

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

N° d'ordre:  
N° de série:

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme:  
Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire

*Etude de quelques paramètres biologiques et  
physiologiques de la Néphropathie Diabétique*

Présenté par: REDOUANE SALAH AZZEDINE

*Soutenu le : 29/06/2011.*

*Devant la commission d'examen:*

Président: SATTA.D.	Professeur	Université Mentouri Constantine
Encadreur: BENDJEDDOU. D.	Professeur	Université 08 Mai 1945 Guelma
Examineur: LALAOUI. K.	Maître de conférences	Université Mentouri Constantine
Examinatrice: ZAAMA. D.	Maître de conférences	Université Mentouri Constantine

*Année universitaire: 2010-2011*

## **Remerciements**

*Avant toute chose, je tiens à remercier Dieu le tout puissant, pour m'avoir  
Donner la force et la patience.  
A mes chers parents, ma femme, mes frères et sœurs, Mes tentes, et à ma grande  
famille.*

*Mes vifs remerciements s'adressent :  
Aux honorables membres du CPM (comité pédagogique du magister) :  
Mr. le Docteur Lalaoui korrichi Fondateur du Projet.  
Madame Le Professeur Dalila Satta,  
Pour leur précieux conseils.  
Professeur : Bendjeddou Dalila pour son soutien de réaliser ce travail.  
Dr. Zaama Djamil d'accepter de juger ce travail  
A mes professeurs sans exception, Plus personnellement Mme et Mr. Menad.  
Et toute la famille du magister BPA. Durant toute notre formation.  
Mes camarades du Magister : Ramzi, Saber, Samy, Chahinez, Ibtissem, Souad,  
Leila, Aicha, Fadila, Hassna, Hadjar.  
Sans oublier la grande famille de biologie : enseignants, étudiants,  
administrateurs, et techniciens.  
Aux professeurs, médecins et techniciens de l'EHS Daksi et Service  
d'endocrinologie CHUC: PR. Cheriti, PR.Hamida  
Dr.Bousakhria, PR.Lazaar. Dr.Benmohamed, pour leur soutien et d'avoir  
ouvrir les portes des laboratoires, et services pour me permettre la réalisation  
De ce travail,  
Mes remerciements vont également aux malades diabétiques et insuffisances  
rénaux accueillis par les services de diabétologie et néphrologie.*

*A tout mes amies, cousins, et collègues de travail :  
Hamza, Abdelghani, Salim  
Nacer, Nouredine, Hammoudi, Ahmed.  
Et à tous ceux dont la mémoire sont toujours présents dans mon cœur.*

*Merci infiniment à tous. Et à bientôt dans autres travaux*

\*\*\*\*\*

# Sommaire

Remerciement	
Abréviations	
Liste des Figures	
Liste des Tableaux	
Introduction .....	01

## Partie Bibliographique

### Chapitre.01 : Diabète

I. Le Diabète.....	02
I. 1.Définition. ....	02
I. 2.Histoire du diabète. ....	02
I. 3.Epidémiologie .....	03
I. 4. Critères de diagnostic.....	04
I. 5. Classification du diabète .....	04
I. 5. 1. Le diabète de type1 (DT1) .....	05
Facteurs influençant.....	05
I. 5. 2. Le diabète de Type2 (DT2) .....	06
Facteurs influençant.....	07
I. 5. 3. Autres types spécifiques.....	07
I. 6. Complications chroniques du diabète.....	09
I. 6.1. Macroangiopathie diabétique.....	09
I. 6.2. Microangiopathie diabétique.....	09

### Chapitre.02 : Rein et néphropathie diabétique

II. Le rein.....	11
II.1. Introduction.....	11
II.2. Morphologie générale.....	11
II.3. Anatomie fonctionnelle du rein.....	11
II.3.1. Structure du néphron.....	12
II.3.2. Vascularisation rénale.....	13

II.4. Histologie du rein.....	15
II.5. Ultrafiltration glomérulaire.....	17
II.6. Hémodynamique du rein et régulation de la filtration glomérulaire.....	17
II.6.1. L'autorégulation rénale.....	17
II.6.2. Le rétrocontrôle tubuloglomérulaire. ....	18
II.6.3. Les médiateurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs.....	18
II.7. Pathologies du rein.....	19
II.7. 1.Définition de l'insuffisance rénale chronique. ....	20
II.7.2. Facteurs de risques de la maladie rénale chronique.....	20
II.7.3. Classification de l'insuffisance rénale chronique. ....	21
II.7.4. Classification des néphropathies glomérulaires.....	22
II.8. La néphropathie diabétique.....	23
II.8.1. Définition.....	23
II.8.2. Place de la ND dans les maladies rénales chroniques.....	24
II.8.3. Epidémiologie.....	24
II.8.4. Dépistage de la ND.....	25
II.8.5. Facteurs de risque de développement d'une ND.....	25
II.8.6. Aspect histologique de la ND. (Glomérulosclérose).....	25
II.8.7. Marqueurs biologiques et physiologiques de la ND.....	27
II.8.8. Les différents stades évolutifs de la ND.....	29
II.8.9. Physiopathologie et mécanisme de la ND.....	31

## **Partie Pratique**

### **Patients et méthodes**

I. Méthodologie .....	41
I.1.Objectifs .....	41
I.2. Type et cadre d'étude .....	41
I.3. Echantillonnage .....	41
I.4. Analyse des données .....	42
I.4.1.Etude épidémiologique.....	43
I.4.2.Paramètres physiopathologiques et biochimiques.....	43

## **Résultats et discussions**

I. Résultats et discussions.....	53
II.1. Epidémiologie.....	53
II.2. Physiopathologie .....	56
III. Conclusion .....	67
Références bibliographiques	
Références webographiques	
Résumé en Français	
Résumé en Anglais	
Résumé en Arabe	
Annexes	

\*\*\*\*\*

# Abréviations

**ND** : Néphropathie Diabétique

**SRA** : Système-Rénine-Angiotensine

**DSR** : Débit Sanguin Rénal

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**RTG** : Rétrocontrôle Tubulo-Glomérulaire

**PAM** : Pression Artérielle Moyenne

**HTA** : Hypertension Artérielle

**IRCT** : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

**RAC** : Rapport Albuminurie / Créatininurie

**MBG** : Membrane Basale Glomérulaire

**NO** : Nitric Oxyde

**SAB** : Sérum-albumine Bovine

**ET** : Endothéline

**AGE**: Advanced Glycation End-product

**RAGE**: AGE- Receptor

**ROS**: Reactive Oxygen Species

**Ang. II**: Angiotensine 2

**ARA II** : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2

**VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor

\*\*\*\*\*

## Liste des Figures

Figure.1. Structure du néphron.....	14
Figure.2. Représentation schématique d'un glomérule et de l'appareil Juxtaglomérulaire.....	14
Figure.3. Coupe transversale du glomérule .....	16
Figure.4. Schéma Filtre Glomérulaire .....	16
Figure.5. Glomérulosclérose nodulaire de la matrice mésangiale correspond à un nodule de Kimmelstiel-Wilson avec autour un aspect dilaté des capillaires.....	26
Figure.6. Evolution de la glomérulosclérose. Glomérules humains en microscopie optique à différents stades de néphropathie diabétique.....	26
Figure.7. Evolution des complications du diabète vers l'IRCT.....	30
Figure.8. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique.....	31
Figure.9. Les voies de formation des AGE.....	32
Figure.10. Hyperglycémie, augmentation du stress oxydant et ses effets biochimiques et cellulaires.....	34
Figure.11. Compartimentation du système rénine-angiotensine.....	37
Figure.12. Rôle central de l'Ang.II. dans la néphropathie diabétique .....	38
Figure.13. Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'atteinte glomérulaire au cours de la néphropathie diabétique.....	40
Figure.14. Répartition des deux types de diabète en fonction de l'âge.....	54
Figure.15. Répartition de l'échantillon selon le degré de la complication rénale.....	56

\*\*\*\*\*

## Liste des Tableaux

Tableau.1. Caractéristiques des diabètes de type1 et de type2.....	08
Tableau.2. Facteurs de risque des pathologies du rein .....	20
Tableau.3. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique .....	21
Tableau.4. Normes (OMS) de la pression artérielle chez l'adulte > 18 ans.....	44
Tableau.5. Distribution de l'échantillon selon le sexe.....	53
Tableau.6. Distribution de l'échantillon selon la tranche d'âge et le sexe du patient .....	53
Tableau.7. Distribution de l'échantillon selon le degré de l'atteinte rénale .....	55
Tableau.8. Répartition de la population en fonction de la tension artérielle.....	56
Tableau.9. Répartition du paramètre " équilibre glycémique " selon les groupes prédéfinis du degré de la complication rénale.....	58
Tableau.10. Répartition du paramètre « équilibre glycémique » selon le sexe des patients.....	59
Tableau.11. Moyenne de la créatininémie chez les trois groupes de malades .....	60
Tableau.12. Moyennes de l'urémie chez les trois groupes de malades .....	61
Tableau.13. Moyennes de l'uricémie chez les trois groupes des malades.....	61
Tableau.14. Moyennes de l'albuminémie chez les trois groupes des malades.....	62
Tableau.15. Moyennes de la cholestérolémie chez les trois groupes des malades .....	63
Tableau.16. Moyennes de la triglycéridémie chez les trois groupes des malades.....	64
Tableau.17. Moyennes de la kaliémie chez les trois groupes des malades .....	64
Tableau.18. Moyennes de la calcémie chez les trois groupes des malades .....	65
Tableau.19. Moyennes de la phosphorémie chez les trois groupes des malades .....	66

\*\*\*\*\*



# **Introduction générale**

## Introduction

Le diabète est un problème majeur de santé publique, une pathologie en pleine croissance et aux lourdes conséquences aussi bien humaines que socio-économiques (Trivin, 1998 ; Rabasa *et al.*, 1999). Parmi les complications microvasculaires du diabète, la néphropathie représente sans doute la maladie qui engendre le pronostic le plus défavorable. Outre le risque d'insuffisance rénale terminale, elle s'associe aussi à une hausse importante de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

La compréhension de la physiopathologie de cette maladie et l'identification précoce des sujets à risque, permettrait de limiter la progression et retarder son évolution (wolf, 2005).

Notre étude est basée sur la comparaison avec d'autres études antérieures dans le monde qui s'intéressent à ce thème, afin de réunir quelques éléments de connaissances fondamentales sur la néphropathie diabétique. Il serait important d'en étudier les causes et d'en estimer la prévalence dans la population de diabétiques étudiée.

A travers ce travail, Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à apporter les connaissances bibliographiques concernant l'aspect physiopathologique qui accompagne la néphropathie diabétique, Ainsi que le mécanisme moléculaire conduisant à l'évolution vers les différents stades de cette pathologie.

Par la suite, on s'est penché à l'évaluation de certains paramètres biochimiques, biologiques et physiologiques pouvant s'avérer des facteurs prédictifs de l'évolution du diabète vers les complications de la néphropathie.

Pour cela nous avons suivi une population de malades qui souffrent du diabète ou néphropathie diabétique et qui sont pris en charge par deux services hospitaliers dans la wilaya de Constantine.

Un recueil des données sociodémographiques et cliniques des patients a été réalisé à partir des dossiers médicaux; dans le but de choisir les sujets qui seront inclus dans notre étude selon des critères établis au préalable. Ce travail est suivi par la recherche et l'analyse des différents paramètres physiopathologiques et biochimiques au niveau des laboratoires d'analyses biochimiques du CHU Ben Badis et la clinique rénale Daksi.

# **Partie Bibliographique**

- **Diabète**
- **Rein et Néphropathie Diabétique**

# **I. Le Diabète**

## **I.1. Définition**

Le diabète sucré est défini par un désordre métabolique d'étiologies diverses ; caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique, accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline, de son activité ou des deux associées (Chevenne *et al.*, 2001).

L'insuline est en effet, la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, (Sapin et Demangeat, 2001). Elle stimule l'absorption du glucose sanguin par les tissus dit insulino-dépendants (tissu adipeux, muscles squelettiques) et son stockage sous forme de glucogène dans ces tissus ainsi que dans les tissus non insulino-dépendants comme le cerveau ou la rétine, L'absorption et le métabolisme glucidique sont proportionnel à la concentration sanguine en glucose et sont donc plus élevés au cours du diabète.

L'hyperglycémie chronique s'accompagne de complications apparaissant à long terme. Ce trouble métabolique entraîne souvent des modifications fonctionnelles et structurales permanentes et irréversibles des cellules du corps, notamment celles du système vasculaire, conduisent au développement d'entités cliniques bien définies appelées « Complications du diabète » qui typiquement concernent l'œil, le rein, les systèmes nerveux et cardiovasculaire (Hasslett *et al.*, 2005).

De nombreuses études ont démontré qu'ont pourrait retarder ou empêcher la survenue des complications liées au diabète par un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique et médicale adéquate (ENTRED, 2010).

## **I.2. Histoire du diabète**

Le diabète a existé depuis l'histoire de l'humanité, des signes de l'existence du diabète remontent en Egypte ancienne (plus de 1500 ans avant J-C). Le terme de diabète a proprement dit est attribué à Demetrios d'Apnée (275 avant J-C). Il provient du grec dia-baïno qui signifie « passer au travers » (Langlois, 2008) Les médecins de cette époque pensaient qu'il existait un lien entre le tube digestif et la vessie qui explique le besoin fréquent de boire et d'uriner. Puis les médecins hindous, dans les millénaires précédents jésus christ avaient décrit cette maladie en notant que les personnes qui urinent beaucoup avaient des urines sucrées et développaient une maladie incurable avec mort certaine.

Avicenne (Ibn Sina) 980-1037 après J.C, est un des premiers qui a donné une classification très proche de cette maladie avec ses deux types. Il a parlé notamment de son association à la gangrène et il lui a donné le nom ; Ad doulab (water wheel).

Au 17<sup>ème</sup> siècle Dr Thomas Willis a décrit le diabète mellites en constatant des urines très sucrés à l'opposé du diabète salé (diabète insipide) ou les urines ont goût salé.

Durant le 18<sup>ème</sup> siècle les médecins constatèrent que les symptômes régressent lorsque les maladies diminuent la consommation du sucre à la fin du 18<sup>ème</sup> siècle, on s'aperçoit que le pancréas est responsable du contrôle du sucre, les chercheurs ont noté que l'ablation du pancréas des chiens entraîne le diabète (Perlemuter *et al.*, 2003), il a été découvert ensuite une molécule appelée «insuline» responsable de la régularisation du sucre dans le sang.

Les canadiens Frédéric Granbating et Harles Herbert Best ont réussi à isoler des extraits pancréatiques pour la production d'insuline en 1921, ce qui leur a valu en prix Nobel. C'est le 11/01/1922 que l'insuline fut injectée à Léonard Thompson un garçon de 14 ans en acidocétose, l'insuline lui sauva la vie et depuis ce jour des milliers de malades sont traités à l'insuline.

Après l'apparition du traitement, on s'aperçoit que des complications à long terme apparaissent au niveau oculaire, rénal et cardio-vasculaire. (Amarouche, 2006).

### **I.3.Epidémiologie**

**a. Dans le monde :** Le diabète est une maladie mondialement répandue, dont la prévalence est importante, Cette pandémie mondiale concerne principalement le diabète de type 2 qui représente environ 80% de l'ensemble des diabétiques et le type 1 environ 15 %, les autres formes étant plus rare ou exceptionnelles. (Chevenne et Fonfrède, 2001).

La prévalence de ces types de diabète varie considérablement dans le monde car elle est liée à des facteurs génétiques et environnementaux variables (Chevenne et Fonfrède, 2001).

A l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation. en 2001 l'IDF (International Diabet Federation) l'estimait à 177 millions. (Amos. *et al.* 1997) et de son côté, l'organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit une population de 366 millions de diabétiques pour 2030.(Wilds *et al.*, 2004). La prévalence augmenterait de 4,0% de personnes atteintes dans le monde en 1995 à 5,4% en 2025. (ENTRED, 2010)

Le nombre de décès attribués au diabète se situe aux alentours de quatre millions par an, soit 9% de la mortalité totale, chaque minute, de par le monde, six personnes meurent du diabète, lui-même ou à la suite de complications, l'OMS prévoit que ces décès vont augmenter de plus de 50% au cours des dix prochaines années (Bernheim, 2008).

En 2007 le chiffre des dépenses mondiales pour le traitement et la prévention du diabète et ces complications est estimé à 232 milliards de dollars américains. (I.D.F., 2008)

**b. En Algérie et dans les pays du Maghreb :** En Algérie, le diabète de type 2 occupe la quatrième place parmi les maladies non transmissibles. D'après le registre national du diabète de l'année 2005, l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents est de 9 pour 100 000 et quelques cas de diabète de type 2 commencent à être recensés chez les enfants (Bouziane et Touhami, 2006 in « Boudiba, 2008 »). Par ailleurs, dans la région de Constantine, l'incidence du diabète de type 1 passe de 9,1 en 1997 à 12,3 pour 100 000 habitants en 2002 ; et dans la même année chez les touaregs du sud algérien, la prévalence était de 0,7% (Belhadj *et al.*, 2005).

Au Maroc, selon une enquête nationale menée en 2000, la prévalence de diabète était de 6,6% dans la population âgée de 20 ans et plus (Tazi *et al.*, 2003). Alors qu'en Tunisie, le diabète représente une véritable épidémie. La prévalence déclarée est de 9,9% (10,1 chez la femme et 9,5% chez l'homme). Après ajustement sur l'âge et le sexe, la prévalence augmente avec l'âge et l'indice de masse corporelle (BMI) diminue avec l'augmentation du niveau scolaire atteint (Bouguerra *et al.*, 2004 ; Ezzidi *et al.*, 2009).

#### **I.4. Critères de diagnostic**

Les critères diagnostiques du diabète ont changé avec le temps, au fur et à mesure que les études montraient une relation entre l'apparition des complications et le taux de glycémie. Les critères établis par l'OMS sont :

- deux glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/l ; soit 7 mmol/l ;
- ou une glycémie à jeun supérieure à 2 g/l (11 mmol/l) ;
- ou une glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose supérieure à 2 g/l. Chez l'enfant, la quantité du glucose ingérée sera de 1,75 g par kilogramme de poids corporel.

#### **I.5. Classification du diabète**

Une fois le diagnostic de diabète sucré est confirmé, le problème de sa classification va se poser. Dans ses rapports (1980/1985), l'OMS distinguait deux principaux types de diabètes : le diabète insulino dépendant (DID) et le diabète non insulino dépendant (DNID) ; bien que d'autres types, peuvent être inclus. Il s'agit du diabète gestationnel, le diabète lié à la malnutrition, l'intolérance au glucose.

La nouvelle classification proposée repose sur l'étiologie de la maladie et non sur le degré d'hyperglycémie ou son traitement. Cette classification étiologique comporte de nombreux types de diabète, dont les plus fréquents sont le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

### **I.5.1. Le diabète de type 1 (DT1)**

Anciennement diabète insulino-dépendant (DID), ce dernier correspond à la destruction des cellules  $\beta$ , que l'origine soit idiopathique ou auto-immune (Gourdi, *et al.*, 2008). La conséquence est un déficit en insuline. La destruction de la cellule  $\beta$  est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T CD4 Helper et des lymphocytes T CD8 Cytotoxiques. Ce processus se déroule en silence pendant plusieurs années et à ce moment, des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques se produisent (Grimaldi, 2000 ; Dubois, 2010).

#### **Facteurs influençant**

*a. Facteurs génétiques* : les facteurs génétiques sont mis en cause dans environ un tiers de la susceptibilité au diabète de type 1 (Perlemuter *et al.*, 2003) ; dont la transmission héréditaire est polygénique (Grimaldi, 2000). Plus de 20 régions différentes du génome humain représentent une certaine liaison avec le diabète de type 1 telles que la région codant pour le HLA sur le chromosome 6p21 et la région codant pour le gène de l'insuline sur le chromosome 11p 15 (gène appelé maintenant DSID2, ou en anglais IDDM2). Les types de HLA associés au diabète varient selon les populations étudiées (Arfa *et al.*, 2008). L'insuline ou ses précurseurs peuvent agir autant qu'auto-antigènes de la cellule  $\beta$ , où le niveau de sa production déterminera l'activité de la cellule  $\beta$  et son expression des autres auto-antigènes.

*b. Facteurs environnementaux* : les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie. Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance, limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer une maladie auto-immune (Kekreja et Maclaren, 2002).

*c. Virus* : le rôle de l'infection virale dans certaines formes de diabète de type 1 a été prouvé par des études dans lesquelles des particules ou auto-immunes des cellules  $\beta$ , ont été isolées du pancréas. Plusieurs virus ont été impliqués, dont le virus de la rubéole, le virus d'Epstein Barr et le cytomégalovirus (Dubois et Tsimsit., 2000; Boudera, 2008).

**d. Régime alimentaire :** des facteurs diététiques peuvent dans certaines circonstances influencer le développement du diabète de type1. Le Sérum Albumine Bovine (SAB) a été impliqué dans le déclenchement du diabète de type1 (Williams, 2009); Il a été montré que des enfants nourris au lait de vache au début de leur vie risquent plus de développer un diabète de type1, que ceux nourris au sein (Stuebe, 2007). La SAB peut franchir la paroi intestinale du nouveau-né et faire apparaître des anticorps qui peuvent présenter des réactions croisées avec des constituants des cellules  $\beta$  et les léser. Divers nitrosamines, et le café ont été proposés comme facteurs potentiellement diabéto-gènes (Williams, 2009). Il en est de même pour diverses protéines alimentaires (le gluten par exemple.) qui peuvent aussi jouent un rôle dans l'expression du diabète de type1. (Knip *et al.*, 2010).

**e. Stress :** le stress peut avancer le développement du diabète de type1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et possiblement en modulant l'activité immunologiques (Violettes *et al.*, 2006 ; Friedman *et al.*, 1996).

**f. Facteurs immunologiques :** le diabète de type1 est une maladie auto-immune lente médiée par les lymphocytes T. Des études familiales ont prouvé que la destruction des cellules  $\beta$  par le système immunitaire (des auto-anticorps dirigés contre le pancréas ainsi qu'un certains nombre d'autres anticorps non spécifiques des cellules  $\beta$ ) se fait sur nombreuses années (Langlois,2008). L'hyperglycémie et les signes classiques du diabète n'apparaissent que quand 80% des cellules  $\beta$  ont été détruites (Dubois, 2010). Le diabète de type1 peut être associé à d'autres affections auto-immunes dont des maladies thyroïdiennes, la maladie coeliaque, et certaines formes d'anémies (Carneiro *et Dumont*, 2009).

**g. Autres :** les toxiques tels que les nitrosamines, nitrites, rodenticides...et même la vaccination dans certains cas, mais qui reste encore comme hypothèse (Johanston et Openshaw, 2001; Boudera, 2008).

### **I.5.2. Le diabète de type2 (DT2)**

Anciennement diabète non insulino-dépendant, correspond à l'insulinorésistance périphérique ou à la diminution de l'insulinosécrétion. Ce type de diabète résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs d'environnement. Ce type de diabète s'accompagne comme le diabète de type1 d'un risque de complications micro vasculaire et rénale



notamment, mais sa gravité tient surtout à la survenue de complications cardio-vasculaire. Ces dernières, sont la principale cause de décès des patients diabétiques de type2 (Bush *et Pignet*, 2001).

### **Facteurs influençant**

*a. Facteurs génétiques* : les facteurs génétiques sont plus importants dans l'étiologie du diabète de type2 que dans celles du diabète de type1 (Gourdi *et al.*, 2008). La majorité des cas de diabète de type2 sont multifactoriels ; avec interaction de facteurs environnementaux et facteurs génétiques. La contribution génétique est largement inconnue. Mais il est évident que plusieurs gènes sont impliqués.

#### *b. Facteurs environnementaux*

*b.1. Mode de vie* : la suralimentation, en particulier en association à l'obésité et à la sous activité, est associée au développement du diabète de type2 (Hasslett *et al.*, 2005). L'obésité agit probablement comme facteur diabéto-gène. Les adipocytes secrètent un certain nombre de produits biologiques (leptine, facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$ , acide gras libres) qui modulent les processus, comme la sécrétion d'insuline. L'action de l'insuline et le poids du corps peuvent contribuer à la résistance à l'insuline (Brawnwald *et al.*, 2002).

*b.2. Malnutrition in utero* : il est proposé que la malnutrition in utero et chez le nouveau-né peut léser le développement des cellules  $\beta$  à une période critique prédisposant à la survenue d'un diabète de type2 plus tard dans la vie (Robinson, 2001).

*c. Grossesse* : pendant la grossesse, la sensibilité à l'insuline est diminuée par l'action d'hormones placentaires, et cela affecte une hyperglycémie permanente. Des grossesses répétées peuvent accroître le risque de développer un diabète permanent en particulier chez les femmes obèses (Hasslett *et al.*, 2005).

### **I.5.3. Autres types spécifiques**

Les autres types de diabète sont représentés principalement par le diabète gestationnel qui se définit par une intolérance au glucose de sévérité variable survenant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse (Ricordeau *et al.*, 2000). Il s'agit d'une insulino-résistance qui devient très importante au troisième trimestre ; résultant de l'action des hormones placentaires (Fournie *et al.*, 1997). La prévalence de ce type de diabète varie de 1 à 14% sur l'ensemble des

grossesses, suivant la population étudiée et la nature du test diagnostique utilisé (Danet *et al.*, 2005). Le diabète gestationnel peut être aussi un diabète non diagnostiqué existant avant la grossesse ; (type2 essentiellement, type1 exceptionnellement) (Gourdi *et al.*, 2008).

