Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en Biologie

Option : **Biochimie et Physiologie cellulaire**

Par **: Mlle BOUKHECHA Kheira**

Intitulé

Intérêt du dosage de la microalbuminurie et de l'hémoglobine glyquée HbA1c chez une population atteinte de diabète de type II dans la wilaya de Saida

Soutenu publiquement le 22/06/2017 devant les membres du jury :

Président	**Mme HADJADJ Hassina**	**Maitre assistant A**	**Université de Saida**
Examinateur	**Mr AMMAM Abdelkader**	**Maitre assistant A**	**Université de Saida**
Promoteur	**Mme HASSANI Maya Meriem**	**Maitre de Conférences B**	**Université de Saida**

:

Année universitaire

2016/2017

Remerciements

A mon jury de mémoire

A Madame HADJAJ-H,

Enseignant-chercheur au Département de Biologie, Faculté des Sciences, université de Saida, et qui m'as fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de mémoire,

Veuillez recevoir madame mes plus sincères remerciements.

A Monsieur AMMAM-A,

Enseignant- chercheur au Département de Biologie,Faculté des Sciences, université de Saida,

qui m'as fait l'honneur d'accepter d'examiner mon travail,

Je vous prie de recevoir monsieur, l'expression de ma reconnaissance infinie**.**

A Madame HASSANI- M,

Docteur au Département de Biologie, Faculté des Sciences, université de Saida, ces quelques mots ne suffiront pas à vous exprimer ma profonde gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de superviser ce travail. Je n'oublierai jamais votre gentillesse, vos encouragements et les qualités scientifiques exceptionnelles que vous avez su mettre au service de mes apprentissages tout au long de notre collaboration. Aussi, je vous suis reconnaissante pour la grande disponibilité dont vous avez fait preuve

Mes remerciements ne seraient pas complets s'ils ne se tournaient vers le Dr **SMAIL Djillali**, médecin inspecteur à la direction départementale de la santé de la Wilaya de Saida, du Dr **ACHAB Fatiha**, médecin coordinateur responsable de la maison des diabétiques de Sidi Cheikh, ainsi que vers le **Dr HADDI Zoheir**, chef du laboratoire d'analyses médicales aux castors-Saida, pour leur précieuse aide, soutien indéfectible et pour avoir mis à ma disposition tous les moyens humains et matériaux afin que ce travail se déroule dans les conditions optimales.

Dédicace

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail :

A mes chers parents

Vous avez su m'apprendre modestement les vraies valeurs de la vie. Votre soutien et vos encouragements ont toujours été sans faille tout au long de ce parcours de longue haleine. La confiance que vous m'accordez me permet d'avancer.

A mes adorables sœurs

Fatima et Ikram Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrées qui nous unissent.

***A ma cousine** : Amira*

***A toute La famille :** Boukhecha*

***A tout la famille** : Benrebiha*

A mes chères proches amis (es)

Qui ont vécu avec moi les meilleurs moments ainsi que les mauvais durant ma vie et surtout Khadidja ; Hanane et Nasreddine

Et à tous ceux qui comptent pour moi.

«Merci».

Résumé

La microalbuminurie est une excrétion faible mais anormale d'albumine dans les urines, et qui constitue chez le diabétique de type II un témoin d'apparition de la néphropathie diabétique : l'une des complications les plus fréquentes de ce type de diabète ainsi que 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 chez les diabétiques de la wilaya de Saida à fin de retarder voire éviter cette complication par le biais de marqueurs précoces d'effets glomérulaires.

Méthodes : étude transversale, analytique, descriptive menée 19 février au 01 juin 2017, incluant 43 patients diabétiques de type II. Les paramètres biologiques suivants ont été dosés : l'albuminurie, la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée, le cholestérol total, LDL, HDL, l'urée et la créatinine .A l'issue de cette étude, il apparaît clairement que la microalbuminurie est un facteur biologique dont le dosage a une importance capitale dans la prévention de la néphropathie diabétique, Nous avons trouvé également une corrélation entre la microalbuminurie et l'hémoglobine glyquée , ainsi que l'influence de la durée du diabète sur le taux d'excrétion d'albumine dans les urines chez les diabétiques.

Nous pouvons par conséquent proposer que la microalbuminurie et l'hémoglobine glyquée soient incluses dans le consensus de la prise en charge des maladies métaboliques en générale et spécialement les différents types de diabètes en particuliers.

Mots clés : Microalbuminurie ; hémoglobine glyquée ; Néphropathie diabétique ; Diabète de type II.

Abstract

Microalbuminuria is a small and abnormal albumin excretion in the urine, which is a witness in the diabetic type 2 onset of diabetic nephropathy; which is one of the most frequent complications of diabetes. And 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 in the wilaya of Constantine to end delay or avoid this complication through early markers of glomerular effects.

Methods: Cross-sectional study, analytical, descriptive conducted between February and June 2017including 43 diabetic type 2 patients. The following biological parameters were carried out: microalbuminuria, fasting glucose, glycated hemoglobin , cholestérol total, LDL, HDL, uréa and creatinine. After this study, it is clear that microalbuminuria is a biological factor whose dosage is of paramount importance in the prevention of diabetic nephropathy, we also found a positive correlation between microalbuminuria and glucose parameters (the glycated hemoglobin and fasting glucose) as well as the influence of diabetes duration on the rate of albumin excretion in the urine in diabetes.

We can therefore proposed microalbuminuria in the prevention and monitoring of diabetic program.

Keywords: Microalbuminuria; glycated hemoglobin; diabetic nephropathy; Diabète type II.

الملخص

يعتبر الزلال البولي الدقيق إفراز ضئيل وغير طبيعي للزلال في البول و هو الشاهد لظهور اعتلال كلوي سكري عند مريض السكري من النوع الثاني و التي تعد واحدة من أكثر المضاعفات المتكررة لمرض السكري و هو السبب الرئيسي للمرحلة النهائية لمرضى الكلى المزمن في العالم

الهدف من عملنا هو الكشف عن اعتلال الكلى لدى مرضى السكري لوالية سعيدة من أجل تأخير او تجنب هذه المضاعفات و من خلال مؤشرات مبكرة

الاساليب :دراسة مستعرضه تحليليه وصفية ل 43 شخص من مرضى السكري أقيمت بين شهر فبراير الى 1 جوان 2017.

دراستنا اشتملت على إجراء تقييم بيولوجي حول المكونات التالية : الزلال البولي الدقيق ،الجلوكوز أثناء الصوم ،الهيموجلوبين الغليكوزيالتي،الكوليسترول ، الكرياتينين

بعد هذه الدراسة فمن الواضح أن الزلال البولي هو عامل بيولوجي حيث يكون قياسه ذو أهمية قصوى في الوقاية من اعتلال الكلية السكري، كما وجدنا عالقة إيجابية بين الزلال البولي والمؤشرات السكرية (الجلوكوز أثناء الصوم ،الهيموجلوبين الغليكوزيالتي)، وكذلك تأثير مدة السكري على معدل إفراز الألبومين في البول في مرض السكري

لذلك يمكننا اقتراح الزلال البولي في برنامج الوقاية و متابعة مرضى السكري

الكلمات المفتاحية : الزلال البولي ، الهيموجلوبين الغليكوزيالتي، اعتلال الكلى، مرض السكري من النوع الثاني .

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION **1**

CHAPITREI : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Première partie Rappel sur le diabète et ses complications

1. Définition du diabète **4**
2. Diabète de type II **6**

2.1.Aspects physiopathologiques du diabète de type II **6**

3. Facteurs de risque du diabète de type II **8**

3-1 Facteurs non modifiables **8**

3-2 Facteurs modifiables **10**

4. Evolution du diabète de typeII **13**

4.1 Les complications aigues du diabète type 2 **14**

a. L'acidocétose **14**
b. Le coma hyperosmolaire **14**
c. L'hypoglycémie **14**

4.2 Complications chroniques (dégénératives) du diabète type 2 **15**

a) Complications macroangiopathiques **15**
b) Complications microangiopathiques **15**

b.1. Rétinopathie diabétique **16**

b.2. Néphropathie diabétique **16**

b.3. Neuropathie diabétique **16**

4.3 Cas particulier du pied du diabétique **17**

Deuxième partie Reins et Physiopathologie rénale **19**

1. Le Néphron **20**

1.1.Le glomérule **20**

1.2.Le tubule rénal **21**

2. Les fonctions du néphron
3. La filtration glomérulaire **21**
4. Ajustements tubulaires **22**
5. Evaluation de la fonction rénale **23**

5.1.Débit de filtration glomérulaire **23**

5.2.Mesure du DFG **23**
5.3.Estimation du DFG **24**
6. La néphropathie diabétique **26**
6.1.Facteurs accélérateurs **27**
6.2.Histoire naturelle de la néphropathie diabétique **27**
6.3.Dépistage précoce de la néphropathie diabétique **30**
6.4.Traitement de la néphropathie diabétique **31**
6.4.1. Caractéristiques du traitement optimal **32**
7. Albuminurie **32**
7.1.Classes d'albuminurie **33**
8. Hémoglobine glyquée **35**

CHAPITREII : MATERIEL & METHODES

1. Objectifs de l'étude **39**
2. Prototype et cadre de l'étude **39**
3. Période de l'étude **39**
4. Population de l'étude **39**
5. Stratégie d'échantillonnage **39**
6. Dosages biochimiques **40**

6.1 Dosage de la glycémie à jeun **41**
6.2. Dosage de l'Urée **42**
6.3 Dosage de la créatinine **43**
6.4. Dosage du cholestérol **43**
6.5. Dosage du cholestérol HDL **43**
6.6. Dosage du cholestérol LDL **44**
6.7. Dosage de l'hémoglobine glyquée **44**
6.8. Dosage de la microalbuminurie **46**

CHAPITREIII : RESULTATS & DISCUSSION

1. Répartition des patients en fonction du traitement anti diabétique **51**
2. Etat de l'équilibre glycémique en fonction de la thérapie **52**

3. Albuminurie et hémoglobine glyquée en fonction de l'âge du diabète **53**
4. Corrélation entre Albuminurie et hémoglobine glyquée **54**
5. Répartition des patients selon les stades de l'albuminurie et de la présence de rétinopathie diabétique **55**
6. Taux sériques de Créatinine et d'Urée en fonction de l'âge du diabète **56**
7. Histogrammes de la répartition des patients en fonction de leurs ratio tour de taille/taille, Hémoglobine glyquée et albuminurie **57**
8. Répartition des patients selon les différentes classes thérapeutiques d'antihypertenseurs et l'albuminurie **58**

CONCLUSION & Perspectives **62**

Référence bibliographique **73**

ANNEXES **77**

TABLE DES ILLUSTATIONS

Liste des figures

Figure 01. Dysfonctionnement des cellules β dans le diabète déséquilibré

Figure 02. Conséquence de l'hyperglycémie

Figure 03. Coupe du rein

Figure 04. Schématisation du néphron

Figure 05. Phases de la formation de l'urine

Figure 06. Schéma du suivi pour la microalbuminurie

Figure 07. Les trois principales étapes du dosage de l'HbA1c

Figure 08. Dosage de la microalbuminurie par les bandelettes réactives

Figure 09. Analyseur D-10® de Bio Rad

Liste des tableaux

Tableau 01. Classification du diabète

Tableau 02. Seuils de l'IMC selon la classification de l'OMS

Tableau 03. Quantité de solutés et d'eau à différentes niveaux du néphron

Tableau 04. Classification de la néphropathie diabétique

Tableau 05. Classes d'albuminurie

Liste des graphiques

Graphique 01. Répartition des patients en fonction du traitement anti diabétique

Graphique 02. Etat de l'équilibre glycémique en fonction de la thérapie

Graphique 03. Albuminurie et hémoglobine glyquée en fonction de l'âge du diabète

Graphique 04. Corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la microalbuminurie

Graphique 05. Répartition des patients selon les stades de l'albuminurie et de la présence de rétinopathie diabétique

Graphique 06. Taux sériques de Créatinine et d'Urée en fonction de l'âge du diabète

Graphique 07. Histogrammes de la répartition des patients en fonction de leurs ratio tour de taille/taille, Hémoglobine glyquée et albuminurie

Graphique 08. Répartition des patients selon les différentes classes thérapeutiques d'antihypertenseurs et l'albuminurie

LISTE DES ABREVIATIONS

µ-Alb	Microalbuminurie
ADA	Société américaine de diabétologie
ADO	Antidiabétiques Oraux
AGJ	Glycémie à jeun
ARAII	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2
CG	Formule de Cockcroft & Gault
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DO	Densité optique
DT2	Diabète type 2
EDTA	Éthylène Diamine Tétra-Acétique
EUA	Excrétion urinaire d'albumine
GOD	Glucose Oxydase
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL	Lipoprotéines de haute densité
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	Indice de masse corporelle
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
LDL	Lipoprotéines de faible densité
MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
ND	Néphropathie Diabétique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

RAC	Rapport albuminurie / créatininurie
TA	Tension artérielle
TG	Triglycérides
VLDL	Lipoprotéine de très faible densité

LISTE DES UNITES

%	Pourcentage
µm	Micromètre
cm	Centimètre
°C	Degré Celsius
g	Gramme
H	Heure
Kda	Kilodalton
kg	Kilogramme
l	Litre
m	Mètre
m^2	Mètre carré
mg	Milligramme
min	Minute
ml	Millilitre
mmHg	Millimètre de mercure
mmol	Millimol par litre

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le diabète de type II inquiète à l'échelle planétaire. C'est une maladie chronique, insidieuse, plurifactorielle touchant toutes les classes sociales, dont la prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire (Halimi et al., 2008).

Des efforts importants doivent toujours être fournis en terme de dépistage et de prévention du diabète de type II à travers le monde pour enrayer la progression de cette pandémie ; toutes les recommandations actuelles font état de l'intérêt du dosage de l'HbA1c pour la surveillance de l'équilibre glycémique des diabétiques, ce paramètre est en effet très commode puisqu'il reflète grossièrement la moyenne des glycémies des trois derniers mois (durée de vie du globule rouge). Sa standardisation par des techniques validées permet, de disposer d'un indicateur fiable qui n'impose que peu de contraintes pour les malades puisqu'il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour se rendre au laboratoire (Guerin-Dubourg , 2014).

Lorsque la glycémie n'est pas bien régulée, la maladie aboutie à d'autres maladies chroniques encore plus difficiles à supporter. L excès de sucre dans le sang est toxique pour les nerf, et pour tous les vaisseaux; les petits (reins , yeux , nerfs périphériques) et les gros vaisseaux (cœur , cerveau , jambes) lorsque les vaisseaux s'obstruent , les organes ne sont pas assez ou plus irrigués. L'atteinte des nerfs et des vaisseaux entrainent des complications comme la rétinopathie, la neuropathie et la néphropathie. Ces complications vont de pair avec une morbidité (sur les plans physique et psychosocial) et une mortalité importantes.

La néphropathie diabétique est une des complications les plus fréquentes et les plus redoutables du diabète sucré, qui fait craindre l'évolution vers une insuffisance rénale chronique en l'absence de toute prise en charge précoce. Cette dernière, à elle seule conditionne le pronostic vital du diabétique et est également témoin d'une lourde mortalité par insuffisance rénale, mortalité 100 fois plus élevée que chez les non diabétiques. Or, les méthodes de dosage biologiques habituelles de l'atteinte rénale, ne sont parlantes qu'à un stade avancé. Des lors, se justifient les mesures de prévention qui pourraient retarder ou minimiser l'apparition des complications. Celles-ci doivent reposer sur des marqueurs précoces et fiables, pouvant aider à évoquer le diagnostic suffisamment tôt et restaurer un traitement préventif.

INTRODUCTION

La microalbuminurie, de part sa valeur prédictive pour la néphropathie diabétique rapportée par des études récentes, apparait comme un paramètre intéressant dans le dépistage précoce des complications rénales (Diallo , 1998).

Dans notre document, nous commencerons par un chapitre introductif, quelques notions fondamentales sur le diabète de type II et de ses complications ainsi que sur la physiopathologie du rein y seront présentées. Toute la méthodologie relative aux procédures des échantillonnages sera décrite en chapitre II. Nos résultats seront présentés en chapitre III nous y évaluerons, nous y discuterons et tenterons d'y établir autant que possible des liens entre :

- L'équilibre glycémique et la thérapie antidiabétique
- L'albuminurie et l'hémoglobine glyquée et l'âge du diabète
- L'hémoglobine glyquée et la microalbuminurie
- Les stades de l'albuminurie et la présence de rétinopathie diabétique
- Les taux sériques de créatinine, d'urée et de l'ancienneté du diabète
- Le ratio tour de taille/taille, l'hémoglobine glyquée et l'albuminurie
- Les classes thérapeutiques d'antihypertenseurs et l'albuminurie

Le tout appuyé par des tests statistiques adéquats et de la littérature appropriée.

Nous terminerons enfin, par une réflexion générale imbriquant l'ensemble des apports de notre étude, diverses perspectives ainsi que des propositions de cadres expérimentaux optimisés pour des voies de recherches futures.

CHAPITE I

SYNTHESE

BIBLIOGRAPHIQUE

PREMIERE PARTIE : Rappel sur le diabète et ses complications

1. Définition du diabète

Le diabète est l'une des plus fréquentes maladies endocriniennes de l'homme [26]; c'est un syndrome métabolique [32][31]; caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique, accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique [23], liée à une déficience, soit de la sécrétion de l'insuline, soit de l'action de l'insuline, soit les deux conjuguées [63][19].

Selon les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont : [83]

- Une glycémie > 1,26 g/l réalisée après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises [63]

- La présence de symptômes de diabète, polyurie, polydipsie, perte pondérale, parfois polyphagie, vision trouble ; fatigue, ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections associée à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l tout moment de la journée [22]

- Une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l ,2 heures après le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale «une charge orale sous forme une solution de 75 g de glucose » (HGPO non recommandée en pratique clinique) [115]

- Un taux d'Hémoglobine glyquée (HbA1c) ≥ 6,5% aux déterminations répétitives. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois.

Des niveaux intermédiaires d'hyperglycémie (Glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25 g/l, HGPO entre 1,4 et 1,99 g/l et HbA1c entre 5,7 et 6,4%) sont aussi observés. Ils définissent un stade d'un pré-diabète qui serait associé à une augmentation du risque de progression vers un diabète [56]

Le terme «pré- diabète» est pratique pour désigner une anomalie de la glycémie à jeun (AGJ) « Une glycémie élevée mais sous le seuil du diagnostic du diabète, il est cependant important de souligner que le pré-diabète n'évolue pas nécessairement vers le diabète. En effet, la glycémie finit par se normaliser chez une importante proportion des personnes présentant une AGJ [36]

Le diabète est selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) une épidémie mondiale. La chronicité de l'hyperglycémie est responsable de complications chroniques dont la plus grave est la néphropathie diabétique, cette dernière se place au premier plan des préoccupations en néphrologie car c'est la première cause d'insuffisance rénal chronique dans le monde et elle est responsable de la morbidité et de la mortalité associées au diabète [22] et les coûts directs et indirects liés à la prévention et au traitement des complications du diabète sont très importants tant pour la société que pour le patient[86]

Il existe plusieurs types de diabète se manifestants tous cliniquement par une hyperglycémie, mais différent dans leurs manifestations aiguës ou chroniques, par leur sévérité et leur âge d'apparition. Ils ont été classés en quatre grands groupes (tableau 1), dont les deux principaux sont les diabètes de type 1 et de type II [148][91]

Tableau 1. Classification du diabète [15]

Classification du diabète	Mécanisme physiopathologique
Diabète de type 1 (DMT1)	Destruction des cellules β du pancréas, déficit insulinique absolu
Diabète de type 2 (DMT2)	Déficit de sécrétion de l'insuline, dans un contexte de résistance périphérique à l'insuline
Diabète gestationnel	Diabète diagnostiqué au 2ème ou 3ème trimestre d'une grossesse, qui n'est pas clairement un DMT2
Diabète dû à des causes spécifiques	Diabète néo-natal, *"maturity-onset diabetes of the young"* (MODY), diabète secondaire à une maladie exocrine du pancréas (mucoviscidose, pancréatite), à une exposition médicamenteuse (glucocorticoïdes, antirétroviral...), à une autre pathologie (maladie de Cushing...)

