

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Exploration de la néphropathie diabétique

Mémoire de fin d'études
Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : Juillet 2020

Présenté par :

- **TALEB Abdelhak**
- **ZEGNINI Kouider Anis**
- **BENDJABOU Fayçal**

Devant le jury :

Président : Pr KASTALI M. Professeur en néphrologie - Etablissement hospitalier spécialisé transplantation d'organes et tissus de Blida

Examinatrice : Pr ABDI S. Maître de Conférence A en biochimie, Chef de service - Laboratoire Central CHU Blida

Promotrice : Dr MEHERHERA S. Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Biochimie - Laboratoire Central CHU Blida

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous remercions le centre hospitalo-universitaire de Blida de nous avoir reçues au sein de ces services tout au long de ces derniers mois pour effectuer notre période d'apprentissage sur le terrain.

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre promotrice, Dr Souhila MEHERHERA qui nous a permis de bénéficier de son encadrement, pour l'orientation et les conseils qu'elle nous a prodigués, pour sa patience et son encouragement. Son œil critique nous a été très précieux pour structurer ce travail.

Nous exprimons toute notre gratitude au Professeur KASTALI M. de l'honneur qu'il nous a fait de présider le jury de notre soutenance.

Nos vifs remerciements vont au Professeur ABDI S. qui a accepté de faire partie du jury, d'examiner et d'évaluer notre travail.

Nos remerciements vont également à tout le personnel du laboratoire du CHU Frantz-Fanon, Blida, auprès duquel nous avons trouvé un accueil chaleureux, l'aide et l'assistance dont on a eu besoin.

DEDICACES

*C*e Projet de fin d'étude est dédié à mes chers parents, qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études, Ce projet représente l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'ils ont prodigués tout au long de ma scolarité. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A ma chère sœur Yasmine et à mon frère Amine pour leur appui et leurs encouragements.

Et finalement, à mes amis Anis, Salah, Abdelhak, Mohammed, Mouataz, Taha, Azzouz et Madjid. Qui m'ont accompagné tout le long de mon cursus, et avec qui j'ai passé des moments inoubliables.

Abdelhak

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Au nom du dieu le miséricordieux, louange à ALLAH le tout puissant.

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu **ALLAH** le tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés, le courage, la volonté et la patience de mener à terme le présent travail « الحمد لله ».

À mes très chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternelle ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitte jamais assez.

Puisse **ALLAH**, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À mes très chères grands-mères

Qui m'a accompagné par ses prières, ses douceurs, puisse **ALLAH** les prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.

À mes très chers frères : *Amine* et *Salah* et très cher cousin *Safwan* Puisse **ALLAH** vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

À la mémoire de mes très chers grands-pères et ma tante disparue trop tôt. (Ma chère sœur *Laila*) et ma petite sœur *Yasmine* et mon petit frère *omar el farouk*.

J'aurais tant aimé que vous soyez présents, Qu'**ALLAH** ait vos âmes dans sa sainte miséricorde, et Je demande à **ALLAH** le Tout-Puissant de nous rassembler au paradis.

À mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses a mes cousin et cousines

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

À tous mes amis : Surtout **La grande famille de cité 2**, mon frère *Soufiane*, mon ami d'enfance *Anis* et mon ami *Abdelkader*.

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. *Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

À mon ami grand frère *Hamza* et sa belle famille Surtout ces très chers parents qui me soutenir et supporter par ses prières puisse **ALLAH** les protéger.

À mon chère trinôme *Abdelhak* mon compagnon de chambre et *faysal* puisse **ALLAH** vous protège et votre très chère parents.

À toutes les personnes et l'équipe de laboratoire centrale CHU Frantz fanon qui ont participé à L'élaboration de ce travail.

À tous Ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours. À tous ceux que J'ai omis de citer.

Kouider Anis

Je dédie ce travail à ma chère famille qui m'a permis de bénéficier d'une éducation digne.