Chez la mère il est associé à une augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle et d'un taux de césarienne plus élevé, la moitié de ces femmes développe un diabète (de type2 généralement) dans les dix ans (Votrin, 2010 ;Danet *et al.*,2005).

**Tableau. 1.** Caractéristiques des diabètes de type1 et de type2 (Rodier, 2001).

<i>Caractéristiques</i>	<i>Diabète type1</i>	<i>Diabète type2</i>
Fréquence relative	10-15%	85-90%
ATCD Familiaux	+	+++
Age de début	Avant 30 ans	Après 40 ans
Mode de début	Brutal	Progressif
Surpoids	Absent	Présent
Symptômes	+++	---
Insulinosécrétion	Néant	Persistante
Cétose	Fréquente	Absente
MAI associées*	Oui	Non
Auto-anticorps	Présents	Absents
Groupe HLA	Oui	Non
Traitement	Insuline	Régime, exercices, ADO*

**MAI** : Maladies Auto-Immunes ; **ADO** : Anti-Diabétique Oraux

Par ailleurs, les autres types moins fréquents tels que le déficit génétique altérant la fonction des cellules  $\beta$  des îlots de langerhans, les déficits génétiques altérant l'action de l'insuline, les maladies du pancréas exocrine, les endocrinopathies, les diabètes induits par des médicaments ou des toxiques, les diabètes de cause infectieuse et les diabètes rentrant dans le cadre de syndromes génétiques (Aurelien, 2010).

## **I.6. Complications chroniques du diabète**

Les complications sont liées à l'hyperglycémie chronique et aux facteurs de risques cardio-vasculaires associés (Stratton *et al.*, 2000). Elles sont nombreuses et touchent plusieurs organes, suite à une micro ou macro-angiopathie. Cependant, certains patients sont protégés malgré un mauvais contrôle glycémique (Racah, 2004).

### **I.6.1. la Macroangiopathie diabétique**

L'athérosclérose est devenue la première cause de décès des diabétiques, Il s'agit de complications macrovasculaires ; une atteinte des artères de calibre supérieur à 200  $\mu\text{m}$ . Le diabète est associé à une athérosclérose apparaissant généralement de manière précoce. La macroangiopathie s'aggrave quand le diabète est associé à une hypertension artérielle et une dys-lipidémie. Elle concerne le cœur (infarctus du myocarde), le cerveau (AVC Ischémique qui est 2 à 5 fois plus fréquents que dans la population non diabétique) et les membres inférieurs avec l'artérite (Chevenne, 2004).

La pathogenèse des macrocomplications met en jeu trois facteurs principaux : des anomalies lipidiques (en particulier des modifications quantitatives et qualitatives des lipoprotéines), des anomalies de l'hémostase (hyperactivité plaquettaire et état de procoagulant) et des modifications pariétales (épaississement et perte de compliance de la paroi vasculaire) (Geoffroy, 2005).

### **I.6.2. la Microangiopathie diabétique**

La Microangiopathie touche les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30  $\mu\text{m}$ ). Elle associe une modification structurale de la lame basale endothéliale à une augmentation de la perméabilité pariétale à l'origine de la fuite des protéines plasmatiques (Duron et Heurtier, 2005), 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) (Geoffroy, 2005).

**a. la Rétinopathie diabétique (RD) :** Elle est caractérisée par une hyperperméabilité et une fragilité capillaire (cause d'hémorragies pré-rétiniennes ou intravitréennes). Après 20 ans de diabète, la rétinopathie est présente chez 90% des diabétiques, elle est proliférative chez 50 à 60 % des diabétiques de type1 ; et moins fréquente, selon les enquêtes, chez les diabétiques de type2. Les chiffres vont de 5% à 25% (Chevenne, 2004).

Dans les pays développés, la rétinopathie diabétique reste la première cause de cécité chez les sujets de 20 à 60 ans. Un total de 2 % des diabétiques devient aveugle et 10% deviennent mal

voyants (Grassi, 2003). Aux Etats-Unis d'Amérique, 7% des patients diabétiques sont aveugles après 20 ans de diabète (Benhamou, 2005).

La survenue de la rétinopathie est corrélée à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique. Elle menace donc les patients diabétiques après quelques années d'hyperglycémie mal maîtrisée, l'hypertension artérielle est un facteur aggravant majeur de la maladie (Stratton *et al.*, 2001).

**b. la Neuropathie diabétique (ND) :** Une des complications très fréquentes (80% des diabétiques dont la durée de la maladie est supérieure à 15 ans), caractérisée par une atteinte du système nerveux périphérique. Elle prédomine aux niveau des membres inférieurs en raison de la plus grande fragilité des fibre longues sensibles peu myélinisés (Gourdi *et al.*, 2008). La prévalence de la neuropathie augmente avec la durée d'évolution du diabète : 7% lorsque la découverte du diabète remonte à moins de 1 an et 50% après 20 ans d'évolution du diabète. Cependant, environ 50% des patients ne développent pas de neuropathies cliniques même après 20 ans d'évolution. Par ailleurs, des patients ayant un bon contrôle métabolique peuvent présenter une neuropathie invalidante précocement après le diagnostic du diabète. Cela suggère l'existence de facteurs indépendants de l'état d'hyperglycémie. Ces derniers pourraient être génétiques mais également liés à l'environnement et notamment nutritionnels. Enfin, la prévalence de la neuropathie est importante dans certaines populations (Indiens, Nord-africains...) (Raccach, 2004).

**c. la Néphropathie diabétique (ND) :** La néphropathie diabétique est un problème majeur chez les patients diabétiques. Elle se définit par une atteinte glomérulaire spécifique du diabète. L'atteinte glomérulaire se caractérise par une destruction progressive de celle-ci, par sclérose, et hyalinose sous les effets combinés de la macro et de la micro-angiopathie, de l'ischémie et de l'hypertension. Ceci aboutit au développement d'une insuffisance rénale chronique avec réduction progressive de la clearance de la créatinine jusqu'au stade ultime de l'insuffisance rénale terminale (Collart, 2003).

## **II. Le rein**

### **II.1. introduction**

Chaque être humain possède deux reins, lesquels se situent dans la région de la fosse lombaire de la colonne vertébrale, ils sont protégés par les deux dernières vertèbres dorsales et les deux ou trois premières vertèbres lombaires, le foie, la rate et le système digestif sont placés devant les reins. Ces derniers sont maintenus en position par la matière grasse qui les entoure aux muscles et aux vaisseaux sanguins.

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

### **II.2.Morphologie générale**

Les reins de l'adulte ont 11 à 14 cm de longueur, 7 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. Le poids d'un rein se situe entre 110 et 150 g. Le rein droit est habituellement quelques centimètres plus bas que le gauche car le foie repose au-dessus de lui.

En coupe sagittale, on distingue deux zones différentes : une zone externe, le Cortex ; et une zone interne, la Médullaire. Cette dernière est divisée en masses coniques constituant les pyramides de Malpighi dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet fait saillie dans les petits calices.

### **II.3. Anatomie fonctionnelle du rein**

Pour assurer toutes ces fonctions, le rein doit exposer à chaque minute une très large surface (plusieurs mètres carrés) d'épithélium et d'endothélium à de très grands volumes de sang. Pour former une urine dont le volume est de 1 ml par minute, soit 1440 ml/jour, il faut une circulation sanguine de 1300 ml/min dans le rein, soit 20% du débit cardiaque. Cela correspond à environ 700 ml/min de flux plasmatique rénal. De ce débit de plasma, environ 120 ml sont filtrés à chaque minute par les glomérules pour former l'urine primitive ou ultrafiltration glomérulaire. Cette valeur correspond au débit de filtration glomérulaire [DFG], qui est le meilleur indice de la fonction rénale (Levey *et al.*, 2003).. A peine 1% de ce volume filtré sera excrété sous forme d'urine définitive.

Les fonctions rénales résultent de structures cellulaires spécialisées liées les unes aux autres par de petites quantités de tissu conjonctif qui contient des vaisseaux sanguins, des nerfs et des vaisseaux lymphatiques, se sont les Néphrons (Figure 1). Chaque rein se compose d'environ un million de ces unités, avec des variations importantes qui sont déterminées génétiquement et qui pourraient expliquer la susceptibilité à certaines maladies rénales (Geoffrey, 2005).

### II.3.1. Structure du néphron

Le néphron comprend :

➤ **la capsule de Bowman** : cet élément est appelé proximal car proche du glomérule. Il est en creux et cerne le glomérule. Il a pour fonction de recueillir l'urine primitive en interdisant le passage des globules rouges, des globules blancs et des grosses protéines. Tous les autres éléments passent tels que le chlorure de sodium, le glucose, l'eau, le chlorure de potassium, l'urée, les bicarbonates, la créatinine, les médicaments et autres substances toxiques.

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

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

✓ le transport actif : la substance à réabsorber se fixe sur une protéine pour pouvoir passer du secteur tubulaire au secteur capillaire. La quantité de protéines disponible limite la quantité de substance transportée. La glycémie normale est entre 1g et 1,2g/L, Si cette quantité est présente dans l'urine primitive, les protéines transporteuses sont en nombre suffisant pour que le tubule réabsorbe tout. Si le glucose dépasse 1,8 g, les protéines rénales ne seront pas en nombre suffisant, il restera 0,6 g qui seront excrétées (Parmentier, 2010).

➤ **l'anse de Henle** : il comprend une partie descendante, fine, rectiligne qui réabsorbe 19% d'eau. La partie ascendante réabsorbe le sodium et le chlore.

➤ **Le tube contourné distal** : il finit de réabsorber le sodium et le chlorure, mais plus particulièrement le potassium. Il régule également le calcium, et s'il y a trop de calcium éliminé, il peut y avoir des calculs (Braunwald *et al.*, 2002).

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

### **II.3.2. Vascularisation rénale**

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

- ✓ des cellules de la macula densa, partie terminale de la portion fine ascendante et l'anse de Henle .
- ✓ du lacis formé par les cellules extra-glomérulaires à l'angle entre artérioles afférente et efférente.
- ✓ des cellules épithélioïdes granulaires qui siègent dans le média de l'artériole afférente et qui sécrètent les granules contenant la rénine.
- ✓ des fibres nerveuses adrénérgiques infiltrées entre les cellules musculaires des artérioles afférentes et efférentes.

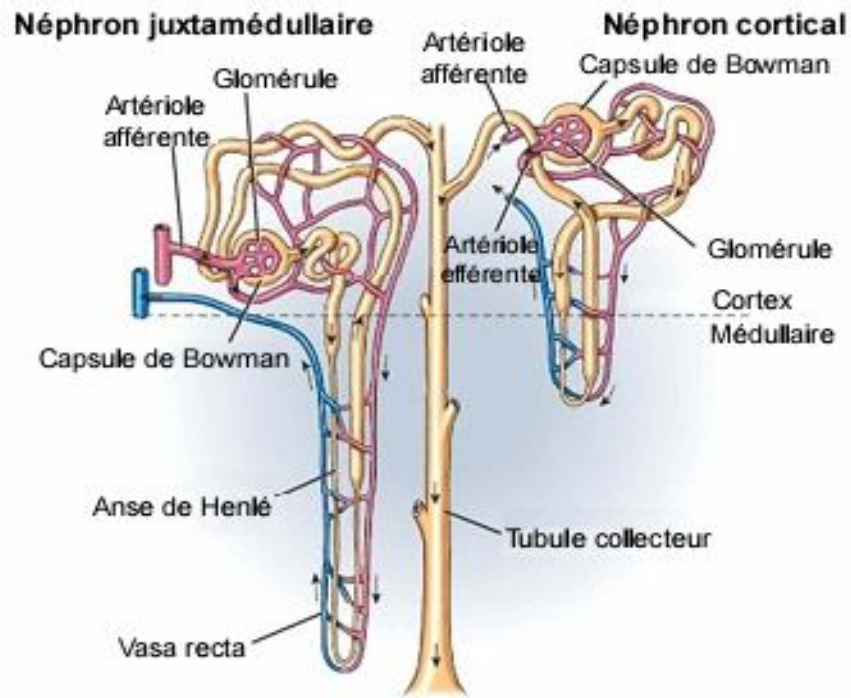


Figure.1 : Structure du néphron (Godin, 2010)

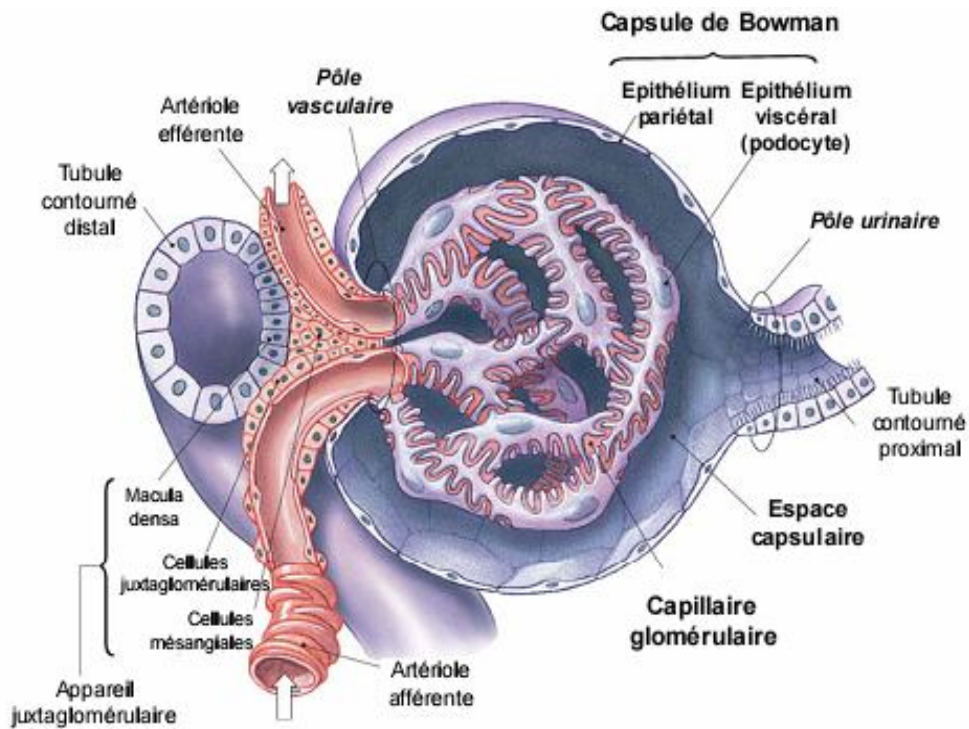


Figure.2. Représentation schématique d'un glomérule et de l'appareil Juxtaglomérulaire. (Godin, 2010)



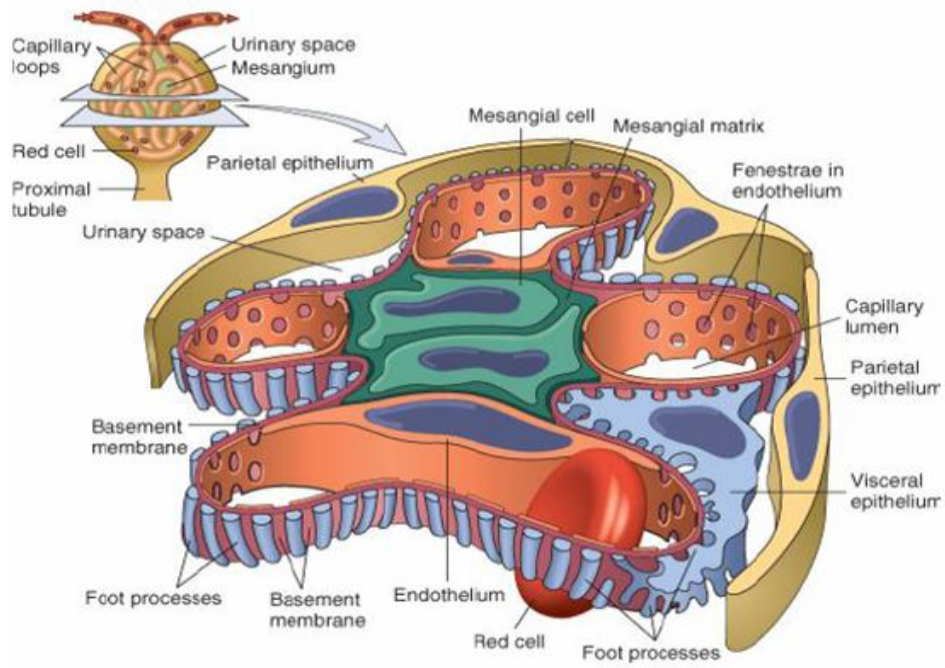
## II.4. Histologie du rein

Le glomérule contient trois types principaux de cellules ; chacun de ces types de cellules à une structure et une fonction propres (figure 3) :

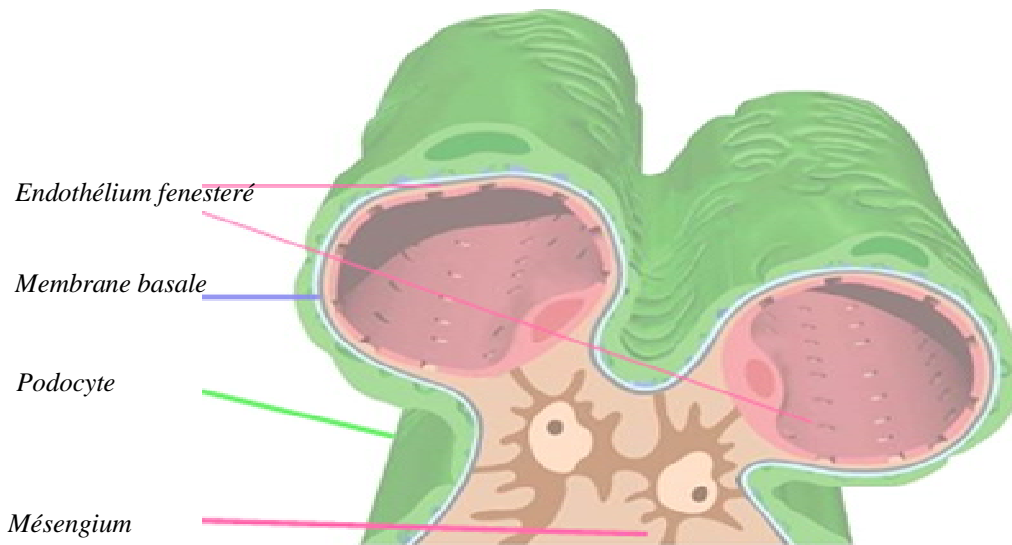
- ✓ **les cellules endothéliales glomérulaires** : composants importantes de la paroi capillaire glomérulaire, délimitent des pores, ces cellules ont pour fonction de réguler le tonus vasomoteur, l'hémostase, et permettent aux molécules du sang circulant d'avoir accès à la membrane basale glomérulaire (MBG) sous-jacente ;
- ✓ **les cellules épithéliales glomérulaires (podocytes) ; ou pédicelles** : reposant sur une lame basale et entourant les capillaires glomérulaires. Un ensemble de podocytes constitue un réseau complexe appelé; fente de filtration. (figure 4)
- ✓ **les cellules mésangiales** : représentent environ un tiers des cellules glomérulaires, siègent dans la région centrale du glomérule, elles synthétisent de nombreuses enzymes comme la rénine et la protéinase, et des hormones, facteurs de croissance et des prostaglandines. Les cellules mésangiales permettent aussi de réguler la surface de filtration du glomérule en se contractant sous l'influence des endothélines (Geoffrey, 2008).

Le filtre ainsi formé empêche le passage des particules de plus de 70 kDa comme les cellules et les grosses molécules. En conséquence, la présence de protéines et d'albumine dans les urines signe fortement la dysfonction glomérulaire. À l'inverse, le filtre laisse passer librement les molécules de faible poids moléculaire, inférieur à 10 kDa .

La barrière étant fortement chargée négativement, plus les molécules seront chargées positivement, plus elles pourront passer librement. Les cellules tubulaires sont polarisées, avec une bordure en brosse; où elles représentent un complément spécifique de molécules de transporteur, de canal et de récepteur. Les cellules interstitielles entre les tubules sont moins bien connues. Des cellules de cortex semblables à des fibroblastes sont capables de produire de l'érythropoïétine en réponse à l'hypoxie. Dans la médullaire, des cellules interstitielles chargées de lipides sont considérées comme importantes dans la production de prostaglandines.



**Figure. 3. Coupe transversale du glomérule** (Abadjian, 2006)



**Figure. 4. Schéma; Filtre Glomérulaire** (Abadjian, 2006)

## **II.5. Ultrafiltration glomérulaire éliminée**

L'urine primitive est formée par ultrafiltration sélective d'environ 150 litres de plasma par jour, par les néphrons au travers d'une barrière composée de l'endothélium fenestré du capillaire glomérulaire, de la membrane basale glomérulaire (MBG) qui est un réseau de glycoprotéines dont le maillage est inférieur à 4nm et des fentes de filtration des podocytes (Figure 4). La membrane basale du glomérule est semi-perméable et chargée négativement. Elle présente une double sélectivité de taille et de charge.

Des pores d'environ 4 nm permettent le passage libre de l'eau, des électrolytes et des molécules de masse moléculaire inférieure à 5 kD. Elle est pratiquement imperméable aux molécules ayant une masse moléculaire supérieure à 70 kD. Le passage des protéines plasmatiques à travers la membrane glomérulaire est fonction de plusieurs facteurs :

- ✓ leur concentration plasmatique ;
- ✓ leurs caractéristiques physiques : la taille, la masse, la charge (filtration augmentée si cationique, diminuée si anionique), et la configuration spatiale (filtration augmentée si sphérique ou ellipsoïdale) ;
- ✓ de paramètres hémodynamiques : flux sanguin rénal ou pression de filtration.

## **II.6. Hémodynamique du rein et régulation de la filtration glomérulaire**

### **II.6.1. L'Autorégulation rénale**

Il s'agit du maintien constant du débit sanguin rénal (DSR) et du débit de filtration glomérulaire (DFG) face à des variations de pression artérielle moyenne (PAM). Cette autorégulation fait appel à des variations des résistances vasculaires des artérioles afférentes et efférentes.

La réponse hémodynamique rénale face à une hypotension artérielle est une vasodilatation de l'artériole afférente associée à une vasoconstriction de l'artériole efférente qui aboutit au maintien d'une pression du capillaire glomérulaire constante aux environ de 50 mmHg. En cas d'hypertension artérielle (HTA) les modifications de tonus des artérioles afférentes et efférentes se font en sens inverse. Sur un rein normal, l'autorégulation est effective pour des valeurs de pression artérielle rénale moyenne comprises entre 80 et 170 mmHg. Au delà de ces valeurs, les DSR et DFG varient de façon linéaire avec la PAM (Ichai et Giunti, 2005).

### **II.6.2. Le Rétrocontrôle Tubulo-Glomérulaire (RTG)**

Il s'agit d'un mécanisme de régulation intrarénal du DSR et DFG par le RTG qui se décrit comme les variations du DFG ; secondaires aux variations du débit tubulaire.

Les modifications de concentrations de NaCl dans le liquide tubulaire situées à la fin de la branche ascendante large de Henle, transmettent un message aux cellules de la macula densa de l'appareil juxtaglomérulaire. Ce phénomène induit des modifications du tonus de l'artériole afférente et de la sécrétion de rénine par les cellules granulaires (Meyer, 1995).

Ainsi une élévation de concentration tubulaire de NaCl provoque une vasoconstriction de l'artériole afférente et donc une diminution du DFG (Ichai et Giunti, 2005)

### **II.6.3. Médiateurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs**

De nombreux médiateurs sont impliqués dans les mécanismes de régulation ; intrarénale et systémique. Certains médiateurs sont vasoconstricteurs comme l'angiotensine II, la noradrénaline ou l'endothéline. D'autres sont vasodilatateurs comme les prostaglandines rénales, les kinines et le NO. En situation physiologique, il existe un équilibre entre tous ces médiateurs, qui permet de moduler cette régulation hémodynamique rénale.

*a. Médiateurs vasoconstricteurs neurohormonaux :* Les deux systèmes neurohormonaux que sont le système rénine angiotensine (SRA) et le système nerveux sympathique ont des puissants effets vasoconstricteurs sur le tonus vasculaire rénal: toute baisse de pression de perfusion systémique stimule le système nerveux sympathique et la sécrétion de rénine, conduisant à une élévation des résistances vasculaires rénales.

*b. Médiateurs vasodilatateurs neurohormonaux.:* Plusieurs prostaglandines sont synthétisées dans divers sites rénaux à partir de l'acide arachidonique. Ces prostaglandines semblent plus actives sur l'artériole afférente que l'efférente (Brezis et Rosen, 1995). L'inhibition de synthèse des prostaglandines diminue le DSR et le DFG ; bien qu'ayant un rôle prédominant de modulation à long terme (surtout sur la réabsorption de sodium et sur la pression artérielle) (Ichai et Giunti, 2005). Par ailleurs, les Kallikréines sont aussi des substances vasodilatatrices, synthétisées au niveau du tube contourné distal de façon parallèle avec la rénine. Elles permettent la libération de la bradykinine, qui augmente le DSR sans modifier le DFG sur rein isolé. La bradykinine apparaît comme modulateur vasodilatateur de la circulation rénale ayant des interactions étroites avec les prostaglandines et les hormones vasoconstrictrices (Rodriguez *et al.*, 2001).