Dans ce travail nous centrerons nos recherches bibliographiques sur le diabète de type II, car il s'agit de la forme la plus fréquente, représenterait de 90 à 95% des cas du diabète dans le monde et est considéré aujourd'hui comme le mal du siècle [133][87]

2- Diabète de type II

Le diabète de type II est un des plus fréquents des anomalies du métabolisme chez l'homme. Le nombre en croissance de personnes atteintes, en même temps que la liste de complications à long terme font du diabète de type II un problème de santé publique majeur [17][89]. Il représente le premier cause d'insuffisance rénale dans tous les pays occidentaux [131]. Cette maladie chronique et progressive est caractérisée par une résistance à l'insuline due à un affaiblissement dans la capacité du muscle, du foie et du tissu adipeux (Tissu insulinodépendants) à répondre à l'insuline lors d'une prise accrue de glucose ainsi qu'une carence relative de la sécrétion d'insuline (insulinopénie) [139]. Son apparition est lente : il peut évoluer avec un degré d'hyperglycémie suffisant pour engendrer des atteintes organiques et fonctionnelles dans de nombreux tissus mais de façon asymptomatique et être diagnostiqué fortuitement, à l'occasion d'une prise de sang lors d'un bilan systématique [88][99], c'est la raison pour laquelle souvent, il est diagnostiqué au stade de complications chroniques dans le contexte d'accès difficile aux soins des pays en développement [57][113]

2 - 1 Aspects physiopathologiques du diabète de type II

Sur le plan physiopathologique, le développement du **diabète de type II** résulte de la coexistence entre une insulino-résistance et un développement progressif d'un déficit de l'insulino-sécrétion [31], dans un premier temps, un état d'insulino-résistance vient s'installer, empêchant l'organisme d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. En fait, L'insulino-résistance est définie comme un état de diminution de l'insulino-sensibilité (réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline) peut être dû à une insensibilité du récepteur envers son ligand ou une mauvaise réponse du récepteur suite à la liaison du ligand [114]

Chez les personnes insulino-résistantes, 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, ainsi après plusieurs années (10 à 20 ans), le pancréas ne produit plus suffisamment l'insuline nécessaire à l'homéostasie métabolique et on parle d'insulino-déficience. Le patient peut alors être diagnostiqué comme souffrant de diabète de type II [133]

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 (glucotoxicité) car 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 [80][42]

De plus, la résistance à l'insuline cause également un dérèglement du métabolisme des acides gras [95] avec accumulation de graisse dans les tissus non adipeux tels que le foie, le cœur et le muscle, pouvant mener à un dysfonctionnement de ces organes. Ce phénomène est appelé lipotoxicité [96]

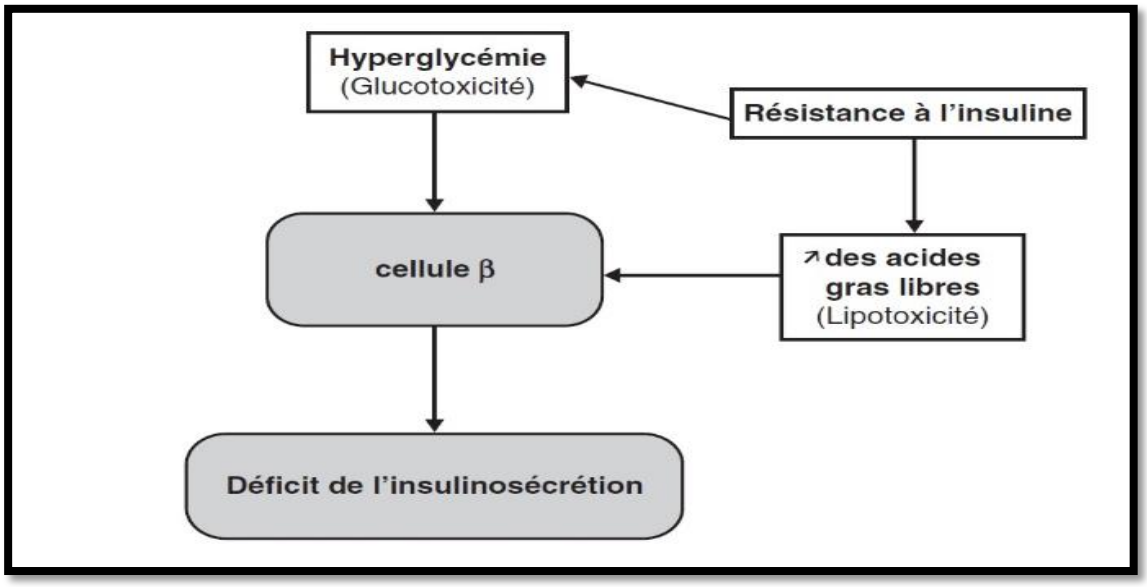


Figure 1 : déclin aggravé de la fonction des cellules β lorsque le diabète est mal contrôlé [123]

Classiquement, le diabète de type II évolue naturellement en 3 étapes [65]:

- Une étape de prédiabète qui se caractérise par des anomalies de la glycorégulation avec une glycémie à jeun supérieure à la normale mais inférieure à 1,26 g/l.
- une phase infraclinique asymptomatique, relativement longue (≈ 10 ans).
- une phase clinique avec symptômes et complications chroniques.

3- Facteurs de risque du diabète de type II

Certaines personnes ont un risque plus élevé de DT2 associé à leur histoire médicale personnelle et familiale [22]. On distingue classiquement les facteurs de risques modifiables, sur lesquels une action préventive ou curative peut être engagée et les facteurs de risque non modifiables, principalement génétiques ou épidémiologiques [65]

3-1 Facteurs non modifiables

✓ <u>Héréditaires :</u>

Il existe un facteur héréditaire indéniable dans la transmission du diabète de type II, faisant intervenir probablement des mécanismes polygéniques. D'après les études

familiales, environ 30% des diabétiques de type II ont au moins un parent diabétique dans leur famille. Lorsque les deux parents sont diabétiques de type II, le risque pour les enfants de développer la pathologie est multiplié par deux comparé au risque encouru si un seul des parents est concerné. Enfin, le risque pour un jumeau homozygote de présenter un diabète de type II alors que son jumeau est atteint est de l'ordre de 90%. La partition génétique semble donc jouer un rôle capital, supérieur à celui observé dans le diabète de type 1. En pratique, l'existence d'antécédents familiaux de diabète de type II est un facteur de risque primordial [98]

Il faut noter qu'outre l'hérédité, l'environnement nutritionnel in utero joue un rôle très précoce : l'hyperglycémie maternelle pendant la grossesse, pourvoyeuse de macrosomie néonatale [122], ainsi qu'à l'inverse le petit poids de naissance [66], favorisent le diabète de type II à l'âge adulte.

- ✓ L'âge

Quelque soit la population étudiée, la prévalence du diabète de type II augmente avec l'âge [45] La majorité des patients ont entre 55 et 75 ans : au-delà la prévalence chute du fait de la surmortalité associée à la maladie. L'allongement de l'espérance de vie joue donc un rôle dans l'épidémie de diabète, mais son apparition récente chez l'enfant rappelle durement l'importance des autres facteurs de risque. L'âge s'accompagne physiologiquement d'une réduction progressive de la sécrétion d'insuline, d'une réduction de la masse maigre utilisatrice de glucose et peut-être d'une diminution de sa sensibilité à l'insuline qui favorisent toutes les expressions de la maladie. Le début tardif traduit aussi le retard diagnostique lié à son insidiosité, et son caractère progressif, longuement précédé d'une phase d'état « prédiabétique » [128]

- ✓ Anomalie de la glycorégulation

Les anomalies de la glycorégulation ou prédiabète comme l'hyperglycémie modérée à jeun (glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/l) et l'intolérance au glucose plus fréquente (une glycémie 2 heures après ingestion de 75 g de glucose comprise entre 1,4 et 2 g/l) sont des troubles mineurs exposant à un risque de diabète de type II évalué à environ 7 % / an [65][137]

✓ L'origine ethnique.

Il s'agit là d'un facteur de risque indépendant reconnu qui a fait l'objet de nombreuses études, celles-ci démontrent la contribution du processus d'urbanisation/occidentalisation au développement du diabète de type II à travers tous les groupes ethniques, évoquant ainsi la présence d'une prédisposition ou « susceptibilité ethnique au diabète ». Ainsi, les habitants en zone urbaine sont plus « exposés » au développement de la maladie. L'urbanisation et la migration des groupes ethniques minoritaires ou autochtones dans les sociétés occidentales qui constituent un environnement social stressant, contribuent à majorer leur risque de diabète de type II [65][48]

3-2 Facteurs modifiables

✓ **Obésité**

L'obésité constitue un risque important pour la santé et est reliée à plusieurs comorbidités (pathologies ou troubles s'associant à la maladie initiale), incluant le diabète de type II, ainsi que d'autre maladies. Malgré le fait que l'obésité soit en partie influencée par l'hérédité, les facteurs les plus importants menant à un surpoids et à l'obésité sont un apport calorique supérieur aux besoins journaliers en énergie (suralimentation) et l'inactivité physique. Des études récentes ont démontré que l'augmentation vertigineuse de l'obésité à travers le monde est associée à un accroissement parallèle du développement du diabète de type II .En fait, pour chaque augmentation du poids corporel de 1 kg, le risque d'apparition d'un diabète de type II s'élève de 5 à 9%. En outre, de 60 à 90% de tous les diabétiques de type II sont ou ont été obèses.

La mesure la plus fréquemment utilisée pour mesurer l'excès de poids et l'obésité est l'indice de masse corporelle (IMC), qui représente le ratio du poids corporel d'un individu (kg) sur sa taille (m) au carré. (IMC = Poids / (Taille)²), par ailleurs, la mesure de la circonférence de la taille (tour de taille) permet de mettre l'accent sur la présence d'un excès de tissu adipeux au niveau abdominal. Les risques de comorbidités sont plus élevés chez les individus qui présentent un IMC supérieur à 30 kg/m2, associé à une circonférence de la taille élevée (hommes > 102 cm, femmes > 88 cm) comparativement à des individus qui ont une circonférence de la taille normale.

L'obésité et le diabète de type II sont associés à la résistance à l'insuline, car plus la quantité de graisse dans le corps est importante, plus l'organisme a besoin d'insuline. Si le pancréas n'arrive pas à en produire suffisamment, le risque de présenter le diabète de type II est plus grand. [21]

Tableau2. Seuils de l'IMC (kg/m ^{2}) selon la classification de l'OMS [51][142]

Maigreur	IMC < 18,5
Poids normal	18,5 < IMC < 24,9
Surcharge pondérale	25 < IMC < 29,9
Obésité	IMC > 30

- ✓ **Sédentarité**

La sédentarité est un facteur délétère par réduction du captage du glucose par les muscles et du renforcement du phénomène de l'insulinorésistance résultant de l'absence d'activité physique régulière. La sédentarité a été définie par L'OMS comme étant un facteur de risque de diabète [65][56]. L'étude [68] met en évidence que pour chaque augmentation de 500 kcal de dépense énergétique par semaine correspond une diminution de 10% du risque de diabète de type II.

- ✓ **Hypertension artérielle**

Plusieurs études ont démontré que l'hypertension artérielle traitée ou non traitée et l'augmentation des triglycérides à la baisse du HDL Cholestérol augmente le risque de développer le diabète de type II, cependant, le lien de causalité n'a pas été clairement démontré. Ainsi elle constitue un marqueur de risque de diabète pouvant être utilisé pour sélectionner la population cible [65]. D'après l'UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study), 39% des patients sont hypertendus au moment de la découverte du diabète. Cette étude montre également qu'il existe une corrélation importante entre le niveau de pression artériel et la survenue de complications microangiopathiques (rétinopathie et néphropathie) mais avec un effet cependant moins fort que pour le contrôle glycémique. Le contrôle tensionnel (Ta 14/8) permet de diminuer de 25% le risque de complications microangiopathiques, [13]

- ✓ **Dyslipidémie**

La dyslipidémie du diabétique de type II est caractérisée par une augmentation modérée des triglycérides (TG) plasmatiques, un abaissement variable du taux de HDL-cholestérol (HDL-c) ainsi qu'un taux de LDL-cholestérol (LDL-c) peu différent de celui observé dans une population générale [106]. En effet, Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été discutés pour expliquer l'effet potentiellement délétère d'une dyslipidémie dans la survenue d'un diabète : altération de l'insulinosensibilité et de l'insulinosécrétion [67]

- ✓ **Antécédents du diabète gestationnel et de macrosomie fœtale**

De nombreuses études, ont montré que le risque d'apparition d'un diabète de type II est augmenté chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel, ainsi, le glucose en excès chez la mère est transmis au fœtus en surplus. Cette réserve calorique excédentaire est stockée dans les organes de l'enfant, le poids et la croissance de l'enfant à naître seront par conséquents et un poids à la naissance supérieur à 4kg ou macrosomie peut entraîner un risque de développer plus tard d'un diabète de type II, il existe donc un lien entre la macrosomie fœtale et le risque de diabète maternel [65]

4- Evolution du diabète de type II

Le diabète de type de type II est une maladie sournoise qui entraîne à bas bruit des complications dégénératives microangiopathiques et macroangiopathiques. Ces complications sont le résultat naturel de l'évolution d'une maladie réputée chronique non guérissable mais traitable [58], un mauvais pronostic et/ou une négligence préventive de la part du patient accélèrent l'altération de son système vasculaire, neurologique et musculaire et perturbent les processus physiologiques de son corps [97]. Ces complications, et plus particulièrement dans les pays pauvres sont responsables de l'augmentation de la morbidité et la mortalité.

Des études à grande échelle et des essais menés au sein de groupes cibles spécifiques démontrent de manière irréfutable qu'un suivi et un traitement stricts du diabète de type II [140] peuvent en prévenir l'apparition ou en freiner l'évolution. La survenue et l'évolutivité des complications sont étroitement corrélées à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique. Lorsque les complications ont déjà évoluées, il n'est pas possible de les faire régresser malgré un équilibre glycémique parfait, on peut du moins en freiner l'aggravation [44][15]

Symptomatiquement, l'évolution dégénérative du diabète de type II se manifeste en plusieurs endroits du corps humains (figure 2). Du point de vue clinique [58], l'évolution finit par générer une multitude de pathologies qui selon leurs degrés de gravité vont conditionner le mode de vie du malade, handicaper son quotidien voire épuiser ses moyens financiers [100]

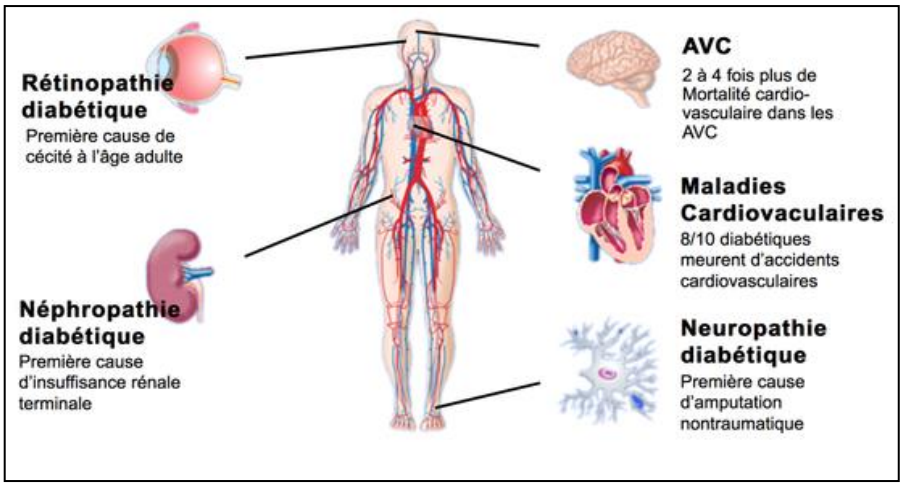


Figure 2. Conséquences d'une hyperglycémie mal contrôlée [75]

4-1 Les complications aigues du diabète type 2

Les complications métaboliques aigues du diabète type 2 sont : acidocétose, hyperglycémie hyperosmolaire et hypoglycémie. Ces situations nécessitent une intervention médicale d'urgence, car elles peuvent entraîner des conséquences graves, tel que le coma pouvant conduire à la mort, si elles ne sont pas prises en charge [115]

a. L'acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est la conséquence d'une carence profonde en insuline. Son apparition aboutit dans la quasi-totalité des cas plusieurs jours sinon plusieurs semaines de désordres métaboliques sévères, le glucose ne peut donc plus entrer dans les cellules adipeuses, musculaires et hépatiques, obligeant l'organisme à utiliser un autre substrat : les acides gras, dont la dégradation entraîne la formation de corps cétoniques qui vont augmenter l'acidité de l'organisme, c'est l'acidocétose diabétique , un état pouvant être fatal mais dont la probabilité de survenue est assez faible dans le DT2 [131][81]

b. Le coma hyperosmolaire

C'est une complication due à une hyperglycémie sévère sans cétose, accompagnée d'une déshydratation majeure, elle se manifeste surtout chez les diabétiques âgés, le traitement repose sur une réhydratation massive et rapide [53][90]

c. L'hypoglycémie

L'hypoglycémie correspond à une baisse anormale du glucose sanguin, définie par une glycémie inférieure à 0.50 g/l. [53][150], ses causes sont multiples et variées, elle peut survenir : chez les patients diabétiques traités par insulinothérapie, le plus souvent la conséquence d'une injection trop importante ou inadaptée d'insuline ou d'une injection accidentelle endoveineuse, lors d'une erreur diététique avec absorption inadéquate de glucide, d'effort physique inhabituel, ou encore des interactions médicamenteuses tels que sulfamides antibactériens, antivitamine K, anti-inflammatoires [94] [12].

Ainsi, les complications aiguës du diabète de type II sont souvent des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose (insuline non prescrite ou insuffisamment dosée), mais aussi par hypoglycémie [67]

4-2 Complications chroniques (dégénératives) du diabète type 2

Les complications chroniques du DT2 sont à la fois microangiopathiques et macroangiopathiques dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique, l'insulinorésistance [15], des carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'inflammation [109]

a) Complications macroangiopathiques

Elles touchent toutes les artères grosses et moyennes de l'organisme mais se manifestent principalement au niveau des artères coronaires (susceptible d'entrainer un infarctus du myocarde), cérébrales (responsables d'accidents vasculaires cérébraux), et des membres inférieurs (pouvant conduire à des nécroses distales à l'origine d'amputations) [87]. Les complications macroangiopathiques constituent le plus important facteur de mortalité des patients diabétiques. Les principaux facteurs de risque associés sont l'âge, le sexe, l'obésité, le tabagisme, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie (augmentation des triglycérides, diminution du HDL cholestérol et présence de petits LDL denses très athérogènes) ou encore un syndrome inflammatoire sous-jacent [109]

b) Complications microangiopathiques

La microangiopathie touche les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30 µm) [49], elle concerne 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) [53]. Les Complications micro-angiopathiques apparaissent environ 5 ans après le début du DT2 et peuvent être lourdes de conséquences. Le risque de développer une de ses complication dépend à la fois de la durée et de la sévérité de l'hyperglycémie [12]

b.1. Rétinopathie diabétique

Ce sont les lésions du fond d'œil causées par le diabète, en effet, l'excès de sucre dans le sang finit par altérer les petits vaisseaux qui alimentent la rétine (capillaires rétiniens). La rétinopathie diabétique peut devenir très grave pour la vision si elle est négligée, elle peut , après un certain nombre d'années et en l'absence de traitement, provoquer une baisse très importante de la vision (malvoyance), voire même une perte complète de la vue (cécité) [77][67]. La plupart des patients diabétiques risquent d'avoir une rétinopathie diabétique, après 15 années d'évolution du diabète 60% des diabétiques de type II ont une rétinopathie diabétique qui peut rester asymptomatique jusqu'à un stade avancé [149]. C'est la raison pour laquelle, tout malade diabétique doit être informé du risque de rétinopathie et éduqué sur la nécessité du dépistage des lésions rétiniennes par l'examen systématique annuel du fond d'œil [53]. La meilleure prévention contre cette pathologie reste l'obtention de glycémies équilibrées, avec une hémoglobine glyquée aux environs de 6.5 % associés au bon contrôle de la tension artérielle et une réduction des taux de lipides [132]

b.2. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une complication fréquente et dangereuse du diabète, il s'agit d'une atteinte des petits vaisseaux des reins par l'excès de sucre dans le sang qui touche jusqu'à 50% des personnes diabétiques au cours de leur vie. C'est la plus grave des complications microangiopathiques du diabète, car elle expose au double risque d'insuffisance rénale terminale et de mortalité cardiovasculaire. La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans la plupart des pays occidentaux, environ 15% des diabétiques de type II développent une insuffisance rénale après 10 à 25 ans d'évolution. Lorsque la fonction du rein est perdue, la médecine fait recours à la l'hémodialyse ou à la transplantation rénale [84]

b.3. Neuropathie diabétique

L'hyperglycémie chronique finit par nuire au fonctionnement du système nerveux périphérique. Elle s'exprime de façon très variable selon les nerfs atteints

et peut être symptomatique [130] provoquant des manifestations gênantes susceptibles d'altérer la qualité de vie et d'induire des complications sévères, ou strictement asymptomatiques, découverte par des examens complémentaires [28]. Elle se forme dans les 10 premières années du diabète chez 40 à 50 % des personnes diabétiques et sa prévalence augmente avec l'âge, la durée d'évolution du diabète et le déséquilibre glycémique. D'autres facteurs augmentent d'avantage le risque de la neuropathie, il s'agit du tabagisme actif, de la consommation d'alcool, de l'hypertension artérielle ,de l'obésité, du faible niveau socio-économique, de la néphropathie et de la dyslipidémie [144]

Sa gravité est liée essentiellement aux risques d'ulcérations du pied par l'atteinte périphérique et à l'augmentation de la mortalité par l'atteinte du système nerveux autonome [61]. L'amélioration du contrôle glycémique demeure à ce jour le moyen le plus efficace pour prévenir la neuropathie diabétique et en éviter l'aggravation [41]

4.3 Cas particulier du pied du diabétique

Le « pied diabétique » est un vrai problème de santé publique à travers le monde, par son poids économique et son retentissement grave sur les patients qui en sont atteints, entraînant une dégradation marquée de la qualité de la vie, en raison du risque évolutif des plaies vers des amputations fréquentes et en raison de l'allure épidémique que prend le diabète et ses complications. On estime que 15 % de la population diabétique présente au cours de sa vie une ulcération des membres inférieurs [43], le risque d'amputation est de 15 à 45 fois plus élevé que chez les personnes non diabétiques [86]. La méconnaissance de cette complication du diabète laisse en libre circulation quantité d'idées fausses. La première est de penser que tous les patients diabétiques sont concernés par « le pied diabétique ».