A mes chers parents pour toutes leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, à mon père qui a passé toute sa vie à travailler pour notre bien-être, et à ma mère, mon héroïne, pour toutes ses sacrifices et ses combats pour ses enfants. Merci maman d'être toi, merci pour tous ce que tu as fait pour moi.

A mes chères frères et sœurs, pour leurs encouragements, et leur soutien moral.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.

A mon âme sœur (k), a mes chers amis considérés comme frères, je vous remercie tous pour vos encouragements, merci de partager toute cette vie universitaire ensemble, ses doux et amers moments.

A toute personne qui m'a appris quelque chose, m'a soutenu, ou bien partagé avec moi des bons moments, Merci bien.

Fayçal

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE I : LE DIABETE	3
1. Définition :.....	4
2. Epidémiologie :.....	4
3. Complications :.....	5
3.1. Complications métaboliques aiguës :	5
3.1.1. Hyperglycémie (syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire) :.....	5
3.1.2. Acidocétose :.....	5
3.1.3. Pertes hydro électrolytiques :	5
3.1.4. Hypoglycémie :	5
3.2. Complications tardives systémiques :.....	6
3.2.1. Macroangiopathie :.....	6
3.2.1.1. Infarctus du myocarde :.....	6
3.2.1.2. Accidents vasculaires cérébraux :.....	6
3.2.1.3. Artérite des membres inférieurs :.....	6
3.2.2. Microangiopathies :.....	6
3.2.2.1. Rétinopathies :.....	6
3.2.2.2. Neuropathies :	7
3.2.2.3. Ulcération des pieds (Le pied diabétique) :.....	7
3.2.2.4. Néphropathies :	7
CHAPITRE II : LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE.....	8
1. Les néphropathies :.....	9
1.1. La néphropathie glomérulaire :.....	9
1.2. La néphropathie vasculaire :.....	9
1.3. La néphropathie interstitielle :.....	9
1.4. Les néphropathies tubulaires :	10
1.5. Les néphropathies tubulo-interstitielles :.....	10
2. La néphropathie diabétique :.....	11
2.1. Définition :.....	11
2.2. Epidémiologie :	11
2.2.1. A l'échelle internationale :	11
2.2.1. Aux États-Unis :	12
2.2.2. En France :	12
2.2.3. En Algérie :	12
2.3. Physiopathologie :	13
2.3.1. Le rôle de l'hyperglycémie et du stress oxydatif :	13
2.3.2. Modification de l'hémodynamique intrarénale (système rénine-angiotensine)	14
2.3.3. Particularités du diabète de type 2.....	15
2.3.4. Les lésions morphologiques glomérulaires :.....	16
2.3.4.1. Épaississement de la membrane basale glomérulaire :.....	16
2.3.4.2. Expansion mésangiale diffuse :.....	17
2.3.4.3. Glomérulosclérose nodulaire :	17
2.3.4.4. Lésions vasculaires :.....	17
2.4. Les facteurs de risques.....	18
2.4.1. Les facteurs non modifiables :.....	18
2.4.1.1. Antécédents familiaux et ethniques :.....	18
2.4.1.2. Age et durée de diabète :.....	19