**c. Facteurs endothéliaux :** L'endothélium vasculaire rénal module le tonus vasculaire rénal en synthétisant et en libérant des médiateurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs (Ichai et Giunti, 2005). L'équilibre entre ces substances permet de maintenir un DSR adapté (Vane *et al.*, 1990). Ces substances sont les endothélines (ET) (peptides constitués de 21 acides aminés). Ils en existent trois isoformes, ET1, ET2, ET3 qui sont largement synthétisés au niveau rénal et qui participent à la régulation de nombreuses fonctions rénales telles que le DSR, le DFG, les fonctions tubulaires de sécrétion et réabsorption et la concentration-dilution des urines (Kohan, 1997).

Le rein contient deux types de récepteurs pour ces médiateurs type A et Type B. L'activation de A est responsable des effets vasoconstricteurs via une augmentation de calcium intracellulaire. Alors que l'activation de B produit une vasodilatation qui est médiée par la libération de NO et de prostaglandines par les cellules endothéliales (Stingo *et al.*, 1993). L'adénosine et l'arginine sont deux facteurs métabolites endothéliaux qui exercent leurs effets sur la régulation du DFG et DSR. Le premier produit une vasoconstriction rénale transitoire, suivie d'une vasodilatation activée par des récepteurs au niveau de l'artériole efférente. Il est responsable d'une baisse du DFG et de la filtration sans modification de RTG. Le deuxième est activé par l'élévation de calcium intracellulaire après avoir été métabolisé en NO grâce à une NO-synthase (NOS). La NOS est fortement présente au niveau des artérioles afférente et efférentes du glomérule, d'où son rôle dans la régulation de DSR et DFG (Ichai et Giunti, 2005).

## **II.7. Pathologies du rein**

Des maladies diverses et multiples peuvent porter préjudice au fonctionnement des reins ; il peut s'agir de réactions immunitaires, d'infections, d'hypertension artérielle, de diabète, d'une inflammation du bassin rénal, de l'abus d'antalgiques, de polykystoses héréditaires et d'atrophies rénales. Les troubles apparaissent sous la forme d'une déficience des néphrons qui sont la cible de lésions irréversibles (Le Hir et Besse, 2003). Il en résulte ce qu'on appelle l'insuffisance rénale, une diminution aiguë ou chronique du fonctionnement des reins.

### II.7.1. Définition de l'insuffisance rénale chronique (IRC)

C'est une diminution de la filtration glomérulaire en rapport avec une réduction permanente et définitive du nombre de néphrons fonctionnels (Bauwens, 2009).

On parle d'insuffisance rénale chronique terminale (End Stage Renal Disease), quand un débit de filtration glomérulaire est inférieur à **15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**. Elle est synonyme de « Mort rénale » avec la nécessité vitale de recourir à une technique de suppléance de la fonction rénale. Ainsi dialyse et transplantation sont les interventions médicales les plus apparentes de l'IRCT (Frimat *et al.*, 2005).

### II.7.2. Facteurs de risque de la maladie rénale chronique

Plusieurs études épidémiologiques ont montré un lien entre plusieurs facteurs et l'initiation ainsi que la progression de la maladie rénale chronique. Ils peuvent être classés en deux catégories : facteurs de risque modifiables et non modifiables (tableau 2).

**Tableau 2 :** Facteurs de risque des pathologies du rein (Sumaili, 2009)

<i>Facteurs de risque non modifiables</i>	<i>Facteurs de risque modifiables</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Age avancé</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hypertension</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Sexe (masculin &gt; féminin)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>Diabète Sucré</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Race / ethnicité (afro-américains, Américains natifs.)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Obésité</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hispaniques &gt; blancs, Noires Africaines)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Dyslipidémie</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Faible poids de naissance</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hyperuricémie</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Génétique / familial</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Tabagisme</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Consommation d'alcool</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Infections</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Maladies autoimmunes</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Intoxication : médicaments, plantes non sécurisées (médecine traditionnelle)</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Statut socio-économique bas</li></ul>

### II.7.3. Classification d'Insuffisance rénale chronique

La classification des maladies rénales chroniques selon les recommandations internationales est définie en 05 stades (sur la base de la filtration glomérulaire estimée à partir de la clearance calculée) (Dussol, 2010). (tableau 3) :

- l'insuffisance rénale est terminale pour une clearance rénale inférieure à 15 ml/min (stade 5) ;
- l'insuffisance rénale est dite sévère pour une clearance calculée de 15 à 29 ml/min (stade 4) ;
- l'insuffisance rénale chronique est dite modérée pour une clearance calculée comprise entre 30 et 59 ml/min (stade 3) ;
- l'insuffisance rénale chronique est dite débutante pour une clearance calculée comprise entre 60 et 89 ml/min, en association avec une maladie rénale connue (stade 2) ;
- l'insuffisance rénale est considérée comme absente pour des clearances calculées supérieures à 90 ml/min, mais dans ce cas, la présence d'anomalies rénales définit une néphropathie chronique sans insuffisance rénale (stade1).

**Tableau 3 :** Différents stades de l'insuffisance rénale chronique (Collart *et al.*, 2009).

Stade	DFG (ml/min/1,73 <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	entre 30 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

\* Avec marqueur d'atteinte rénale : protéinurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalie persistant plus de 03 mois.

#### **II.7.4. Classification des néphropathies glomérulaires**

La classification des néphropathies glomérulaires ne repose pas sur la présentation clinique qui est trop grossière, mais elle repose sur l'histologie (Colombat *et al.*, 2008). L'avantage de cette classification histologique est que la plupart des lésions histologiques rénales sont maintenant bien caractérisées et qu'il existe une certaine unité sémiologique, pronostique et thérapeutique selon les formes histologiques.

*a. Néphropathies glomérulaires "primitives" et "secondaires"* : La classification histologique classique sépare les formes "primitives" et "secondaires" de néphropathies glomérulaires. On parle de néphropathie glomérulaire primitive lorsqu'une cause précise n'est pas retrouvée à une atteinte rénale glomérulaire bien caractérisée. A l'inverse, on parle de néphropathie glomérulaire secondaire lorsque cette atteinte rénale s'inscrit dans le cadre d'une maladie plus générale bien identifiée.

*b. Néphropathies glomérulaires "spécifiques" et "non spécifiques"* : En pratique, il est préférable de recourir à une classification basée sur l'histologie mais séparant les lésions non spécifiques des lésions plus spécifiques. Les lésions non spécifiques sont bien caractérisées sur le plan histologique mais peuvent être observées au cours de plusieurs affections très différentes. Ces lésions non spécifiques doivent être plutôt considérées comme des lésions élémentaires ayant de nombreuses formes causales. A côté de ces lésions non spécifiques, certaines lésions histologiques sont plus spécifiques à une cause particulière, ce qui en permet généralement plus facilement l'identification.

Les principales formes de lésions dites primitives ou encore non spécifiques, sont les suivantes :

- les lésions glomérulaires minimales ;
- la hyalinose segmentaire et focale ;
- la glomérulonéphrite extramembraneuse ;
- la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique ;
- la glomérulonéphrite membrano-proliférative type 1.

Les principales formes de néphropathies glomérulaires dites secondaires et correspondant à des lésions plus spécifiques sont les suivantes, et parmi lesquelles les 3 premières sont de loin les plus fréquentes :



- la néphropathie diabétique ;
- la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger) ;
- les glomérulonéphrites extracapillaires (microvascularites associées aux ANCA, purpura rhumatoïde ou syndrome de Goodpasture) ;
- la néphropathie lupique ;
- l'amylose rénale ;
- les basalopathies héréditaires (syndrome d'Alport et néphropathie des membranes basales minces) ;
- la glomérulonéphrite membrano-proliférative de type 2 (maladie des dépôts denses).

## II.8. La néphropathie diabétique (ND)

### II.8.1. Définition

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

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

En général, le premier signe de la néphropathie diabétique est la Microalbuminurie (Adler *et al.*, 2003). Celle-ci est définie par l'excrétion de 30 à 300 mg g<sup>-1</sup> d'albumine dans un échantillon (ADA, 2000) ; une valeur inférieure à ces limites indique une normoalbuminurie, une valeur supérieure indique une macroalbuminurie, ou plus simplement une protéinurie.

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

## **II.8.2. Place de néphropathie diabétique dans les maladies rénales chroniques**

Les maladies rénales chroniques sont définies par la présence, pendant plus de trois mois, d'anomalies rénales biologiques, morphologiques ou histologiques et/ou d'une insuffisance rénale (ANAES, 2002). L'atteinte rénale chez les diabétiques s'intègre dans le cadre des complications microangiopathiques, elle correspond à une atteinte glomérulaire. Les glomerulopathies représentent une entité pathologique caractérisée par une lésion de la structure et de la fonction des glomérules rénaux, d'origine inflammatoire ou non (Martí *et al.*, 2003). Sa prévalence a augmenté, par augmentation de la prévalence du diabète. Elle est la première cause d'IRCT (insuffisance rénale chronique terminale) dans le monde (Held *et al.*, 1990) et la première cause de la mise en dialyse (en France actuellement elle est, en moyenne, responsable de 27% des cas (Uzan, 2003). En Algérie sur environ 13500 dialysés en 2009, il est estimé que 25% d'entre eux sont diabétiques (Remache, 2010). Les patients diabétiques dialysés chroniques ont un risque de décès vasculaire, deux fois plus important que les dialysés non diabétiques, et 100 fois plus important que la population générale. La mortalité est supérieure à 25% dans les deux ans qui suivent la mise en dialyse chez les diabétiques.

## **II.8.3. Epidémiologie**

Avec 40% des causes d'insuffisance rénale chronique terminale, la néphropathie diabétique se place au premier plan des préoccupations en néphrologie (Lasaridis et Sarafidis, 2005). Elle se développe classiquement chez 30% des patients diabétiques de type 1 après 10 à 25 ans d'évolution. Sa prévalence est supérieure à celle des sujets ayant un DT2 ; 5-10% mais du fait de la prévalence supérieur du diabète de type2 ; plus des patients souffrent d'IRCT (Vivian *et al.*, 2002). Ainsi l'IRCT survient en moyenne 25 ans après le diagnostic du diabète, la prévalence de la microalbuminurie dans le type2 est estimée à 34% mais n'est pas aussi spécifique de la néphropathie diabétique de type1. L'IRCT survient en moyenne 10 ans après le diagnostic du diabète de type2 (en raison du délai entre la survenu du diabète et son diagnostic) à âge moyen de 65 ans.

L'incidence de l'IRCT d'origine diabétique progresse le plus vite d'environ 10 à 15% par an. Aux Etats Unies d'Amérique, 20 à 30% des diabétiques développent une IRCT (American M.A.S., 2006). Cette augmentation d'incidence est attribuée à plusieurs facteurs dont notamment le vieillissement de la population, les facteurs socio-nutritionnels et enfin à une diminution de la mortalité cardio-vasculaire notamment liée à l'infarctus myocardique et aux AVC, permettant ainsi l'expression de la néphropathie diabétique. Enfin il est vraisemblable qu'à la fois, le diabète de type2 et sa complication rénale sont actuellement plus souvent identifiés que par le passé.

#### **II.8.4. Dépistage 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 (McFarlane *et al.*, 2003). Le dépistage de la microalbuminurie s'effectue par détermination du rapport albuminurie / créatininurie (RAC) à partir d'un échantillon d'urine aléatoire (Ahn *et al.*, 1991). La détermination du RAC dans un échantillon d'urine aléatoire permet de prédire avec précision le taux urinaire de protéine dans les urines de 24 heures ; elle est plus simple à s'effectuer et présente moins d'inconvénients pour les patients que pour les épreuves exigeant le recueil des urines pendant un temps donné (Bakker, 1999).

La microalbuminurie est un important facteur de risque d'évolution de la néphropathie, mais il y a dans certains cas une normalisation spontanée des taux urinaires de protéines (Perkins *et al.*, 2003). Pour confirmer la néphropathie chez les patients qui présentent une microalbuminurie, il faut effectuer jusqu'à deux autres déterminations du RAC à partir d'un échantillon d'urine aléatoire. 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 ou les règles, il faut retarder le dépistage de la microalbuminurie dans ces situations (McFarlane *et al.*, 2003).

#### **II.8.5. Facteurs de risque de développement d'une néphropathie diabétique**

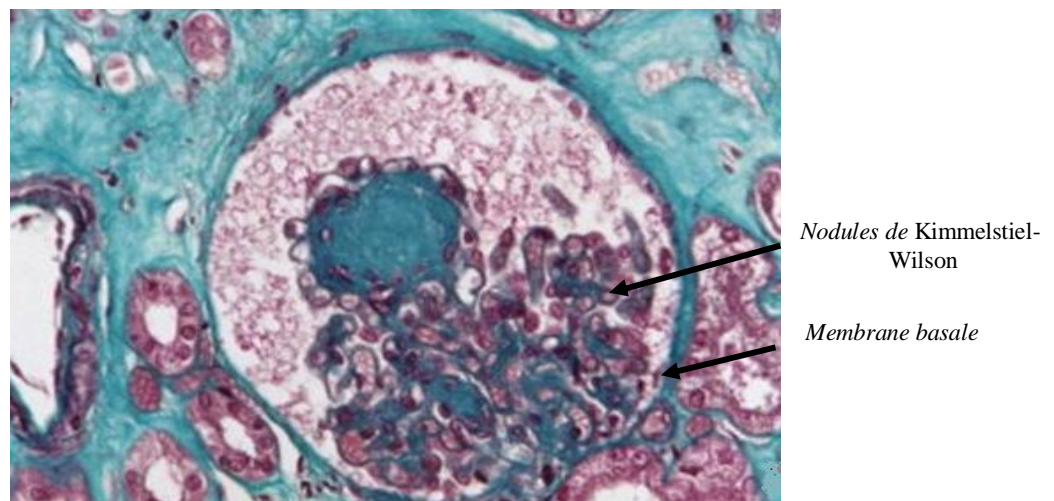
Parmi ces facteurs, on distingue : mauvais contrôle de la glycémie, longue durée du diabète, présence de complications microvasculaires, groupe racial (exp. Incidence élevée chez les asiatiques, les indiens Pima...), hypertension préexistante, antécédents familiaux de néphropathie diabétique, antécédents familiaux d'hypertension, Tabagisme. (Haslett *et al.*, 2005 ; McIsaac et Jerums, 2003).

#### **II.8.6. Aspect Histologique de la néphropathie diabétique (Glomérulosclérose)**

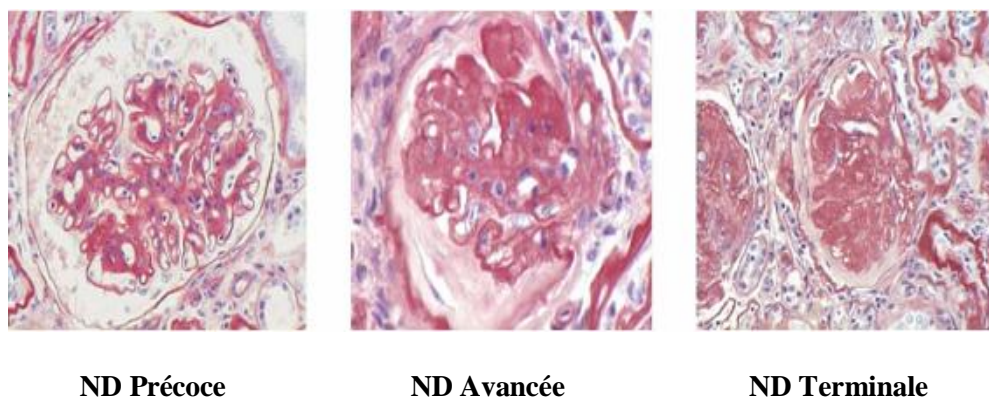
La glomérulosclérose (figure 5) survenant après 05 à 15 ans d'évolution du diabète, est caractérisée par une augmentation de l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire (MBG), l'hypertrophie mésangiale avec expansion matricielle et accumulation de protéines de la matrice extracellulaire (collagène de type I et IV, laminine et fibronectine) (Buléon, 2008 ; Fioretto *et al.*, 2007 ; Colombat *et al.*, 2008).

La glomérulosclérose peut être soit simplement diffuse, soit diffuse et nodulaire. Les nodules sont de taille variable, 30 à 200 µm. Un épaissement de la MBG est détecté précocement en microscopie électronique (figure 6). Des lésions exsudatives peuvent également se rencontrer. Une lésion de hyalinose est présentée dans 60% des gloméruloscléroses diabétiques, (Colombat *et al.*, 2008) (figures 5 et 6).

La glomérulosclérose et les lésions tubulo-interstitielle, notamment l'atrophie tubulaire, la perte des capillaires péri-tubulaires et la fibrose interstitielle, sont les manifestations classiques des changements histomorphologiques retrouvés dans la néphropathie diabétique (Wolf, 2005). Plus récemment, des anomalies des podocytes ont été décrites. Mais ces anomalies, avec un effacement des pieds des podocytes, ont davantage été considérées comme une séquence tardive provoquée par l'augmentation de la protéinurie que comme événement précoce (Wolf, 2005 ; Fioretto, 2007).



**Figure 5 :** Glomérulosclérose nodulaire de la matrice mésangiale correspond à un nodule de Kimmelstiel-Wilson avec autour un aspect dilaté des capillaires. (Colombat *et al.*, 2008)



**Figure 6 :** Evolution de la glomérulosclérose. Glomérules humains en microscopie optique à différents stades de néphropathie diabétique (coloration à l'acide de Schiff, PAS, X400) (Buleon, 2008).

### II.8.7. Marqueurs biologiques et physiologiques de la néphropathie diabétique

**a. Hyperfiltration glomérulaire :** L'augmentation de la filtration glomérulaire jusqu'à 25 à 50% du taux normal est notée chez plus de la moitié des diabétiques de type 1. L'hyperfiltration s'accompagne d'une augmentation du volume des reins et d'une hypertrophie glomérulaire. Cette hyperfiltration est partiellement réversible par un contrôle strict de la glycémie. La filtration glomérulaire est revenue à un taux "normal" chez les diabétiques avec protéinurie, puis diminuera après une période. Le taux de diminution de la filtration glomérulaire est de 0,93 ml/min par mois.

**b. Microalbuminurie :** C'est le témoin de la dysfonction endothéliale et des premières altérations de la membrane basale glomérulaire induit par la glycosilation des protéines de celle-ci qui en modifient les caractéristiques électrostatiques (Harvey, 2002). La microalbuminurie n'est pas l'apanage unique du diabète, sa survenue est bien démontrée dans l'hypertension artérielle isolée. Elle est alors un signe de l'atteinte des organes cibles, souvent associée avec une hypertrophie ventriculaire gauche, une anomalie du rythme nyctéméral de la pression artérielle avec hyperinsulinisme (Manica *et al.*, 2002).

L'ensemble des recommandations internationales concordent pour proposer une recherche annuelle de la microalbuminurie chez tout patient diabétique. L'existence d'une microalbuminurie constitue un marqueur de risque cardiovasculaire et rénal chez le sujet diabétique de type 1 et de type 2 (Halimi *et al.*, 2007).

Une expression normale d'albuminurie est à 20 mg/j. La persistance d'une microalbuminurie est pathologique de 30 à 300 mg/24 heures ; soit 20 à 200 µg/min. La recherche d'une microalbuminurie chez tous les diabétiques de type 2 dès le diagnostic, et à partir de la cinquième année chez les diabétiques de type 1 (Binaut et Vanhille, 2004).

Les valeurs pathologiques de microalbuminurie sont :

> à 30 mg/g de créatininurie	} à 02 reprises.
> 30 mg/24 heures	

**c. Protéinurie :** La barrière de filtration glomérulaire permet de filtrer librement toutes les molécules dont le rayon est inférieur à 2,6 nm. Au delà, le passage des grosses molécules, en particulier des protéines, est fortement gêné. De plus, la charge négative des glycoprotéines de la BFG s'oppose au passage de la majorité des protéines chargées elles aussi négativement.

Les structures impliquées s'opposent donc efficacement à la filtration des protéines plasmatiques qui sont des macromolécules de rayon supérieur à 2,6 nm. Moins de 1% de l'albumine plasmatique traverse la BFG puis se retrouve dans l'urine primitive. Ensuite, avant d'être excrété, 99% de l'albumine filtrée seront réabsorbés dans la structure tubulaire essentiellement proximale. Physiologiquement, les protéines urinaires sont composées de moins de 20 mg/L d'albumine, moins de 50 mg/L de protéines de Tamm-Horsfall (ou Uromodulin ; mucoprotéines synthétisée dans la branche large ascendante de Henle) et moins de 20 mg/L de fragments d'immunoglobulines (Fauvel et Laville, 2006).

La protéinurie est l'expression anormale d'albumine et autres protéines urinaires dans une quantité supérieure à 300 mg/24 heures ou 300 mg/g d'albuminurie. Une protéinurie traduit une atteinte rénale, mais à l'inverse elle peut aussi jouer un rôle dans la progression de l'atteinte rénale (Abbate et Remuzzi, 1999). Le passage anormal des protéines à travers la BFG (Barrière de Filtration Glomérulaire), et le tissu mésangiale peut induire une atteinte glomérulaire. Ainsi, il a été montré que la transferrine, les protéines du complément et les lipoprotéines avaient une toxicité directe. Il en résulte la production de facteurs de croissance, de produits vasoactifs et plus généralement de protéines inflammatoires. Ce mécanisme de toxicité explique en partie, le caractère pronostique défavorable de la protéinurie supérieur à 3 g/24 h (Grimm *et al.*, 1997).

**c.1. Technique de détection de la protéinurie :** En routine, la détection de la protéinurie se fait par bandelette réactive. Son principe ne permet qu'une étude semi quantitative de la concentration d'albumine sur un échantillon d'urine. Cette méthode très sensible (elle détecte une concentration de 50 mgL<sup>-1</sup>), ne réagit pas à la présence de chaîne légère d'immunoglobines. Par ailleurs, de fausses réactions positives peuvent être observées en cas de bandelette périmée, d'urine alcaline (infection à germes; uréase positif). Sa confirmation passe par un dosage sur échantillon d'urine, ou sur la diurèse de 24 heures. Les techniques de dosage reposent le plus souvent sur la propriété de fixation d'un colorant en présence de protéines (Binaut et Vanhille, 2004).

**c.2. Mécanisme de la protéinurie :** Une protéinurie peut provenir de quatre mécanismes :

- augmentation de la perméabilité glomérulaire ;
- défaut de réabsorption tubulaire ;
- augmentation de la synthèse tubulaire de protéines ;
- filtration de petites protéines en quantité anormale.

Une augmentation de la perméabilité glomérulaire engendre une protéinurie constituée de protéines plasmatiques passant à travers les pores de la BFG. Si les pores ont un rayon inférieur ou égal à l'albumine (Alb 3,6 nm), la protéinurie sera dite sélective. Si l'on retrouve des protéines de grande taille (comme les immunoglobulines [Ig]) en raison d'existence de pores de grande taille ou de shunts non sélectifs, la protéinurie sera dite non sélective (Fauvel et Laville, 2006).

**d. Hypertension artérielle :** Les grandes études statistiques estiment que 10% des hypertensions avaient une cause rénale (Richet, 1988). L'HTA est présente chez environ 80% des patients présentant une insuffisance rénale chronique (Prujm *et al.*, 2009). Parmi les patients, 70% atteints de diabète de type2 souffrent également d'hypertension. En cas de microalbuminurie, ce pourcentage passe à 90% (Tarnow *et al.*, 1994). L'HTA est un facteur de risque réversible de progression des maladies rénales (Hannedouche *et al.*, 2005). Elle survient précocement, avant le stade d'insuffisance rénale au cours de la néphropathie diabétique (Adler *et al.*, 2003).

#### **II.8.8. Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique**

**a. Stade 1 : syndrome hypertrophie – hyperfonction :** La filtration glomérulaire est augmentée de 30 à 40%. Le flux sanguin rénal l'est dans de moindres proportions ou ne l'est pas. Simultanément on constate que la taille et le poids des reins sont augmentés d'environ 20%. Ces augmentations sont partiellement mais significativement réversibles après trois mois de contrôle strict de la glycémie par l'insuline (figure.7). A ce stade il n'y a pas de microalbuminurie. Ce stade peut exister dès les premiers jours de l'hyperglycémie du diabète de type1 et régresser après plusieurs années (Najafian et Mauer, 2009).