- **Pied à risque**

Le pied du patient diabétique devient pathologique s'il est à risque de présenter une plaie chronique persistant au-delà de 4 semaines. Tous les diabétiques ne sont pas concernés par ce risque. Les facteurs les plus importants liés de manière indépendante et significative, au risque de développer une plaie chronique sont

maintenant bien connu [62], il s'agit de l'existence d'une conjonction de complications neurologiques, artérielles et infectieuses [67]

- **Lien entre neuropathie et plaie du pied**

La plupart des ulcères neuropathiques surviennent sur les orteils (40 %), l'hallux (30 %), et les têtes métatarsiennes (24 %). La neuropathie entraîne une hypoesthésie à tous les modes, de manière distale et symétrique, évoluant de manière ascendante dite « en chaussette ». L'hypoesthésie thermoalgique supprime le symptôme d'alerte – la douleur – qui assure habituellement la protection du pied contre les agressions (chaussures, durillons, ongles mal taillés, brûlures, etc.). Sur un pied ayant perdu cette sensibilité de protection, toutes les agressions deviennent des causes potentielles de plaies chroniques. L'hypoesthésie rend compte également du retard majeur aux soins des plaies, mais aussi des difficultés d'observance du traitement [62]. Environ 50 % des diabétiques de type II présentent une neuropathie et leurs pieds sont plus à risque d'ulcérations ou au développement de plaies qui peuvent conduire à une amputation d'un membre inférieur [43]. Plusieurs études ont montré qu'une organisation efficace de la prévention et des soins, par une approche intégrée, multidisciplinaire, reposant sur l'application de protocoles validés, permet de réduire très significativement l'apparition d'ulcérations du pied et l'incidence des amputations chez les diabétiques et ainsi de diminuer les coûts directs et indirects des conséquences du « pied diabétique » [82]

DEUXIEME PARTIE : Reins et Physiologie rénale

Les reins sont des organes rétro-péritonéaux ; pairs ; situés dans la région lombaire ; se sont deux glandes vitales à l'être humain mais la présence d'un seul rein fonctionnel est compatible avec la vie (5 % des individus n'ont qu'un seul rein). Leur fonction principale est l'épuration du sang [141], c'est par ce processus que des produits métaboliques tels que l'urée, la créatinine ou les excès de minéraux seront éliminés, alors que d'autres molécules telles que les protéines [50], le glucose et les acides aminés ne le sont pas, [24]. Les reins assurent également plusieurs autres fonctions vitales, notamment le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, la régulation de la pression artérielle, l'équilibre acido-basique, ainsi que le métabolisme phosphocalcique ou l'érythropoïèse. Ils adaptent quantitativement et qualitativement la composition de l'urine afin de garder ces systèmes en équilibre. Le rein est un organe très vascularisé, [18] il reçoit 20% de la circulation sanguine, chaque rein est constitué d'un million d'unités fonctionnelles qui sont les néphrons [54] [136]

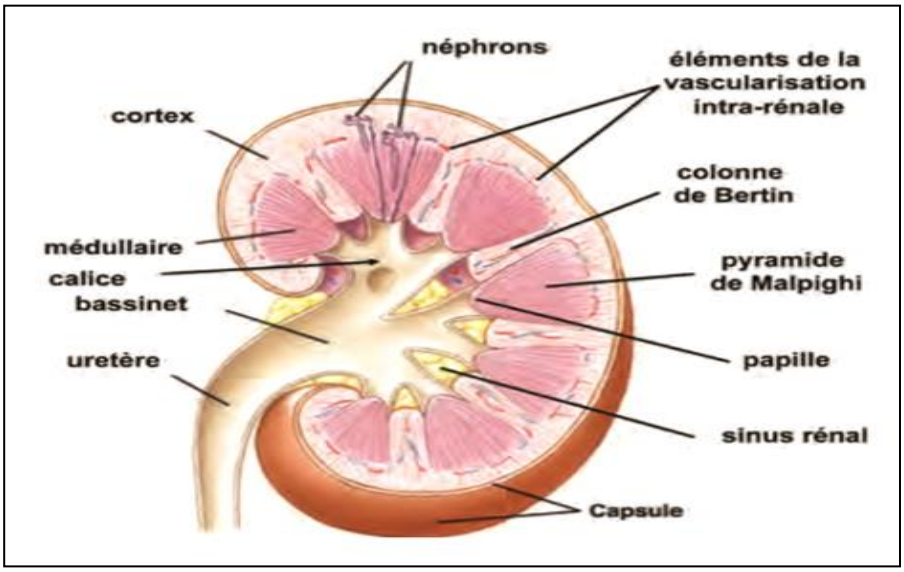


Figure 3. Coupe d'un rein [93]

1. Le Néphron

Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein qui est responsable du filtrage du sang et de la concentration de la solution pour produire de l'urine [127], le stock par rein à la naissance est compris entre 200.000 et 1,8 millions avec une corrélation positive entre le poids de naissance et le nombre de néphrons [79], cependant, ce nombre diminue graduellement avec l'âge ou plus rapidement avec certaines maladies. En gros, le néphron a deux parties principales physiologiquement et anatomiquement distinctes: le glomérule et le tubule qui le suit [34]

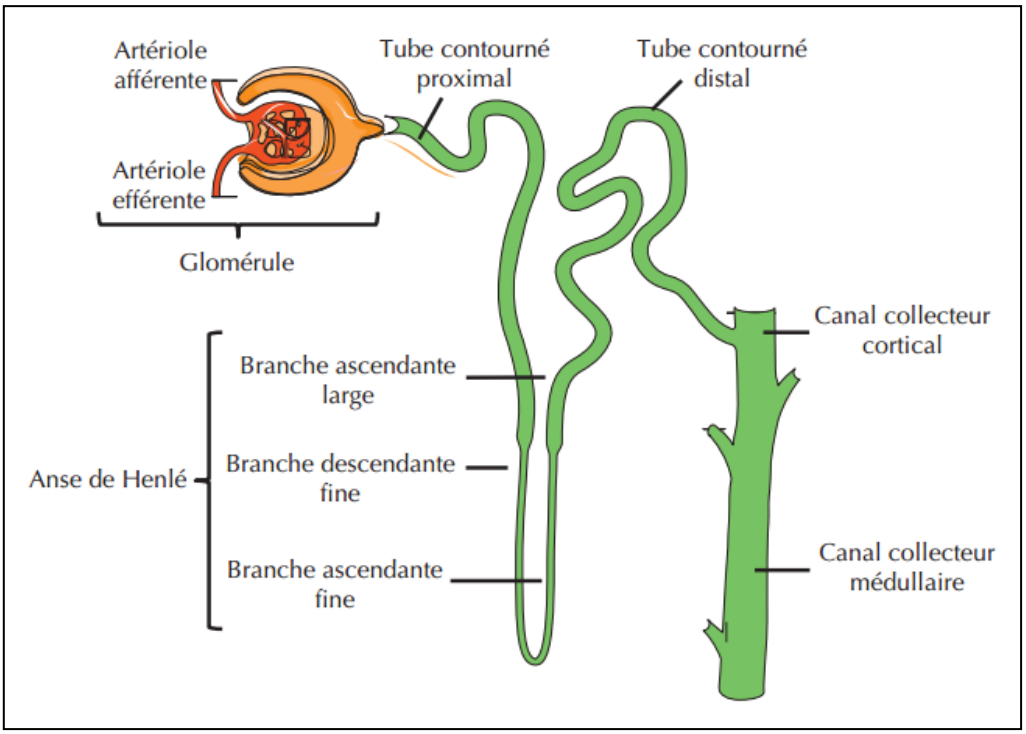


Figure 4. Schématisation d'un néphron [54]

1.1. Le glomérule

Est le siège de la filtration initiale [30], il permet la filtration sélective du sang et la formation de l'urine primitive, ce qu'on appelle la barrière glomérulaire [52]. Il laisse passer les molécules de petites tailles mais retient les protéines plus grosses telles que l'albumine. En conséquence, la présence de protéines et d'albumine dans les urines est un signe majeur de dysfonction glomérulaire [54]

1.2. Le tubule rénal

Les tubules constituent la seconde partie du néphron ; participent principalement à la filtration du sang en régulant l'équilibre hydrique, la concentration ionique ainsi que l'excrétion des déchets. Pour ce faire, un tubule est divisé en trois segments (tubule contourné proximal, anse de Henlé ; tubule contourné distal) [54] chacun avec ses caractéristiques permettant de transformer le filtrat en urine [119]

2. Les fonctions du néphron

Le néphron assure la filtration (au cours de laquelle certaines substances passent du sang dans les néphrons), mais a aussi une fonction de réabsorption (des substances retournent vers le sang) et de sécrétion (des déchets sont ajoutés au liquide filtré) [54]

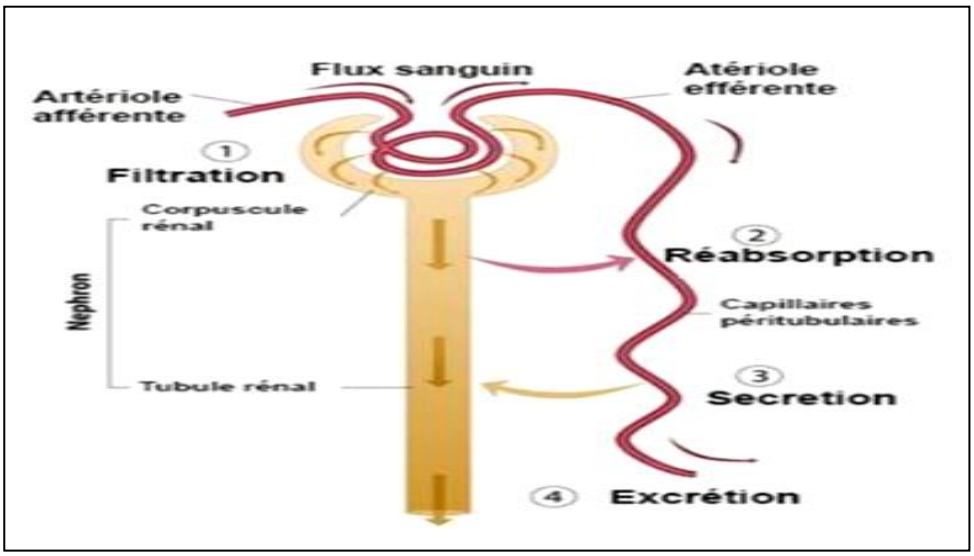


Figure 5. Les phases de formation de l'urine[54]

3. La filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est la première phase du processus de formation de l'urine, elle consiste en une ultrafiltration du plasma et aboutit à la production de l'urine primitive (ultrafiltrat). Cette filtration se produit au niveau des capillaires, elle est passive et se fait selon un gradient de pression, la pression dans les capillaires étant supérieure à la pression de la chambre de filtration. Le sang est donc filtré à travers une membrane de filtration semi-perméable, qui permet le passage de l'eau et des

petites molécules (de faible poids moléculaire) mais qui empêche celui des molécules de poids moléculaire supérieur à 70k da [8]. La perméabilité dépend donc de la taille mais aussi de la charge des molécules : les molécules chargées positivement traversent la membrane de filtration plus facilement que celles qui chargées négativement [71]. On obtient alors une urine primitive sans éléments figurés, et sans les plus grosses molécules du plasma telles que les protides et lipides qui sont trop volumineux pour passer [73]. L'urine primitive, obtenue après filtration glomérulaire, va subir plusieurs modifications et ajustements de sa composition en passant dans les tubules rénaux, en effet, ces derniers sont le siège de la réabsorption et de la sécrétion de nombreuses substances [125] [135]

4. Ajustements tubulaires

Des ajustements tubulaires par des transferts bidirectionnels qui s'effectuent tout le long du tube urinifère sur l'urine primitive et déterminent la composition de l'urine finalement excrétée. Ces transferts passifs ou actifs s'effectuent dans 2 sens [33]:

- De la lumière tubulaire vers le tissu interstitiel et les capillaires péritubulaires : ces transferts sont appelés réabsorption.

- Des capillaires péritubulaires vers la lumière tubulaire : ces transferts sont appelés sécrétion [70]

Le tableau 3 représentant pour chaque substance la quantité présente au niveau du plasma, la quantité réabsorbée au niveau tubulaire et la quantité présente dans l'urine finale chez un individu sain [25][72], ainsi :

Tableau 3. Quantités de solutés et d'eau a différents niveaux du néphron [25]

SUBSTANCES CHIMIQUES	PLASMA (g)	URINE PRIMITIVE (g)	URINE DEFINITIVE (g)
Eau	180 L	180 L	1,5 L
Chlore (Cl^-)	650	650	7,5 à 22,5
Sodium (Na^+)	585	585	6,75
Potassium (K^+)	36	36	2,25
Protéines	14400	0	0
Glucides	180	180	0
Lipides	900	0	0
Urée	54	54	30
Acide urique	5,4	5,4	0,9
Créatinine	1,8	1,8	1,8
Ammoniac	0	0	0,75
Acide hippurique	0	0	0,3

- la totalité du glucose est réabsorbée. A l'inverse, la créatinine n'est pas du tout réabsorbée, cette propriété est très utile pour mesurer la fonction rénale.
- L'urine primitive (ou filtrat glomérulaire) et l'urine définitive sont très différentes: alors que l'urine définitive ne contient que les déchets de l'organisme et de l'eau, le filtrat glomérulaire, lui est absolument identiques au plasma sanguin, protéines exclues (dans les conditions physiologiques). L'urine définitive est recueillie dans les tubes collecteurs. En 24 heures, les reins rejettent environ 1 à 1,8 litres d'urine [78]

5. Evaluation de la fonction rénale

5.1.Débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le meilleur marqueur quantitatif de la fonction rénale car il est directement corrélé à la quantité de néphrons fonctionnels.

5.2.Mesure du DFG

Elle repose sur le concept de clairance rénale (quantité de plasma entièrement épurée d'une substance par unité de temps), calculée par la formule U x V/P (concentration urinaire de la substance x débit urinaire/concentration plasmatique de la substance). Une substance librement filtrée au niveau glomérulaire et qui transite dans le tubule sans subir ni sécrétion ni réabsorption ni métabolisme est dite idéale : sa clairance urinaire est égale au DFG, le débit filtré est alors égal au débit excrété. Puisqu'aucune substance endogène n'a ce comportement, la mesure du DFG repose

sur l'utilisation de traceurs exogènes possédant ces caractéristiques. Le premier traceur utilisé historiquement est l'inuline reste le gold standard en termes de mesure de DFG. D'autres substances, tels l'EDTA marqué au 51Cr ou l'iohexol, ces traceurs sont librement filtrés à travers les glomérules, ils ne sont ni sécrétés, ni réabsorbés par les tubules et ne sont pas métabolisés. Leur clairance rénale est donc égale au DFG, cependant, ces méthodes sont complexes et nécessitent une infrastructure spécifique, elles sont réservées à des situations cliniques particulières qui imposent une évaluation précise du DFG [39]

5.3.Estimation du DFG

La créatinine sérique a été longtemps la référence pour l'estimation du DFG. Il s'agit d'une petite molécule (poids moléculaire 113 Da) issue du catabolisme musculaire qui circule librement dans le plasma et qui est librement filtrée par le glomérule. Cette substance parait intéressante pour l'évaluation de la filtration glomérulaire, simplement, elle n'est pas seulement filtrée mais également sécrétée par le tube contourné proximal, et par conséquent, elle ne peut être un marqueur idéal de la fonction rénale [121] [103]. De plus, , la créatinine est soumise à des fluctuations de son taux sérique qui ne dépendent pas de la filtration glomérulaire (Les différences pouvant s'observer dans les concentrations de créatinine entre hommes et femmes, entre personnes âgées et jeunes, entre sujets d'ethnies différentes sont donc principalement expliquées, en l'absence de maladie rénale, par les différences de masse musculaire entre ces groupes) [35]. Chez le sujet avec une fonction rénale normale, la sécrétion tubulaire de créatinine est négligeable.

Formules d'estimation dérivées de la créatininémie

En pratique clinique, afin d'éviter les différents biais dus à la récolte des urines des 24 heures, il est recommandé d'estimer le DFG via des formules dérivées de la créatininémie :

- **Formule CG de Cockcroft-Gault [116]**

La clairance de la créatinine estimée en ml/min = [(140 – âge en années) x poids en kg / créatininémie] x k

K est une constante d'une valeur de k = 1,23 chez l'homme, k = 1,04 chez la femme

- **Formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) simplifiée [149]**

Le DFG estimé en ml/min/1,73 m2 =186.3 x (créatininémie /88 ,5) -1.154 x (âge) -0.203 x (0.742 si sexe féminin) x (1.212 si sujet noir).

- **Limites des équations d'estimation [64]**

Les équations servant à estimer la fonction rénale sont très simples d'utilisation en pratique, mais elles manqueraient de précision dans certaines situations cliniques, notamment chez les sujets jeunes ou très âgés, les patients avec un IMC extrême (< 20 ou > 30) et chez des patients présentant une fonction rénale peu altérée. Ainsi, l'équation de CG sous-estimerait la fonction rénale du sujet âgé, alors que l'équation MDRD (à quatre variables) sous-estimerait le DFG chez les patients maigres et les diabétiques de type 1. Par ailleurs, ces deux équations sont très dépendantes des méthodes de dosage de la créatininémie. Ces équations ont été élaborées à partir de biais moyens constatés sur une population, elles peuvent donc manquer de précision à l'échelon individuel.

- **Cystatine C sérique [39]**

Depuis quelques années, la cystatine C est apparue comme un marqueur de filtration alternatif à la créatinine. Il s'agit d'une protéine de bas poids moléculaire produite de manière constante dans toutes les cellules nucléées, elle présente de nombreux avantages par rapport à la créatininémie: elle n'est pas influencé par l'âge, le sexe ni par la masse musculaire, Elle est librement filtrée au niveau du glomérule puis entièrement dégradée au sein du tube contourné proximal, donc non excrétée. Sa concentration plasmatique est inversement proportionnelle au DFG [116]. Les performances des formules dérivées de la seule cystatine C ne sont pas supérieures à celles dérivées de la créatininémie en population générale. En revanche, ce marqueur a probablement un intérêt dans des sous-populations où la production musculaire de créatinine est très différente de la population de même âge et de même sexe, rendant compte de très mauvaises performances des formules dérivées de la créatinine plasmatique. Enfin, des formules intégrant à la fois créatinine et cystatine C ont été

proposées, dont les performances sont sensiblement supérieures à celles dérivées de la créatinine seule en population générale. Le coût élevé du dosage de la cystatine C a pour le moment freiné l'utilisation de ce marqueur en pratique courante [108]

6. La néphropathie diabétique (objet de notre étude)

La néphropathie diabétique fait partie des complications microangiopathique du DT2, il s'agit de la plus fréquente et de la plus redoutable, elle se place au premier plan des préoccupations en néphrologie [111], car elle expose les patients à un double risque : l'insuffisance rénale terminale dont elle est la première cause au monde et de mortalité cardiovasculaire [145]. Cette dernière est silencieuse, insidieuse et touche les petits vaisseaux des glomérules des reins [129] par l'hyperglycémie [147] [4]. Les patients ne sont pas toujours conscients du fait que leurs reins ne fonctionnent pas correctement car les reins possèdent un grand pouvoir d'adaptation. Même quand la majeure partie du rein ne fonctionne plus, la portion restante accroît son activité afin de compenser la perte. Il est possible de n'avoir aucun symptôme avec un seul rein ne fonctionnant qu'à 20% de sa capacité normale [105]. Le problème est détecté lors d'analyses d'urine où l'on retrouve la présence de protéines (albumine). C'est la microalbuminurie, premier signe de la néphropathie diabétique, celle-ci est définie par l'excrétion de 30 à 300 mg /24h d'albumine dans un échantillon [120], une valeur inférieure à ces limites indique une normoalbuminurie, une valeur supérieure indique une macroalbuminurie, ou plus simplement une protéinurie [27]. Associée à une diminution du débit de la filtration glomérulaire (DFG) et souvent, à une hypertension artérielle. Ainsi, plus la quantité d'albumine est importante dans les urines, plus le problème est important [138]

Environ de 20-30% des patients diabétiques de type II développent une microalbuminurie. 20-40% de ceux-ci évoluent vers une maladie rénale avérée assortie d'une macroalbuminurie, parmi ces derniers, 20 % évolueront vers l'insuffisance rénale [86]. Ce pourcentage est relativement limité car la majorité des patients décèdent de problèmes cardio-vasculaires avant la survenue de l'insuffisance rénale [76]. Les dommages aux reins sont suffisants pour nécessiter une dialyse ou une transplantation rénale qui sont coûteuses aussi bien pour les patients que pour le système de santé et peuvent avoir un effet dévastateur sur la

qualité de vie et l'espérance de vie [120]. L'application de mesures préventives pour freiner l'apparition de la néphropathie [145] par un dépistage systématique et une prise en charge précoce s'avèrent donc d'une importance capitale dans le suivi des patients atteints de diabète [147]

6.1. Facteurs accélérateurs

Les diabétiques ne développent pas tous une néphropathie diabétique au même rythme [10]. L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique peut être « accélérée » par de nombreux facteurs intercurrents qu'ils agissent de façon synergique pour assurer la gravité des lésions rénales et qui sont peu spécifiques, en plus de l'hyperglycémie indispensable, on retrouve les autres facteurs de risque vasculaire (l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'hypercholestérolémie) [85]. Il faut également ajouter une histoire familiale de diabète avec néphropathie, l'obésité l'âge et le sexe [29]. Enfin, l'aggravation de la néphropathie diabétique peut être d'origine toxique (plantes, antalgiques…) ou iatrogène (produits de contraste iodés, certains médicaments) [29]

6.2. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique

L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique a été décomposée par Mogensen en cinq stades évolutifs : [107]

Stade 1 et 2

Ces stades se développent silencieusement sur de nombreuses années après le début du diabète caractérisés par des modifications morphologiques se réduisant en une hyperfiltration glomérulaire et une hypotrophie rénale. L'excrétion urinaire d'albumine est normale et le débit de filtration augmente de l'ordre de 20% à 40 %, associé à une augmentation de la taille et du poids des reins d'environ 20 %. Ces anomalies sont réversibles avec l'instauration de l'insulinothérapie et la normalisation des glycémies [126] [27].