2.4.1.3. Le sexe :	19
2.4.1.4. Hyperfiltration glomérulaire :	19
2.4.1.5. La rétinopathie diabétique :	20
2.4.2. Les facteurs modifiables :	20
2.4.2.1. Augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine	20
2.4.2.2. Hyperglycémie	22
2.4.2.3. Hypertension artérielle	22
2.4.2.4. Dyslipidémie	23
2.4.2.5. La variation de HDLc et LDLc	23
2.4.2.6. Obésité	23
2.4.2.7. Le tabagisme	24
2.4.2.8. L'inflammation chronique et le stress oxydatif	24
2.5. Le dépistage de la néphropathie diabétique	25
2.5.1. Les arguments Cliniques et la symptomatologie	25
2.5.2. Les critères biologiques (les biomarqueurs)	25
2.5.2.1. Les biomarqueurs traditionnels	26
2.5.2.1.1. La microalbuminurie	26
2.5.2.1.2. Le débit de filtration glomérulaire	27
2.5.2.2. Les nouveaux biomarqueurs	29
2.5.2.2.1. Les biomarqueurs de l'atteinte glomérulaire	29
2.5.2.2.2. Les biomarqueurs de l'atteinte tubulaire	32
2.5.2.2.3. Biomarqueurs d'inflammation	36
2.5.2.2.4. Biomarqueurs de stress oxydatif	37
2.5.2.2.5. Autres biomarqueurs urinaires utilisés pour évaluer la ND précoce	40
2.5.2.3. Développement et application protéomique dans la découverte des biomarqueurs	41

PARTIE PRATIQUE

1. Matériel et méthodes :	44
1.1. Type de l'étude :	44
1.2. Population d'étude :	44
1.3. Fiche de renseignements :	44
1.4. Prélèvements	44
1.5. Matériels :	44
1.6. Dosages :	45
1.6.1. Créatinine	45
1.6.2. Débit de filtration glomérulaire (DFG)	45
1.6.3. Glucose	46
1.6.4. Urée	46
1.6.5. Cholestérol	46
1.6.6. Triglycérides	47
1.6.7. Lipoprotéines de haute densité (HDL)	47
1.6.8. Lipoprotéine de basse densité (LDL)	47
1.6.9. La protéine C réactive (CRP)	48
1.6.10. Microalbuminurie	48
1.6.11. L'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c)	48
1.7. Etude statistique	49
2. Résultats	50
2.1. Caractères généraux de la population d'étude :	50
2.1.1. Répartition selon le sexe :	50
2.1.2. Répartition selon l'âge :	50
2.1.3. Répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC) :	52

2.1.4. L'ancienneté du diabète.....	53
2.1.5. Répartition des patients selon le traitement anti-diabétique :.....	53
2.1.6. Les antécédents familiaux de diabète :.....	54
2.1.7. La consommation de tabac :.....	54
2.1.8. L'hypertension artérielle (HTA) :.....	54
2.1.9. Autres pathologies :.....	55
2.1.10. Le bilan biochimique et hématologique :.....	55
2.2. Recherche de Facteurs d'installation de la néphropathie :.....	56
2.2.1. Le sexe :.....	56
2.2.2. L'âge :.....	57
2.2.3. L'indice de masse corporel :.....	58
2.2.4. L'ancienneté du diabète :.....	59
2.2.5. Le traitement anti-diabétique :.....	60
2.2.6. Le tabagisme :.....	61
2.2.7. Les antécédents familiaux de diabète :.....	61
2.2.8. L'hypertension artérielle (HTA) :.....	62
2.2.9. Influence des autres pathologies :.....	63
2.2.9.1. La rétinopathie :.....	63
2.2.9.2. Pathologies cardio-vasculaires :.....	63
2.2.10. Le bilan biochimique et hématologique.....	64
2.2.10.1. La glycémie.....	64
2.2.10.2. L'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c).....	64
2.2.10.3. Les paramètres du bilan rénal.....	66
2.2.10.3.1. Urée.....	66
2.2.10.3.2. Débit de filtration glomérulaire :.....	66
2.2.10.4. Bilan Lipidique.....	67
2.2.10.4.1. Cholestérol.....	67
2.2.10.4.2. Lipoprotéine de haute densité (HDL).....	68
2.2.10.4.3. Lipoprotéine de basse densité (LDL).....	69
2.2.10.4.4. Triglycérides.....	70
2.2.10.4.5. Dyslipidémie.....	70
2.2.10.5. Protéine C réactive (CRP).....	71
2.2.10.6. La formule de numération sanguine (FNS).....	72
2.3. Recherche de facteurs d'aggravation de la néphropathie :.....	73
3. Discussion :.....	76
CONCLUSION	79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	81
ANNEXES	88
RESUME	96