**b. Stade 2 : néphropathie silencieuse « pré-clinique » :** Cette période silencieuse peut durer plusieurs années et même chez certains patients la vie entière puisque 50 à 60 % des DT1 ne passent jamais au stade suivant. La filtration glomérulaire est toujours élevée de 30 à 40% mais peut aussi être revenue dans les limites de la normale. Le taux d'excrétion urinaire d'albumine est encore dans les limites de la normale ou être modérément élevé dans des situations telles que l'effort physique ou la charge protéique alimentaire. L'hypertrophie rénale, en histologie, un épaissement de la membrane basale glomérulaire est noté, avec expansion du volume mésangiale, et augmentation de la surface de filtration, mais sans traduction clinique (Chastang et Fonfrède, 2010).

c. **Stade 3 : néphropathie débutante, « incipiens »** : Ce terme repose sur la notion de microalbuminurie, > à 20 mg/24 h ou à 15 µg/mn et < à 300 mg/24h ou 200 µg/mn. Cette microalbuminurie, au début, ne peut être mise en évidence par les bandelettes réactives. Cependant un suivi des patients montre que 80% d'entre eux constituent une néphropathie manifeste dans les dix années suivantes, (Chastang et Fonfrède, 2010).

d. **Stade 4 : néphropathie manifeste « patente »** : A ce stade, on constate une présence des dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus, une hyalinose artériolaire (touchant les artères glomérulaires afférente et efférente) et une diminution de la filtration glomérulaire (figure.8). Le débit de l'albuminurie est à ce stade > à 300 mg/24 h, détectable par bandelettes et confirmée par le dosage pondéral. La tension artérielle est de modérément à franchement élevée (> 140/90 mm Hg). La fonction rénale peut être encore normale, ou modérément altérée (Chastang et Fonfrède, 2010).

e. **Stade 5 : insuffisance rénale terminale** : Ce stade est principalement caractérisé par la fréquente diminution de la protéinurie, une filtration glomérulaire inférieure à 10 ml/min et de l'effondrement de la fonction rénale (figures.7 et 8)

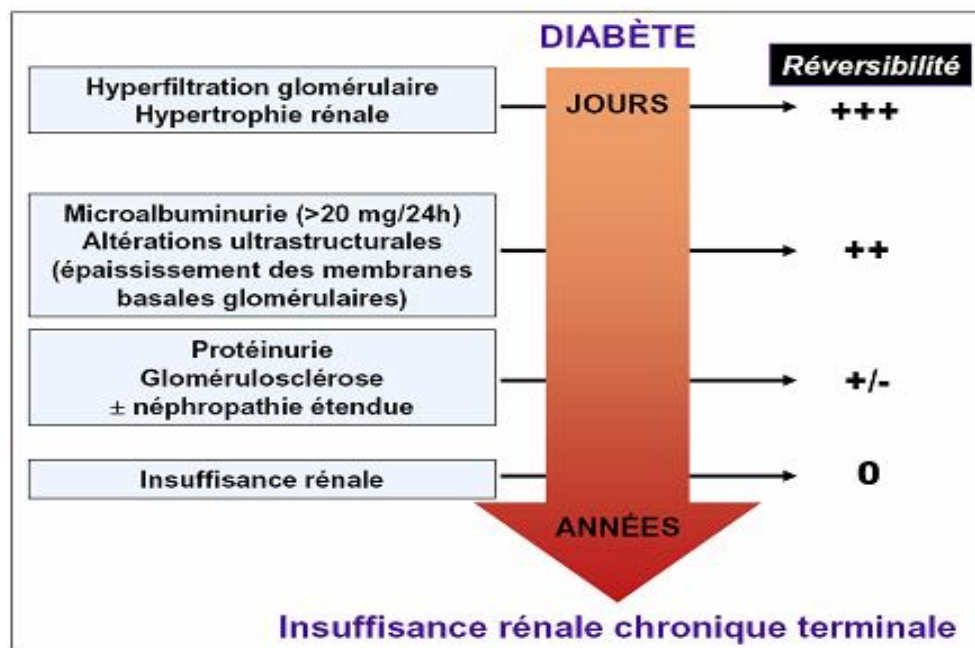


Figure. 7 : Evolution des complications du diabète vers l'IRCT (Buleon, 2008)



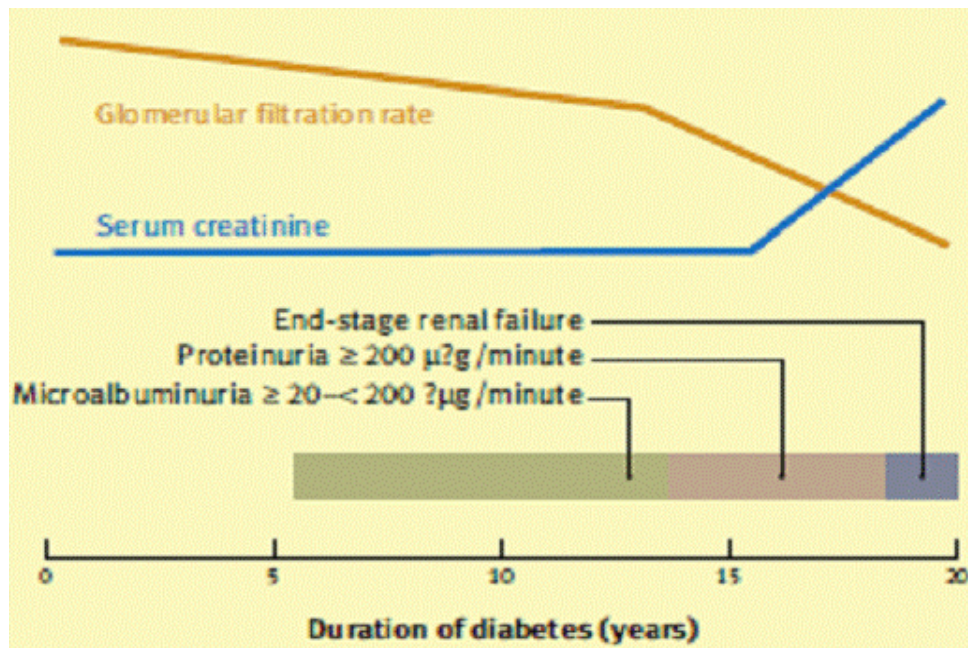


Figure. 8 : Histoire naturelle de la néphropathie diabétique (Thomas, 2010).

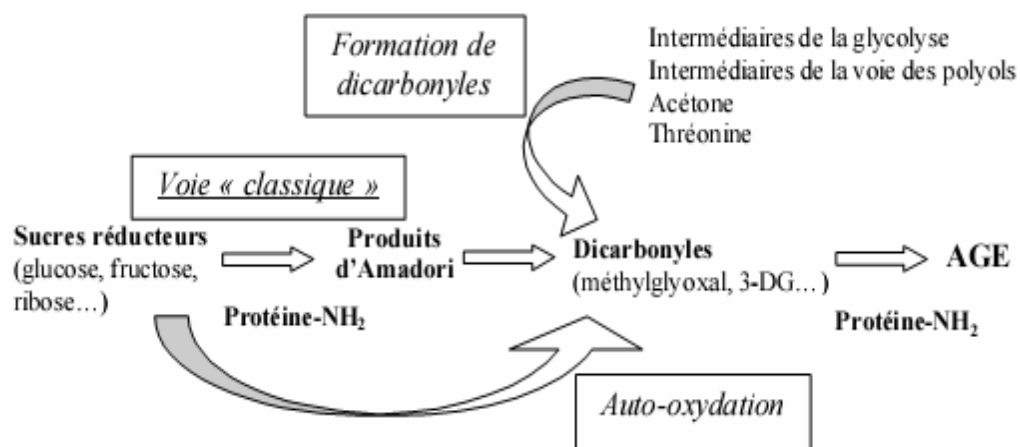
### II.8.9. Physiopathologie et mécanisme de la néphropathie diabétique

Les études ont montré que les mécanismes physiopathologiques fondamentaux qui finissent par conduire à la néphropathie diabétique sont similaires dans le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (Wolf et Ritz, 2003). Cependant, d'autres facteurs nocifs, liés ou non au diabète, tels que l'hypertension artérielle pourraient également entraîner des lésions rénales (Wolf, 2005). Le premier changement détecté est l'augmentation du volume du rein et glomérule par hypertrophie, associée à une hyperfiltration glomérulaire et une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine (Mauer, 1994 ; Buleon, 2008). Mais on constate que le glomérule préserve sa structure normale. Ces changements sont probablement dus aux facteurs hémodynamiques et restent encore réversibles (Lehmann et Schleicher, 2000).

Les facteurs génétiques peuvent influencer directement le développement de la néphropathie diabétique. Des gènes potentiels ont bien été identifiés, mais une liaison n'a été retrouvée que dans certains groupes ethniques et non chez la majorité des patients (Berger *et al.*, 2003).

Pour comprendre les mécanismes physiopathologiques qui sont évoqués pour expliquer la toxicité cellulaire au glucose ; plusieurs études ont montré que la voie de la glycation des protéines est la voie impliquée essentiellement dans la néphropathie diabétique. Récemment, d'autres voies ont été identifiées tels que le stress oxydatif, la production des facteurs de croissance, l'activation d'enzymes impliquées dans la transduction du signal et le déficit en peptide C. Ces mécanismes conduisent à la dysfonction endothéliale au niveau du rein (Raccach, 2004).

*a. Produit terminaux de glycation avancée (AGE) :* Une conséquence importante de l'hyperglycémie chronique est la formation des AGE (Allard, 2010) (figure.9). Les AGE constituent un groupe complexe et hétérogène de composés impliqués dans les complications liées au diabète, y compris la néphropathie diabétique (Singh *et al.*, 2001). La glycation est connue comme l'une des modifications non enzymatique des protéines qui contribuent non seulement au vieillissement des protéines mais peut aussi avoir un rôle régulateur à la fois dans les réponses physiologiques et les processus pathologiques (Guillet, 2010). L'étape initiale de la réaction de glycation se caractérise par la formation non enzymatique d'une liaison covalente entre le groupement carbonyle d'un sucre réducteur et le groupement amine libre d'un acide aminé. Cette réaction conduit à la formation d'une base de Schiff, qui peut subir des réarrangements intramoléculaires (réarrangements d'Amadori), pour former des composés dicarboxylés. La déshydratation et /ou la condensation de ces composés donnent naissance de manière irréversible aux AGE (Singh *et al.*, 2001).



**Figure 9 : Les voies de formation des AGE.** (Geoffrey, 2005)

Les composantes structurales de la matrice tissulaire, tels que les membranes basales, constituent des cibles importantes. Par exemple, la glycation inhibe les interactions nécessaires à l'auto assemblage du collagène de type IV et de la laminine (Charonis et Tsilbary, 1992).

L'accumulation des AGE au niveau du collagène de la membrane basale en combinaison avec leur capacité à retenir les protéines plasmatiques peuvent aussi contribuer à l'épaississement de la membrane basale, à la détérioration de la fonction de filtration et finalement à la perte de la fonction du glomérule (Guillet, 2010). Bien que la majorité des AGE soit habituellement produites de manière endogène, il semble que les AGE exogènes provenant de l'alimentation puissent

contribuer à la charge globale, notamment dans des situations d'altération de la fonction rénale (Heidland *et al.*, 2001), (Raccach, 2004).

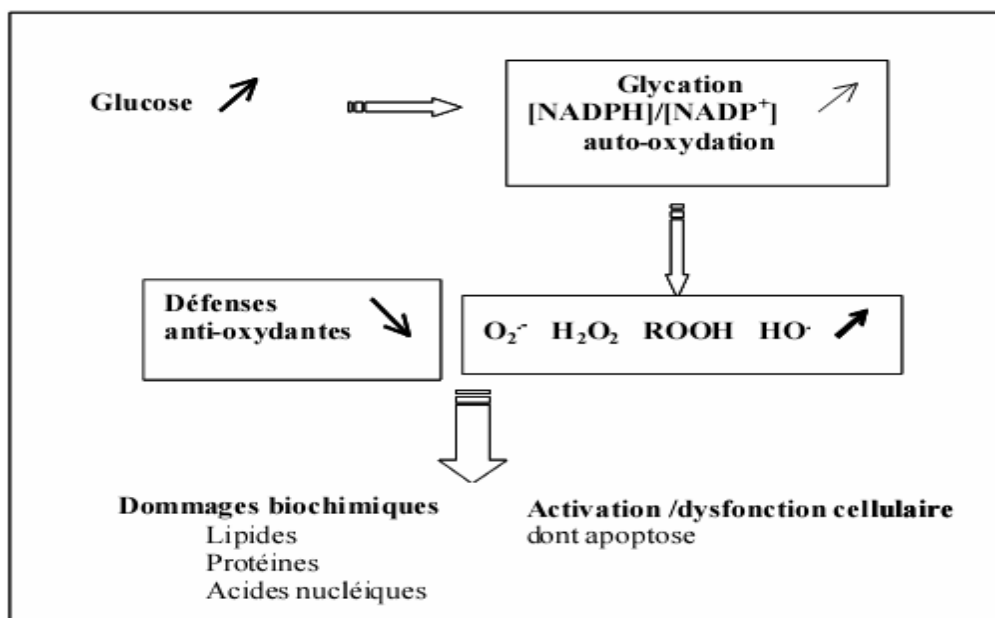
Le récepteur des AGE, appelé RAGE, est un récepteur membranaire multiligand appartenant à la famille des immunoglobulines (Yan *et al.*, 2003), et est exprimés au niveau d'une large variété de cellules comme les monocytes, les macrophages, les cellules endothéliales, les podocytes et les astrocytes (Thornalley, 1998). Dans le glomérule les podocytes sont les cellules principales de l'expression des RAGE, leur expression est également notée dans l'endothélium. Des études *in vitro* suggèrent que l'activation des RAGE dans les podocytes conduit à l'apoptose (Guillet, 2010) ainsi que dans les cellules tubulaires, l'activation du RAGE conduit à la transformation de ces cellules en myofibroblastes, une réponse qui intervient dans le développement de l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle dans la néphropathie diabétique (Li *et al.*, 2004). Notant que l'activation des RAGE provoque une forte augmentation de la production de radicaux libres oxygénés, en particulier suite à l'activation de la NADPH-oxydase (Coughlan *et al.*, 2009).

**b. Stress oxydatif :** Il est maintenant admis que des concentrations élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires induisent un stress oxydant (Du XL *et al.*, 1998 ; Giuliano *et al.*, 1996) (figure.10).

**b.1. Effets de radicaux libres sur l'organisme :** Une production transitoire et modérée de radicaux libres correspond à un mécanisme de défense de la cellule lui permettant, par exemple, de détruire des cellules cancéreuses ou des microorganismes pathogènes. Si la production de radicaux libres est suffisamment importante pour altérer de manière irréversible des processus cellulaires vitaux, elle déclenche l'apoptose et la mort cellulaire (figure.10). Lorsque les radicaux libres sont générés en quantité massive, ils entraînent la nécrose cellulaire (Morel *et Barouki*, 1999). Ces radicaux libres réagissent avec des substrats oxydables (dont le glucose) et produisent des radicaux carbonyles. Ces derniers ont de multiples effets intracellulaires, dont la glycation de protéines, l'altération de la structure de l'ADN, la modulation de la transcription de nombreux gènes et la génération de produits de peroxydation des lipides qui résulte de l'attaque par radicaux libres des acides gras (Harris *et al.*, 1992). Cette réaction est à l'origine de dommages tissulaire responsables de cancers, de maladies inflammatoires, du vieillissement et de lésions vasculaires comme l'athérosclérose (Raccach, 2004). Cette peroxydation des lipides est très dommageable pour les cellules tant au niveau de leur fonction que sur les propriétés de leurs membranes (altération de la fluidité membranaire, augmentation de leur perméabilité, diminution du potentiel de membrane) (Gutteridge, 1993).

L'oxydation des LDL semble être le facteur prédominant dans les complications évolutives chez le sujet diabétique. Cette oxydation modifie la composition lipidique des LDL qui ne sont plus catabolisées par la voie classique du récepteurs ApoB/E mais captées de façon non retrorégulée par la voie des récepteurs "scavenger" des macrophages. Cela conduit à l'accumulation massive d'esters de cholestérol et à la transformation des macrophages en cellules de surcharges (cellules spumeuses) ; faisant lit de la plaque athéromateuse. En fonction de l'insaturation de radical Acyl de l'acide gras, la peroxydation conduit à la formation de différents hydrolipopéroxydes qui du fait de leur instabilité et en présence de métaux de transitions sont dégradées en aldéhydes (Wade *et al.*, 1985). Parmi les aldéhydes, une très large place a été accordée au malondialdéhyde issu de l'oxydation des insaturations en position malonique des acides gras poly-insaturés (Frenkel et Neff, 1983).

Dans la néphropathie diabétique, l'hyperglycémie induit une production accrue de radicaux libres majorant la peroxydation des lipides. Comme pour l'athérosclérose, les LDL oxydés stimulent le recrutement des macrophages au niveau du mésengium via la sécrétion de facteurs de croissances, stimule la production de collagène à l'origine de la glomérulosclérose diabétique par épaissement des membranes basales glomérulaires et tubulaires avec prolifération de la matrice extracellulaire (Gin *et al.*, 2000 ; Flyvbjerg, 2000).



**Figure.10: Hyperglycémie, augmentation du stress oxydant et ses effets biochimiques et cellulaires** (Natalizio, 2002)

**b. 2. Antioxydants :** Face aux oxydations, l'organisme dispose de nombreux systèmes antioxydants qui exercent un effet inhibiteur à savoir la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPX), ainsi que la vitamine E et les oligoéléments (Granvist *et al.*, 1981). Ces antioxydants sont capables à faible dose de retarder ou inhiber l'oxydation des substrats. (Gutteridge, 1993). Les résultats de l'utilisation expérimentale d'antioxydants a montré des effets protecteurs et prometteurs (Craven *et al.*, 2001), En effet, la synthèse de collagène par les cellules mésangiales en situation hyperglycémique, est inhibée par les anti-oxydants, (Hunjoo *et al.*, 1997) Cependant, les résultats des études cliniques portant sur des traitements chroniques par des vitamines antioxydantes chez l'humain ne confirment pas les résultats expérimentaux (Allard, 2010 ; House *et al.*, 2010).

**c. Oxyde nitrique (NO) :** Depuis le début des années 2000, le rôle des cellules endothéliales dans la physiopathologie de la néphropathie diabétique fait l'objet d'une attention croissante. (Allard, 2010).

Le NO est un puissant vasodilatateur synthétisé par les cellules endothéliales endoneurales musculaires lisses, les péricytes et les ganglions sympathiques, Sa sécrétion exerce un effet vasodilatateur puissant qui régule le flux sanguin régional. Et agit également comme un puissant modulateur de la fonction rénale (Komers et Anderson, 2003 ; Ichai et Giunti, 2005), L'enzyme qui catalyse la conversion de la L-arginine en citrulline et l'oxyde nitrique est la NO synthase ; utilise comme cofacteur le NADPH, il a été démontré qu'au cours du diabète expérimental du rat, il semble bien qu'une diminution de l'activité de la NO synthase endothéliale puisse diminuer le taux rénal en oxyde nitrique (Arya *et al.*, 2011) ; soit par défaut de synthèse, soit par défaut de sécrétion, ou bien une diminution de la sensibilité à l'oxyde nitrique. La baisse de la synthèse du NO est aussi altérée par une production exagérée de l'anion super-oxyde qui réagit rapidement avec NO pour former du peroxyde nitrique ONOO-, puissant agent oxydant et cytotoxique (Valdiguié, 2005).

Dans tous les cas, la conséquence est une vasoconstriction permanente des microvaisseaux et donc une hypoxie tissulaire favorise le développement de la néphropathie diabétique (Raccah, 2004 ; Arya, *et al.*, 2011)

**d. Cytokines chimiokines et facteurs de croissances :** Divers facteurs de croissances, cytokines, chimiokines et substances vasoactives ont été impliqués dans les modifications structurelles associées à la néphropathie diabétique (Flyvbjerg, 2000). Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est une glycoprotéine homodimérique d'environ 34-46 kDa, exprimé dans les podocytes, les tubes distaux et le tube collecteur. Le rôle fonctionnel du VEGF dans la néphropathie diabétique a été mis en évidence par l'observation selon laquelle des anticorps

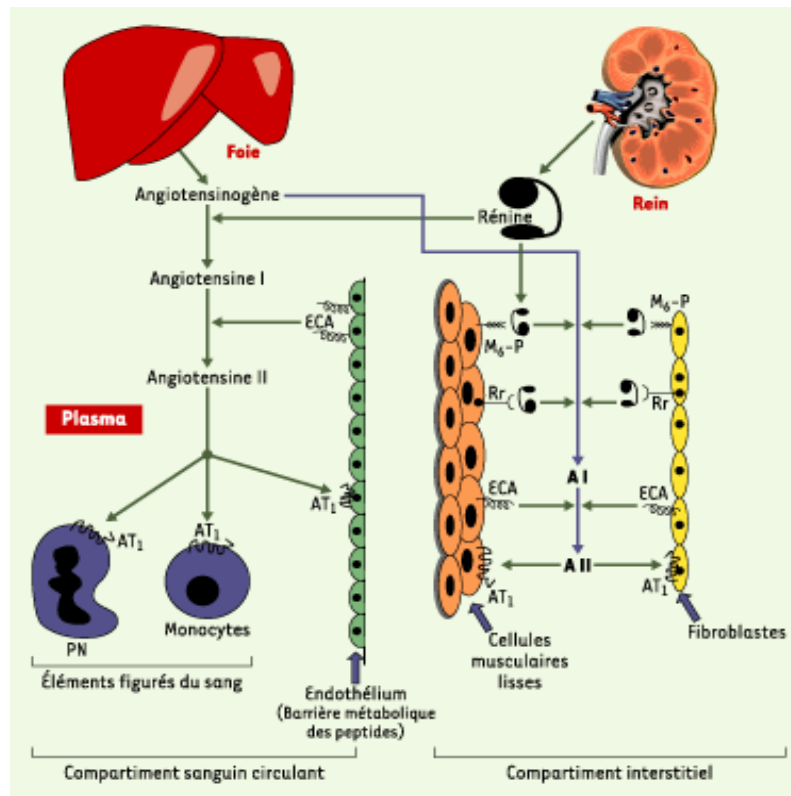
monoclonaux anti-VEGF administrés à des rats diabétiques ont diminué l'hyperfiltration, l'albuminurie et l'hypertrophie glomérulaire (Schrijvers *et al.*, 2004).

Une étude a montré que la neutralisation du VEGF diminue la protéinurie à la moitié dans un modèle de néphropathie diabétique (Wolf *et al.*, 2005). Dans le même sens, des études biopsiques réalisées chez des patients atteints de néphropathie diabétique et des expérimentations effectuées sur divers modèles animaux ont révélé la présence des cellules inflammatoires dans les compartiments glomérulaires et tubulo-interstitiel (Noronha *et al.*, 2002). L'inflammation joue probablement un rôle dans la progression de la néphropathie (Alhenc, 2010).

L'hyperglycémie et les AGE, la protéinurie pourraient entraîner une expression accrue de molécules pro-inflammatoires telles que les chimiokines dans les podocytes et les cellules tubulaires, puisque les cellules mononuclées infiltrantes libèrent des protéases et des cytokines profibrogéniques comme le TGF- $\beta$ , ces infiltrats pro-inflammatoires contribuent à la destruction irréversible des néphrons dans la néphropathie diabétique (Wolf, 2005).

#### ***e. Rôle majeur du Système Rénine-Angiotensine (SRA)***

***e.1. SRA en physiologie :*** Le système rénine-angiotensine (SRA) consiste en une cascade d'interaction biochimique aboutissant à la production de l'angiotensine II et III (figure.11), bien que l'angiotensinogène est une glycoprotéine, synthétisée par le foie qui la libère dans le plasma. La rénine est une protéase de nature glycoprotéique, synthétisée sous forme de prorénine ou 'Big renin' (55 KDa), Une interaction rénine-angiotensinogène dans le plasma est à l'origine de la production de l'angiotensine I. Celui-ci est rapidement converti en angiotensine II par l'enzyme de conversion ECA présente dans le plasma, l'endothélium du rein, le poumon, l'endocarde et le cerveau. La rénine et l'angiotensine II agissent sur leurs cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs transmembranaires AT1 et AT2 présents sur les monocytes, les polymorphonucléaires, les cellules endothéliales, et les fibroblastes. La durée de vie de l'angiotensine II est très courte (environ 15 sec.) ; elle devient Angiotensine III (heptapeptide) rapidement dégradée. Les angiotensines II et III sont des agents vasoconstricteurs très puissants, fortement hypertenseurs, ce sont également les principaux agents de libération de l'Aldostérone.



*M6-P : récepteur de faible affinité du mannose 6-phosphate. Rr : récepteur de forte affinité de la rénine. ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine. AT1 : récepteur de type 1 de l'angiotensine II. PN polynucléaire.*

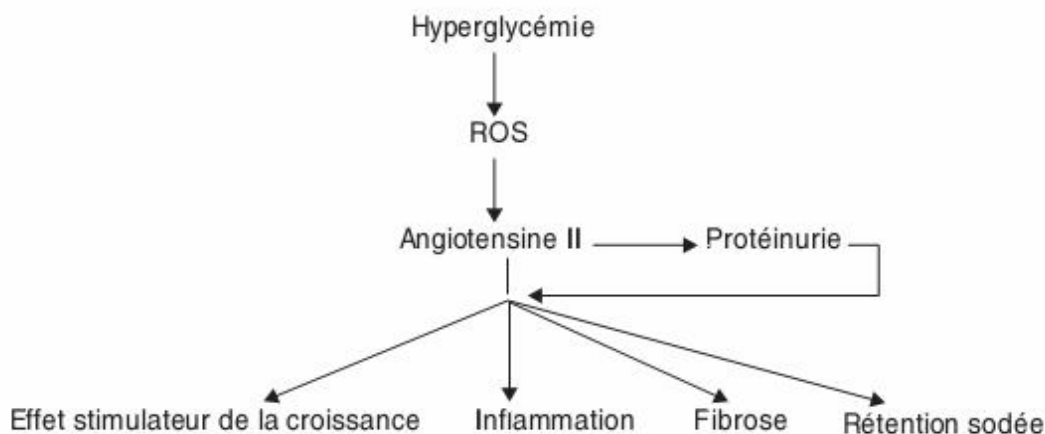
**Figure.11. Compartimentation du système rénine-angiotensine** (Michel. 2004).