Stade 3

Ce stade est caractérisé par l'apparition de signes de néphropathie débutante (incipiens) .Il est défini par une excrétion urinaire d'albumine permanente supérieure

à 30 mg/24 H mais inférieure à 300 mg/24 H. Cette microalbuminurie représente un risque majeur de développement vers la néphropathie, puisque 80 % des patients à ce stade progressent vers une néphropathie clinique. Ce stade est le plus important car ici, on pourra agir en suivant les valeurs de la microalbuminurie pour éviter l'évolution vers une aggravation [101]

Stade 4

Est celui de la néphropathie patente (clinique). On retrouve la néphropathie clinique proprement dite, avec une protéinurie macroscopique supérieure à 300 mg/24 h (décelable par les bandelettes réactives urinaires) et qui associe une diminution de la filtration glomérulaire et une hyperpression artérielle [105]

Stade 5

Correspond à l'insuffisance rénale terminale, état irréversible caractérisé par une baisse importante de la filtration glomérulaire. La protéinurie diminue et la fonction rénale s'effondre avec une élévation des chiffres tensionnels. A ce stade, un traitement de substitution par dialyse itérative s'avère nécessaire avant la transplantation rénale [38] [10]

Une manière simplifiée de schématiser l'évolution consiste à distinguer seulement deux phases successives :

Une phase préclinique (stades 1 et 2) caractérisée par l'absence d'albuminurie. Le DFG est élevé ou normal.

Une phase clinique (stades 3 à 5) caractérisée par la présence d'une albuminurie Le DFG est d'abord normal, puis tend à diminuer progressivement.

Tableau 4. Classification de la néphropathie diabétique [101] [126]

Stade	Clinique	Evolution	Elimination de protéines	Pression artériel	Filtration glomérulaire
1	Hypertrophie Hyperfonction Gros reins	Au moment du diagnostic .peut régresser	Pas d'augmentation	Normale	Élevée (de l'ordre de + 20 %)
2	Stade silencieux Gros reins	Après environ 2 à 5 ans. Peut régresser	Pas d'augmentation	Normale	Élevée à normale
3	ND débutante ou microalbuminurie	Apres environ 5 à 15 ans peut régresser dans certaines conditions	30 − 300 mg/24 h (microalbuminurie)	Peut être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Normale ou discrètement abaissée
4	ND clinique : protéinurie permanente	Apres environ 10 à 25 ans. ne peut plus régresser L'évolution est encore modifiable	Plus de 300 mg/24 h (macroalbuminurie)	Souvent élevée	Baisse de 10 ml/ min/an en l'absence de traitement
5	Insuffisance rénale chronique	Après environ 15 à 30 ans. n'est plus susceptible de régresser Perte de la fonction rénale	Peut aller jusqu'à plusieurs gr/24 h (protéinurie)	Souvent élevée	Basse à effondrée

6.3.Dépistage précoce de la néphropathie diabétique

On procède au dépistage de la néphropathie diabétique 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 [16]. La présence d'une faible quantité d'albumine dans les urines (microalbuminurie) est le premier signe d'une perméabilité anormale des reins. Le dépistage précoce donc se fait par la recherche de microalbuminurie au laboratoire et doit être réalisée au moins une fois par an sur un échantillon des urines de 24h ou sur échantillon prélevé au hasard [86], il s'effectue également par la détermination du rapport albuminurie/créatinurie (RAC), ou plus simplement par la recherche d'une albumine par la bandelette urinaire. En raison des concentrations variables d'albumine dans les urines, ce test doit être répété et trouvé positif une seconde fois pour pouvoir poser le diagnostic de microalbuminurie persistante. Comme le RAC peut être élevé dans des situations autres que la néphropathie diabétique, telles qu'une activité physique intense récente, une fièvre, une infection des voies urinaires, une insuffisance cardiaque congestive, des élévations sévères soudaines de la tension artérielle, ou de la glycémie, il faut retarder le dépistage de la microalbuminurie dans ces situations [9]

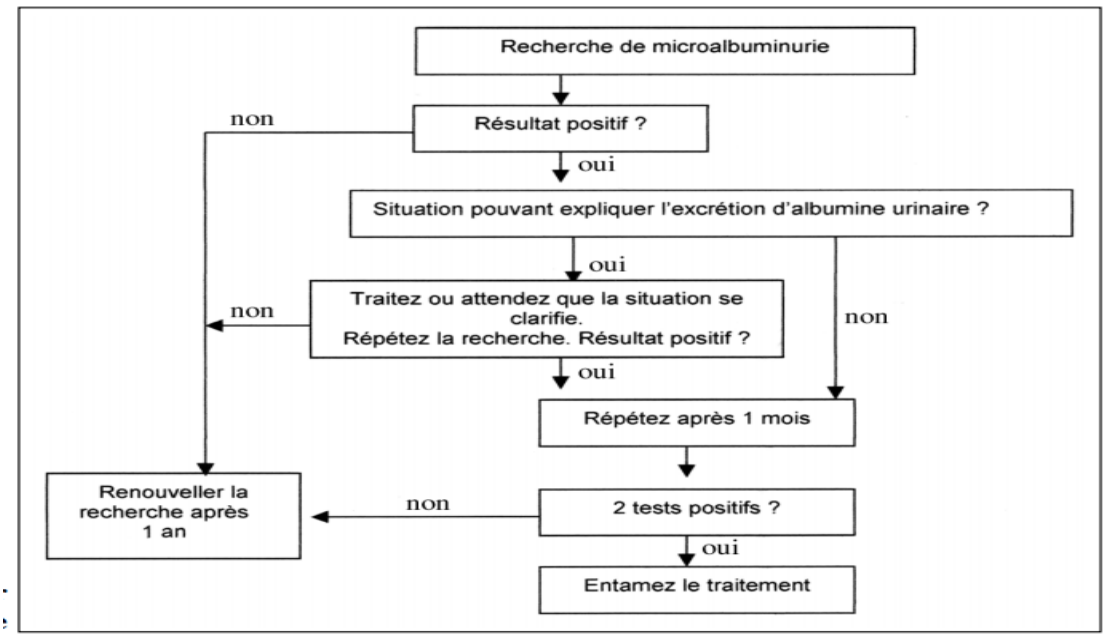


Figure 6. Schéma de suivi pour la microalbuminurie [86]

6.4. Traitement de la néphropathie diabétique

Lorsque l'on a constaté une microalbuminurie, une action rigoureuse s'impose pour prévenir toute progression ultérieure vers l'insuffisance rénale [92], a savoir :

- instaurer un contrôle strict de la glycémie : L'hyperglycémie chronique est une cause fondamentale des lésions rénales de la néphropathie diabétique. Un bon contrôle glycémique est la pierre angulaire du traitement visant à prévenir ou à corriger la ND par une amélioration de l'hygiène alimentaire visant à équilibrer les prises alimentaires, à réduire les apports en glucose, à développer l'activité physique régulière et de contrôler l'hémoglobine glyquée et soit grâce à des injections d'insuline multiples, soit par un antidiabétique oral comme le biguanide, la metformine [65]
- Instaurer un contrôle strict de la tension artérielle : l'hypertension accélère l'évolution vers l'insuffisance rénale. Un contrôle strict de la tension artérielle freine cette évolution. Lorsqu'une microalbuminurie est détectée, on entame un traitement par un inhibiteur de l'EC ou par un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II. Seuls les inhibiteurs de l'EC ont pu démontrer un effet réducteur sur la mortalité : ils doivent donc être privilégiés; [28].
- Rechercher et traiter les facteurs de risque cardio-vasculaire et des facteurs de progression de la fonction rénale (arrêt du tabac, traitement de la dyslipidémie, lutte contre l'obésité et la sédentarité, correction de l'anémie, suivi ophtalmologique …) car la microalbuminurie est un marqueur de risque important pour les maladies cardio-vasculaires et est associée à un risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires.
- Effectuer un contrôle annuel de la fonction rénale au moyen d'une mesure de la créatinine plasmatique [145]

6.4.1. Caractéristiques du traitement optimal

• pression artérielle systolique : < 125 mmHg • pression artérielle diastolique : < 75 mmHg

• HbA1c : < 7 - 6,5%

• Triglycérides : < 1,50 g/l • Cholesterol total : < 1,93 g/l • HDL cholesterol : > 0,42 g/l

• Arrêt du tabac • Exercice physique, régime alimentaire et perte de poids [118]

6.4.2. Relation de la néphropathie diabétique avec les autres complications dégénératives

- La rétinopathie diabétique

Il existe une corrélation entre la rétinopathie diabétique et la néphropathie. Des études ont montré chez les diabétiques qu'en cas de rétinopathie, 60% ont une néphropathie et 85% ont une rétinopathie en cas de néphropathie

- La neuropathie

Elle précède ou accompagne l'apparition de la néphropathie.

7. Albuminurie

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma ; elle représente environ 60 % des protéines plasmatiques. Sa concentration varie entre 35 à 50 g/l et sa demi-vie est de l'ordre de 15 à 19 jours .C'est une protéine anionique de bas poids moléculaire (67 kDa) qui comporte 585 acides aminés , sa synthèse est exclusivement hépatique [37].

L'albumine est l'une des protéines les plus étudiées pour ses diverses fonctions dans le cadre de la fonction rénale en physiologie et en pathologie. [11], elle joue un rôle de transport pour le calcium, les acides gras, la bilirubine, certaines hormones, certaines vitamines, certains médicaments et participe au maintien de la pression oncotique [151]. Le terme d'albuminurie signifie la présence de l'albumine dans les urines.

7.1.Classes d'albuminurie

On distingue 3 stades d'albuminurie :

Tableau 5. les stades d'albuminurie

	Urine de miction	Urine de 24 h
Normoalbuminurie	< 20 mg/l	< 30 mg/24h
Microalbuminurie	20 à 200 mg/l	30 - 300 mg/24h
Macroalbuminurie	> 200 mg/l	> 300 mg/24h

- **La microalbuminurie** [60] [55]

La microalbuminurie est définie comme l'élimination dans les urines d'une quantité d'albumine comprise entre 30 et 300 mg/24 h sur un échantillon d'urine isolé. C'est le stade 3 décrit par Mogensen, et qui souvent est réversible. Physiologiquement, l'albumine est retrouvée dans les urines, puisque le poids moléculaire de l'albumine humaine (66 kDa) se trouve juste à la limite de la taille du filtre glomérulaire. 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-elle le reflet d'un dysfonctionnement glomérulaire.

La microalbuminurie, est devenue au cours des dernières années une mesure de base dans la prise en charge du diabète, à la fois comme marqueur précoce d'atteinte rénale et comme facteur pronostique d'évolution vers la macroalbuminurie et l'insuffisance rénale terminale. Par ailleurs, [47] quel que soit le type de diabète, la présence d'une microalbuminurie est un facteur prédictif d'une mortalité et d'une morbidité cardiovasculaire élevée [55]. Dans le diabète de type II, La microalbuminurie est présente dans 20 à 25 % des cas de diabète nouvellement diagnostiqué ou ancien. Le diabète de type II est une cause fréquente de néphropathie et la microalbuminurie fait partie de la surveillance des patients, 40 % des diabétiques de type II vont développer une néphropathie [55]. La réduction de la

microalbuminurie, au cours d'un traitement adapté, est corrélée à la diminution de l'atteinte rénale et à la diminution du risque cardiovasculaire [131]

- **Physiopathologie**

La barrière de filtration glomérulaire s'oppose au passage des molécules dont le rayon est supérieur à 70kda et au passage des molécules chargées négativement. Ainsi le passage des protéines (grosse molécules) et en majorité chargées négativement, est fortement gêné. Moins de 1% de l'albumine plasmatique traverse cette barrière puis se retrouve dans l'urine primitive (5 mg/l). Ensuite, avant d'être excrété, 99% de l'albumine filtrée sera réabsorbée par le tubule proximal. Une faible quantité d'albumine filtrée est excrétée (moins de 10 mg/j) et toute augmentation de l'EUA pourra donc être liée soit d'un passage augmenté à travers la membrane glomérulaire, soit d'une baisse de la réabsorption tubulaire. Dans le diabète comme dans l'hypertension artérielle [47]. II est actuellement admis que la microalbuminurie chez le diabétique n'est pas d'origine tubulaire et plutôt le signe d'une atteinte glomérulaire et fait intervenir soit un facteur hémodynamique [110] soit un facteur membranaire, ou bien les deux [38] [69]

- **Intérêt du dosage et avantages de la microalbuminurie**

Elle constitue à la fois un indicateur diagnostic de suivi thérapeutique et de pronostic dans le diabète, l'existence d'une albuminurie pathologique doit modifie la façon dont le patient doit être pris en charge, suivi et traité .cette albuminurie doit être mesurée dans des conditions strictes de prélèvement, au moins à deux reprises [69][47]

La microalbuminurie peut être dosée sur une récolte des urines des 24 heures, une récolte de nuit ou le premier échantillon matinal. La récolte des urine des 24 heures est la plus représentative de l'excrétion urinaire d'albumine moyenne, mais cette mesure nécessite des explications précises et une excellente collaboration du patient pour la récolte des urines [116]. Son dosage actuel ne pose aucun problème, il est bien standardisé, très rapide et fiable. Son interprétation est donc sûre. Avec faible coût, il s'agit d'un examen biologique facturé à 700 DA [151]

8. Hémoglobine glyquée (HbA1c)

L'HbA1c est une forme d'hémoglobine circulant dans le sang qui a une forte affinité pour les molécules de glucose. L'hémoglobine A, qui représente plus de 95 % de l'hémoglobine adulte, subit une réaction non enzymatique de glycation pour former l'hémoglobine A1 dont la quantité est proportionnelle au niveau de glycémie et à la durée de vie des globules rouges [2]

La glycation est une réaction non enzymatique au cours de laquelle le glucose se lie aux protéines de manière irréversible. Le degré de glycation des protéines dépend de l'exposition au glucose et donc du niveau d'hyperglycémie associé à la durée d'exposition des protéines au glucose [3]. L'HbA1C représente, à ce jour, le seul paramètre qui offre un reflet fiable de l'équilibre glycémique et constitue un index validé pour prédire la survenue ou la progression des complications dégénératives du diabète [143]. Il a été souligné, dans la présente étude comme dans d'autres travaux, qu'un bon contrôle glycémique de DT2, [117] attesté par un chiffre normal de l'HbA1c, est recommandé pour retarder, voire prévenir la survenue, et ralentir la progression des complications de micro et de macroangiopathie [46]. Suivant le taux de l'HbA1c, le contrôle sera qualifié de la façon suivante : [53] [28]

(la valeur de l'HbA1c est généralement exprimée en pourcentage) [124]

– Si < 6,5-7 %, le contrôle est bon ; il n'y a pas lieu de modifier le traitement (sauf effets secondaires, par exemple un risque d'accident hypoglycémique sous sulfamides ou insulinothérapie)

– Si 7 à 8 % sur deux contrôles successifs une modification du traitement peut être envisagée en fonction de l'appréciation par le clinicien du rapport avantages / inconvénients du changement de traitement envisagé

– Si > 8 %, sur deux contrôles successifs .le contrôle est mauvais, d'où une modification thérapeutique indispensable

- Intérêt du dosage de l'hémoglobine glyquée [53] [117]

Elle est reconnue comme le marqueur incontournable dans la surveillance biologique des patients diabétiques. Elle permet en effet d'évaluer l'efficacité du traitement du diabète pour ainsi les réadapter en fonctions des objectifs thérapeutiques et d'apprécier le risque d'une survenue des complications. Pour le chercheur (clinicien, biologiste ou épidémiologiste), elle est un outil de connaissance qui permet d'avancer dans la compréhension des complications du diabète. On en déduit donc qu'un bon contrôle de la glycémie est représenté par une valeur d'HbA1c peu élevée. Un bon équilibre glycémique permet également de réduire les coûts occasionnés par les hospitalisations et retraites précoces liées aux complications avérées. Mais, en vue d'atteindre ces objectifs, il est nécessaire d'associer à ces mesures de suivi biologique, des programmes de sensibilisation et d'éducation des patients assurant une bonne observance [6].

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

1. Objectifs de l'étude

Notre objectif est d'établir des liaisons entre les données récoltées d'une part des questionnaires des patients et d'une autre part des dosages des différents paramètres biochimiques, l'accent étant mis sur la microalbuminurie et l'hémoglobine glyquée, afin d'en évaluer l'association chez les diabétiques de type II. Le but de ce travail étant de sensibiliser à l'importance de ces deux marqueurs dont la détection précoce permettrait non seulement la prévention mais aussi et surtout la guérison lors d'un dépistage précoce et par conséquent de contribuer un tant soit peu à la réduction des complications rénales.

2. Prototype et cadre de l'étude

La méthode utilisée pour notre enquête, porte sur le questionnaire de l'ensemble des patients diabétiques lors de leur consultation au niveau de la maison du diabétique Sidi Cheikh EPSP Saida. Les données de l'interrogatoire étaient colligées de manière prospective sur un questionnaire préétabli (annexe I).

3. période d'étude

L'étude est déroulée pendant la durée allant du 19 février au 01 juin 2017 (attestations de formations de courtes durées relatives à cette étude sont en annexe III).

4. Population de l'étude

Notre investigation à portée sur une cohorte de 43 patients diabétiques de type II sans distinction de sexe ou d'âge, répondant aux critères d'inclusion. Les informations et les renseignements cliniques et biologiques ont été obtenus grâce à questionnaire. Parmi ces sujets, nous avons compté 22 femmes et 21 hommes.

5. Stratégie d'échantillonnage

Dans Les questionnaires sont reportées les données démographiques et anthropométriques (âge, sexe, poids, taille, IMC), les caractéristiques du diabète (circonstances et âge de découverte, ancienneté), les complications objectivées, les pathologies associées (HTA), maladies cardiovasculaires, examen ophtalmologique du fond d'œil : à la recherche de rétinopathie diabétique et enfin les différentes thérapies entreprises (Antihypertenseurs, Antidiabétiques...).

Enfin, les résultats chiffrés des moyennes de certains paramètres biochimiques du bilan biologique (glycémie à jeun, microalbuminurie, hémoglobine glyquée, urée, créatinine, HDL, LDL).

6. Dosages biochimiques

Nature des prélèvements requis

Les paramètres biochimiques étudiés ont été dosés sur des prélèvements de sang réalisés au niveau de la veine du pli du coude, à jeun (Pendant au moins 12 h), les prélèvements sont effectués dans la matinée à partir de 8H00 et jusqu'à 10HOO. Le sang a été collecté dans des tubes codifiés préalablement, il s'agit de tubes :

-Fluoré ou iodo-acétate pour la glycémie.

- Hépariné ou EDTA pour la détermination du taux de l'HbA1C.

- Hépariné pour le reste des paramètres sanguins (cholestérol total, LDL, HDL, urée et créatinine).

En ce qui concerne la microalbuminurie, elle a été déterminée à partir d'un échantillon d'urine des 24 heures parce que l'urine a une composition très variable suivant l'heure de la miction ainsi que l'activité et l'état du sujet. Les urines ont été collectées dans des tubes spéciaux (tube à vis).Puis mis dans des tubes pour les centrifuger à 3000 tour/min pendant 15 minutes afin d'éliminer les impuretés.

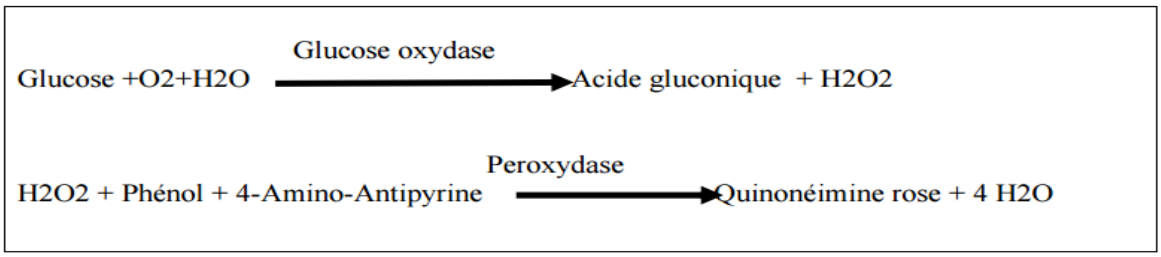
Afin de mieux comprendre le principe des dosage effectués dans le cadre de cette études nous avons suivi des formations de courtes durées au seins de différentes structures de santé : EPSP de Balloul, EPSP Hamdane Bakhta pour le dosage de la microalbuminurie Les dosages de ces paramètres biochimiques ont été effectués au niveau du laboratoire de la maison du diabétique de Sidi Cheikh EPSP Saida, ainsi que celui des analyses de biologie médicale sous la bonne conduite et contrôle de l'équipe paramédicale et sous la responsabilité du Dr .Z. HADDI.

6.1 **Dosage de la glycémie à jeun :** [1] [4]

Le dépistage du diabète se fait par la glycémie qui est déterminé par des techniques enzymatiques, 99 % d'entres elles utilisent une héxokinase ou un glucose oxydase. Le reste utilise la glucose déshydrogénase.