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 :** Comparaison en les prévalences du diabète dans les régions OMS entre 1980 et 2014.
- Tableau 2 :** Classification des lésions glomérulaires de la néphropathie diabétique.
- Tableau 3 :** Recommandations de dépistage de la néphropathie diabétique.
- Tableau 4 :** Définition de l'albuminurie : valeurs selon le mode de recueil d'urines.
- Tableau 5 :** Classification des stades de maladies rénales chroniques (MRC) selon le débit de filtration glomérulaire
- Tableau 6 :** Distribution des patients selon le sexe
- Tableau 7 :** Moyennes d'âge entre hommes et femmes
- Tableau 8 :** Répartition de la population selon les tranches d'âge
- Tableau 9 :** Moyennes d'IMC entre hommes et femmes
- Tableau 10 :** Tableaux croisé IMC * sexe
- Tableau 11 :** Répartition de la population selon l'ancienneté du diabète
- Tableau 12 :** Répartition des sujets selon le traitement anti-diabétique
- Tableau 13 :** Répartition des sujets sous ADO selon le traitement anti-diabétique oral
- Tableau 14 :** Répartition des patients diabétiques selon la présence de l'HTA.
- Tableau 15 :** Répartition des sujets hypertendus selon la Pression artérielle.
- Tableau 16 :** Répartition de la population selon l'ancienneté de l'HTA
- Tableau 17 :** Fréquences d'autres pathologies
- Tableau 18 :** Moyennes des paramètres de l'FNS de la population générale
- Tableau 19 :** Moyennes des paramètres biochimiques de la population générale
- Tableau 20 :** Répartitions de la population par valeurs de CRP
- Tableau 21 :** Distribution des patients diabétiques sans et avec néphropathie
- Tableau 22 :** Tableau croisé Sexe * présence ou absence de la Néphropathie
- Tableau 23 :** Moyennes d'âge de la population globale, sujets avec et sans néphropathie.
- Tableau 24 :** Tableau croisé tranche d'âge * présence néphropathie
- Tableau 25 :** Moyennes de l'indice de masse corporel entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie
- Tableau 26 :** Tableau croisé équilibre d'Indice de masse corporel * présence de néphropathie

Tableau 27 : Moyennes d'âge du diabète entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Tableau 28 : Tableau croisé groupe d'âge de diabète * présence ou absence de la néphropathie

Tableau 29 : Tableau croisé traitement anti-diabétique * Présence de néphropathie

Tableau 30 : Tableau croisé ADO * présence de néphropathie

Tableau 31 : Tableau croisé Tabagisme * Présence de néphropathie

Tableau 32 : Tableau croisé antécédents familiaux diabétiques* Présence de néphropathie

Tableau 33 : Tableau croisé HTA * Présence d'une Néphropathie.

Tableau 34 : Moyennes d'âge de l'HTA entre sujets avec néphropathie et sujets sans néphropathie

Tableau 35 : Tableau croisé Rétinopathie * Néphropathie

Tableau 36 : Tableau croisé Pathologie cardio-vasculaire * Néphropathie

Tableau 37 : Moyennes de la glycémie à jeun entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Tableau 38 : Tableau croisé équilibre Le contrôle glycémique * Présence de néphropathie

Tableau 39 : Moyennes de l'HbA1c entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Tableau 40 : Tableau croisé équilibre de l'HbA1c * Présence de néphropathie

Tableau 41 : Tableau croisé taux d'HbA1c * Présence de néphropathie

Tableau 42 : Moyennes d'urémie entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Tableau 43 : Tableau croisé équilibre Hyper-urémie * Présence de néphropathie

Tableau 44 : Moyennes de DFG entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Tableau 45 : Moyennes de la cholestérolémie entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Tableau 46 : Tableau croisé Cholestérolémie * Présence de néphropathie