**e.2. SRA en pathologie** : En pathologie, l'hyperglycémie stimule l'expression de la rénine et de l'angiotensine dans les cellules mésangiales et tubulaires (Vidotti *et al.*, 2004). Des études expérimentales indiquent aussi que la production des ROS activée par l'hyperglycémie joue un rôle important dans l'augmentation de l'angiotensinogène dans les cellules tubulaires proximales. Cette stimulation entraîne une augmentation des concentrations locales d'ANG II (Hsieh *et al.*, 2002) qui peuvent, à leur tour, exercer beaucoup d'effets (figure 12).

Des études ont montré que l'Ang.II diminue la synthèse des protéoglycans chargés négativement, en plus elle supprime la transcription de nephrine (protéine d'adhésion de la barrière d'ultrafiltration) qui résulte enfin l'apoptose des podocytes (Wolf *et al.*, 2003 ; Wolf, 2005).

Une activation du système (SRA) aboutit à une augmentation globale de la synthèse protéique, en particulier des facteurs de croissances EGF (*Fibroblast Growth Factor*) et TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor- $\beta$* ), une cytokine profibrogénique et d'autres protéines (Michel, 2004). Une étude a montré une prolifération *in vitro* des fibroblastes rénales et augmentation de l'expression du mRNA du TGF- $\beta$ , une augmentation du fibronéctine et du collagène de type I,  $\alpha 1(IV)$  et  $\alpha 3(IV)$  dans les

cellules mésangiales par l'effet de l'angiotensine II. (Cagami *et al.*, 1994 ; Shen *et al.*, 1996 ; Huang *et al.*, 2006). Une autre étude récente montre que la rénine stimule par des récepteurs spécifiques la synthèse TGF- $\beta$ 1 dans les cellules mésangiales (Huang *et al.*, 2006).



**Figure.12. Rôle central de l'Ang.II. dans la néphropathie diabétique** (Wolf, 2005).

Les principales molécules utilisées pour bloquer le SRA sont :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), ils sont capables de ralentir la progression de la ND par un mécanisme indépendant de leur effet hypotenseur (Allard, 2010), notamment chez les diabétiques de type1 (Collart, 2003).
- les antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARA2). Ils étaient également capables de prévenir ou ralentir la progression de la néphropathie au cours du diabète de type2 (Buleon, 2008).

La réduction de la pression artérielle en dessous de 130/80 mm Hg, et de la protéinurie en dessous de 0,5 g/j par blocage de SRA doit être considérées comme deux objectifs indépendants et complémentaires pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale (Hannedouche *et al.*, 2004).

L'hyperkaliémie est la complication la plus redoutable de ces traitements par bloqueurs du SRA. Les fortes doses d'IEC semblent être responsables en existence d'autres facteurs favorisants tel que la néphropathie d'origine diabétique mais la survenue de l'hyperkaliémie ne consiste pas une contre-indication définitive. Il faut mettre en œuvre les mesures diététiques et thérapeutiques adéquates pour limiter la kaliémie en dessous de 5,0 mmol/L (Hannedouche *et al.*, 2004).



*f. L'Hypoxie* : L'hypoxie joue un rôle important dans la pathogenèse des maladies rénales chroniques (Wiesner *et al.*, 2008). Un ensemble des travaux suggère la présence d'une hypoxie chronique intra-rénale au cours de la néphropathie diabétique qui permet d'induire la transcription génique de nombreux gènes dont ceux de l'érythropoïétine, du VEGF, du CTGF, et des transporteurs du glucose GLUT. Ce qui renforce l'activation de systèmes intracellulaires impliqués dans la néphropathie diabétique (Allard, 2010).

L'hypoxie induit une réponse adaptative complexe via l'activation de facteurs de transcription. HIFs (Hypoxia-Inducible Factors) qui sont considérés comme des régulateurs essentiels de la réponse hypoxique, HIF-1 et HIF-2 étant les membres les plus intensivement étudiés. Des études menées *in vivo* et *in vitro* démontrent que l'hypoxie et l'activation de HIF-1 pourraient être une cause directe de la progression de la fibrose (Wiesner *et al.*, 2008).

Bien que de très nombreux travaux concernent les mécanismes impliqués dans la néphropathie diabétique, il reste difficile de proposer un mécanisme univoque. En effet, les dysfonctions d'un grand nombre de systèmes s'associent progressivement pour aboutir à l'instauration de la sclérose du glomérule. La plupart des travaux désignent la cellule mésangiale et la podocyte comme des cellules cibles de cette atteinte rénale (Zhiang *et al.*, 2010). La figure 13 tente de résumer l'état actuel des connaissances sur les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de la néphropathie diabétique.

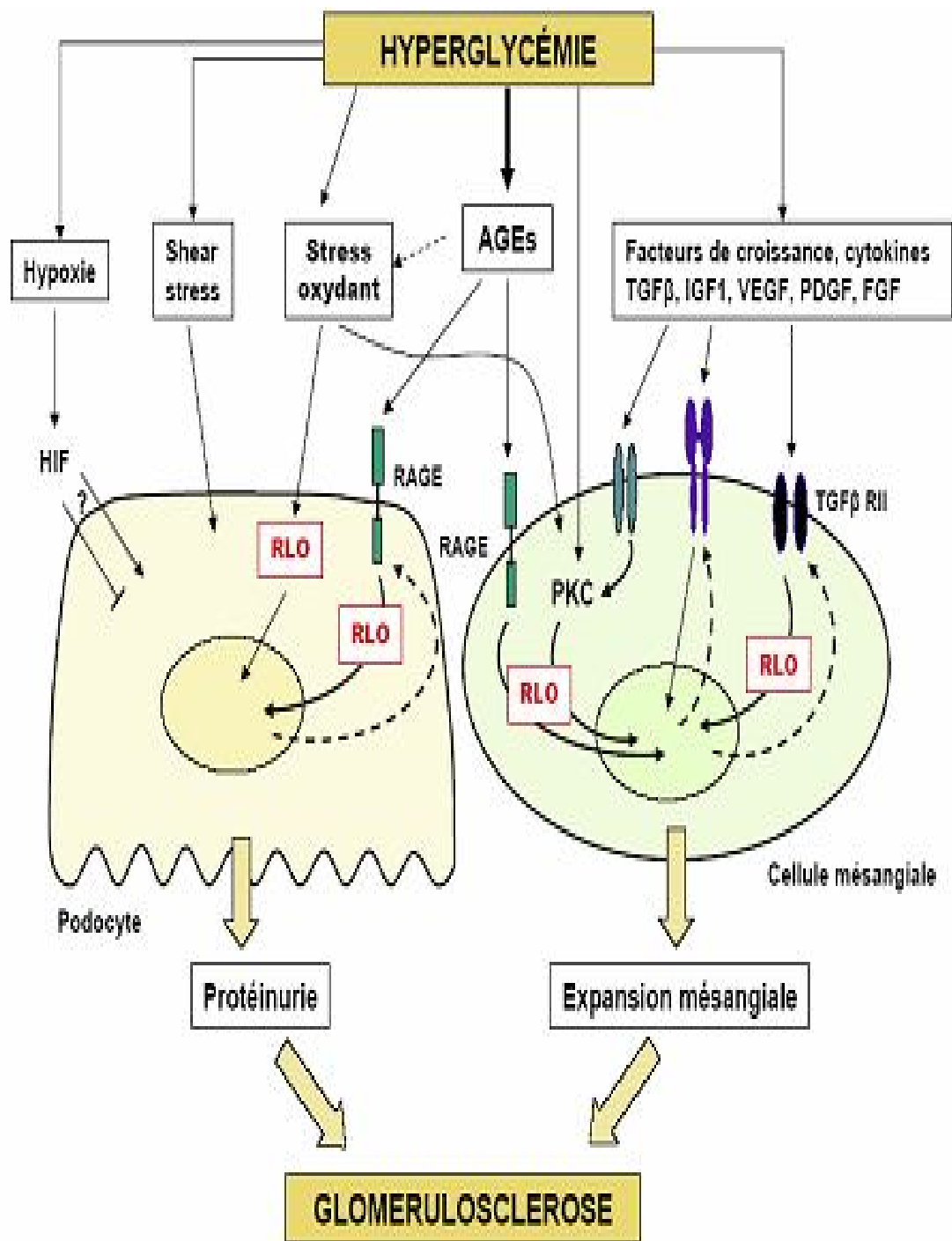


Figure 13. Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'atteinte glomérulaire au cours de la néphropathie diabétique (Buleon, 2008)

# **Partie Pratique**

- **Patients et Méthodes**
- **Résultats et Discussions**

# **Patients et Méthodes**

# **I. Méthodologie**

## **I.1. Objectifs**

Notre objectif, dans cette partie du travail était d'établir une étude comparative de quelques paramètres biologiques et physiologiques chez des patients hospitalisés souffrant du diabète et de la néphropathie diabétique et essayer d'expliquer ces variations en prenant compte de l'âge, le sexe des patients et les différents stades d'évolution de la maladie.

## **I.2. Type et cadre d'étude**

Une enquête épidémiologique descriptive et transversale a été réalisée au niveau de deux services de santé spécialisés : EHS Daksi et service de diabétologie CHU Constantine.

L'étude est déroulée pendant deux périodes différentes pour l'année 2010 (Mai et Juin et au cours du mois de novembre).

## **I.3. Echantillonnage**

### **I.3.1. Critères d'inclusion**

Cette étude a été réalisée sur un échantillon de personnes diabétiques (de type1 et de type2), souffrant de complications liées au diabète. Deux groupes de patients ont été ciblés: Ceux qui avaient une néphropathie diabétique et ceux qui n'ont pas encore développé ce type de pathologie.

### **I.3.2. Critères d'exclusion**

Sont exclus de cette enquête, les patients diabétiques atteints d'un autre type de néphropathie que la néphropathie étudiée. Les patients qui avaient une endocrinopathie (thyroïdie, maladie de Kuching...) ou une des maladies intercurrentes (hémopathie, cancer, ou infection virale...).

### **I.3.3. Caractéristiques de l'échantillon**

La population échantillonnée est constituée de 24 hommes et 29 femmes pris aléatoirement en tenant compte des différentes informations cherchées.

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

- Traitements entrepris (Antihypertenseurs, Antidiabétiques...)

### **I.3.4. Support des données**

Les informations et renseignements cliniques ou biologiques ont été obtenues par la recherche dans les dossiers médicaux des patients au niveau des services concernés et par l'interrogatoire des malades afin d'accomplir les questionnaires établis (Annexe 1).

Des analyses biochimiques complémentaires ont été principalement effectuées au niveau du laboratoire de biochimie de l'EHS Daksi pour les patients qui souffrent des stades avancés de Néphropathie diabétique. Pour les autres patients, les analyses sont effectuées au niveau de laboratoire d'endocrinologie du CHU Constantine.

### **I.4. Analyse des données**

Nous avons réalisé une étude descriptive et statistique de quelques données épidémiologiques et de paramètres biologiques de la maladie et ces complications qui incluent les moyennes et l'écart type des variables quantitatives comme suite, en utilisant logiciel Excel 2003 :

La moyenne est calculée selon la formule :

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

L'écart type est calculé selon la formule :

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Pour l'analyse et l'interprétation des résultats, on a pris comme paramètres de références ; les normes de chaque laboratoire qui commercialise les kits des dosages biochimiques.

La classification du diabète et le degré de la complication rénale a été établie par les néphrologues au niveau de l'EHS Daksi et les diabétologues au niveau de service diabétologie du CHU Constantine, suite à un diagnostic et suivi des malades pendant l'évolution de leur maladie.

Afin de mieux analyser nos résultats, Nous avons regroupé nos patients en trois groupes selon le degré de la complication rénale :

- **D.S.C** : groupe des patients sans complication rénale ( au moins sur le plan clinique et biochimique)
- **ND.D** : groupe des patients qui ont une néphropathie diabétique débutante confirmée par un diagnostic médical (toutes les informations sont enregistrées sur le dossier médical du malade)
- **IRC** : groupe des patients qui souffrent d'une insuffisance rénale chronique appartenant généralement aux stades IV et V de l'IRC.

#### **I.4.1. Etude épidémiologique**

Ont été inclus dans l'étude, les sujets des deux sexes, âge adulte, tous hospitalisés dans les services d'étude. L'analyse des dossiers médicaux a permis de collecter un certains nombres de données biographiques, et cliniques.

Dans un seconde temps, on a procédé à une enquête auprès des sujets concernés sous l'intervention des médecins traitants, afin de préciser l'état de santé et l'évolution de la maladie chez nos patients.

Les variables suivants ont fait l'objet d'un recueil systématique : âge, sexe, situation familiale, profession, origine et adresse, ainsi que toutes les données de la maladie : diagnostic, évolution et type de traitement

#### **I.4.2. Paramètres physiopathologiques et biochimiques**

##### **I.4.2.1. L'hypertension artérielle (HTA)**

Il est intéressant d'étudier l'hypertension artérielle (HTA) chez nos patients comme paramètre physiopathologique et marqueur présumé de la complication cardiovasculaire chez les diabétiques, ainsi chez les sujets atteints de la néphropathie diabétique.

A cet effet, nous avons demandé aux personnels qualifiées (médecins et paramédicaux) au niveau des services d'accueil d'effectuer ces mesures au moment de notre étude. Ensuite nous avons comparé nos résultats avec ceux enregistrés sur les dossiers médicaux des patients, afin de confirmer le diagnostic de l'HTA.

**Méthode de mesure (Mesure auscultatoire):** La mesure de la pression artérielle est réalisée de façon standardisée selon la méthode auscultatoire décrite par Korotkoff en 1905, et celle utilisée en clinique.

Cette technique repose sur l'auscultation des bruits artériels entendus en aval d'un brassard pneumatique que l'on dégonfle progressivement. Le brassard est gonflé jusqu'à un niveau de pression supérieur à la pression systolique, ce qu'on vérifie par la disparition du pouls radial, puis il est lentement dégonflé. Le stéthoscope est placé immédiatement en aval du brassard, au niveau de l'artère humérale. La pression artérielle systolique (PAS) correspond à l'apparition des bruits (phase 1). Puis les bruits se modifient en fonction de la durée pendant laquelle l'artère s'ouvre lors de chaque battement cardiaque : ils deviennent intenses et secs (phase 2), puis plus longs et souvent accompagnés d'un souffle (phases 3), puis s'assourdisent (phase 4), et disparaissent (phase 5). La disparition des bruits (début de la phase 5) correspond à la pression artérielle diastolique (PAD) (Tableau 4).

**Remarque :** deux mesures au moins sont effectuées à 1-2 minutes d'intervalle. Les mesures sont répétées si les deux premières sont très différentes.

La prise de tension artérielle s'effectue chaque quatre heures pendant le séjour du patient au niveau du service.

**Tableau 4 :** Normes (OMS) de pression artérielle chez l'adulte > 18 ans

<i>Classification</i>	<i>Pression systolique (mmHg)</i>	<i>Pression diastolique (mmHg)</i>
✓ Pression artérielle optimale	<120	< 80
✓ Pression artérielle normale	<130	< 85
✓ Pression artérielle normale haute	130 – 139	85 – 89
✓ Degré 1 HTA légère	140 – 159	90 – 99
✓ Degré 2 HTA modérée	160 – 179	100 – 109
✓ Degré 3 HTA sévère	180	110

L'HTA est donc l'élévation permanente de la pression artérielle au-delà des normes fixées qui sont 140/90 (OMS).



### I.4.2.2. Paramètres biochimiques sanguins

Quelques paramètres, qui sont fréquemment évalués dans les services hospitaliers, ont été étudiés afin de rassembler des résultats pouvant donner une interprétation réelle sur le développement des complications liées au diabète notamment au niveau rénal.

Outre les paramètres ordinaires ou classiques tels que la clearance de créatinine (estimation du DFG) ou la protéinurie, généralement étudiée dans les néphropathies, d'autres paramètres tels que la glycémie, la créatinine, l'urée, l'acide urique, l'albumine, les lipides (cholestérol total et triglycérides), ainsi les ions : potassium, calcium et le phosphate ont été étudiés.

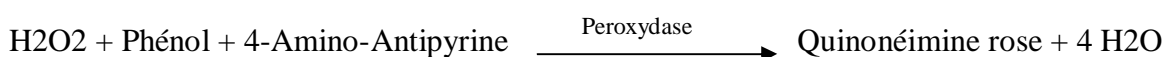
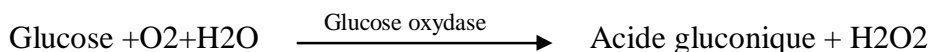
En respectant la réglementation interne, les analyses biochimiques s'effectuent le matin avec automates, et par techniques manuelles après 11:00 heures du matin au niveau du laboratoire de biochimie (EHS Daksi). Les automates sont de marque : ***Roche Hitachi 912***, ***Technicon RA-500***, ionogramme ***Easy lyte Plus*** et le spectrophotomètre de type ***BioSystems***.

#### I.4.2.2.1. Dosage du Glucose

Le dosage s'effectue pour quantifier le glucose dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux du patient doit être faite à jeun. Le sang est prélevé sur l'anticoagulant (fluorure-héparine ou l'héparine-iodacétate). Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés ou contaminés.

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

En présence de glucose oxydase (GOD), le glucose en solution aqueuse est oxydé par le dioxygène dissout, en acide gluconique avec formation de peroxyde d'hydrogène selon l'équation suivante :



L'intensité de la coloration rose développée est proportionnelle à la concentration en glucose. Elle est mesurée par photométrie à 505 nm. La coloration reste stable pendant 30 minutes à 20°C-25°C ou 10 minutes à 37°C. Cette méthode est linéaire jusqu'à 5 g/L.

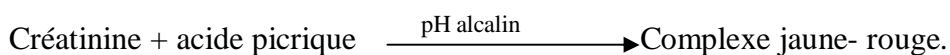
La glycémie varie en fonction de l'activité de l'individu, de l'apport alimentaire, lors du jeun, et pendant la grossesse. Les valeurs de référence sont de 0,7-1,05 g/L, 3,89 - 5,84 mmol/L dans le sérum et le plasma respectivement. Pour contrôler l'équilibre glycémique chez nos patients nous avons choisi la glycémie à jeun comme critère de référence au lieu de l'hémoglobine glyquée, selon les équivalences citées par Druin *et al.*, 1999. Où 1,35 g/L est équivalent à 6,5 % d'HbA. Ainsi qu'un bon control  $\leq 6,5$  % d'HbA.

#### **I.4.2.2.2. Dosage de la Créatinine**

Le dosage s'effectue pour quantifier la créatinine dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux doit être faite à jeun et de préférence le patient doit éviter tout effort important avant le recueil. Le sang est prélevé de préférence sur un des anticoagulants suivants : l'héparine, l'EDTA, l'oxalate et le fluorure.

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

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



La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Elle est mesurée à 512 nm. Cette méthode est linéaire jusqu'à 150 mg/L, et les valeurs de référence sont pour les hommes : 9-13 mg/L, 80-115  $\mu\text{mol/L}$  et pour les femmes : 6-11 mg/L, 53-97  $\mu\text{mol/}$  dans le sérum et le plasma respectivement.

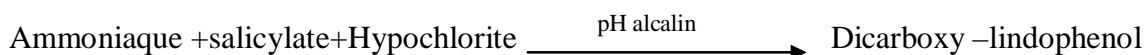
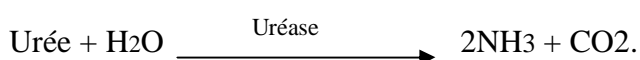
#### **I.4.2.2.3. Dosage de l'Urée**

Le dosage s'effectue pour quantifier l'urée dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux doit être faite à jeun. Le sang est prélevé de préférence sur l'héparine. Il est déconseillé d'utiliser l'héparinate d'ammonium ou le fluorure de sodium car ces derniers inhibent l'uréase utilisé dans cette technique.

Il est conseillé aussi, d'éviter le traitement des échantillons hémolysés, contaminés ou ayant subi plus d'une décongélation. Généralement, l'urée en échantillon est stable 7 jours à 2-8°C et un an entre -15 et -25°C.

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

Les ions ammonium produits par l'action de l'uréase réagissent en milieu alcalin en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium en formant un composé de couleur verte (Dicarboxy - lindophenol) dont l'intensité mesurée à 590nm est proportionnelle à la concentration en urée.



Cette méthode est linéaire jusqu'à 4 g/L et les valeurs de référence sont pour l'enfant de plus de 7 ans et adulte 0,15 – 0,40g/L et 2,5-7,5 mmol/L dans le sérum et le plasma respectivement.

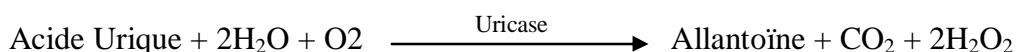
La concentration de l'urée dans le sang augmente avec l'âge, ainsi après 50 ans une urémie à 8 mmol/L n'est pas considéré comme pathologique. Chez la femme l'urémie est inférieure de 25 % à celle de l'homme, elle est abaissée au cours de la grossesse

#### **I.4.2.2.4. Dosage de l'Acide urique**

Le dosage s'effectue pour quantifier l'urée dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux doit être faite à jeun. Le sang est prélevé de préférence sur l'héparine ou l'EDTA. Il est déconseillé d'utiliser l'héparinate d'ammonium ou le fluorure de sodium car ces derniers inhibent l'uréase utilisé dans cette technique. L'acide urique en échantillon est stable 5 jours à 2-8°C ou 06 mois entre -15 et -25°C.

**Principe de la méthode de dosage** (Méthode enzymatique Uricase-PAP) :

La détermination de l'acide urique par la méthode enzymatique se fait selon les réactions suivantes :





L'intensité de la coloration rouge développée est proportionnelle à la concentration en acide urique, elle est mesurée par photométrie à 510 nm.

La méthode est linéaire jusqu'à 250 mg/L et les valeurs de référence sont pour les hommes : 34-70 mg/L, 200-416  $\mu\text{mol/L}$  et pour les femmes : 25-60 mg/L, 148-357  $\mu\text{mol/L}$  dans le sérum et le plasma respectivement.

La valeur de l'acide urique sanguin augmente en cas d'obésité, régime trop riche en purines et en cas de jeûne prolongé. Cette valeur diminue chez l'enfant et la femme enceinte jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois.

#### **I.4.2.2.5. Dosage de l'Albumine**

Pour quantifier la teneur du sérum en albumine, une prise de sang veineux doit être faite à jeun. Le sang est prélevé de préférence sur l'héparine. Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés ou contaminés.

L'albumine dans le sérum est stable 72 heures à 2-8°C ou 6 mois à -20°C

#### ***Principe de la méthode de dosage*** (Méthode colorimétrique BCG) :

En milieu tamponné à pH 4.2, le vert de bromocrésol combine à l'albumine pour former un complexe coloré dont l'absorbance mesurée à 630 nm est proportionnelle à la concentration en albumine. La méthode est linéaire jusqu'à 60 g/L et les valeurs de référence sont 38-54 g/L, 550-780  $\mu\text{mol/L}$  dans le sérum et le plasma respectivement.

Ces valeurs diminuent chez la femme enceinte et chez le sujet âgé.

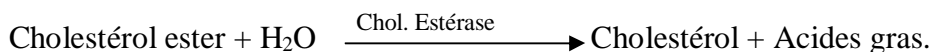
#### **I.4.2.2.6. Dosage du Cholestérol**

Le dosage s'effectue pour quantifier la créatinine dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux doit être faite chez le sujet à jeun depuis au moins douze heures. Le sang est prélevé de préférence sur un des anticoagulants suivants : l'héparine, l'EDTA, l'oxalate et le fluorure.

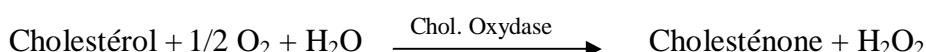
Le cholestérol est stable dans le sérum 07 jours à 2-8°C. Ou 03 mois à -20°C.

**Principe de la méthode de dosage** (Méthode enzymatique (CHOD – PAP)) :

Les esters de cholestérol sont hydrolysés enzymatiquement par le cholestérol estérase qui les décompose en cholestérol et en acides gras libres.



Le cholestérol est ensuite oxydé par le cholestérol oxydase pour former du cholesténone et peroxyde d'hydrogène.



Le peroxyde d'hydrogène se combine avec l'acide hydroxybenzoïque (phénol) et 4-Aminoantipyrine pour former Quinoneimine rose (un chromophore mesuré à 500 nm par spectrophotométrie). Cette méthode est linéaire jusqu'à 6 g/L et la couleur est stable au moins deux heures.