Principe de la méthode : (Méthode enzymatique a le glucose oxydase) :

En présence de glucose oxydase (GOD), le glucose en solution aqueuse est oxydé par le 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 rose à structure quinonéimine selon l'équation Suivante :



Mode opératoire :

On prélève 3 ml de sang non hémolysé sur héparine. Toute trace d'hémolyse fausse la mesure. Puis on prépare 1000 µl du R1, on ajoute à lui 10 µl du sérum. On ajuste le zéro du spectrophotomètre avec le blanc réactif. On incube le mélange dans un bain marie à 37°C pendant 10 minutes ou 30 minutes à 20-25°C. On lit à une longueur d'onde λ= 505 ηm(492-550) la densité optique D.O.

Calcul :

$$\text{Glucose} = \frac{\text{D.O Echantillon}}{\text{D.O Standard}} \times n$$

n = la concentration de l'étalon

L'intensité de la coloration rose développée est proportionnelle à la concentration en glucose. La glycémie varie en fonction de l'activité de l'individu, de l'apport alimentaire, lors du jeun, et pendant la grossesse.

Les valeurs de référence :

De 0,65-1.10 g/L

6.2 Dosage de l'Urée : (6)

Principe

Métabolite terminal du catabolisme protéique. L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :

$$Urée + H2O \xrightarrow{Uréase} 2NH2 + CO2$$

Les ions d' ammonium , en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée.

Mode opératoire :

On prélève 3ml de sang sans anticoagulant ou sur héparine. Puis on prépare 1000µl du premier réactif R1, on ajoute 10 µl de sérum (la partie superficielle du sang obtenue après centrifugation). On incube le mélange dans un bain marie à 37°C pendant 5à10 minutes. On ajoute1000µl du deuxième réactif R2 on attend 2mn à 3mn, on verse l'échantillon dans un cuve de 1 cm d'épaisseur puis on fait une lecture par spectrophotomètre après ajustement de son zéro avec le blanc et la longueur d'onde à λ=590 ηm (578Hg).

Calcul :

$$Urée = \frac{D.O.Echantillon}{D.O.Etalon} \times n$$

n= la concentration de l'étalon

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'urée dans l'échantillon.

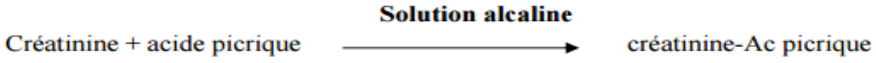
Les valeurs de référence :

De 0.15 – 0.50 g/l

6.3 **Dosage de La Créatinine :** (6)

Principe :

Il s'agit d'un dosage cinétique colorimétrique**,** la créatinine forme avec l'acide picrique jaune (deuxième réactif R2) un complexe coloré en orange à température ordinaire mais qui se colore plus rapidement à 37°C. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration en créatinine.



Mode opératoire :

On prélève 3 ml de sang sans anticoagulant ou sur héparine. Puis on prépare 500µl du R1 et 500 µl du R2 on 100 µl du sérum. On ajuste le zéro du spectrophotomètre avec de l'air ou de l'eau distillée. On mélange et on lit à une longueur d'onde λ= 492 ηm la densité optique D01après 30 secondes et la DO2 exactement 1minute après.

Calcul :

On calcule Δ DO= DO2-DO1 pour le standard et échantillon :

$$\text{Créatinine} = \frac{\Delta\,DOEch}{\Delta\,DO\,Std} \times n$$

Les valeurs de référence

De 5 à 13 mg/l

6.4 **Dosage du cholestérol total (6)**

Principe

Le dosage du cholestérol sérique est un dosage enzymatique colorimétrique, les esters du cholestérol sont hydrolysés par l'enzyme cholestérol estérase en cholestérol et acides gras, ce cholestérol est oxydé grâce à l'enzyme cholestérol oxydase en peroxyde d'hydrogène, ce dernier en présence d'amino- 4- antipyrine et du phénol forme de la quinoneimine grâce à

l'action catalytique de la peroxydase, la lecture de l'échantillon est réalisé à une densité optique comprise entre 500 et 550 nm.

6.5 Dosage du cholestérol HDL [6]

Le dosage de C-HDL est un dosage qui sépare les HDL (lipoprotéines de haute densité) des autres fractions qui présentent une faible densité : les chylomicrons, les VLDL et les LDL. Ils sont précipités par l'addition de l'acide phosphotungstique et en présence d'ions magnésium. La concentration du cholestérol des HDL qui reste dans le surnageant après centrifugation, est déterminée par voie enzymatique. La lecture de l'échantillon est réalisée à une densité optique comprise entre 500 et 550 nm

6.6 Dosage du cholestérol LDL [6]

Le dosage de cholestérol-LDL est un dosage qui sépare les LDL des autres lipoprotéines. les lipoprotéines de faible densité (LDL) présentes dans l'échantillon précipitent en présence de sulfate de polyvinyl, la concentration de cholestérol-LDL est calculé à partir de la différence entre les valeurs du cholestérol dans le sérum et dans le surnageant obtenue après centrifugation.

6.7 Dosage de l'hémoglobine glyquée: [5] [3] [2]

Le dosage de l'HbA1c est nécessaire pour évaluer l'équilibre diabétique et l'efficacité du traitement diabétique. En électrophorèse l'hémoglobine A se dissocie en hémoglobine A0 (94%) et l'hémoglobine A1 (6 %) qui se dissocie en 3 composantes : A1a, A1b, A1c. on peut doser l'hémoglobine A1 totale, et l'hémoglobine A1c, après élimination des immunoglobulines A1a, A1b et la pré-hémoglobine A1c. les techniques de dosage de l'hémoglobine A1c sont chromatographiques, électrophorétiques ou immunologiques

La durée de vie des globules rouges est de 120 jours ces dernier se renouvellent régulièrement. Au moment de leur production L'hémoglobine glyquée est proportionnelle à la concentration de glucose donc elle interprète une moyenne de la glycémie dans les 2-3 mois qui précède le dosage c'est pour ça que son dosage est souhaitable tous les 3 à6 mois. Ainsi qu'un bon contrôle doit fournir un résultat $\leq$ 6,5 % d'HbA1c.

Mode opératoire

L'HbA1c est dosée par une technique de chromatographie-spectrophotométrique interchangeur ionique. Apres la préparation d'un hémolysât, et l'élimination de la fraction labile(A0), les hémoglobines sont retenues sur une résine d'interchangeur cationique, puis l'hémoglobine A1c est éluée de manière spécifique après avoir éliminé par lavage l'hémoglobine A1 a+b, la détermination du pourcentage de l'HbA1c est obtenue par lecture de l'absorbance à 415nm.

Préparation d'un hémolysât

L'hémolysât + les réactifs dans les colonnes selon des étapes bien précis

La lecture Echantillon / Standard

Figure 7. Les trois principales étapes du dosage de l'HbA1c.

Les réactifs

R1 : potassium biphtalate détergent , PH=5

R2 : phosphate buffer +soduim azide ; PH = 6.5

R3 : phosphate buffer + soduim azide , PH = 6.4

R4 : Microcolumns

Calcul

HbA1c = Echantillon / Standard

Echantillon = HbA1c (malade) x 3 ((La valeur est exprimée en pourcentage)

La deuxième méthode pour le dosage de l'HbA1C a été réalisé sur l'analyseur D-10® de chez Bio-Rad, petit automate compact, qui permet aux laboratoires d'obtenir des résultats fiables (excellente reproductibilité, discrimination des échantillons pré- sentant des variant de l'hémoglobine...)

Intérêt de dosage de l'HbA1c :

L'hémoglobine glyquée représente un marqueur indispensable au suivi des diabètes de types 1 et 2. Ce marqueur permet de suivre l'efficacité des traitements mis en place (médicaments, règles hygiéno-diététiques) et de Prédire le risque de développer les complications du diabète. Plus l'HbA1c est élevée, plus le risque de développer des complications est important.

6.8 Dosage de la microalbuminurie: (2)

Il existe un premier dosage : le dosage semi-quantitatif par les bandelettes réactives Micral Test :

La microalbuminurie échappe à la détection par les bandelettes réactives simples. Des tests plus élaborés ont été développés, comme le Micral-Test®, qui combine sur une même bandelette les principes de la chromatographie et de l'immuno-analyse. L'albumine se fixe spécifiquement à un conjugué anticorps-enzyme (beta-galactosidase), le complexe ainsi formé migre vers une zone réactive de révélation, où l'enzyme réagit avec le substrat chromogène qui va être hydrolysé (galactoside du rouge de chlorophénol). C'est l'hydrolyse de ce dernier qui traduit le virage de la bandelette de la coloration jaune à la coloration rose incarnat dont l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en albumine dans les urines. Une échelle de couleur comparative permet d'apprécier de manière semi-quantitative le résultat.

Mode opératoire :

Immerger la bandelette réactive dans l'urine de manière à ce que le niveau liquide se trouve entre les deux lignes noires (figure 8 A) .veiller à ne pas toucher la paroi du récipient pendant l'opération. Au bout de 5 secondes, retirer la bandelette et la placer horizontalement sur le récipient contenant l'urine.

Au bout d'une minute (figure 8 B), comparer la couleur de la zone réactive au-dessus de l'inscription « Micral» avec l'échelle colorimétrique figurant sur l'étiquette du tube de bandelette réactive. (Figure 8 C). Si la couleur n'est pas toute à fait uniforme prendre la couleur moyenne comme référence. La lecture du résultat peut être effectué au cours de 5 minutes suivantes ; temps durant lequel la couleur reste stable.

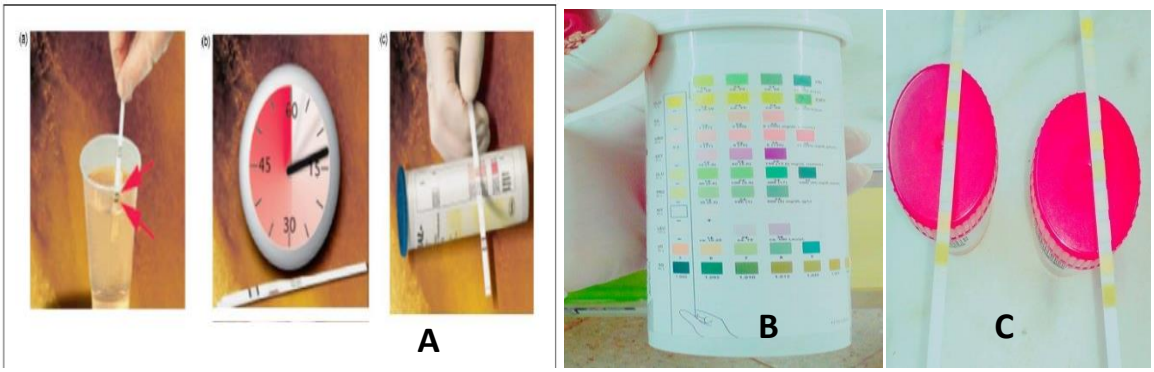


Figure 8. Etapes du dosage de la microalbuminurie par les bandelettes réactives

<u>Dosage quantitative de la microalbuminurie par l'analyseur Cobas c111</u>

Test in vitro pour la détermination quantitative immunologique de l'albumine humaine dans l'urine sur l'automate Cobas c11.

Figure 9. Analyseur D-10® de Bio Rad

Principe :

Le dosage de la microalbuminurie s'effectue par un test immuno-turbidimétrique, les anticorps anti-albumine réagissent avec l'antigène de l'échantillon avec la formation de complexes anticorps-antigène. L'agglutination qui en résulte est mesurée par turbidimétrie.

Albumine + Anticorps anti-albumine ⟶ Complexe antigène-anticorps
(antigène)

Les réactifs

R1 : Tampon TRIS : 50mmol/l, pH 8,0 ; PEG : 4,2 ; EDTA : 2,0 mmol/l ; conservateur.

R2 : Anticorps (polyclonaux de mouton) anti albumine humaine : dépond du titre de l'anti sérum ; tampon TRIS : 100mmol/l, Ph 7,2 ; conservateur.

R3 : Réactif pour la vérification de l'excès d'antigène. Albumine dans le sérum humain dilué ; NaCl : 150 mmol/l ; Tampon phosphate : 50 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.

Le réactif (ALBT2) est utilisé pour mesurer la concentration d'albumine grâce à une méthode turbidimétrique. Au cours de la réaction, l'albumine se combine avec un anticorps spécifique pour former des complexes antigène-anticorps insolubles. Le complexe albumine– anticorps formé provoque une turbidité dont l'absorbance est mesuré à une longueur d'onde de 650 nm.

L'automate Cobas c 111 distribue automatiquement les volumes de réactif et d'échantillon appropriés dans la cuvette.

Intérêt de dosage de la microalbuminurie

Le dosage permet un dépistage de la néphropathie diabétique et l'identification du stade de cette néphropathie. La microalbuminurie témoigne en effet, de façon précoce, d'une altération fonctionnelle glomérulaire, à un stade encore réversible et permet d'estimer le risque de complications encouru par le patient et surtout les complications cardiovasculaires et rénales.

Analyse statistique

Le traitement des données issues que ça soit des questionnaires médicaux (thérapie antidiabétique ou antihypertensive ; morphométrie des patients ; examens ophtalmologiques ou cardiovasculaires) ou bien des dosages des différents paramètres biologique a été effectué

par le logiciel XLSTAT Biomed pour Mac OSX yosemite iso, cela nous permis d'estimer l'étroitesse des liaisons (corrélation) entre les variables que nous avons considéré, celle-ci sera évaluée par le coefficient de corrélation linéaire de Bravais-Pearson r pour les relation linéaires et celui de corrélation des rangs de Spearman r' pour les relation non linéaires. Nous les préférerons à l'ANOVA en statistiques médicales, car cette dernière a l'inconvénient de dépendre des unités dans lesquelles les variables sont exprimées.

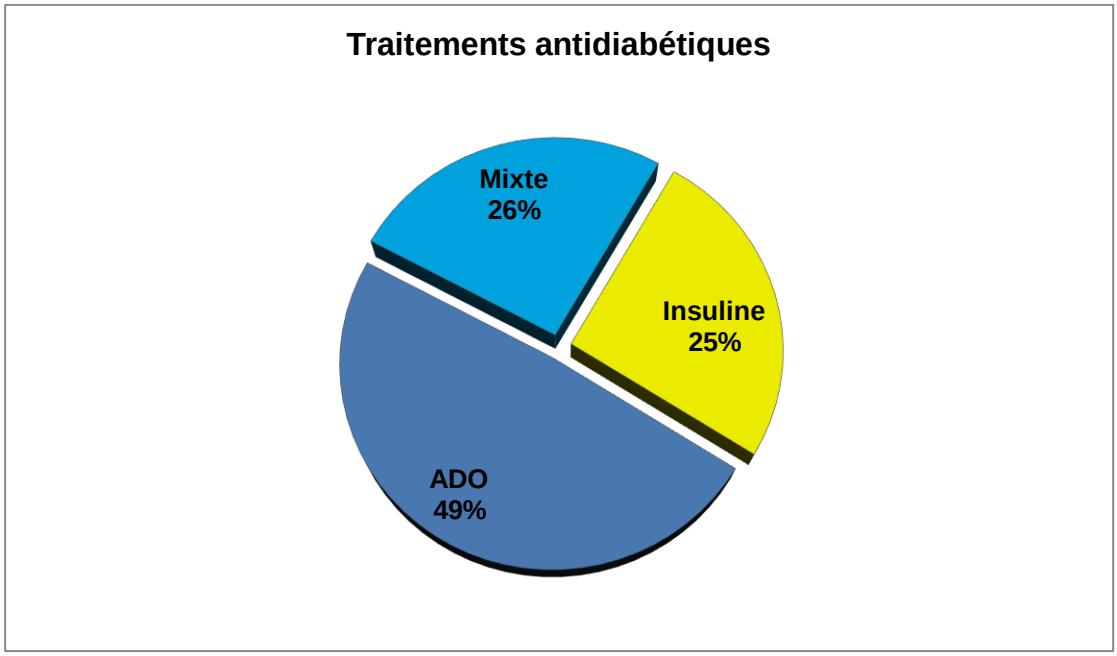
CHAPITRE III

RESULTATS & DISCUSSSION

Résultats et discussion

Au terme de cette étude, les données recueillies des questionnaires des patients ainsi que les doages des différents paramètres biochimiques nous ont permis d'obtenir les résultas suivants (tous les résultas bruts de l'étude, exploités ou non sont présentés en annexes 2):

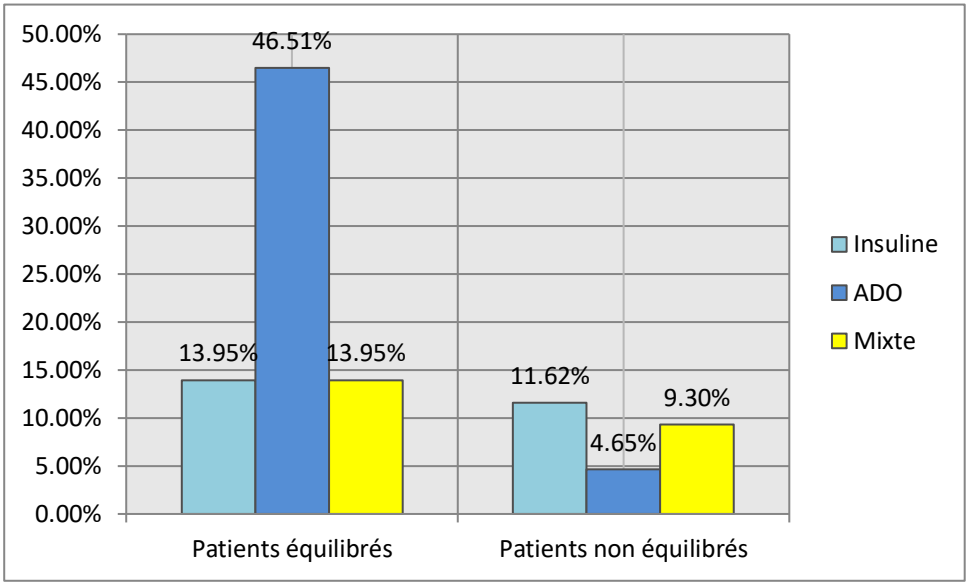
1. **Répartition des patients en fonction de leurs traitements antidiabètiques**



Graphique 1. Secteurs de la répartition des patients en fonction du traitement anti diabétique.

La moitié des patients reçoivent des antidaibétiques par voie orale ADO (49%) ce traitement est instauré en première intention, la thérapie mixte (ADO+ insuline) concerne le quart des patients (26%), ceci est un traitement préscrit en deuxième intention lors de l'echec du premier à rétablir une glycémie normale, le quart restant reçoit de l'insuline (24%), celle-ci est le traitement de choix afin de lutter contre les complications macro et micro angiopathiques et améliorer la qualité de vie du patient [4].

2. **Etat de l'équilibre glycémique en fonction de la thérapie**



Graphique 2. Histogrammes de l'état de l'équilibre glycémique en fonction de la thérapie.

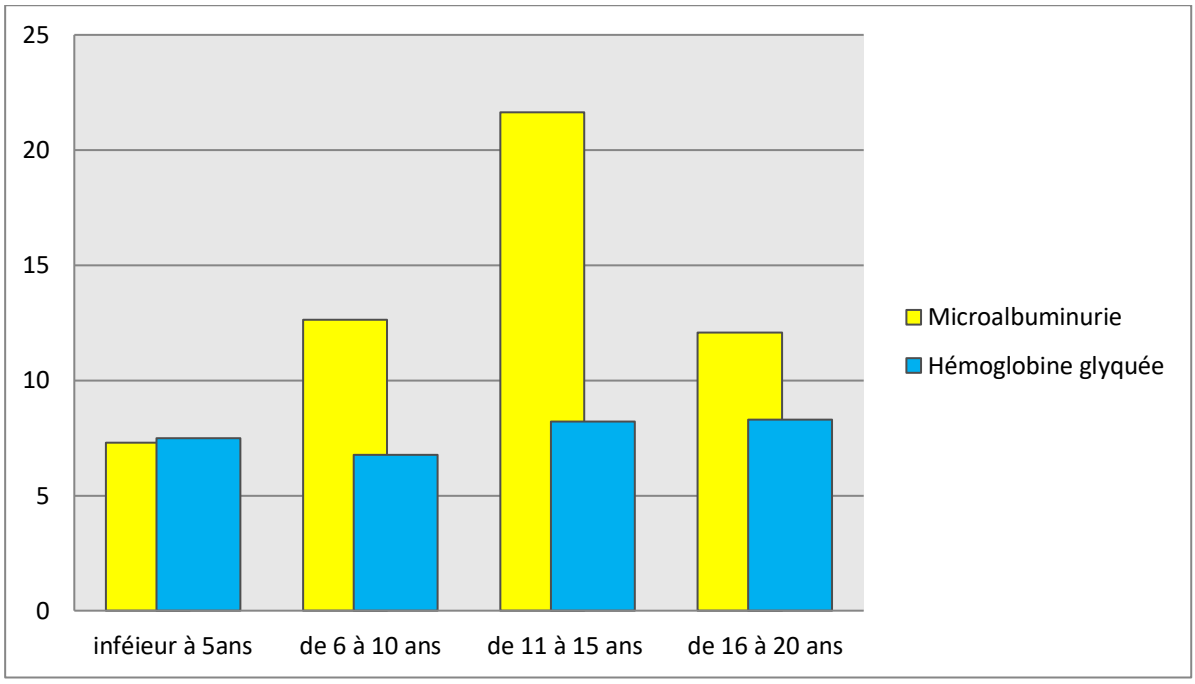
Nous avons étudié la relation entre l'état du diabète à savoir les diabètes équilibrés (HbA1c ≤ 8 %) et non équilibrés (HbA1c > 8 %) et la thérapie antidiabétique.