Tableau 47 : Moyennes d'HDL entre sujets avec néphropathie et sujets sans néphropathie

Tableau 48 : Tableau croisé Taux d'HDL * Présence de néphropathie

Tableau 49 : Moyennes d'LDL entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Tableau 50 : Tableau croisé Taux d'LDL * Présence de néphropathie

Tableau 51 : Moyennes de triglycéride entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Tableau 52 : Tableau croisé Taux de triglycérides * Présence de néphropathie

Tableau 53 : Tableau croisé Dyslipidémie * Néphropathie

Tableau 54 : Tableau croisé CRP * Néphropathie

Tableau 55 : Moyennes des paramètres d’FNS entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Tableau 56 : Moyennes des facteurs de risques pour chaque stade de la néphropathie

Tableau 57 : Tableaux croisé Facteurs de risques * Stades de la néphropathie

Tableau 58 : Tableaux croisé Traitement anti-diabétique * Stades de la néphropathie

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Facteurs impliqués dans le développement de la néphropathie diabétique et voies d'action thérapeutique.

Figure 2 : Modification hémodynamique glomérulaire et hyperfiltration.

Figure 3 : Microscopie électronique : Épaississement de la membrane basale glomérulaire

Figure 4 : Expansion mésangiale diffuse.

Figure 5 : Nodules de Kimmelstiel et Wilson

Figure 6 : Hyalinose artériolaire sévère (astérisque).

Figure 7 : Représentation graphique de la baisse du taux de filtration glomérulaire proposée chez les patients présentant une hyperfiltration et base et une normofiltration.

Figure 8 : Albuminurie et perte annuelle de fonction rénale

Figure 9 : Niveau de pression artérielle moyenne et perte annuelle de fonction rénale.

Figure 10 : Nombre des hommes et des femmes dans chaque tranche d'âge

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE : Enzyme de conversion de l'angiotensine	NO : Monoxyde d'azote
ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2	OMS : l'Organisation Mondiale de la Santé
ADA : Association americaine de diabete	PAN : Périartérite noueuse
AGE : Produits de glycation avancée	PAS : Pression artérielle systémique
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens	PDGF : Facteur de croissance plaquette-dérivé
ARN : Acide ribonucléique	RAC : Rapport albumine / créatinine urinaire
CCL2 : Monocyte Chemoattractant Protein-1	RAGE : Récepteur des produits de glycation avancée
CCL5 : C-C Motif Chemokine Ligand 5	RBP : Retinol binding protein
CD2-AP : CD2 Associated Protein	SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	TEA : Taux d'excrétion urinaire de l'albumine
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité	TG : Triglycérides
CML : Nε-carboxyméthyl-lysine	TGF-β : Facteur de croissance transformant bêta
CT : Cholestérol	TNF-α : Facteur de nécrose tumorale-α
DBP : Protéine de liaison de la vitamine D	TTR : Transthyréline
DCCT : Diabetes Control and Complications Trial	VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
DFG : Débit de filtration glomérulaire	VPF : Facteur de perméabilité vasculaire
DG : Le diabète gestationnel	ZAG : Adipokine zinc-alpha-2 glycoprotéine
DT1 : Le diabète de type 1	
DT2 : Le diabète de type 2	
EDIC : Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications	
EUA : Excrétion urinaire albumine	
G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor	
GEM : Glomérulopathie extra-membraneuse	
GNA : Glomérulonéphrite aiguë	
GNMP : Glomérulonéphrite membranoproliférative	
GMRP : Glomérulonéphrite rapidement progressive	
HAS : Haute Autorité de santé	
HbA1c : L'hémoglobine glyquée	
HDL : Lipoprotéines de haute densité	
H-FABP : Heart fatty acid binding protein	
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale	
HSF : Hyalinose segmentaire et focale	
HTA : Hypertension artérielle	
IFCC : Fédération internationale de chimie clinique	
IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale	
KIM-1 : Kidney injury molecule-1	
KWL :	
LADA : Le diabète auto-immun latent chez l'adulte	
LC-MS : Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse	
LDL : Lipoprotéine de faible densité	
L-FABP : Liver-Type Fatty Acid Binding Protein	
LGM : Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales	
L-PGDS : Lipocalin-Type Prostaglandin-D Synthase	
MBG : Membrane basale glomérulaire	
MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1	
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease	
MMP-9 : Le collagène de Type IV	
MRD : Maladie rénale diabétique	
NAG : N-Acetyl-βD glucosaminidase	
ND : Néphropathie diabétique	
NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin	
NIC : Néphropathies interstitielles chroniques	