Les valeurs de référence sont de 1,4 – 2,2 g/L, 3,6 – 5,7 mmol/L dans le sérum et le plasma respectivement. Ces valeurs varient légèrement avec l'âge et le sexe et augmentent chez la femme pendant la grossesse et après un apport trop riche en matière grasse.

**I.4.2.2.7. Dosage des Triglycérides**

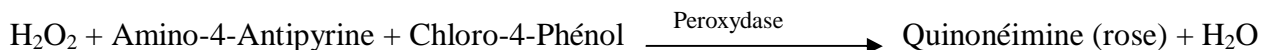
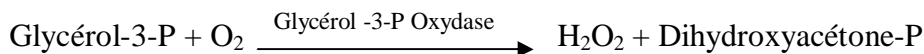
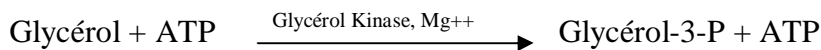
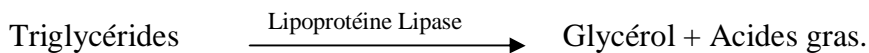
Le dosage s'effectue pour quantifier les triglycérides dans le sérum humain. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux doit être faite chez le sujet à jeun depuis au moins douze heures. Le sang est prélevé de préférence sur l'héparine ou l'EDTA. Il est déconseillé d'utiliser l'Oxalate, Fluorure ou le Citrate. Le sérum doit être séparé des cellules sanguines dans les deux heures.

Les triglycérides sont stables dans le sérum 03 jours à 2- 8°C ou 03 mois à -20°C.

**Principe de la méthode de dosage** (Méthode enzymatique GPO – PAP).

Les triglycérides sont hydrolysés rapidement et complètement en glycérol et acides gras à une lipoprotéine- Lipase de microorganisme. Le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate, puis oxydé en dihydroxyacétone- phosphate avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec L' amino -4-antipyrine et le chloro-4-phénol avec

formation d'un dérivé coloré rose. L'intensité de la coloration du complexe (Quinonéimine) mesurée à 500 nm, est proportionnelle à la concentration en triglycérides dans l'échantillon.



Cette méthode est linéaire jusqu'à 10 g/L et les valeurs de références sont pour les hommes : 0,6-1,65 g/L, 0,68-1,88 mmol/L et pour les femmes : 0,40-1,40 g/L, 0,46-1,60 mmol/L dans le sérum et le plasma respectivement.

La concentration du sérum en triglycérides varie avec l'âge et le sexe. Elle augmente chez la femme pendant la grossesse, à la ménopause et lors d'un régime riche en sucre.

#### **I.4.2.2.8. Dosage du Potassium**

Le dosage de potassium dans le sérum humain s'effectue à l'aide d'électrodes sélectives. Pour la réalisation du dosage, une prise de sang veineux doit être faite chez le sujet à jeun depuis au moins huit heures, au repos et de préférence sans usage de garrot. Le sang est prélevé de préférence sur l'héparine de lithium. Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés (en raison de la richesse potassique des globules rouges).

Il faut signaler toute prise de médicaments tels que les corticoïdes, les diurétiques ou les antibiotiques.

Le potassium est stable dans le sérum 14 jours à 2 et 25°C et reste stable à -20°C.

**Principe de la méthode de dosage** (Méthode potentiométrique à l'aide d'une électrode sélective (Utilisation d'automate Easy lyte Plus) :

Dans la potentiométrie, on mesure des concentrations de substances en se basant sur la différence du potentiel entre une électrode de mesure et une électrode de référence au potentiel connu. Une chaîne d'électrodes est constituée d'un circuit électrique contenant un échantillon, une électrode de mesure, une électrode de référence, un voltmètre, des membranes et des solutions.

Les électrodes, plongées dans une solution électrolytique, vont présenter des potentiels différents. L'électrode de référence est caractérisée par un potentiel fixe et celle de mesure change de potentiel en fonction de l'activité de l'ion à doser. Les électrodes spécifiques vont être capables de mesurer l'activité d'un ion en solution en évaluant la différence de potentiel formée de part et d'autre d'une membrane sensible à l'ion.

Le potentiel d'une chaîne d'électrodes est enregistré par un voltmètre. Puis, la concentration de l'échantillon est déterminée à partir de ce potentiel grâce à l'étalonnage effectué par l'appareil.

L'enveloppe de l'électrode contient la solution électrolytique ainsi qu'une membrane. L'électrode à potassium possède une membrane en PVC sélective d'ions potassium. Cette membrane est recouverte d'une seconde couche membranaire en cellophane qui la protège des contaminations par les protéines. L'enveloppe de l'électrode contient une solution de concentration constante et connue en ions potassium. Lorsque l'échantillon est mis en contact avec l'électrode, il va s'établir un potentiel entre les membranes de PVC et cellophane. Ce potentiel dépend de la différence entre les concentrations en potassium de l'échantillon et de la solution. Le résultat de la concentration du potassium en échantillon est affiché sur le petit écran de l'appareil.

La kaliémie varie en fonction de l'apport alimentaire riche en potassium ou glucides et l'activité physique. Les valeurs de références sont de 3,5 - 5,1 mEq/L ou mmol/L dans le sérum.

#### **I.4.2.2.9. Dosage du Calcium**

La calcémie est réalisée chez un sujet à jeun depuis 8 heures environ. Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés, contaminés ou ayant subi plus d'une décongélation.

Le plasma est prélevé de préférence sur héparinate de lithium, il faut éviter l'EDTA car il complexe le calcium. Le calcium reste stable dans le sérum : 10 jours à 2-8°C ou 03 mois à -20°C

#### ***Principe de la méthode de dosage*** (Méthode colorimétrique de Bleu de Méthylthymol) :

Le calcium présent dans l'échantillon réagit avec le bleu de Méthylthymol en milieu alcalin pour donner un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie à 610 nm. La présence d'hydroxyquinoléine permet d'éviter l'interférence du magnésium.

Cette méthode est linéaire jusqu'à 150 mg/L et les valeurs de référence sont de 86-103 mg/L, 2,15-2,58 mmol/L dans le sérum et le plasma respectivement.

On peut noter une légère augmentation post-prandiale et une diminution chez la femme enceinte et lors de l'allaitement.

#### **I.4.2.2.10. Dosage du Phosphore**

Le dosage du phosphore inorganique est réalisé chez un sujet à jeun depuis 8 heures environ. Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés, contaminés ou ayant subi plus d'une décongélation.

Le sang est prélevé sur l'héparinate, il faut éviter l'EDTA car il complexe le calcium. Il faut signaler toute médication à base de phosphore.

Le phosphore reste stable dans le sérum : 07 jours à 2-8°C.

***Principe de la méthode de dosage*** (Méthode colorimétrique ; Phosphomolybdate/UV) :

Le phosphore inorganique présent dans l'échantillon réagit avec le molybdate d'ammonium en milieu acide pour former un complexe coloré ; le phosphomolybdate d'ammonium est quantifié par spectrophotométrie. La mesure de l'absorbance à 340 nm est proportionnelle à la concentration en ions phosphates de l'échantillon.

Cette méthode est linéaire jusqu'à 200 mg/L et les valeurs de référence sont de 2,15- 2,58 mmol/L dans le sérum et la concentration dans le plasma est environ 2,5 mg/L plus faible que dans le sérum.

La phosphorémie varie de façon importante en fonction de l'apport nutritionnel. Elle reste constante chez l'homme et diminue modérément chez la femme.



# **Résultats et Discussions**

## II. Résultats et discussions

### II.1. Epidémiologie

Notre étude a porté sur des sujets hospitalisés au niveau du service de diabétologie du CHU Constantine, et du service d'Insuffisance Rénale de la "Clinique Rénale Daksi", (Constantine). Ces sujets sont des diabétiques soit sans complication rénale ou ils représentent une néphropathie diabétique comme complications avec différent degré de sévérité.

Les patients sont répartis selon leur sexe, âge, type du diabète et degré de l'atteinte rénale due aux complications du diabète.

#### II.1.1. Répartition des patients en fonction du sexe et tranche d'âge

Notre population d'étude est constituée des deux sexes et leur âge s'échelonne de 17 à 76 ans (tableaux 5 et 6).

**Tableau 5:** Distribution de l'échantillon selon le sexe

<i>Sexe</i>	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>	<i>Total</i>
<i>Effectifs (Patients)</i>	24	29	53
<i>%</i>	45,28%	54,72%	100%

*Sexe ratio* : H/F >0,8

**Tableau 6 :** Distribution de l'échantillon selon la tranche d'âge et le sexe du patient

<i>Tranche d'âge (ans)</i>	<i>15 - 35</i>		<i>36 - 56</i>		<i>57 - 77</i>	
	<i>H</i>	<i>F</i>	<i>H</i>	<i>F</i>	<i>H</i>	<i>F</i>
<i>Nbr.</i>	4	6	9	8	11	15
<i>%</i>	(7,55)	(11,32)	(16,98)	(15,1)	(20,75)	(28,30)
<i>%Total</i>	18,87 %		32,08 %		49,05 %	

Cette population représente des proportions de 45,28 % (hommes) et 54,72 % (femmes), avec une sex-ratio homme/femme équivalent à 0,8 (Tableau 5).

L'âge moyen est compris entre 53 et 54 ans, avec répartition de 18,87 % d'individus âgés entre 15 et 35 ans, 32,08 % âgés entre 36 et 56 ans, et 49,05 % d'âge compris entre 57 et 77 ans (Tableau 6). Cela indique que la moitié de la population étudiée avait un âge plus avancé (> 56 ans), et que la population jeune représente moins de 20 % de notre échantillon.

Indépendamment du sexe ratio; les sujets vieux sont majoritaires, dans la population d'étude.

### II.1.2. Répartition des patients en fonction de la complication rénale

Tous les sujets de la population d'étude sont diabétiques soit de type1 ou de type2 originaire tous de la région de Constantine et des villes voisines.

La répartition des patients selon le type du diabète et le degré de complication de la maladie au niveau rénal est représentée comme suit :

- Patients diabétiques sans complication rénale (pas de signes cliniques ou biologiques de l'atteinte rénale).
- Patients diabétiques en stade de la néphropathie débutante (sans insuffisance rénale chronique).
- Patients diabétiques avec insuffisance rénale chronique (Stades IV et V de la ND).

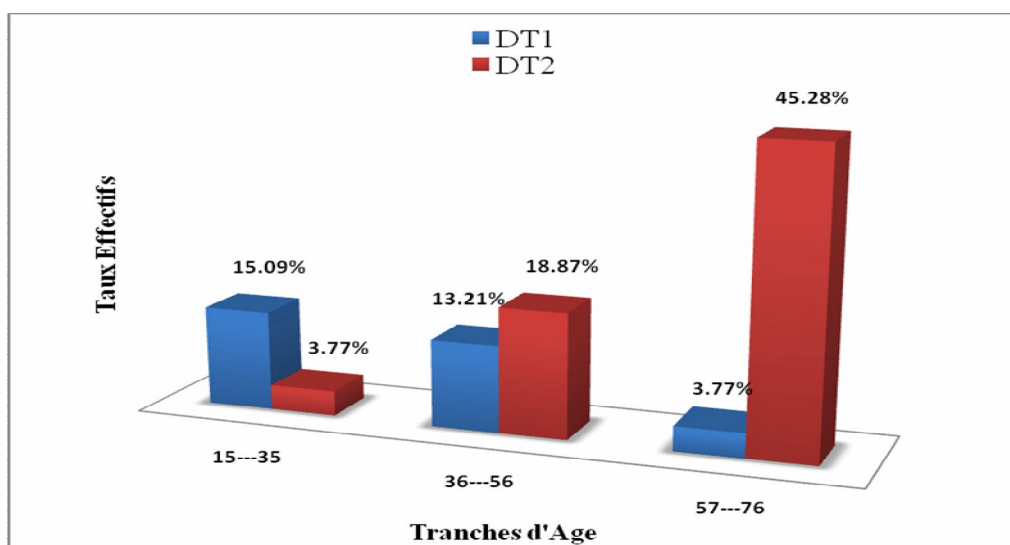


Figure 14 : Répartition des deux types de diabète en fonction de l'âge

En se basant sur l'âge, on remarque que les patients jeunes représentent moins de 20 %, et la majorité des cas se trouve dans la tranche d'âge 57-77 ans Figure 14. Notre résultat est conforme aux données nationales (Malek *et al.* 2001) et internationales (Verny, 2005).

Cependant notre étude a montré que le DT1 représente 32,07 % (17 cas), et le DT2 67,93% (36 cas). Ces résultats concordent avec les données internationales où le DT2 est le plus fréquemment rencontré (Chevenne et Fonfrède, 2001).

On note aussi que le diabète de type 2 est plus fréquent chez sujets âgés contrairement au DT1. Pourtant nous avons enregistré des cas de diabète de type 2 chez la population jeune (3,77%) et des cas de diabète de type 1 chez les personnes âgées (3,76%), mais le pourcentage reste faible (figure 14). Toutefois, notre échantillon n'est pas suffisamment important pour en tirer une conclusion.

La répartition selon le degré de la complication rénale montre que les sujets exprimant une insuffisance rénale chronique représentent 33,96% de l'échantillon, les sujets avec néphropathie débutante 18,87% des cas, et 47,17% des sujets sont sans complication rénale.

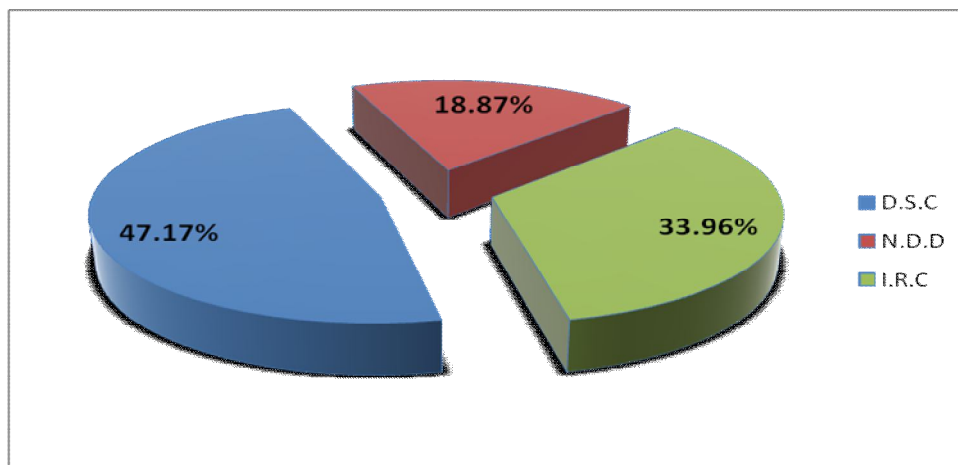
Nos résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux sexes pour les patients avec une complication rénale, qui n'est pas le cas chez le groupe des diabétiques sans complications (Tableau 7, Figure 15).

Ce résultat ne concorde pas avec les données de sexe ratio des études antérieures, où les chercheurs ont démontré que la fréquence de la néphropathie diabétique et l'insuffisance rénale chronique sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes (Djrolo *et al.*, 2001 ; Perucca *et al.*, 2008).

Dans notre étude, on a remarqué que l'âge avancé représente un facteur favorisant de l'apparition du diabète et la complication vers l'insuffisance rénale. L'augmentation de l'incidence de la néphropathie est alors attribuée au vieillissement de la population à risque (Stengel *et al.*, 2003).

**Tableau 7 :** Distribution de l'échantillon selon le degré de l'atteinte rénale

<i>Degré de complication rénale</i>	<i>Effectifs</i>			
	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>	<i>Total</i>	<i>%</i>
<i>D.SC</i>	10	15	25	47,17%
<i>ND.D</i>	05	05	10	18,87%
<i>IRC</i>	09	09	18	33,96%



**Figure 15 : Répartition de l'échantillon selon le degré de la complication rénale**

## II.2. Physiopathologie

### II.2.1. L'Hypertension Artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle est un facteur d'une importance cruciale via son utilisation dans le suivi clinique des diabétiques et les sujets atteints d'une néphropathie (Lasaridis et Sarafidis, 2005 ; Meno *et al.*, 2009).

A travers notre étude, où nous avons réparti les patients hypertendus et normo tendus selon le nombre d'effectifs.

Les résultats présentés dans le Tableau 7, montrent que la majorité de nos patients sont hypertendus (86,79 %), et qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux sexes dans ce contexte (Tableau 8). Même remarque était retenue en fonction du degré de la complication rénale. Chez les IRC 88,88 % sont hypertendus, chez les ND débutants 80 % et dans la population sans complication 88 %.

**Tableau 8 : Répartition de la population en fonction de la tension artérielle**

	<i>Hypertendus</i>	<i>Normo tendus</i>
<i>Effectifs (Patients)</i>	46	7
<i>%</i>	86,79%	13,21%

Dans ce sens, une étude prospective réalisée au Maroc dans la période entre janvier 2000 et décembre 2007 par Bouattar *et al.*, a montré que 79,3 % des patients sont hypertendus (Bouattar *et al.*, 2009). En Tunisie, Ben hamouda *et al.* ont trouvé des résultats similaires. Les mêmes chercheurs ont signalé que l'HTA est moins contrôlée chez 76,7 % des patients diabétiques et que la néphropathie est plus fréquente chez ceux-ci (Ben hamouda *et al.*, 2011).

El Murr *et al.* ont noté dans la population libanaise, que les patients néphropathes sont tous (100 %) hypertendus (El Murr. *et Ghayad.* 2005). En Algérie une étude rétrospective menée par Zemmour *et al.* a montré que le diabète est précédé par un l'HTA chez 45 % des diabétiques qui avaient seize ans en moyenne d'évolution du diabète (Zemmour *et al.*, 2008). Alors que des résultats contradictoires ont été constatés dans une étude sénégalaise menée par Sidibé, en 2007 chez un groupe de 39 Dakarais avec un diabète ancien. L'hypertension artérielle a été enregistrée seulement dans huit cas. Ces résultats semblent être liés au facteur génétique impliqué chez certains groupes ethniques (Sidibé, 2007).

A travers toutes ces études et les résultats obtenus de notre travail et qui semblent être très proches, la liaison entre l'hypertension et les complications du diabète est bien démontrée. Cette atteinte vasculaire est en outre, en rapport avec plusieurs facteurs : l'excès du poids, l'hyperinsulinisme, l'insulino-résistance avec activation du système rénine angiotensine, la rétention hydro-sodée et les lésions endothéliales de la micro-circulation (Krziesinski et Weekers, 2005 ; Wright et Hutchison, 2009) ainsi que l'existence d'une néphropathie diabétique (Krziesinski et Weekers, 2005)

L'HTA est connue comme facteur de risque favorisant le développement et l'aggravation de la néphropathie diabétique dès un stade précoce (Hasslacher *et al.*, 1993 ; Adler *et al.*, 2003), L'hypertension est transmise aux artérioles et aux capillaires glomérulaires ; qui endommage à long terme l'endothélium des capillaires et les membranes basales glomérulaires, induisant ainsi une accélération de la glomérulosclérose et de la protéinurie (Pruijm *et al.*, 2009).

La plupart des études ont confirmé qu'un contrôle optimal de la pression artérielle prévient ou ralentit le développement des lésions rénales dans le diabète de type 1 et dans le diabète de type 2 (UKPDS.38, 1998 ; Poulsen, 2002) et permet de réduire les autres événements liés au diabète de 24 %, la mortalité de 32 %, les AVC de 44 % et les complications microangiopathiques de 37 % (Cugnet et Bauduceau, 2009).

## II.2. 1. Paramètres biologiques

### II.2. 1.1. L'équilibre glycémique

D'après les résultats de l'analyse glycémique chez les patients pendant la période d'étude, on a noté une glycémie non équilibrée chez la majorité des patients (33/53 cas), un taux équivalent à (62,27 %), avec une glycémie à jeun supérieur à 1,35 g/L où une moyenne de (2,61±1,64) g/L (Tableau 9).

Un taux élevé est observé chez les patients avec néphropathie diabétique débutante par rapport aux autres groupes, 80 % des sujets ont une glycémie mal équilibrée avec une moyenne de 3,06±1,61 g/L, les diabétiques sans complication rénale : 64 % et les insuffisances rénaux 50 %. Notant qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux sexes des patients (Tableau 10). Dans l'étude de Bouattar *et al.*, il a été noté que 78,4 % des diabétiques sans complications rénales et 64,1 % des insuffisances rénales ont une glycémie déséquilibrée (Bouattar *et al.*, 2009).

**Tableau 9** : Répartition du paramètre " équilibre glycémique " selon les groupes prédéfinis du degré de la complication rénale.

	Glycémie équilibrée			Glycémie non équilibrée		
	<i>N</i>	%	<i>Moy.±S</i>	<i>N</i>	%	<i>Moy.±S</i>
D.SC	9	36.00 %	0,87±0,27	16	64.00%	2,26±0,63
ND.D	2	20.00 %	1,05±0,18	8	80.00%	3,06±1,61
IRC	9	50.00 %	1,03±0,15	9	50.00%	2,84±1,37
Total	20	37,73 %	0,94±0,15	33	62,27%	2,61±1,64

*Moy.±S* : Moyenne± Ecart Type. (*Taux moyen de la glycémie à jeun : g/L*)

*D.SC* : Groupe des malades diabétiques qui n'apparaissent pas des complications rénales.

*ND.D* : Groupe des malades avec néphropathie diabétique débutante.

*IRC* : Groupe des malades avec IRC.

**Tableau 10** : Répartition du paramètre « équilibre glycémique » selon le sexe des patients

	<i>Glycémie équilibrée</i>			<i>Glycémie non équilibrée</i>		
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Moy.±S</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Moy.±S</i>
<i>Hommes</i>	9	37,50 %	0,88±0,24	15	62,50 %	2,58±1,35
<i>Femmes</i>	11	37,93 %	0,99±0,23	18	62,07 %	2,64±1,02

*Moy.±S* : Moyenne± Ecart Type. (Taux moyen de la glycémie à jeun : g/L)

Il est intéressant de mentionner que les patients ayant une insuffisance rénale chronique sont mieux adaptés à un équilibre glycémique par rapport aux patients, avec une néphropathie débutante qui peu s'expliquer par le fait que les diabétiques sont rarement vus par les néphrologues à un stade précoce de l'atteinte rénale (Berada *et al.*, 2009), ainsi ils deviennent souvent plus motivés et plus compliants au traitement lorsque les complications apparaissent ou s'aggravent.

Sur le plan pathogénèse, de nombreuses études observationnelles et interventionnelles tant dans le diabète de type 1 que de type 2, ont montré que l'hyperglycémie jouait un rôle causal dans la physiopathologie des étapes initiales de la néphropathie diabétique (Roussel, 2011) et aggrave l'atteinte rénale, ceci doit inciter à poursuivre les efforts pour maintenir un contrôle optimal même en cas de néphropathie diabétique avancée (Weekers *et al.*, 2003) jusqu'au stade de la dialyse (Halimi, 2011 ; Ohkubo *et al.*, 1995).

### II.2.1.2. Marqueurs rénaux

❖ **La créatinine** : La créatinine est considérée depuis longtemps comme le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire (Tsinalis et Binet, 2006).

Les résultats de la créatinine plasmatique ont permis de constater une corrélation claire entre le taux de la créatinine plasmatique et le degré de la complication rénale. Chez les sujets diabétiques sans complication rénale, la créatininémie est toujours dans les normes physiologiques; équivalente à  $9\pm 2,36$  mg/L Tableau 11. Cela signifie selon la littérature que la fonction rénale est donc préservée, concordant avec Bouattar *et al.* Qui ont trouvé un taux de  $8,2\pm 2,1$  mg/l chez un groupe des malades similaire (Bouattar *et al.*, 2009).



Chez le groupe des patients atteints d'une néphropathie débutante, nous avons observé un taux moyen de  $26,9 \pm 9,96$  mg/L cela traduit selon les médecins traitants, un début de l'altération de la fonction rénale. Chez les IRC, le taux est le double de celui trouvé dans les deux précédentes populations (Bouattar *et al.*, 2009 ; Mlekusch *et al.*, 2004).

**Tableau 11 :** Moyenne de la créatininémie chez les trois groupes de malades

<i>Groupes des patients</i>	<i>D.SC</i>	<i>ND.D</i>	<i>IRC</i>
<i>Taux de créatinine</i> <i>(mg/L) Moy.±S</i>	$9 \pm 2,36$	$26,9 \pm 9,96$	$77,56 \pm 14,29$

*Valeur idéale de la créatininémie : 9 – 13 mg/L*

Il est intéressant de noter que nos résultats ne sont pas tellement en concordance avec certains auteurs : Bouattar *et al.*, 2009 ; Lasaridis et Sarafidis, 2005 ; Mlekusch *et al.*, 2004, sur l'évolution rapide du taux de la créatininémie, mais tous les travaux montraient clairement que le taux de la créatinine sanguine augmente dès le stade précoce de la néphropathie diabétique (Bouattar *et al.*, 2009 ; Lasaridis et Sarafidis, 2005). Il semble que dans notre population le dépistage et l'évaluation des risques ne sont pas pris en charge à temps, suite à la négligence des patients.

Cependant, la plupart des études suggèrent que la créatinine sérique a comme principal inconvénient le non diagnostic de l'insuffisance rénale débutante (Dussol, 2011), particulièrement chez les sujets âgés, car sa valeur dépend du sexe et de la masse musculaire du sujet ainsi que de son alimentation (Guret *et al.*, 2007 ; Roland *et al.*, 2011) et doit s'accompagner d'une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG), pour être correctement interprété (Weekers et Krzesinski, 2005).