74% des patients de l'échantillon étudié sont équilibrés et ce quelque soit la thérapie reçue, en revanche 26% ne le sont pas.

Plus de la moitié des patients équilibrés sont sous ADO, ce traitement est suffisant pour corriger l'insulino-résistance, l'autre moitié est répartie entre patients recevant une bithérapie et de l'insuline (à parts égales), il s'agit ici de patients en transition entre l'insulino-résistance et l'insulinopénie.

Du côté des patients non équilibrés, 46% d'entre eux reçoivent de l'insuline, 36% reçoivent une thérapie mixte tandis que le reste (18%) est sous ADO. Dans ce cas ces patients qui tendent vers l'insulinopénie à laquelle s'ajoutent un nombre de facteurs externes à la thérapie : hygiène de vie, manque de collaboration etc … [6]

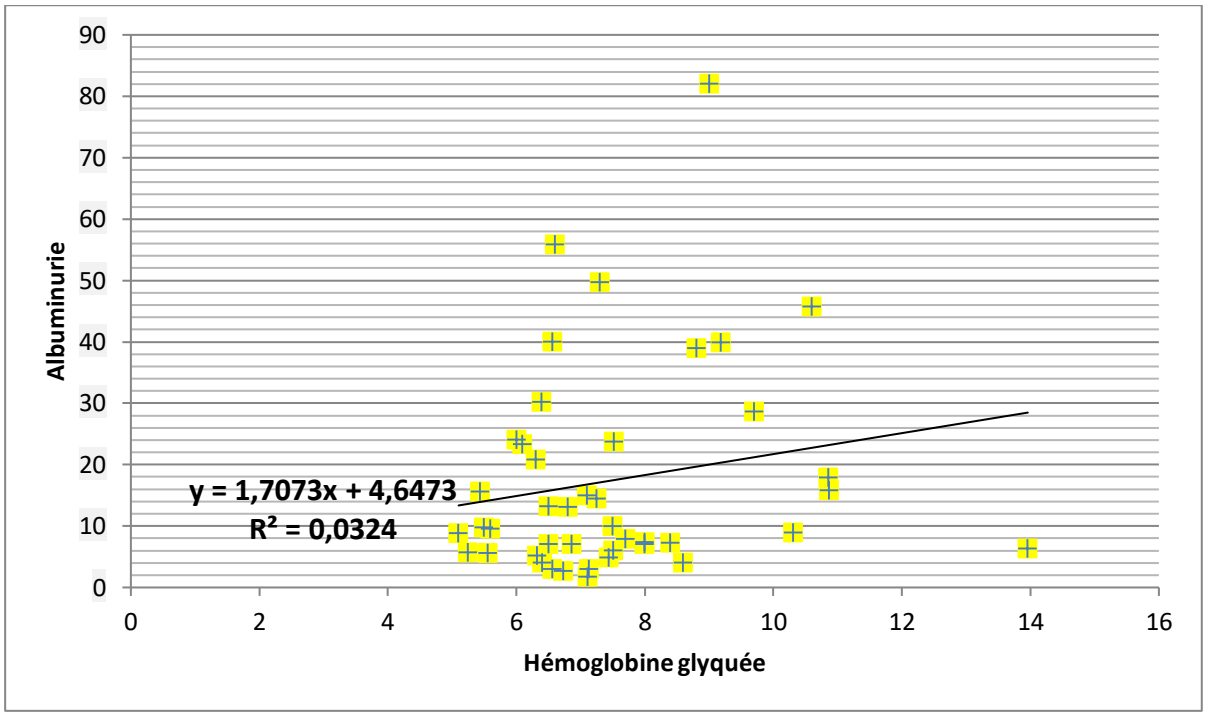
3. **Albuminurie et l'hémoglobine glyquée en fonction de l'âge du du diabète**



Graphique 3. Albuminurie et hémoglobine glyquée en fonction de l'âge du diabète.

On remarque que l'albuminurie marqueur de la perméabilité du capillaire glomérulaire augmente en fonction de l'ancienneté du diabète pour atteindre une valeur maximale dans la tranche de 11-15ans d'ancienneté du diabète, puis diminue entre 16 et 20 ans, et ce quelque soit les valeurs de l'hémoglobine glyquée, celles-ci sont comprises entre 6,7% et 8,3%. Nos résultats peuvent être expliqués par le fait que les patients qui dépassent 16 ans d'âge du diabète sont souvent les mieux équilibrés et par conséquent les complications microangiopathiques tardent à s'installer, en revanche chez les patients dont l'âge du diabète est de 11 à 15 ans sont ceux dont l'albuminurie est la plus importante et par conséquent ceux qui sont le plus concernés par les complications du diabète [8].

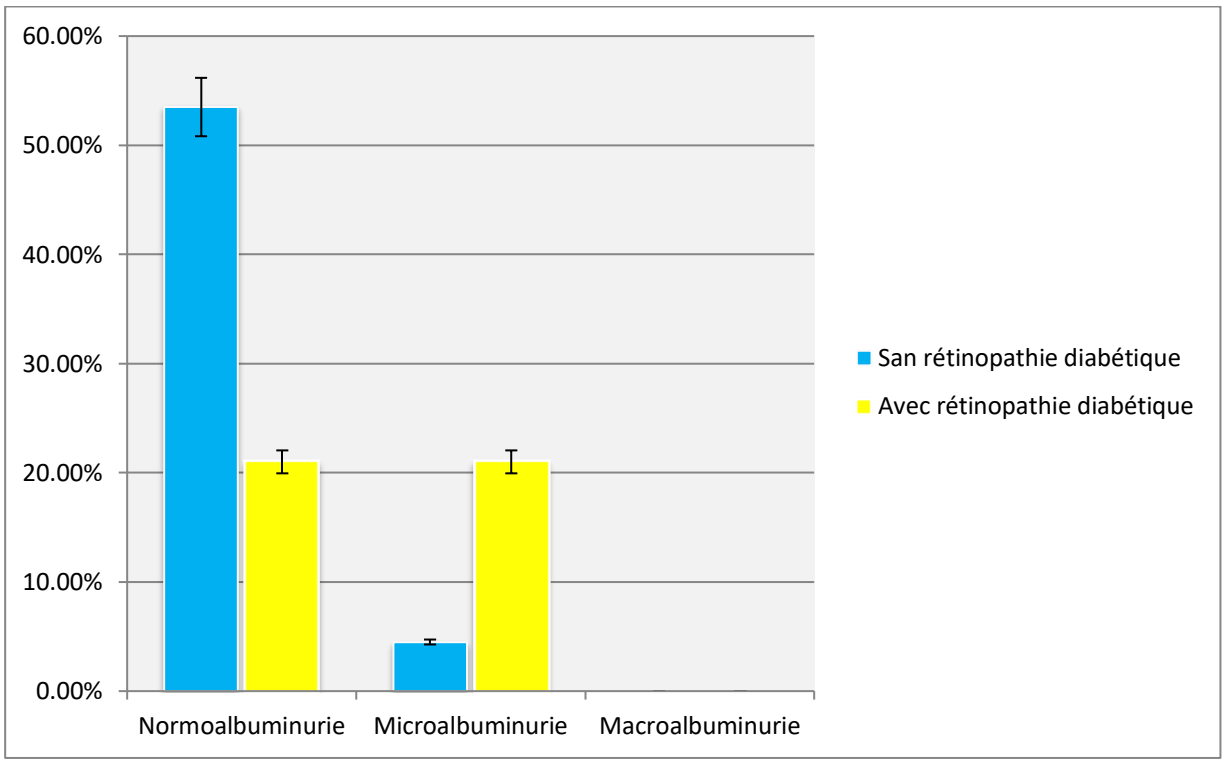
4. **Corrélation entre Albuminurie et hémoglobine glyquée**



Graphique 4. Nuage de points de la corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la microalbuminurie (un point représente un sujet).

L'étude de la relation entre la microalbuminurie et l'hémoglobine glyquée dans notre population, a été établie grâce au calcul du coefficient de corrélation des rangs de Spearman car le nuage de points présente une forme curviligne et semble mal s'ajusté à une droite, par la dissymétrie de la distribution de nos deux variables qui souvent présentent des valeurs exceptionnelles. Dans ce cas, la relation n'est pas linéaire et par conséquent, il existerait une corrélation positive et peu significative ($r= 0,2$; degré de significativité $p<0.5$) entre les valeurs de la microalbuminurie et le taux de l'hémoglobine glyquée, nos résultats ne sont pas en accord avec ceux de [1] et qui ont trouvé une corrélation positive et très significative entre l'albuminurie et l'hémoglobine glyquée et selon laquelle la microalbuminurie serait associée au mauvais contrôle glycémique révélé par un taux d'HbA1c supérieur à 8 % , la non significativité de la relation entre les deux variables de notre étude est probablement liés au fait que plus de 70% des patients de l'échantillon présentent une HBA1 <8%.

5. **Répartition des patients en fonction des stades de l'albuminurie et de la présence de rétinopathie diabétique**



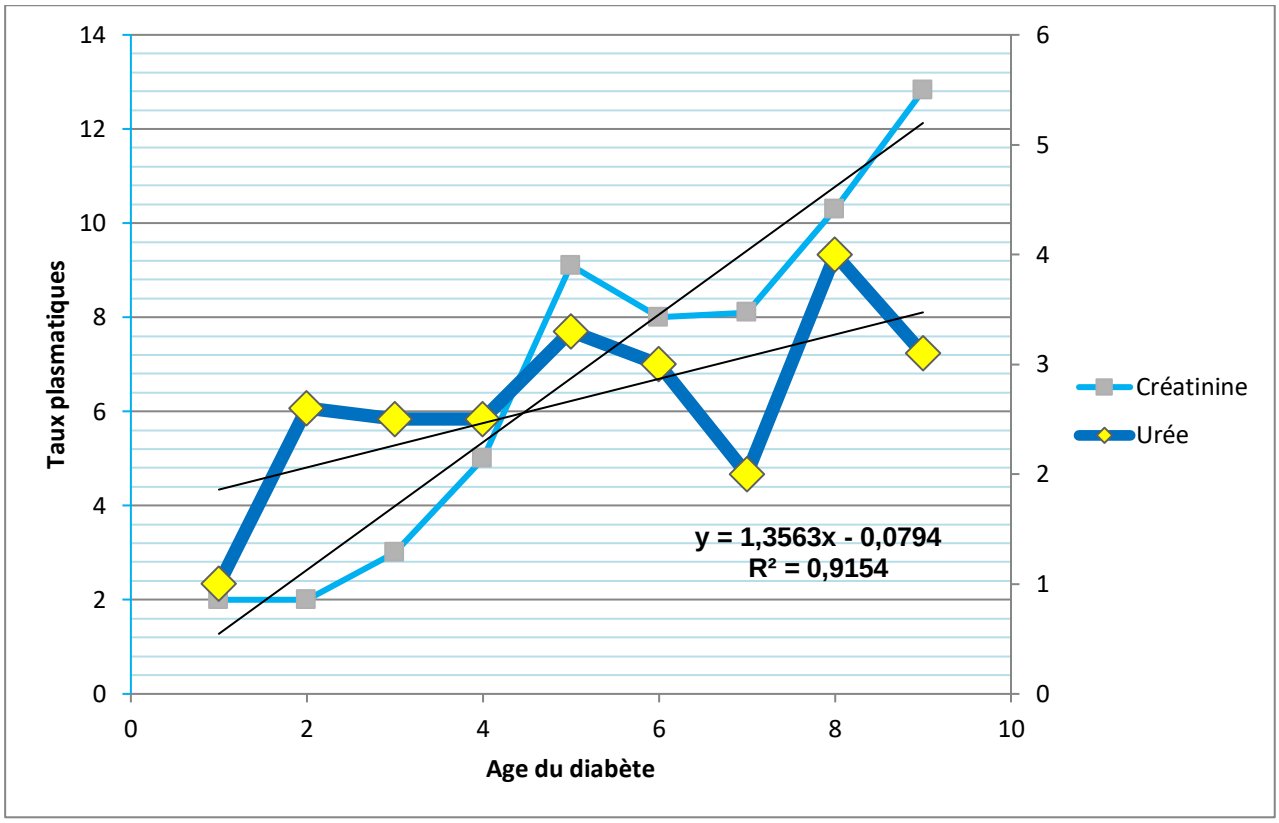
Graphique 5. Histogrammes de la répartition des patients selon les stades de l'albuminurie et de la présence de rétinopathie diabétique.

On remarque que la majorité des patients (74,5%) présentent une normoalbuminurie (< 30mg/24h), 25,5% présentent une microalbuminurie pathologique (30mg/24h≤ albuminurie (<300mg/24h), tandis qu'aucun de nos patients ne présente une macroalbuminurie (supérieure à 300mg/24h).

71% des patients normo albuminuriques ne présentent pas de rétinopathie diabétique, tandis que les 29% restants en sont atteints,

La tendance inverse est observée du côté des patients microalbuminuriques, 82% d'entre eux seraient atteints de rétinopathie diabétique, tandis que seulement 18% n'en seraient pas atteints. Ces résultats confirment la complication microangiopathiques au niveau du néphron et de la rétine chez ces patients [3].

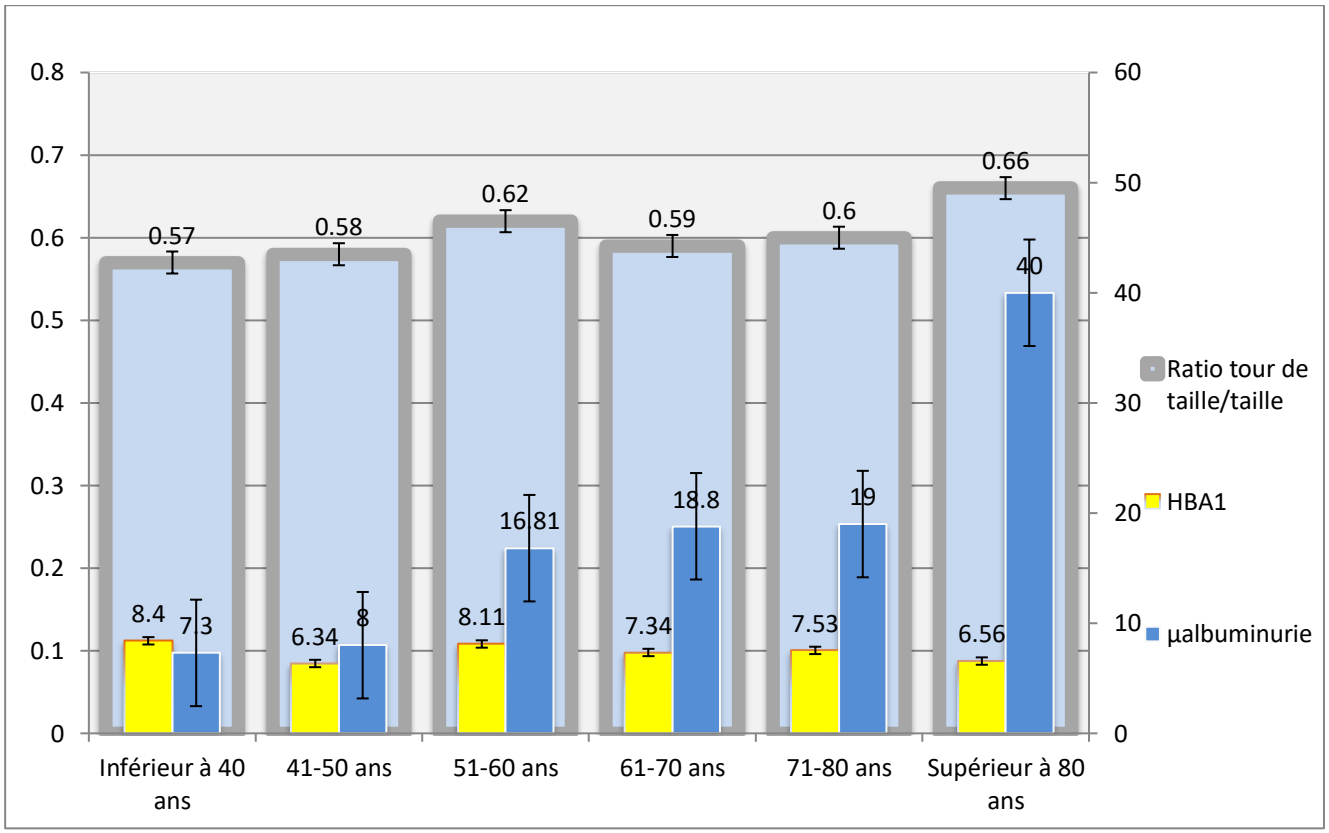
6. **Age du diabète et fonction rénale**



Graphique 6. Courbes des taux sériques de Créatinine et d'Urée en fonction de l'âge du diabète.

Le coefficient de corrélation de Bravais-Pearson **r** nous a permis la mesure synthétique de l'intensité de la relation entre les variables : créatininémie et urémie en fonction de l'ancienneté du diabète, L'examen des nuages de points montre que la relation qui unit nos deux variables est une relation linéaire fortement positive et très significative ($p<0.01$), en effet les valeurs les plus importantes de créatinémie et d'urémie correspondent à l'ancienneté du diabète la plus importante. Ces résultats montrent l'effet néfaste de l'hyperglycémie permanente sur la fonction rénale [7].

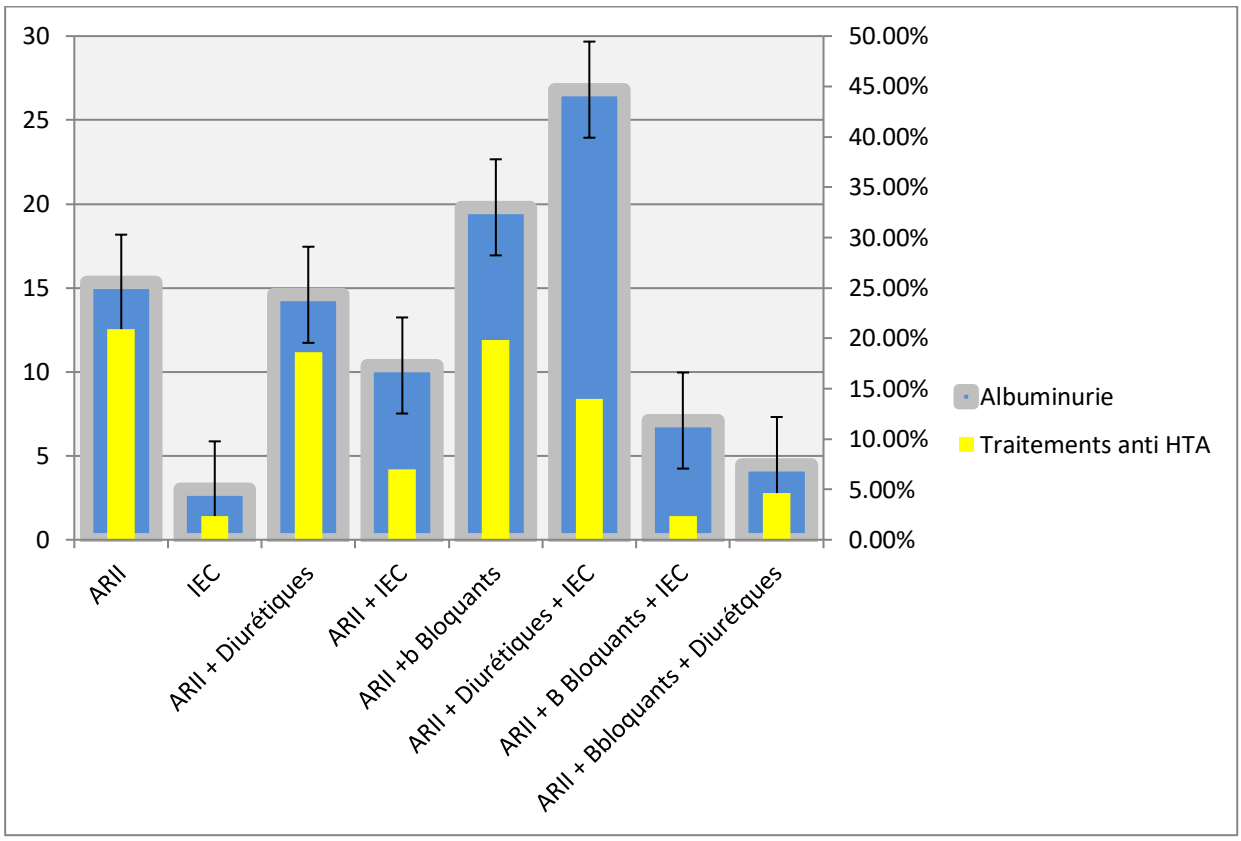
7. **Ratio tour taille/taille**



Graphique 7. Histogrammes de la répartition des patients en fonction de leurs ratio tour de taille/taille, Hémoglobine glyquée et Albuminurie.

On note un ratio qui augmente progressivement avec l'âge, avec néanmoins des valeurs exceptionnelles pour la tranche d'âge de 51-60 ans, il est important de mentionner que tous nos patients dépassent la valeur seuil de 0,5 de ce ratio identifié comme indiquant un premier niveau de risque associé à l'obésité abdominale et des risques métaboliques et cardio-vasculaires qui lui sont associés, Actuellement, le ratio tour de taille/taille (Waist-to-height ratio, WHtR), constitue le meilleurs indicateur des ces pathologies que l'IMC (indice de masse corporelle) [2]. Nous notons également une augmentation concomitante de l'albuminurie avec l'âge, selon la littérature l'insuffisance rénale chronique survient en moyenne 10 ans après le diagnostic du diabète de type II (en raison du délai entre la survenue du diabète et son diagnostic), à un âge moyen de 65 ans. Les valeurs de l'hémoglobine glyquée ne suivent pas cette tendance.

8. **Répartition des patients en fonction de la thérapie antihypertensive et de l'albuminurie**



Graphique 8. Histogrammes de la répartition des patients selon les différentes classes thérapeutiques d'antihypertenseurs et l'albuminurie.

Nos patients sont répartis en 8 lots, recevant chacun une classe thérapeutique d'antihypertenseurs, il s'agit de mono voire de bi à trithérapie, les antagonistes des récepteurs de l'enzyme de conversion (ARII) sont les plus fréquemment administrés seuls ou conjugués aux diurétiques, β bloquants ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

L'albuminurie est plus importante chez les patients recevant des ARII seuls, chez ceux recevant des ARII couplés aux β bloquants, aux diurétiques et enfin chez les patients sous trithérapie ARII+Diurétiques+IEC (ordre décroissant). En revanche, on note que les valeurs d'albuminurie les plus faibles sont enregistrées chez les patients sous monothérapie IEC à égalité avec la trithérapie ARII+β bloquants+IEC, chez ceux traités par ARII+ β bloquants+diurétiques et enfin chez ceux sous bithérapie ARII+IEC (ordre croissant). Plusieurs études ont démontré

qu'un **IEC seul ou associé à un inhibiteur calcique prévenait la survenue de la microalbuminurie et avait** *un effet protecteur spécifique et indépendant contre le développement d'une microalbuminurie* **chez les patients atteints d'un diabète de type II** et présentant une hypertension artérielle avec une excrétion urinaire d'albumine normale au départ. Elles montrent aussi que **les IEC offrent un effet néphroprotecteur supplémentaire [5].** Dans le cas des patients de cette étude, il semble qu'il n'y aurait pas de consensus dans leur prise en charge thérapeutique.

CONCLUSION

Au terme de cette étude sur la caractérisation de certains paramètres biochimiques chez une population de diabétiques de type II dans la wilaya de Saida, nous avons pu tirer un certain nombre de conclusions :

50% des sujets diabétiques de cette études, sont traités aux antidiabétiques oraux, ces derniers arriveraient plus ou moins à maintenir un état glycémique acceptable (HbA1C<8%) chez environ 75% d'entre eux.

La classe d'ancienneté du diabète comprise entre 10-15 ans est celle dont l'albuminurie et l'hémoglobine glyquée atteignent les valeurs les plus importante (≥ 25 µg/l) et (≥8,5%) respectivement.

En revanche, et contre toute attente, la corrélation entre la microalbuminurie et l'hémoglobine glyquée est positive mais faiblement significative.

Comme nous nous attendions, 25% de nos patients présentent une microalbuminurie pathologique et plus de 80% d'entre eux présentent une rétinopathie diabétique.

Les paramètres d'évaluation de la fonction rénale (créatinine et urée), suivent la même tendance et augmentent significativement avec l'âge du diabète, la corrélation est positive et fortement significative.

Avec l'âge des patients, augmente leur ratio tour de taille/taille, indicateur d'obésité et de maladies métaboliques, associé à une augmentation également de leur albuminurie et leur hémoglobine glyquée.

Enfin, en matière de thérapie antihypertensive, l'albuminurie atteint des valeurs minimales chez les patients traités par les IEC, à l'opposé les ARII, seuls ou en association avec les diurétiques ou les β bloquant donneraient de moins bons résultats.

La microalbuminurie est le premier signe préclinique de la néphropathie diabétique, celle-ci s'intègre dans le cadre des complications microangiopathiques, elle peut apparaitre à tous les âges de l'évolution du diabète, beaucoup plus après 10 ans d'évolution. Son apparition et son évolution sont fonction de la durée d'ancienneté du diabète et de son association à l'hypertension artérielle [1].

Cette complication redoutable conditionne le pronostic vital des patients, le dépistage précoce en améliore ce dernier, en offrant au patient une meilleure qualité de vie et allège les caisses de sécurité sociales.

Il est ainsi primordial que la prise en charge des diabétiques soit anticipée dans un cadre global et multidisciplinaire [OMS], dont l'objectif principal doit inclure :

- Un contrôle glycémique optimal défini par une hémoglobine glyquée (HbA1c) comprise entre 4-6%.
- Maintenir une pression artérielle stricte ≤ 120/80mmHg.
- Une thérapie antihypertensive pour les diabétiques hypertendus axés sur les IEC à effet néphroprotecteur.
- Une hygiène de vie basée sur une diète équilibrée avec pratique d'une activité physique régulière ainsi que la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme.
- Améliorer les prestations au niveau des maisons des diabétiques à l'échelle nationale afin de faciliter l'accès aux soins.

Nous proposons enfin la reconduite de cette étude en incluant un bilan lipidique à la recherche d'une dyslipidémie, témoin de l'aggravation du risque cardiovasculaire ainsi qu'une enquête alimentaire afin de cerner un peu plus et comprendre l'échec parfois de la thérapie antidiabétique. L'enjeu serait de tirer d'avantage de renseignements sur cette pathologie dont la prévention reste le meilleur moyen d'en éviter les complications souvent dévastatrices.

Les références bibliographique

Littérature citée dans la synthèse bibliographique

1. Aboubacar C. 1999- Profil épidémiologique des néphropathies chronique chez les diabétiques adultes au centre hospitalier national yalgado ouedraogo. Thèse en médecine. université d'Ouagadougou.
2. Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS . 2015– Prévention et dépistage du diabète de type II et des maladies liées au diabète Haute Autorité de Santé . ISBN : 978-2-11-138123-0
3. American Diabetes Association. 2012- Standards of Medical Care in Diabetes-. Diabetes Care.; 35: 4-10.
4. American Diabetes Association; 2000.Diabetes care : clinical practice recommandations 23 (1) :18-35.
5. Guerin-Dubourg A. 2014- Etude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type II : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. Université de La Réunion. 325p.
6. Imran A & Stuart A.2008- Objectifs du contrôle de la glycémie. Canadian Journal of Diabetes. 32(1) : 78-113.
7. American Diabetes Association. 2017- Standards of Medical Care in Diabetes. 37(1) :119-175.
8. Anatomie et physiologie humaines : http://blog.univangers.fr/sante/files/2013/05/medecine_anatomie_et_physiologie.pdf
9. Zanchi A., Cherpillod A., Pitteloud N., Burnier M & Pruijm M. 2014- Insuffisance rénale et diabète: les précautions à prendre. Curriculu. Forum Med Suisse. 14(6):100–104.
10. Association Suisse du Diabète. 2012-Néphropathie diabétique « Le diabète peut endommager vos reins ! ». SDG.
11. Ngohou B., Schmitt S., Le Carrer D., Masson D& Denis M. 2005- Les dysalbuminémies. Annales de biologie clinique. 63 (2) :34-127.
12. Bertherat J. 2007- Hypoglycémies de l'adulte. EMC - Endocrinologie-Nutrition. :1-8.
13. Bonnefont-Rousselot.2016- Le bilan lipidique en 2016. feuillets de Biologie/N° 330. 6 : 39-52.
14. Borot S., Kleinclauss C & Penfornis A. 2007- Coma hyperosmolaire. EMC – Endocrinologie Nutrition. 1-8.
15. Braillard O & Gastaldi G. 2017- Diabète de type II - Service de médecine de premier recours . 546p.

16. Moulin B & Peraldi M,N.2016- Néphrologie 7 e édition. Ellipses.245p.

17. Kahn C,R. 1999- Diabètes research working group, conquering diabetes a stratégy plan for the 21st century of health. NHI publication,.2 :1-124.
18. Campbell N,A. & Reece J,B. 2002- Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle des reins des mammifères. Dans Biologie. ERPI: Québec. (2e éd.), 1031-1039.
19. Wherrett D., Huot C., Mitchell B & Pacaud D. 2013- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Type 1 diabetes in children and adolescents. Canadian journal of diabetes. 37(1): 1- 62.
20. Wherrett D., Huot C., Mitchell B & Pacaud D. 2008- Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes. 32(1) : 1-201.
21. Rhéaume C & Brassard P. 2014- Le diabète de type II et l'obésité: un lien incontournable. Guide pour les patients atteints de diabète. p :261-272 .
22. Boulnois-Lagache C., Duhot D ., Fagot A & Gillery H 2003- Vidal. principes de depistage du diabete de type II . Service évaluation des technologies et service évaluation économique.335 p.
23. Chevenne D & Fonfréde M. 2001-. Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète. Immunoanal Biol Spec. 16 : 215-229.
24. Gaillard C. 216. Physiologie des reins. 316p.
25. Collados C & Bourbonnais C . 2009- LES FONCTIONS RENALES. 234p.
26. Christophe J. 2010- Signes cutanés des pathologies endocriniennes. Médecine Clinique endocrinologie & diabète. n° 44 : 10-24.
27. Garceau C2005- , L'atteinte rénale chez les diabétiques. Guide pour les patients atteints d e diabète :315-326.
28. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM).2011- Complications dégénératives et métaboliques du diabète. .Université Médicale Virtuelle Francophone.
29. Cordonnier D., Corticelli P., Maynard C., Halimi S & Pine N. 1994- Néphropathie diabétique, Encyclopédie Médicochirurgicale, 18-066-P-10.
30. Balas D. 2008- Histologie de l'appareil urinaire. 1-150.
31. Junquero P & Rival P. 2005-Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ?. Medecine/Sciences. 21 : 1045-53.
32. Donath M.Y & Ehses A.J . 2006. Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: The diabetes we thought it was. Proc Natl Acad Sci U S A. 03 :12217–12218.

33. Kerbi D. 2015 .Physiologie rénale : Cours de la 2ème année ; Université Badji Mokhtar Annaba Faculté de Médecine Département de Médecine. 315p.
34. Dr. Chris ; http://www.healthhype.com
35. Dussol B & Jourde-Chiche N. 2009- Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures ?. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 1-1224.
36. Ehud U. Définition. 2008- classification et diagnostic du diabète et d'autres catégories de dysglycémies. Lignes directrices de pratique clinique. 208p.
37. Tamion F. 2010- Albumine dans les états infectieux graves. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 29 :629–634.
38. Diallo F. 1998- Intérêt du dosage de la microalbuminurie chez le diabetique. Soutenue 21 mars 1998. Universite Cheikh Anta Diop de Dakar. Thèse de médecine.127p.
39. Serrano F., Vidal-Petiot E & Flamant M.2015- Évaluer la fonction rénale. Revue du praticien médecine générale, l Tome 219 N° 945 l.
40. Fong DS., Aiello L,P., Ferris F,L& Klein R. 2004- Diabetic retinopathy Diabetes. Care. 27: 2540-2553.
41. Fontbonne A.2014- Epidémiologies des états diabétiques. In : Diabétologie. 2e éd. Paris: Elvesier Masson. ISBN:9782294739545.
42. Fosse S., Jacqueminet S.A., Duplan H., Hartemann-Heurtier A., Ha Van G & Grimaldi A. 2006- Incidence et caractéristiques des amputations de membres inférieurs chez les personnes diabétiques en France métropolitaine. Bull Epidémiol Hebd. 10: 71-73.
43. Delahaye F & Moulin P. 2015- DIabète un ennemi du cœur et des artères. La Fédération Française de Cardiologie finance : prévention, recherche, réadaptation et gestes qui sauvent grâce à la générosité de ses donateurs.
44. French LR., Boen J,R., Martinez A,M, Bushouse S,A., Sprafka J,M & Goetz F,C1990. Population based study of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Wadena, Minnesota. Diabetes. 1131-1137.
45. Slama G.2010- Vous pensez maîtriser l'usage du dosage de l'hémoglobine glyquée en pratique diabétologique courante? Vous risquez bientôt de déchanter !. réalités en nutrition et en diabétologie. 24-27.
46. Würzner G., Chioléro A & Burnier M – 2000 Microalbuminurie et hypertension artérielle. Act. Méd. Int. – Hypertension. 3(12) : 45-68.

47. Imbert G. 2008- Vers une étude ethnoépidémiologique du diabète de type II et de ses complications. Santé Publique**.**2 (20) :112.

48. Geoffroy K..2005- Rôle des sphyngolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse au produit avancé de glycation (AGE) : implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse Doctorat en biochimie, Université Paris VII. Denis Didero. 31-97.
49. Hemstreet G,P. Anatomie générale du rein. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail 3e édition française. 208p.
50. Girardin C & Schwitzgebel V. 2007- Diabète de type II en pédiatrie : diagnostic et prise en charge. Rev Med Suisse. 3:1001-1005.
51. Gougoux A. 2000- Physiologie des reins et des liquides corporels Québec, Multimondes.450p.
52. Grimaldi. 2000- Questions d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre Marie Curie Paris. France. 17-133.
53. Gueutin V., Deray G & Isnard-Bagnis C. 2012- Physiologie rénale. Bull Cancer. 99 : 237-49.
54. Guieu R & Monserrat C. 2009- Microalbuminurie : méthodes de dosage et interprétation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos. 1-1383.
55. Guillausseau P,J & Laloi-Michelin M. 2003- Physiopathologie du diabète de type II Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Rev Med interne. 24:730–737.
56. Guimet P., Pasquier E & Olchini D. 2012- Le diabète et les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Lyon : Handicap International, Collection Document cadre, n°6.
57. Romli H. 2016- prise en charge et traitement du diabete de type II. Thèse de doctorat en Pharmacie Universite Mohammed V rabat. 78p.
58. Halimi J.M., Hadjadj S., Aboyans V., Allaert F.A., Artigou J.Y .Beaufils M., Berrut G., Fauvel J.P., Gin H., Nitenberg A., Renversez J.C., Rusch E., Valensi P & Cordonnier D. 2008- Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine : recommandations pour la pratique clinique. Ann Biol Clin ; 66 (3) : 277-84.
59. Halimi S . 2003- Le diabète de type II ou diabète non insulinodépendant et dépistage dans la population générale, diagnostic et traitement. In médecine thérapeutiques, Vol.3.
60. Hartemann, G.2014- Troubles trophiques du pied diabétique. Complications du diabéte. 15 :285-292.

61. HAS. 2011- (Haute Autorité de Santé). Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. rapport d'évaluation technologique 2011.p14-21. www.has-sante.fr
62. HAS . 2015- Prévention et dépistage du diabète de type II et des maladies liées au diabète. 2015 – N° ISBN : 978-2-11-138123-0. sur www.has-sante.fr
63. HAS. 2014- Prévention et dépistage du diabète de type II et des maladies liées au diabète: Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. La Plaine Saint Denis.
64. Hattersley A,T & Tooke J,E. 1999- The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation for the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. Lancet. 353:1789-92.
65. Helmrich SP., Ragland D,R., Leung R ,W & Paffenbarger R,S . 1991- Physical activity and reduced occurence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med, 325 :147-152.
66. Houari K & Marouk A. 2015. Intérêt du dosage de la microalbuminurie dans le diagnostic précoce de la néphropathie diabétique. Université des Frères Mentouri Constantine
67. http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/physiopathologie/cours-du-dr-guendouz/l-appareil-urinaire-par-dr-a-guendouz.html
68. http://blog.univ-angers.fr/sante/files/2013/05/medecine_anatomie_et_physiologie.pdf
69. http://ici.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais
70. http://lesvmontdutalent.pagesperso-orange.fr/appareilurinaire.htm
71. http://pathophysiology.umft.ro/lib/exe/fetch.php?media=fr:program:mg:cours-12-physiopathologie-du-diabete-sucre.pdf
72. http://tpe-diabete-ilm-2015.weebly.com/complications.html
73. http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap10_NEPHROP_DIAB.pdf
74. http://www.ophtalmologie-lariboisiere.fr/documents/fiches/INFO%20RD.pdf
75. http://www.poly-prepas.com/images/files/8.%20L%27appareil%20urinaire.pdf
76. Hughson, M., Farris, A. B., Douglas-Denton, R., Hoy, W. E., & Bertram, J. F. (2003). Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. Kidney international, 63(6), 2113-2122. 2003. 2003.
77. Ichai C ; 2010. Recommandations francophones pour le contrôle glycémique en réanimation Médecine des maladies Métaboliques. 2010; 4: 478-489.

78. Isabelle Eustache ; 2012. Les différentes complications du diabèteEncore plus redoutable, la rétinopathie diabétique proliférante. Sources : Haute autorité de santé (HAS), diabète de type II, complications oculaires, juillet 2007, www.has-sante.fr.
79. Jacques Martini , Marie-Louise Grumbach, Agnès Hartemann et Jocelyne Bertoglio . Référentiel de bonnes pratiques Pour la prévention et le traitement local des troubles trophiques podologiques chez les patients diabétiques à haut risque podologique. Médecine des maladies Métaboliques - Mars 2015 – Vol. 9.p :1-34
80. Jamal Belkhadir.Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales. ALD 6. Diabète de type II. 2013
81. Jeanrenaud C, Dreyer G. Les coûts directs médicaux du diabète : Une estimation pour le canton de Vaud. Neuchâtel, Suisse: Institut de recherches économiques de l'Université de Neuchâtel; 2012.
82. J-M Krzesinski ; A. J. Scheen. La maladie rénale diabétique: prise en charge actuelle et perspectives d'avenir. Rev Med Suisse 2015; 11 : 1534-42
83. Johan Wens, Patricia Sunaert, Frank Nobels, Luc Feyen, Paul Van Crombruggen, Hilde Bastiaens, Paul Van Royen. Diabète sucré de type II. Recommandations de Bonne Pratique SSMG .2007.p ;1-71
84. Joseph JJ, Golden SH. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: what next?.]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes April 2014 2014; 21: 109–20.
85. Kahn R, Jacobson A, Moses A, Smith R. Joslin's Diabètes Mellitus, 2005:371-97.
86. Kakkar R, Mantha SV, Radhi J, Prasad K, Kalra J .Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes.1998. J Clin Sci, 94 : 623 - 32.
87. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2006; 29: 2739-2748.
88. Klein.M ;Relations entre le diabète sucré de type II et l'amyloidose chez le chat. Thèse d'état en vitrine . 2009 ;Univ de Toulouse, France.17-88
89. L. Weekers , J-M. Krzesinski . La néphropathie diabétique. Rev Med Liege 2005; 60 : 5-6 : 479-486
90. Lacour B (2013). Physiologie des reins et bases physiopathologiques des maladies rénales. Revue francophone des laboratoires. P 25-36.

91. Lemoël F., Mion C., Levraut J. Urgences métaboliques du diabète sucré. EMC - Médecine d'urgence. 2011: 1-19 [Article 25-100-B-10.].
92. Lewis, G.F., Carpentier, A., Adeli, K. et Giacca, A. (2002). Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Endocrine reviews 23(2): 201-229.
93. Lin , Y. et Sun, Z. Current views on type 2 diabetes. The Journal of endocrinology. (2009). 204(1): 1-11.
94. M. Buysschaert, S. Sadikot . Diabetes in Belgium and worldwide: quo vadis?. louvain med 2016; 135 (1): 21-22
95. M. Dali-Sahi, D. Benmansour, A. Aouar et N. Karam. étude de l'épidémiologie du diabète de type II dans des populations endogames de l'ouest algérien. Lebanese Science Journal, , 2012.Vol. 13, No. 2
96. M. Rodier. Définition et classification du diabète. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique - 2001 - vol.25 - n°2 91.p :91-93
97. Marc Blin. Diabète Une maladie sournoise. Professions Santé Infirmier Infirmière - No 30 - octobre 2001
98. Marie B. Physiologie rénale du récepteur B2 de la bradykinine : de la néphropathie diabétique au choc septique, soutenue Le 24 avril 2008. l'Université Toulouse.
99. Marre Michel, (2007). Conférence : Complications rénales, fréquence, prévention, traitement. samedi 17 novembre 2007, Paris.
100. Martin Flamant , Henri Boulanger , Hiba Azar , François Vrtovsnik. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire : quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique ?. Presse Med. 2010; 39: 303–311. doi: 10.1016/j.lpm.2009.05.010
101. Mc.Farlane P., Sheldon T., Houlden R., Harris S.B., (2003). Néphropathie, Association Canadienne du diabète, Lignes directrices de pratique clinique. P. S73-S79.
102. Hoarau M .Traitements de l'insuffisance renale. Mai 2011
103. Michel Farnier. La dyslipidémie chez le diabétique Quelle stratégie pour la traiter ?. Diabète & Obésité • Mai 2011 • vol. 6 • numéro 49 . p :170-175.
104. Mogensen C.E , Christensen C.K, Vittiughus E. The stages in diabetic renal diseas with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy Diabètes 1983; 32 Suppl. 2: 64-78.
105. Mohamed El Hadi cherifi. rein et maladies rénales. Cours de Biochimie Clinique 4ème Année de Pharmacie. 2013.p :12-14

106. Monnier L, Thuan J-F. [Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes]. Rev Prat 2007; 57: 653–64.

107. Moro Céline, (2010). Place de la bandelette urinaire en médecine générale dans le cadre du dépistage de la protéinurie chez les sujets à risque, à propos de 128 cas. Thèse de doctorat : Université Henri Poicare, Nancy. 181

108. Diouf ; G. Lo ; A. Sow-Ndoye ; M. Djité ; J.A. Diégane Tine et A. Diatta. Evaluation de la microalbuminurie et du profil lipidique chez les diabétiques de type II. Rev Med Brux 36 : 10-3

109. Observatoire Régional de la santé Réunion. 2015 Le diabète. Ile de La Réunion, France: ORS Réunion.

110. Olefsky, J.M. et Kolterman, O.G. Mechanisms of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent (type II) diabetes. The American journal of medicine1980. 70(1): 151-168.