❖ **l'urée :** Dans notre travail, les résultats ont montré que le taux d'urée a augmenté proportionnellement avec le degré de l'atteinte rénale (Tableau 12). Il est évident qu'une augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins (Richet, 2005). Plus la fonction rénale est altérée plus l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique (Vanholder, 2003) du fait que l'insuffisance rénale par acidose métabolique qu'elle induit, est responsable d'un catabolisme musculaire exagéré (Mitch *et al.*, 1994).

En outre, le taux de l'urée sanguine dépend de nombreux facteurs tels que les apports protidiques et l'hydratation (Roland *et al.*, 2011). Cependant, selon Dussol *et al.*, 2011, le dosage de l'urée sanguine est moins précis pour évaluer la fonction rénale que celui de la créatinine et doit donc être abandonné (Dussol, 2011).

**Tableau 12 :** Moyennes de l'urémie chez les trois groupes de malades

<i>Groupes des patients</i>	<i>D.SC</i>	<i>ND.D</i>	<i>IRC</i>
<i>Taux de l'urée</i> (g/L) <i>Moy.±S</i>	0,38±0,20	1,24±0,54	1,80±0,83

*Valeur idéale de l'urémie : 0,15 – 0,40 g/L*

❖ **L'acide urique :** par la présente étude, une accumulation croissante remarquable de l'acide urique a été observée chez nos patients en fonction du degré de l'atteinte rénale : une moyenne de 85,94±38,69 mg/l est notée chez patients atteints de l'insuffisance rénale, contrairement au premier groupe 48,56 ±19,16 mg/L, Tableau 13.

Ces résultats sont proches de ceux trouvés par Bouattar *et al.*, où ils ont enregistré un taux moyen égal à 47±12,3 mg/L chez le groupe de diabétiques sans complications, et 76±24 mg/L chez les cas d'insuffisance rénale (Bouattar *et al.*, 2009). L'uricémie croissante est expliquée par la progression linéaire de l'insuffisance de la fonction rénale et de l'incapacité d'éliminer les déchets issus du catabolisme. L'hyper uricémie est considérée comme un marqueur de dysfonctionnement rénal plutôt qu'un facteur de risque de progression de l'atteinte rénale (Kang *et al.*, 2002).

**Tableau 13:** Moyennes de l'uricémie chez les trois groupes des malades

<i>Groupes des patients</i>	<i>D.SC</i>	<i>ND.D</i>	<i>IRC</i>
<i>Taux d'acide urique</i> (mg/L) <i>Moy.±S</i>	48,56±19,16	71±14,96	85,94±38,69

*Valeur idéale de l'uricémie :34 – 70 mg/L*

❖ **L'Albumine** : la modification de la filtration glomérulaire entraîne une excrétion urinaire d'albumine, qui témoigne une atteinte rénale (Fauvel et lavill, 2006).

Nos résultats montrent clairement que l'albuminémie est assez équilibrée chez nos patients, même en cas d'insuffisance rénale, avec une légère hypoalbuminémie Tableau 14. Cependant le risque de carence d'albumine était bien démontré en IRC (Chevenne et Fonfrede, 2001 ; Cano, 1990), les causes sont multiples : une concentration plasmatique des acides aminés fréquemment abaissée au cours de la néphropathie chronique (Noél *et al.*, 2008), une acidose métabolique responsable de l'utilisation des acides aminés, suite à une perte rénale des protéines (Noél *et al.*, 2008; Combe *et al.* 2004), ajoutant que l'insulino- résistance conduit à un effet stimulant la synthèse des protéines inflammatoires et un effet inhibiteur sur la synthèse hépatique de l'albumine (De Feo *et al.* ; 1993).

Probablement nos patients sont bien adaptés à une telle situation, en respectant un régime alimentaire contrôlé (Alvestarnd *et al.*, 1983), une suppléance rénale par hémodialyse (Bossola *et al.*, 2006) et un traitement d'anémie par érythropoïétine (Lindholm, 1989).

**Tableau 14** : Moyennes de l'albuminémie chez les trois groupes des malades

<i>Groupes des patients</i>	<i>D.SC</i>	<i>ND.D</i>	<i>IRC</i>
<i>Taux d'albumine.</i> (g/L) <i>Moy.±S</i>	31, 96±10,15	33,83±7,57	32,25±8,93

*Valeur idéale de l'albuminémie : 38 - 54 g/L*

### II.2.1.3. Bilan lipidique

❖ **Le cholestérol** : le cholestérol est une composante biologique importante dans l'athérosclérose, un processus pathogénique qui progresse avec l'âge (Guebr et Fouque, 2006).

Le taux de cholestérol total chez nos patients, comme indiqué sur le Tableau 15, n'était pas corrélé avec le degré de la fonction rénale. Un taux presque identique a été enregistré chez les trois groupes *G1* :1,89±0,36 g/L, *G2* :1,83±0,79 g/L, *G3* :1,77±0,44 g/L, alors que d'autres chercheurs ont observé un taux de 2,0±0,54 g/L (Bouattar *et al.*, 2009) et de 2,22±0,50 g/L (Kamoune *et al.*, 2010)

Dans de nombreuses études, le taux du cholestérol total est, en revanche, peu modifié en IRC. Il est le plus souvent normal ou abaissé (Guebr et Fouque, 2006). C'est un élément prédictif de l'évolution de la fonction rénale après dix ans. Par ailleurs, les études d'intervention ont bien montré qu'en réduisant la dyslipidémie, l'évolution de la progression de l'insuffisance rénale ralentit (Szumilak *et al.*, 1999 ; Gin *et al.*, 2000)

**Tableau 15:** Moyennes de la cholestérolémie chez les trois groupes des malades

<i>Groupes des patients</i>	<i>D.SC</i>	<i>ND.D</i>	<i>IRC</i>
<i>Taux de cholestérol total</i> (g/L) <i>Moy.±S</i>	1,89±0,36	1,83±0,79	1,77±0,44

*Valeur idéale de la cholestérolémie : ≤ 2,2 g/L*

❖ **Les triglycérides :** La mesure de la concentration des triglycérides sanguins est importante dans le diagnostic et le suivi de l'hyperlipidémie, facteur de risque vasculaire notamment chez les diabétiques (Oulahiane *et al.*, 2011).

Dans notre étude, le taux de triglycérides est estimé élevé chez les trois groupes de patients, notamment chez le groupe 2 (néphropathie débutante) Tableau 16.

Il est constaté aussi, que les patients en insuffisance rénale avaient le meilleur taux de triglycéridémie parmi les trois groupes d'étude, résultat concordant avec Bouattar *et al.*, 2009.

D'autres études menées sur des diabétiques de type 2 ont enregistré différents résultats; en Tunisie : 1,95±1,02 g/L (Kamoune *et al.*, 2010) et au Congo : 1,18±0,94 g/L (Katchunga *et al.*, 2010).

Plusieurs d'autres études ont montré que les triglycérides ne sont plus des marqueurs de risque indépendants, du fait que les niveaux de TG augmentent également en fonction de la gravité de l'atteinte rénale, dont le caractère athérogène peut être accentué par le déclin du DFG. L'insuffisance rénale peut en effet induire une baisse du HDL cholestérol et une augmentation des triglycérides (Tolenen *et al.*, 2009 ; Gourdi, 2011). L'hyper triglycéridémie serait en rapport avec une accumulation des VLDL et IDL, due à une diminution des activités lipolytiques de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique (Jamoussi *et al.*, 2005).

**Tableau 16 :** Moyennes de la triglycéridémie chez les trois groupes des malades

<i>Groupes des patients</i>	<i>D.SC</i>	<i>ND.D</i>	<i>IRC</i>
<i>Taux des triglycérides</i> (g/L) <i>Moy.±S</i>	1,71±0,82	2,34±1,58	1,60±0,57

*Valeur idéale de la triglycéridémie : ≤1,65 g/L*

#### II.2.1.4. Bilan ionique

❖ **Le potassium :** Dans la présente étude, le taux moyen de la kaliémie reste dans les normes physiologiques : (< 5,5 mmol/L), cependant nous avons constaté une légère augmentation du taux de la kaliémie chez les patients avec une IRC (4,45±0,65 mEq/L) par rapport à celui des diabétiques sans complication rénale (3,45±05 mEq/L) Tableau 17.

Nos résultats sont contradictoires avec ceux attendus en cas d'insuffisance rénale, car il est admis que le bilan potassique est équilibré jusqu'au stade tardif de l'insuffisance rénale chronique (Lelatois et Levrolt, 2007), ce phénomène est due au déficit de l'excrétion rénale du potassium, par dépassement des mécanismes d'adaptation. Ainsi beaucoup d'arguments expérimentaux indiquent que l'hyperkaliémie est la complication la plus redoutable des traitements par les bloqueurs du système rénine angiotensine, qui incite à redoubler de vigilance dans l'emploi des néphroprotecteurs et les mesures diététiques et thérapeutiques adéquates (Hannedouche *et al.*, 2005; Lelatois et Levrolt, 2007).

**Tableau 17 :** Moyennes de la kaliémie chez les trois groupes des malades

<i>Groupes des patients</i>	<i>D.SC</i>	<i>ND.D</i>	<i>IRC</i>
<i>Taux de potassium</i> (mEq/l) <i>Moy.±S</i>	3,43±0,5	3,91±0,55	4,45±0,65

*Valeur idéale de la kaliémie : 3,5 – 5,1 mEq/L*

❖ **Le calcium** : selon les résultats obtenus (Tableau 18), il est remarqué que la calcémie est variable chez les trois groupes, mais elle reste dans les normes physiologiques chez la plupart des patients, notamment les diabétiques sans néphropathie (90,29 mg/L), avec un écart type minime égal à 3,66 mg/L. Au contraire, chez les diabétiques qui ont une fonction rénale altérée, la valeur de l'écart type est remarquable arrivant à 14,99 mg/L pour les patients avec néphropathie débutante et 15,16 mg/L chez les patients avec IRC, cependant le taux est plus de 80 mg/L chez ces sujets, ce qui signifie que certains patients de ces deux groupes souffrent d'une hypocalcémie. Les causes impliquées sont bien démontrées par plusieurs auteurs : une perturbation du taux de vitamine D et de PTH (Oprisiu *et al.*, 2003), une carence en albumine plasmatique (Kyoung-Kim, 2010), une Hyper-phosphatémie (Geoffrey *et al.*, 2004) et une fuite rénale suite à un dysfonctionnement (Courbebaisse et Souberbielle, 2011)

La plupart de nos patients du groupe IRC ont suivi un traitement d'anémie, avec un apport de calcium et vitamine D pendant la période de leur séjour à l'hôpital, il est probable que leur calcémie était bien corrigée.

**Tableau 18** : Moyennes de la calcémie chez les trois groupes des malades

<i>Groupes des patients</i>	<i>D.SC</i>	<i>ND.D</i>	<i>IRC</i>
<i>Taux de calcium</i> (mg/L) <i>Moy.±S</i>	90,29±3,66	81,88±14,99	84,25±15,16

*Valeur idéale de la calcémie :86 - 103 mg/L*

❖ **Le phosphore** : le rein joue un rôle déterminant dans la régulation de l'homéostasie du phosphate en raison de sa capacité à augmenter ou à diminuer la réabsorption tubulaire du phosphate en fonction des besoins de l'organisme.

Chez nos patients un taux croissant du phosphate est enregistré. Il passe de 34 mg/L chez le groupe de diabétiques sans complication à une hyperphosphatémie remarquable (65,93±26,55 mg/L) chez les patients avec une insuffisance rénale Tableau 19.

L'hyperphosphatémie est une complication majeur et précoce de l'insuffisance rénale chronique, elle corrélée avec plusieurs paramètres biologiques. Plusieurs chercheurs ont montré que

l'hyperphosphatémie chez les insuffisants rénaux résulte de la diminution de la capacité du rein à excréter les phosphates provenant de l'alimentation, non complètement compensée sous l'effet de la sécrétion augmentée de la parathormone (PTH) où elle était corrélée avec la baisse du taux sérique de l'albumine et du calcium (Voorlomen *et al.*, 2007 ; Sakandé *et al.*, 2006)

D'autres chercheurs ont signalé que l'hyperphosphatémie a été très tôt identifiée comme un facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire chez les sujets dialysés (Geoffrey *et al.*, 2004) et chez les IRC avant le stade de la prise en charge (Voorlomen *et al.*, 2007). Cependant tout en gardant son intérêt dans le pronostic, l'hyperphosphatémie chez nos patients semble due au mauvais contrôle d'un régime diététique approprié.

**Tableau 19 :** Moyennes de la phosphorémie chez les trois groupes des malades

<i>Groupes des patients</i>	<i>D.SC</i>	<i>ND.D</i>	<i>IRC</i>
<i>Taux de phosphore</i> <i>(mg/L) Moy.±S</i>	34,29±4,72	37,43±13,85	65,93±26,55

*Valeur idéale de la phosphorémie : 25 – 45 mg/L.*

# **Conclusion**



### **III. Conclusion**

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

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

Les résultats obtenus à travers notre étude, ont montré que la créatininémie qui est souvent utilisée comme biomarqueur de dysfonctionnement rénal dans le milieu hospitalier algérien, est un test simple et efficace mais il doit être associé à d'autres tests biologiques classiques tels que les dosages d'hémoglobine glyquée et la microalbuminurie à temps précoce.

L'étude des paramètres d'ionogramme sanguin chez les diabétiques de même que chez les patients avec insuffisance rénale, reste non complète et mal comprise par rapport aux données de la littérature.

Notant finalement que le contrôle de la glycémie et de l'hypertension artérielle est insuffisant dans notre population, car ce sont des facteurs de risque primordiaux, notamment en cas d'une néphropathie. Nous avons constaté que certains patients sont loin des normes pour un équilibre glycémique et tensionnel et les chiffres restent trop élevés par rapport à d'autres études étrangères.

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

Cette étude reste préliminaire et superficielle, elle nécessite d'autres études approfondies. Dans ce contexte, et comme perspectives de notre travail, il serait intéressant de poursuivre la recherche sur un modèle animal afin de mieux comprendre les mécanismes d'action de ces événements qui conduisent à la dégénérescence des glomérules.

## Références bibliographiques

- Abbate M., Remuzzi G. (1999)** : Proteinuria as a mediator of tubulo-interstitial injury. *Kidney Blood Press. Res.*, 22 : 37-46 .
- Adler A., Stevens R.J., Mawley S.E et al. (2003)**: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes. The United Kingdom prospective diabetes study. *UKPDS. Kidney Int.*, 63: 225.
- Alhenc G.F. (2010)**: Diabète et insuffisance rénale, Aspects Fondamentaux, *Rein-Echos* N° 8 : 6-10.
- Allard J. (2010)** : Bradikinine et oestradiol : médiateurs endogènes d'intérêt pour la néphroprotection au cours du diabète expérimental. Thèse Doctorat en physiopathologie expérimentale. Université Toulouse III .Paul Sabatier France. p.11-19.
- Amarouche M. (2006)**: Understanding diabetes , *Novo Nordisk Media Prize*, 25-31.
- Bakker A.,J. (1999)**: Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristics curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* ;22:307-13.
- Bauduceau B., Bordier L., Dupuy O. Garcia C., Mayudon H. (2010)**: La prise en charge du diabète de type 2 : l'HBA1C reste-t-elle le seul objectif ? *Médecine nucléaire* 34 : 560-63
- Benfand R., Dwayne R. (1990)**: Is level serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly ? . *JAMA*. Vol.263. No. 3. p: 393-96.
- Ben hamouda C., Kanoun F., Ftouhi B., Lamine-Chtioui F., et al. (2011)** : Evaluation de l'équilibre tensionnel par la mesure ambulatoire de la pression artérielle et étude des facteurs associés à un mauvais contrôle tensionnel chez 300 diabétiques de type 2 hypertendus traités. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 60 : 71- 76
- Berger M., Mönks D., Wanner C. et al., (2003)**: Diabetic nephropathy: an inherited diseases or just a diabetic complications?. *Kidney blood Press Res*. 26: 143 -154.
- Berrada S., Nassib M., Zamd M., Medkouri G., et al. (2009)** : La prise en charge de al néphropathie diabétique : *Diabetes and metabolism*. Vol. 35. Suppl. 01. p : A34.
- Bouattar T., Ahid S., Benasila S., Mattous M., Rhoo H. ,et al., (2009)** : .Les facteurs de progression de la néphropathie diabétique : prise en charge et évolution. *Néphropathie et Thérapeutique*. 5 :181-87.
- Boudera Z. (2008)** : Le diabète de type 1 chez l'enfant, généralités diagnostic et traitement. 5<sup>ème</sup> Cours régional de FMC, Diabète et maladies métaboliques. Sétif. Algérie.
- Bouziane K., Touhami M. (2006)** : Aspects cliniques et génétiques du diabète de type 1 chez l'enfant de l'ouest Algérien, 3<sup>ème</sup> congrès Maghrébin d'endocrinologie diabétologie Alger. In (Boudiba A., Mimouni Z.S. (2008) .Améliorer la prévention et les soins du diabète, *Diabetes Voice* .Vol. 53, No, 2 : 19-21.)

- Bouguerra R., Alberti H., Salem L.B., Rayana C.B., et al., (2007) :** The global diabetes pandemic: the Tunisian experience. *Eur. Clin.Nutr.* 61.(2) : 160-5.
- Braunwald E., Faussi A., Kasper D., Hanser S., et al., (2002) :** Harrison. Principe de médecine interne. 15<sup>ème</sup>. édition. Flammarion Médecine-Sciences. ISBN : 2-257-17549-2.
- Brezis M., Rosen S., (1995) :** Hypoxia of the renal medula : its implication for disease. N. Engl. J. Med. 332 : 647- 55 .
- Brownlee M. (2001):** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications *Nature.* 414. 813-20.
- Buleon M. (2008) :** Physiologie rénale du récepteur B2 de la Bradykinine : de la néphropathie diabétique au choc septique. Thèse de Doctorat en physiologie expérimentale. Université Toulouse III .Paul Sabatier France.
- Busch B.M.S., Pignet M. (2001):** Le diabète de type 2. *Médecine Nucléaire. Imagerie fonctionnelle et métabolique.* Vol.25.(2) :103-14.
- Cagami S., Border W.A., Miller D.E., Noble N.A. (1994):** Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-Beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J. Clin. Invest.* 93: 2431-37.
- Cano N. (1990) :** Métabolisme des acides aminés au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Nutrition Clinique et Métabolisme* vol.4. Issue 3 :151-62.
- Carneiro M., Dumont C. (2009) :** Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archive de Pédiatrie.* Vol.16 (4): 357-59.
- Charonis A.S., Tsilbary E.C. (1992):** Structural and functional changes of laminine and type IV collagen after nonenzymatic glycation. *Diabetes.* 41: 49-51.
- Chen S., Hong S.W., Iglesias- de la Cruz MC., et al., (1996) :** The Key role of insulin-like growth factor-I , receptor in experimental diabetic rat glomeruli. *Nephron.* 72 :648-53
- Chevenne D., Fonfrède M. (2001) :** Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète. *Immunanal. Biol. Spec.* 16 : 215-229.
- Collart F. (2003) :** Insuffisance rénale, protéinurie et néphropathie diabétique. *Rev. Med. Brux.,* 4 : 257-62
- Colombat M., Delenze S. , Callard P. (2008) :** Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte, *Néphrologie et thérapeutique.* 4 , 617 -627
- Combe C., Vendrely B., Moreau K., Lasseur C., Aparicio A. (2004) :** Métabolisme protéique et insuffisance rénale chronique, *EMC –Néphrologie.* 1 : 2 -15.
- Coughlan M.T., Thorburn D.R., Penfold S.A., Laskowski A., et al., (2009):** Rage induced ROS promote mitochondrial superoxide generation in diabetes. *J.Am.Soc.Nephrol.* 4: 742-52
- Courbebaisse M., Souberbielle J-Cl. (2011) :** Equilibre phosphocalcique. Régulations et explorations .*Néphrologie et Thérapeutique.* 7 : 118-38.

- Craven P.A., Melhem M.F., Phillips S.L., DeRubertis, F.R. (2001):** Over expression of Cu<sup>2+</sup>/Zn<sup>2+</sup> superoxide dismutase protects against early diabetic glomerular injury in transgenic mice. *Diabetes* 50, 2114-25.
- Cugnet A.C., Bauduceau B., (2009):** Equilibre glycémique et morbidité cardio-vasculaires : apport des études 2008. *Annales d'endocrinologie.* 70 : E1-E8.
- Danet S., Dosquet P., Blondet E., Bazi R. (2005) :** Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. HAS. France. p. 07
- De Feo P., Volpi E., Lucidi P., Cruiciani G., Reboldi G., et al., (1993) :** Physiological increments in plasma insulin concentrations have selective and different effects on synthesis of hepatic proteins in normal humans. *Diabetes.* 42 (7) : 995-1002.
- Djrolo F., Attolon V.G., Avode D.G., Hougbe F., et al., (2001) :** Néphropathie diabétique : une étude épidémiologique fondée sur la protéinurie dans une population de diabétiques noirs africains à Cotonou, Bénin. *Cahier d'étude et de recherche francophones / Santé* Vol.11 No.2 : 105-109.
- Druin P., Blicke J.F., Charbonerel B., Eschwege E., et al., (1999) :** Diagnostic et classification du diabète sucré, les nouveaux critères. *Diabète & métabolisme.* 25 : 72-83.
- Dubois L.D., Timsit J. (2000) :** Diabète de type 1 et environnement. *Médecine/Sciences ;* 16 : 1045-50.
- Dubois L.D. (2010) :** Progrès physiopathologiques dans le diabète de type 1. *Revue du praticien.* Vol.60 :165-69.
- Dussol B. (2010) :** Equilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie, Néphrologie et Thérapeutique. 6 : 180-199.
- Dussol B. (2011) :** Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale ; Immuno-analyse et biologie spécialisée. 26 : 6-12 .
- Dussol B. (2011) :** Différents stades de l'insuffisance rénale chronique, recommandations. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 26 : 55-59.
- Du XL., Sui G.Z. , Stokklanser-Farber K. et al., (1998)::** Induction of apoptosis by high proinsulin and glucose in cultured human umbilical vein endothelial cells mediated by reactive oxygen species. *Diabetologia.* 41 : 249,256.
- Elmurr. T., Ghayad E. (2005) :** Biopsie rénale : corrélation clinico-pathologique. *Expérience Libanaise. J.Med.Lib.* 53(4) : 213-219.
- ENTRED.2007-2010., (2010).** (Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques.)
- Ezzidi I., Mtiraoui N., Gauchi S., Vaillant E., et al. (2009):** Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia. A case-control-study. *BMC. Medical.Genetics.* 10:33

**Fagot C.A., Fosse S., Candice R. et al., (2009) :** Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importante évolution entre Entred 2001 et Entred 2007. BEH. Thématique. No.42-43. 450-455.

**Fioretto P., Marino B., Barzon I., Arboit M., Dalla Vestra M. (2007) :** Diabetic nephropathy. An update on renal structure. International Congress Series 1303 : 51-59.

**Flyvbjerg A. (2000):** Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. Diabetologia. 43: 1205-23.

**Friedman S, Villa G., Christine M., (1996).** Diabète insulino-dépendant, stress et troubles psychiatriques. Encycl. Med. Chir. EMC. Psychiatrie. 37-665 : A10.

**Geoffrey A., B. Preston S.K., Michael L., Norma O., et al., (2004):** Mineral metabolism , mortality , and morbidity in maintenance hemodialysis . J Am Soc. Nephrol. 15 :2208-18

**Geoffrey K. (2005) :** Rôle des sphingolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse au produit avancés de glycation (AGE) : implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse Doctorat en biochimie, Université Paris VII. Denis Didero. 31-97.

**Gin H., Riglleau V., Aparicio M. (2000):** Lipids, proteins intake and diabetic nephropathy. Diabetes Metab. 26 : 45-53.

**Gougoux A. (2002) :** L'hypokaliémie et l'hyperkaliémie, pour y avoir clair. Le Clinicien : 131-37.

**Gourdi P. (2011) :** Diabète de type 2 et insuffisance rénale : une situation à haut risque cardiovasculaire. Médecine des maladies métaboliques vol.05 suppl. 1: 31-37.

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

**Grimm R.H., Svendsen K.H., Kasiske B., Keane W.F., Wahi M.M. (1997):** Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFT. Research Group, multiple risk factors in intervention trial. Kidney int. 63: S10-4

**Guebre E.F., Fonque D. (2004) :** Altérations métaboliques au cours de l'insuffisance rénale chronique. Nutrition clinique et métabolisme. 18: 3-6.

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

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

**Gutteridge J.M. (1993) :** What free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. Free Radic Res. Commun. 19: 141-158.

**Hadjadj S., Weekers L., Marre M. (2000):** Génétique de la néphropathie diabétique : Sang Thrombose Vaisseaux. Vol.12, No 3 : 151-56.