111. Orban J. C, Ichai C ; 2008. Complications métaboliques aiguës du diabète .Rev,Elsevier ;n°17.761-766

112. P. Meier, E. Dayer, N. Donzé. Les marqueurs de la fonction rénale et leurs valeurs prédictives.caduceus express. Oct. 2009. Vol. 11 No 9

113. Khennaf Belkaddar N. 2010- Dépistage, diagnostic et suivi biologique du diabète sucré . L'Officinal. 81 :38-40.

114. Peraldi M.N . 2014- Nephrologie et troubles hydroélectrolytiques : Nephropathies diabétique. Glomérulosclérose. 3e édition . .Elsevier Masson ED.61-70

115. Peti-Peterdi, J. and R. C. Harris. 2010- "Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release." J Am Soc Nephrol 21(7): 1093-6.

116. Mc Farlane P ., Sheldon T & Houlden R .2003- Néphropathie. Association canadienne du diabète.. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique.

117. Valdiguié P. 2000- biochimie clinique. Collection Biologie médicale. 2e édition. 303-316.

118. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dorner G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. Diabetologia 1997;40: 1094-100.

119. Poly2016-Item 245 – UE 8 Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications http://www.sfendocrino.org/article.php?id=826#DT2

120. Procopiou M . [HbA1c: review and recent developments]. Rev M édicale Suisse 2006; 2: 1473–4, 1476–9.

121. Querin s & Valiquette L. 2000- Physiologie des maladies du rein et des voies urinaire .p16.

122. Roussel R. 2011- Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. Médecine des maladies Métaboliques . 5 – Suppl. 1

123. Gilles R., Anctil M., Baguet F.,Charantier G., Péqueux A., Plumier J,C & Sébert P. 2004- Physiologie animale.ISBN-2- 8041-4893-9.

124. Rigalleau V, Beylot M, Normand S, Pachiaudi C, Laville M, Petitbois C, 2003- Mechanism of increased plasma glucose levels after oral glucose ingestion in normal-weight middle-aged subjects. Ann Nutr Metab . 47:186-93.

125. Ritz E, Fliser D, Siebels M. 1996- Renal manifestations of systemic disease: Diabetic Nephropathy. In Oxford Textbook of medicine 3rd edition edition.; 1996:3167.

126. Said G . 2013- Neuropathies diabétiques.Rev ;EMC ;10-366-L-10.Univ ;Victor Segalen.Bordeaux.1p

127. Halimi S. Le diabète de type II ou diabète non insulinodépendant (DNID) . Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble.2005.p,1-12. Shelley R. Filiberto Altomare. Rétinopathie . Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Complicati ons et tr oubles comorbides. Septembre 2008 | Volume 32 | Supplément 1

128. Simon D, Fagot-Campagna A, Eschwege E, Balkau B. 2009- Diabète: définition, dépistage et épidémiologie. In Traité de diabétologie. Paris. 9:3-21.

129. Grenier-Michaud S., Cloutie L & Nantel P.2011- Comprendre le fonctionnement rénal Une composante essentielle de la surveillance paraclinique. perspective infirmière. 5 :30-35

130. Stanley M & Gauntlett Beare P. 1999- Soins infirmiers gériatrie : vieillissement normal et pathologique. 2éme édition. Edition F. A. Davis. Philadelphia. P 214.

131. Stephen D . Bresnick , Bref en biologie ; 1 er édition , De Boeck Superieur ,traduction de jean pierre Delorm 2004 ;165-175

132. StumvollM, Goldstein BJ, Van Haeffen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet 2005;365:1333-46.

133. Svensson, M., Sundkvist, G., Arnqvist, H.J., Bjork, E., Blohme, G., Bolinder, J., Henricsson, M., Nystrôm, L., To rffvit , O., Waernbaum, 1., Ostman, J., & Eriksson, J.W.

(2003). Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management. Diabetes Care, 26(10), 2903-2909.

134. Tanenberg RJ. Transitioning pharmacologie therapy from oral agents to insulin for type 2 diabètes. Curr Med Res Opin 2004;20:541-53.

135. Tidjane N. 2008- Le récepteur B1 des kinines: cible thérapeutique pour le choc septique dans le diabète.108p.

136. Tolba Z . 2015- Les reins. Université Mentouri de Constantine. Deuxième année médecine , cours . 55p.

137. Rigalleau V & Lang, H. .2007- Étiologie et physiopathologie du diabète de type II. . Elsevier Masson. 7(8) : 13-24.

138. Valensi P . 2011- Prévention du diabète de type II : les recommandations du consortium européen Image. Vol. XV . 18-23

139. Valensi P., Banu S & Chiheb S. 2010- Neuropathie diabétique .Rev ; Elsevier ,Masson ;éd . 234p

140. Jodoin V & Karazivan P.2010- La néphropathie diabétique une sucrée de complication !. Le Médecin du Québec, volume 45 : (9).

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

142. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia :report of a WHO/IDF consultation. 2006.WHO Series N° WK810.

143. Yau, J.W., Rogers, S.L., Kawasaki, R., Lamoureux, E.L., Kowalski, J.W., Bek, T., Chen, S.J., Dekker, J.M., Fletcher, A & Grauslund, J.2012- . Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes care 35, 556-564.

144. Youssouf.DD. 2007- Complications métaboliques aigues du diabète en milieu de réanimation au point «G». Thèse doctorat d'état en Médecine;.Univ de Bamako, Mali.25-48

145. Chihab. 2011- La microalbuminurie chez les diabetiques de type2. Mémoire de Master. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah. 145p.

Littérature citée dans la partie matériel et méthode

1. Dingeon B. 2008- méthode enzymatique (GOD-PAP). Fiche technique Annales de Biologie clinique.Biomaghreb,Tunisie .1p
2. Houari K & Marouk A.2015- Intérêt du dosage de la microalbuminurie dans le diagnostic précoce de la néphropathie diabétique. Université des Frères Mentouri Constantine.76p.
3. Lubetzki J., Chanson P & Guillausseau PJ. 1991- Endocrinologie et maladies métabolique. Flammarion Médecine-sciences, P.332-355.
4. Makhlouf S & Chahboub S. 2015- Evaluation des facteurs de risque chez les diabétiques au niveau de Ain defla. Université El Djilali Bounaama de Khemis Miliana. 65p.
5. Marzullo C & Minery M. 2008- Évaluation de l'analyseur D10® pour le dosage de l'hémoglobine A1C. Annales de Biologie Clinique.66 (1) : 9-95.
6. Taleb Belkadi W. 2009- Effet de l'hémodialyse et de la dialyse péritonéale sur la peroxydation lipidique et protéique ; la défense antioxydante et les marqueurs de l'inflammation, chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Université d'Oran Es-Sénia.87p.

Littérature citée dans la partie résultat et discussion

1. Diouf N.N., Lo G., Sow-Ndoye A., Djité M., Diégane J.A & Diatta A- 2015.Evaluation of microalbuminuria and lipid profile among type diabetics. Revue Médicale de bruxelles.36:10-13.
2. Lebacq T. 2015. Anthropométrie (IMC, tour de taille et ratio tour de taille/taille). Dans : Lebacq T, Teppers E (éd.). Enquête de consommation alimentaire. Rapport 1. WIV-ISP, Bruxelles.
3. Manaviat M.R., Afkhami M & Shoja M.R- 2004.Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patients. BMC Ophthalmology. 4 : 9.
4. Paquot N., Philips JC., Radermecker R & Lefèbvre P- 2007.Actualités thérapeutiques en diabétologie. Revue Médicale de Liège, 2007, 62, 317-323.
5. Ruggenenti P., Fassi A., Parvanova Ilieva A., Bruno S., Petrov Iliev I., Brusegan V., Rubis N., Gherardi G., Arnoldi F., Ganeva M.& Remuzzi G- 2004. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes.New England Journal of Medecine. 351 (4):1941-1951.

6. Scheen AJ.— L'étude ADOPT : quel antidiabétique oral initier chez le patient diabétique de type II. Rev Med Liège. 62: 48-52.
7. Yu M.K., Lyles C.R., Bent-Shaw S.A & Young B.A- 2012. Risk factor, age and sex differences in chronic kidney disease prevalence in a diabetic cohort : The Pathways Study. American Journal of Nephrology. 36 : 245-51.
8. Zakerkish M., Shahbazian H.B., Shahbazian H., Latifi S.M., Aleali A.M- 2013. Albuminuria and its Correlates in Type 2 Diabetic Patients. Iran Journal of Kidney Diseases. 7 : 268-76.

Littérature citée dans la conclusion

1. P. Romero- Aroca P., Salvat Serra M., Mendez I, M & Martinez Salcedo I. 2003- La microalbuminurie est-elle un facteur de risque épidémiologique de la rétinopathie diabétique ? Journal Français d'Ophtalmologie. 26(7) : 680-684.

ANNEXES

ANNEXE I

Questionnaire des patients

Le sexe :…….. l'âge : ……

Ancienneté du diabète (en année) : ……

Traitement : ADO - Insuline - Mixte

Taille : …… ; poids : …… ; tour de taille : …….

La tension artérielle : ……/…….

Pris d'antihypertenseurs : oui - non

Si oui quelle classe thérapeutique :
…….

Maladie associée hors HTA : …….. Préciser :
…….

FO (fond d'œil) fait le : ……

Rétinopathie diabétique : oui - non type :
……..

Biochimie : le bilan fait le : ……./……../……..

Glycémie g/l : …….

Hba1c % : ……

U-alb mg/l : ……..

Urée : ……

Créatinine : ……..

Cholestérol totale : …….

HDL : ……

LDL : ……..

ANNEXE II

Résultats des questionnaires et des dosages biochimiques

numéro	le sexe	l'age	Ancienneté	traitement	taille	poids	tour de taille	tension A	pris anti-HTA	hors HTA
1	Homme	77 ans	13 ans	Mixte	1,7	75 kg	96	13 , 7	oui / ARII - Diurétique -hypolipemiant	non
2	Homme	64 ans	8 ans	ADO	1,64	92 kg	107	13 , 8	oui / ARII - Diurétique	non
3	Femme	61 ans	12 ans	Mixte	1,68	72 kg	104	14 , 8	oui / ARII - ß bloquant	oui / hypercholestérolémie
4	Femme	70 ans	23 ans	ADO	1,58	65 kg	102	15 , 8	oui / ARII -statine	oui / hypercholestérolémie
5	Femme	63 ans	21 ans	insuline	1,46	55 kg	80	13 , 7	non	oui /hyperthyroidie
6	Femme	56 ans	11 ans	Mixte	1,43	94 kg	102	15 , 7	oui / ARII	non
7	Homme	47 ans	6 ans	ADO	1,81	97 kg	102	12 , 7	non	non
8	Homme	60 ans	7 ans	ADO	1,8	91 kg	109	14 ,8	oui / IEC	non
9	Femme	76 ans	10 ans	ADO	1,66	72 kg	98	14 , 8	oui / ARII - IC - ß bloquant	non
10	Femme	69 ans	7 ans	ADO	1,61	82 kg	96	13 , 8	oui /ARII	non
11	Femme	68 ans	11 ans	Mixte	1,68	73 kg	101	15 , 8	oui / ARII - Diurétique - IC	non
12	Homme	70 ans	15 ans	insuline	1,78	78 kg	100	15 ,7	oui / ARII - IC - Diurétique	oui / cardiopathie ischémique
13	Homme	40 ans	7 ans	ADO	1,82	70 kg	89	14 , 6	non	non
14	Homme	76 ans	11 ans	Mixte	1,56	63 kg	80	13 , 7	oui / ARII	non
15	Femme	64 ans	5 ans	ADO	1,62	60 kg	89	14 , 9	oui / ARII	oui / hypercholestérolémie
16	Femme	56 ans	6 ans	ADO	1,53	75 kg	100	15 , 8	oui / ARII	non
17	Homme	38 ans	1 année	ADO	1,71	81 kg	98	12 , 7	non	oui / dyslipédimie
18	Homme	66 ans	22 ans	insuline	1,72	85 kg	99	13 , 7	oui / ARII - ß bloquant - Statine	OUI / cardiopathie ischémique
19	Homme	61 ans	8 ans	ADO	1,47	70 kg	98	12 , 7	oui / ARII	OUI / hypercholestérolémie
20	Homme	70 ans	7 ans	ADO	1,69	72 kg	95	12 7	oui / ARII - Diurétique	non
21	Femme	66 ans	8 ans	ADO	1,59	89 kg	114	14 , 9	OUI / ARII - ß bloquant - Statine	NON
22	Femme	54 ans	8 ans	ADO	1,5	79 kg	108	11 , 6	oui / ARII - ß bloquant - Statine	NON
23	Homme	67 ans	18 ans	insuline	1,74	77 kg	95	13 , 6	oui / ARII - IC - Diurétique	NON
24	Femme	53 ans	19 ans	insuline	1,66	80 kg	105	13 ,6	oui / ARII - Diurétique - ß bloquant - Statine	OUI / cardiopathie ischémique
25	Homme	83 ans	22 ans	ADO	1,6	74 kg	105	12 , 6	oui / ARII - IC - Diurétique	NON
26	Homme	78 ans	19 ans	insuline	1,68	76 kg	110	13 , 8	oui / ARII - Diurétique - ß bloquant -	NON

									Statine	
27	Homme	66 ans	18 ans	insuline	1,77	69 kg	89	12 , 7	oui / ARII - IC	NON
28	Femme	51 ans	14 ans	ADO	1,61	75 kg	94	13 , 7	oui / ARII	oui / hypothyroidie - cholesterolémie
29	Homme	79 ans	14 ans	insuline	1,65	84 kg	112	14 , 8	oui / ARII - Diurétique- IC	non
30	Femme	66 ans	24 ans	insuline	1,54	73 kg	95	16 , 8	oui / ARII - ß bloquant - Statine	oui /cardiopathie ischémique
31	Homme	64 ans	12 ans	insuline	1,66	68 kg	102	14 , 9	oui / ARII	OUI / L'asthme
32	Homme	58 ans	7 ans	Mixte	1,73	72 kg	95	13 , 9	oui / ARII - Diurétique- STATINE	NON
33	Femme	78 ans	10 ans	Mixte	1,55	62 kg	93	14 , 6	oui / ARII - Diurétique	NON
34	Femme	59 ans	15 ans	Mixte	1,56	77 kg	106	13 , 6	oui / ARII - ß bloquant - Statine	non
35	Femme	47 ans	10 ans	ADO	1,55	75 kg	95	14 , 8	oui / ARII - Diurétique - IC	oui / takayatchou
36	Femme	52 ans	7 ans	ADO	1,57	71kg	106	13 , 8	oui / ARII - Diurétique	NON
37	Femme	56 ans	15 ans	Mixte	1,5	79 kg	109	12 ,8	oui/ ARII - ß bloquant - Statine	oui / la dépression
38	Homme	54 ans	11 ans	insuline	1,68	73 kg	99	13 , 9	non / statine	hypercholesterolémie
39	Femme	45 ans	10 ans	ADO	1,56	86kg	109	14 , 10	oui / ARII	l'asthme
40	Femme	61 ans	12 ans	ADO	1,6	60 kg	83	14 , 8	oui / ARII - Statine - IC	oui / hypothyroidie - cholesterolémie
41	Femme	55 ans	12 ans	ADO	1,57	67 kg	101	13 , 8	NON	oui / hypothyroidie - cholesterolémie
42	homme	76 ans	10 ans	Mixte	1,64	69 kg	97	11 , 7	oui / ARII - Diurétique	NON
43	Homme	66 ans	11 ans	Mixte	1,7	75 kg	95	14 , 7	oui / ARII - Statine - IC	NON

numéro	FO fail le :	RD	biochimie fait le :	glycémie G/L	HBA1C	U-alb mg/l	Urée	Créatinine	cholésterol totale	HDL	LDL
1	10/05/2017	non	14/05/2017	1,14	8	7,1	0,26	8,5	1,58	0,29	1,02
2	15/04/2017	non	21/02/2017	1,19	6,86	7,1	0,34	9,58	0,9	0,17	0,57
3	28/03/2017	oui / stade 1	20/05/2017	1,4	7,5	10	0,19	6,7	1,91	0,49	1,29
4	20/05/2017	oui / stade 1 + glaucome	22/05/2017	1,26	5,44	15,6	0,27	8,02		0,2	0,39
5	10/11/2016	oui / RD non proliférante + maculopathie	22/05/2017	2,4	8,8	39	0,29	7,5	1,45	0,37	0,53
6	07/12/2016	oui / pré-proliférante	15/05/2017	1,55	6,32	5,2	0,18	6,92	1,01	0,18	0,65
7	07/03/2017	non	22/05/2017	1,37	7,11	1,74	0,14	7	1,18	1,01	0,23
8	02/04/2017	non	15/05/2017	1,04	6,56	3	0,27	0,12	1,42	0,24	1,01
9	09/10/2016	non	26/02/2017	1,66	6,5	7,1	0,44	7,77	1,5	0,3	1,19
10	12/03/2017	non	09/05/2017	1,36	6,73	2,7	0,15	10,02	0,9	0,43	0,33
11	07/11/2016	oui / pré-proliférante	15/05/2017	1,36	9,7	28,6	0,25	11,7	1,5	0,22	0,94
12	non		09/05/2017	0,9	6,8	13,09	0,31	9,53	1,38	0,37	0,58
13	non		09/01/2017	0,8	5,56	5,6	0,25	9,49	1,38	0,43	0,23
14	non		07/05/2017	2,41	10,31	8,9	0,3	5,13	2,49	0,84	1,54
15	non		10/01/2017	1,56	7,1	15	0,37	5,9	2,07	0,27	1,52
16	non		01/02/2017	1,61	7,13	3	1	7,5	1,46	0,26	1,01
17	03/04/2017	non	19/04/2017	1,65	8,4	7,3	0,26	7,58	1,79	0,31	1,4
18	10/04/2017	oui / RD non proliférante	07/05/2017	1,36	9,18	39,9	0,21	9,32	1,36	0,45	0,68
19	non		09/05/2017	1,41	7,3	49,7	0,26	8,65	2,94	0,93	1,83
20	13/06/2016	non	21/02/2017	0,89	6	24	0,1	5	1,85	0,2	1,55
21	16/04/2017	RD DE FOND	21/05/2017	1,27	5,25	5,7	0,29	10,03	1,23	0,22	0,73
22	25/10/2016	NON	21/05/2017	1,58	7,25	14,5	0,59	6,91	1,18	0,31	0,78
23	22/05/2017	oui / RD non proliférante	21/05/2017	0,98	6,09	23,32	0,4	10,3	1,63	0,27	1,23
24	07/08/2016	oui / RD non proliférante + maculopathie	22/05/2017	2,1	8,6	4	0,24	10,7	1,98	0,33	1,36
25	02/06/2016	non	21/05/2017	1,95	6,56	40	0,31	12,82	2,34	0,23	1,38
26	19/06/2016	oui / RD proliférante	09/05/2017	0,76	7,44	4,9	0,28	11,07	1,27	0,17	0,95
27	07/03/2017	NON	22/05/2017	2,53	10,87	15,85	0,27	9,42	1,47	0,31	1,03
28	26/02/2017	non	21/05/2017	1,18	5,1	8,8	1,34	0,18	1,4	0,22	1,07

29	12/10/2016	oui / RD non proliférante	12/04/2017	1,15	6,6	55,9	11,3	13,58	1,05	0,24	0,58
30	01/04/2013	non	24/05/2017	1,17	5,6	9,59	0,3	9,1	2,48	0,32	1,94
31	14/04/2016	oui / RD non proliférante	26/02/2017	2,3	7,52	23,7	0,34	9,8	0,44	1,02	0,64
32	19/02/2012	non	24/05/2017	2,96	10,86	17,91	0,4	10,66	2	0,5	1,15
33	06/03/2017	non	26/11/2016	1,2	6,39	30,24	0,25	7,98	2,28	0,52	1,49
34	15/02/2017	oui / RD pré- proliférante	21/05/2017	2,85	10,6	45,7	0,2	8,1	1,25	0,22	0,68
35	16/01/2017	non	29/04/2017	1,14	6,4	4	0,29	13,3	1,6	0,26	1,08
36	12/02/2017	NON	22/05/2017	1,84	5,5	9,8	0,24	6,31	1,59	0,36	0,96
37	25/10/2016	non	07/05/2017	1,04	6,5	13,2	0,28	8	1,41	0,35	
38	22/05/2017	non	29/04/2017	2,96	13,96	6,28	0,25	7,09	1,6	0,4	0,84
39	02/06/2016	non	22/05/2017	1,74	6,3	20,8	0,18	7	1,14	0,26	1,01
40	01/02/2017	RD minime	24/05/2017	1,54	8	7,41	0,15	6,98	2,25	0,36	1,33
41	31/01/2016	RD De FOND	24/05/2017	0,66	9	82	0,33	9,1	2,48	0,36	1,61
42	21/10/2015	RD pré- proliférante	24/05/2017	0,87	7,51	6	0,26	7	1,18	0,81	0,45
43	30/04/2017	RD de FOND	24/05/2017	1,11	7,7	7,9	0,22	7	2,51	0,73	1,39

ANNEXE III

Attestations de formations de courtes durée relatives au mémoire de master en Biologie option biochimie et physiologie cellulaire