- Halabi G., Venetz J-P., Wanters J-P. (2000) :** Hyperkaliémie et maladie rénale.prévalence, mécanisme et approche thérapeutique ; revue médicale suisse no 708.
- Halimi J.M., Hadjadj S., Aboyans V., Allaert F.A., et al., (2007) :** Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine. Recommandations pour la pratique clinique. Néphrologie et Thérapeutique. 3 : 384-91.
- Halimi S. (2011) :** Contrôler la glycémie chez les diabétiques atteint de la maladie rénale jusqu'au stade de la dialyse. Médecine des maladies métaboliques Vol. 5. Suppl. 11. : S19-S26.
- Haneda M., Koya D., Isono M., Kikawa R. (2003):** Cverview of glucose signaling in mésangiale cells in diabetic nephropathy , J. Am. Soc. Nephrol. 14 : 1374-82.
- Hannedouche T., Krummel T., Parvez B.P. (2005) :** Néphroprotection, comment ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale chronique ? . Néphrologie et thérapeutique. 1 :135-144.
- Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knudman M.W., (1992) :** Onset of NIDDM occurs at least 4-7 year before clinical diagnosis. Diabetes Care. 15: 815 – 819.
- Hasslacher C., Bastedt- Kiesel A., Kempe H.P. (1993):** Effect of metabolic factor and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 diabetic patients. Diabetologia. 36: 1051-6.
- Hasslett C., Edwin R., Boon N., Colledj N.R., Hunter J.A.A. (2005):** Davidson, Médecine interne, principe et pratique, traduit de la 19<sup>e</sup> édition anglaise..Edition Maloine. ISBN.2-224-02789-3. p : 578-682
- Heidland A., Sebekova K., Schinzel R. (2001):** Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease, Am. J. Kidney Dis. 38. suppl. 1. 100-106.
- Helig C.W., Kreisberg J.L., Freytag S. Et al., (2001):** Antisense Glut-1 protects mesangial cells from glucose induction of Glut-1 and fibronectin expression. Am. J.Pysiol. 280:657-66.
- House A.A, Eliasziw M., Cattran D.C., Churchill D.N., et al., (2010):** Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. The journal of American Medical Association.303.(16): 1603-9.
- Hsieh T.J., Zhang S.L., Filep J.G. (2002):** High glucose stimulates angiotensinogène gene expression via reactive oxygen species generation in rat kidney proximal tubular cells. endocrinology, 143: 2975 -86.
- Huang Y., Wongamorntham S., Kasting G., MC. Quillan D., et al., (2006);** Renin increases mesangial cell transforming growth factor – betal and matrix proteins throw receptor -mediated, angiotensin II, independent mechanisms. Kidney Int. 69: 105-13.
- Hunjoo H.A ., Sang H., Kwan K.K. (1997):** Effects of Rebamipide in a model of experim- ental diabetes and the synthesis of transforming growth factor- $\beta$  and fibronectin, and lipid per- oxidation indiced by high glucose cultured Mesangial cells. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.281: 1457-62
- Ichai C., Giunti C. (2005):** Sur quels paramètres hémodynamiques rénaux ou de la fonction rénale doit-on agir pour protéger le rein ? Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation. 24 : 148 - 160.

- Jamoussi K., Ayedi F., AbidaN., Kamoun K., et al. (2005) :** Profil lipidique dans l'insuffisance rénale chronique au state d'hémodialyse. *Pathologie Biologie.* 53 : 217-20.
- Johanston S.L., Openshaw P.J.M. (2001):** The protective effect of childhood infections. *BMJ.* Vol.322 (7283) : 376-77.
- Kamoune F., Benalaya N., Idriss S., Sayem N., et al. (2010) :** Appréciation du profil tensionnel par la mesure ambulatoire de la pression artérielle chez les diabétiques hypertendus traités : La Tunisie Médicale. Vol. 88. No.12 : 885-889.
- Kang D.H., Nakagawa T., Feng L., Watanabe S., Lin Han et al. (2002):** A role for uric acid in the progression of renal disease. *J.Am. Soc. Nephrol.* 13 : 2888-97.
- Katchunga P., Hermans M.P., Manwa B., Lepira F., et al. (2010) :** Hypertension artérielle, insulinoresistance et maladies rénales chroniques dans un groupe de diabétiques de type 2 du Sud-Kivu.R.D. Congo : *Néphrologie et Thérapeutique* .6 : 520-25.
- Kohan D.E. (1997):** Endothelins in the normal and diseased kidney, *Am. J. Kidney Dis.* 29: 2-26.
- Komers R., Anderson S. (2003):** Paradoxes of nitric oxide in the diabetic kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 284 : 1121-37.
- Knip M., Virtanen S., Seppa K., Llonen J., et al., (2010):** Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity. *N Engl J Med*; 363:1900-8
- Kukreja A., Maclaren N.K., (2002):** NKT Cells and Type-1 diabetes and the "Hygiene Hypothesis" to explain the rising incidence rates diabetes. *Technology & Therapeutics.*, 4(3): 323-33
- Kyoung k.N., Guibsun K., Eun H.J., Hyuk S.K., et al. (2010):** Altered calcium homeostasis is correlated with the presence of metabolic syndrom and diabetes in middle-aged and elderly Korean subjects. *Atherosclerosis* vol. 212 : 674-81.
- Langlois A. (2008).** : Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation, approche génétique ou pharmacologique ? Thèse Doctorat en sciences de la vie et santé. Université Louis Pasteur. Strasbourg. France.
- Lasaridis A.N., Sarafidis P.A. (2005) :** Néphropathie diabétique et traitement antihyper-tenseur : quelles sont les leçons des essais chimiques ? *EMC- Néphrologie* . 2: 182-93.
- Le Hir M., Besse E.V. (2003) :** Novel mechanism of nephron loss in a murine model of crescentic glomerulonephritis. *Kidney International* ; 63 :591-99.
- Lehmann R., Erwin D., Schleicher R. (2000):** Molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Review, Clinica Acta.* 297 : 135-144.
- Levey S., Coresh J., Balk E., Kausz AT., et al. (2003):** National Kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann .Intern.Med.* 139 : 137-47.

- Li G.H., Wang W., Huang XR et al. (2004):** Advanced glycation and products induce tubular epithelial myofibroblast transition through the RAGE-ERK1/2MAP Kinase signaling pathway. *Am. J. pathol.* 164 :1389 –97 .
- Malek R., Belateche F., Laouamri S., Hamdi-cherif M., et al. (2001) :** Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance du glucose dans la région de Sétif (Algérie). *Diabète Metab. (Paris).* 27 : 164-71.
- Mauer S.M. (1994:** Structural functional correlations of diabetic nephropathy. *Kidney International.* Vol.45: 612-622.
- McFarlane P., Sheldon T., Houlden R., Harris S.B. (2003):** Néphropathie, Association Canadienne du diabète, Lignes directrices de pratique clinique. S73-S79.
- McIsaac R., Jerums G. (2003) :** Gestion de la néphropathie diabétique. *Diabetes voice.* Vol.48 : 15-18.
- Menno T.P., Battergay E., Burnier M. (2009):** Hypertension artérielle et insuffisance rénale. *Forum Med. Suisse.* 9(28-29) : 497-502.
- Meyer P. (1995) :** Physiologie humaine, Paris, Flammarion médecine -science : 508 -517.
- Michel J-B. (2004).** Système rénine, Angiotensine et remodelage vasculaire. *Médecine sciences* .vol. 20 no 4, 409 –13.
- Mlekush W., Exner M., Sabeti S., Amigli J., et al. (2004):** Serum creatinine predicts mortality in patients with peripheral artery disease: influence of diabetes and hypertension. *Atherosclerosis.* 175 : 361-67.
- Morel Y., Barouki R. (1999):** Repression of gene expression by oxidative stress, *Biochem.J.*42: 481-96.
- Najafian B. , Mauer M. (2009):** Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patient . *Diabetes Research and Clinical Practice.* 83: 1-8.
- Natalizio D. (2002).** Etude des sphingolipides des cellules microvasculaires rétinienne, effet d'un environnement diabétique. Thèse Doctorat en biochimie. INSA. France. p ; 54
- Niaudet P. (2005) :** Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires : EMC Pédiatrie. 2 : 12-30.
- Noronha I.L., Fujihara C.K., Zatz R. (2002):** The inflammatory component in progressive renal disease are interventions possible?. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17: 363- 68.
- Ohkubo yasuo., Kishikawa H., Eiichi A., Miyata T., et al. (1995):** Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-years study. *Diabetes Research and Clinical Practice* .28: 103-117 .
- Oprisiu R., Popacrina C., Ben hyahya M., Maouad B., et al. (2003:** Bone disease and renal failure, updating biochemical markers. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* . 67-74.



- Oroudji B. (2005) :** Corrélation entre les spécificités démographiques de la Seine-Saint-Denis et les difficultés de la mise en ambulatoire des diabétiques de types 2 : enquête auprès des médecins généralistes de la Seine-Saint-Denis. Thèse doctorat en médecine, Université Pierre et Marie Curie, (PARIS 6). France. p.17.
- Oulahiane A., El hadad N., El mazouni Z., Iraqui H., et al. (2011) :** Dyslipidémie et risque cardio-vasculaire chez les diabétiques de type 2. *Diabetes & Metabolism* vol.37.Iss.1 : p, A78.
- Perucca J., Bouby N., Valeix P., et al. (2008) :** Différence de concentration urinaire selon le sexe ou l'origine ethnique : implications possible dans la susceptibilité variable à différentes pathologies rénales et cardiovasculaires : *Néphrologie et Thérapeutique*. 4 : 160-72.
- Poulsen L. (2002):** Blood pressure and cardiac autonomic function in relation to risk factors and treatment perspectives in type 1 diabetes. *JRAAS*. 3. (4) : 222-42.
- Prujm M.T., Battegay E., Buomier M. (2009):** Hypertension artérielle et insuffisance rénale, *Forum Med. Suisse* . 9, (28-29). 497-502.
- Ramache A. (2010) :** Néphropathie diabétique et microalbuminurie. Service néphrologie Lamine Debaghine. BEO. Alger. P02-52.
- Rabasa L.R., Avignon A., Monnier L., Chiasson J.L. (1999) :** L'impact socio-économique du diabète de type 2, *SVT. Sang Thrombose Vaisseaux*. Vol.11. No. 8 : 587-595.
- Richet G. (1988) :** Néphrologie. Edition Ellipres- Aupelf. ISBN.2-7298-8817-9.p :267-272.
- Richet G. (2003) :** Introduction du dosage de l'urée sanguine en pathologie rénale. *Néphrologie et thérapeutique*. 1 : 265- 68.
- Robinson R. (2001):** The fetal origins of adult disease. *MBJ*. 322 (7283) : 375-76.
- Rodier M. (2001):** Définition et classification du diabète. *Imagerie fonctionnelle et métabolique. Médecine nucléaire*. Vol.25 No 2 :91-93
- Rodriguez F., Llinas MT., Gonzalez J.D. , Salazar F.J. (2001) :** Role of cyclo-oxygenase-2 derived metabolites and NO in response to Bradikinine. *Hypertension* .37: 129-134.
- Roland M., Guiard E., Kerras A., Jacquot C. (2011) :** Pourquoi la clairance de la créatinine doit-elle céder la place aux formules d'estimation du DFG ? ; *Revue francophone des laboratoires*. 429 Bis : 28-31.
- Roussel R. (2011) :** Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. *Médecine des maladies métaboliques* Vol. 05. Suppl.1 :8-13.
- Rüster C., Wolf G. (2006):** Renin-Angiotensin-Aldosterone-Systeme and progression of renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 17, 2985-91.
- Sakandé J., Sawadogo M., Nacoulma E.W.C., Sidikath E.S., et al. (2006) :** Profil biologique de l'insuffisance rénale chronique. *Ann. Biol. Clin. Qué.* 43. (1) : 3-8.

**Sapin R., Demangeat C. (2001) :** Aspects analytiques des dosages d'insuline, peptide C, pro-insuline et glucagon. Médecine nucléaire Imagerie fonctionnelle et métabolique. Vol.25, No.2 :73-79

**Schrijvers B.F., Flyvbjerg A., De Vriese A.S. (2004):** The role of vascular endothelial growth factor ( VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney int.* 65: 2003 -17.

**Sidibé E. (2007) :** Le diabète ancien en afrique et idées récentes sur les produits finaux de la glycation avancée, A propos de 39 cas dakarois. Cahier d'études et de recherche francophones - Santé. Vol.17, No.1 : 23-27.

**Singh R., Barden A., Mori T., et al. (2001):** Advanced glycation end products ; a review *Diabetologia.* 44 :129-46 .

**Stengel B., Billon S., Dijk P.C., Jager K.J.et al. (2003):** Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe. 1990-1999. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18 (9): 1824-33.

**Stengel B., Antignac C., Baverel G., Choukroun G., et al. (2007) :** Programme nationale de recherche sur les maladies du rein et des voies urinaires.

**Stingo A.J., Clavell A.L., Aarhus L.L., Burnett J.C. (1993):** Biological role of the endothelin A receptor A receptor in aortic cross clamping : *Hypertension* , 22, 62-66.

**Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J., Turner R.C., et al. (2001):** UKPDS 50 : Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis : *Diabetologia.* 44: 713-22.

**Stuebe A. (2007) :** Allaitement et diabète; bienfaits et besoins spécifiques. *Diabetes voice.* Vol.52. No.1 : 26-29.

**Sumaili E.K. (2009) :** Epidémiologie de la maladie rénale chronique à Kinshasa.(RDC). Thèse doctorat en sciences médicales, université de Liège, Belgique.

**Szumilak D., Khoa N.T., Touam M., et al. (1999) :** Lipides et risque cardiovasculaire au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 187-90.

**Talonen N., Forsblom C., Thom L., Waden J., et al. (2009):** Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 52 (25-22): 25-30.

**Tarnow L., Rossing P. , Crall M.A., Nielsen F.S., Parving H.H., (1994):** Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes care.* 17 : 1247-51.

**Thomas S. (2010):** Diabetic nephropathy. *Medicine.* (38-12): 639-643.

**Thormalley P. (1998):** Cell activation by glycated proteins, AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs, *Cell Mol. Boil.* ( Noisy-le- grand). 44 : 1012-23 .

**Trivin. (1998) :** Vers plus de diabétiques. *Annales biologie clinique.* Vol. 56(4). 385-86.

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

**UKPDS.38. (1998):** (UK. Prospective Diabetes Study Group). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type2 diabetes. *BMJ*. 317. (7160) : 703-13.

**Valdigué P. (2005) :** Physiopathologie des complications rhumatologiques du diabète. La lettre de l'Observatoire du mouvement. No.07 : p.02.

**Van G.R., Anggard E.E., Botting RM. (1990) :** Regulatory functions of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.* 323 : 27- 36.

**Vanholder R. (2003):** Uremic toxins . *Néphrologie* : vol. 24 No. 07 : 373-76.

**Vautrin A. (2010) :** Evaluation du pronostic obstétrical et néonatal chez les patients O'Sullivan positive avec HGPO négative. Mémoire fin d'étude. Ecole sages femmes. Albert Fruhinsholz. Université Henri Poincaré. Nancy I. France.

**Verny C. (2005):** Management of dyslipidemia in elderly diabetic patients. *Diabetes and Metabolism*. S74-S81.

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

**Vidotti D.B, Casarini D.E. , Cristovam P.C. et al., (2004) :** High glucose concentration stimulates intracellular rennin activity and angiotensin II , generation in rat mesangial cells , *Am J. physiol. renal physiol.* 286: 1045- 99 .

**Voorlomen N., Naordzij M., Grootendors D.C., Beetz I., et al., (2007):** High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients: *Nephrol. Dial. Transplant.* 22: 2909-16.

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

**Weekers L., Scheen A.J., Rarive G. (2003):** Prévention de la néphropathie diabétique : de la microalbuminurie a l'insuffisance rénale terminale *Rev. Med. Liege.* 58 ; 5 : 297-306.

**Weisner M.S., Bernhardt W.M., Eckardt K.U. (2008):** Facteurs de transcription inductibles par hypoxie dans le rein, leur rôle dans la régulation de l'érythropoïétine et la pathogénie des maladies rénales. *Flammarion Médecine Sciences. Actualités néphrologiques* : 179-192

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

**Wolf G., Butzman V., Wenzel V.O. (2003):** The rennin-angiotensin system and progression of renal disease: From hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol.* 93:3-13.

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

**Wolf G., Ritz E. (2003):** Diabetic nephropathy in type 2 diabetes, Prevention and patient management. J. Am. Soc. Nephrol. 14: 1396 -1405.

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

**Zemmour D., Ouadahi N., Bensalah D., Hakem D., Berrah A. (2008):** HTA chez les diabétiques hospitalisés. Revue de médecine interne : p77.

**Zhingo L., Haojun Z., Xi D., Frank J., Burcz Y., et al., (2010):** Proteomic profile of primary isolated rat mesangial cells in high glucose culture condition and decreased expression of PSMA6 in renal cortex of diabetic rats. Biochemistry and cell biology. 88,(4): 635-648.

## Références webographiques

- Abadjian G. (2006)** : Histologie de l'appareil urinaire. [www.eopathologies.com](http://www.eopathologies.com). Mars. 2011
- ADA**: American Diabetes Association. [www.diabetes.org](http://www.diabetes.org). Mars. 2010
- Amice J. (2010)** : Histologie spéciale, l'appareil urinaire, Faculté de Médecine de Brest .France .  
<http://docs.google.com>., Juin .2010.
- Arfa L., Abid A., Kéfi R., Nouira S. (2008)** : Base génétique du diabète. XI<sup>ème</sup> congrès de la Société Tunisienne de médecine interne .[www.stmi.org.tn](http://www.stmi.org.tn)., Janvier 2011.
- Arya A., Yadav H.N., Sharma P.L. (2011)**: Involvement of vascular endothelial nitric oxide synthase in development of experimental diabetic nephropathy in rats. Molecular and Cellular Biochemistry . [www.blog-nitrates.fr](http://www.blog-nitrates.fr). Mai.2011
- Chastang N., Fonfrède M. (2010)** : Néphropathie diabétique et dosage de la microalbu-minurie. Revue des connaissances en diabétologie : 28 -30. [www.biotribune.com](http://www.biotribune.com)., Mai 2010.
- Duron F., Heurtier A. (2005)** : Complications du diabète en dehors des accidents métaboliques aigus. Faculté de Médecine, Pierre et Marie Curie. Paris, France. [www.chusa.jussieu.fr](http://www.chusa.jussieu.fr). Avril.2010.
- Godin R.D. (2010)** : La filtration glomérulaire et sa régulation, Physiologie rénale. Université Joseph Fourier .Grenoble France. [www.medatice-grenoble.fr](http://www.medatice-grenoble.fr). Février.2011
- Godin R.D. (2010)** : Le néphron et la circulation, Physiologie rénale. Université Joseph Fourier .Grenoble France. [www.medatice-grenoble.fr](http://www.medatice-grenoble.fr). Février.2011.
- Gourdi P., Hanaire H., Mathis A., Martini J. (2008)** : Le diabète et ses complications, Diabétologie. Module 14. Decm.3. Faculté de Médecine Université Paul Sabatier. Toulouse France. [www.medecine.ups-tlse.fr](http://www.medecine.ups-tlse.fr). Mars.2010
- Parmentier.L., (2010)**. Anatomie Physiologie en urologie. [www.etnoka.fr](http://www.etnoka.fr). Mars.2010.
- Perlemuter L., Collin de l'Hortet G., Sélam J.L. (2003)** : Diabète et maladies métaboliques. [www.books.google.fr](http://www.books.google.fr). Avril .2010.
- Sholts B.L., Smeltzer S.C., Bare B., Doris S.S. (2006)**: Evaluation de la fonction cardio-vasculaire; soins infirmiers en médecine et en chirurgie, Vol.2 p255. Ed. Boeck 2006 [www.books.google.fr](http://www.books.google.fr)., Mars.2011.
- Williams B.D. (2009)**: Can cows milk increase your diabetic risk ?, Top external factor that can cause diabetes. [www.ezinearticles.com](http://www.ezinearticles.com). Mai. 2011.

# **Résumés**

## Résumé

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude prospective sur les complications néphropathiques chez les diabétiques, d'en évaluer les paramètres biologiques et physiologiques et d'estimer l'efficacité pour le diagnostic précoce de l'atteinte rénale.

Dans le cadre de l'enquête épidémiologique, 53 patients diabétiques hospitalisés, âgés de 17 à 76 ans ont été recrutés. Ils étaient classés en groupes selon l'âge, le sexe, le type de diabète et le degré de la complication rénale.

La deuxième phase de notre étude est de faire un bilan biologique comprenant les paramètres sanguins suivants : le glucose, la créatinine, l'acide urique, l'urée, l'albumine, le cholestérol, les triglycérides et les ions de calcium, potassium et phosphore

A travers nos résultats il est apparu que la créatininémie est un paramètre biochimique efficace pour estimer la fonction ainsi que le degré de la complication rénale.

La glycémie mal équilibrée chez nos patients est un facteur réel de risque pour le développement du diabète vers l'insuffisance rénale chronique et terminale.

L'hypertension artérielle est mal contrôlée selon le pourcentage élevé des hypertendus dans notre échantillon par rapport aux autres études, elle est retrouvée chez 86 % des patients recrutés et touche même les sujets jeunes.

Dans notre cas la phosphatémie, l'urémie et l'uricémie semblent être des indicateurs de la sévérité de l'atteinte rénale et peuvent être des marqueurs biologiques de pronostic.

Les autres paramètres (cholestérol, albumine, potassium, calcium) sauf les triglycérides sont assez contrôlés par traitement et régime alimentaire, car le taux de ces paramètres reste dans les normes.

**Mots clefs : Diabète, Néphropathie, HTA, Albuminurie. Créatinine, AGE, Stress Oxydatif.**

## Abstract

The objective of our work is realizing a prospective study on nephropathy's complications on diabetic patients, and to assess the biological and physiological parameters (to assess their effectiveness for early diagnosis of renal disease and if they vary according to the degree of this complication)

Within a part of the epidemiological investigation, 53 diabetics hospitalized patients, aged between 17 and 76 years were recruited, they were classified into groups according to age, sex, type of diabetes and degree of renal complication.

The second phase of our study is to make a biological assessment containing the following blood parameters: glucose, creatinine, uric acid, urea, albumin, cholesterol, triglycerides and ions of calcium, potassium and phosphorus.

Through our results, it appeared that creatinine is an effective biochemical parameter for estimating the function and the degree of renal complication.

Unbalanced blood glucose in our patients is a real risk for the development of diabetes to chronic renal failure and end stage.

Hypertension is poorly controlled, by the high percentage of hypertensive patients in our sample compared into other studies; it is found in 86% of patients recruited and even affects young subjects.

In our case the phosphatemia, uremia and uric acid appear to be indicators of the severity of renal disease and may be biological markers of prognosis.

The other parameters (cholesterol, albumin, potassium, calcium) except for triglycerides are fairly controlled by diet and treatment, because the levels of these parameters are within the standards.

**Keywords: Diabetes, Nephropathy, Hypertension, Albuminuria, Creatinine, AGE. Oxidative Stress.**



## ملخص

الهدف هو إجراء دراسة استببانيه حول اعتلال الكلية الناتج عن مضاعفات داء السكري وتقييم المؤشرات البيولوجية والفسيولوجية لتقدير فعاليتها في التشخيص المبكر للإصابة الكلوية. في إطار التحقيق الوبائي، تم اختيار 53 من مجموع المرضى المصابين بداء السكري والخاضعين للعلاج بالمستشفى، تتراوح أعمارهم بين 17 و 76 سنة أين تم تقسيمهم إلى مجموعات وفقاً للجنس والعمر ونوع الداء السكري وكذا درجة التعقيد الكلوي.

المرحلة الثانية من دراستنا اشتملت على إجراء تقييم بيولوجي حول مكونات الدم التالية : الجلوكوز، والكرياتينين، حمض اليوريك، اليوريا، الألبومين، الكولسترول، ثلاثي الغليسريد، وأيونات الكالسيوم، البوتاسيوم و الفوسفور.

من خلال النتائج المتحصل عليها يبدو أن الكرياتينين هو مؤشر بيوكيميائي فعال لتقدير وظيفة ودرجة المضاعفات الكلوية وإن عدم توازن نسبة السكر في الدم لدى مرضانا هو عامل خطر مؤكد لتطور مرض السكري إلى القصور الكلوي المزمن والنهائي.

لوحظ كذلك أن الضغط الدموي غير متحكم فيه لدى المرضى قيد الدراسة إذ أن هناك نسبة عالية منهم ذوا ضغط دموي مرتفع مقارنة بدراسات أخرى، حيث سجلت نسبة 86 % من المرضى بما فيهم الفئات الشابة. في حالتنا هذه نسب الفوسفات، اليوريا وحمض اليوريك في الدم تبدو أنها مؤشرات بيولوجية منبئة عن مدى حدة الإصابة الكلوية.

أما المؤشرات الأخرى (الكولسترول، ، الألبومين، البوتاسيوم والكالسيوم) باستثناء ثلاثي الغليسريد فهي مراقبة إلى حد مقبول عن طريق العلاج والحمية الغذائية ، باعتبار أن مستوياتها ضمن المعايير العادية.

**الكلمات المفاتيح :** داء السكري ، اعتلال الكلية ، ارتفاع ضغط الدم، البروتين البولي، الكرياتينين، المواد النهائية للتحويل السكري، التوتر التأكسدي.

# **Annexes**