INTRODUCTION

Le diabète sucré s'attribue à un groupe de désordres métabolique qui partage le phénotype d'hyperglycémie. Les dérèglements métaboliques associés engendrent des changements physiopathologiques dans de multiples systèmes organiques qui résultent dans les diverses complications responsables de la morbi-mortalité liée à la maladie. (1)

Le diabète est un problème majeur de santé publique ; selon l'OMS le nombre des personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014. La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014. (2)

Une enquête nationale réalisée par le ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière, en coordination avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la période 2016/2017, a révélé que plus de 14% des Algériens âgés entre 18 et 69 ans souffraient de diabète.

La néphropathie diabétique touche 20 à 40% des patients diabétiques de type 1 et type 2 (3). Elle représente la cause majeure de la maladie rénale chronique en sa phase terminale. Ainsi le risque accru de mortalité chez les diabétiques essentiellement par des maladies cardiovasculaires est étroitement lié à la néphropathie diabétique. (4)

La physiopathologie de la maladie est assez complexe faisant intervenir plusieurs facteurs entraînant des changements métaboliques critiques qui altèrent l'hémodynamique du rein et promouvaient l'inflammation et la fibrose rénale ; le processus touche le niveau glomérulaire, tubulo-interstitiel mais aussi vasculaire du rein (5). Cette complexité physiopathologique implique différents intervenants pouvant être utilisées comme des marqueurs de la pathologie rénale secondaire au diabète ; cependant la micro albuminurie reste jusqu'à maintenant le gold standard pour le diagnostic de la néphropathie diabétique qui est identifiée par une augmentation persistante du ratio (albuminurie/créatininurie) $\geq 30\text{mg/g}$ et/ou une réduction prolongée du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) au-dessous de $60\text{ml/mn}/1.73\text{m}^2$ en présence d'un diabète ancien et avec exclusion d'autres causes de maladie rénale chronique. (6)

La micro albuminurie généralement considérée comme le marqueur non invasif le plus précoce de la néphropathie diabétique, est aussi un facteur de risque indépendant bien établi des maladies cardiovasculaires. (7)

Par définition, la micro albuminurie correspond à un taux d'excrétion d'albumine de $20\text{-}200\mu\text{g/mn}$ ($30\text{-}300\text{ mg/j}$) ou un ratio albuminurie/créatininurie (ACR) de $2.5\text{-}35\text{ mg/mmol}$ chez l'homme et $3.5\text{-}35\text{ mg/mmol}$ chez la femme dans 2 sur trois déterminations consécutives dans les 6 à 12 mois. (8)

Plusieurs études ont démontré la relation continue entre l'augmentation de l'albuminurie et le déclin du DFG et l'association de la micro albuminurie avec le risque accru d'insuffisance rénale en sa phase terminale chez le diabétique de type 2 (9) et aussi l'association avec le risque

de progression à la protéinurie et le risque de développement de maladie coronaires et le décès chez le diabétique de type 1 et 2. (10)

L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique anciennement définie comme étant la progression de la micro albuminurie à la macro albuminurie puis au stade terminale de la maladie rénale a été remise en question dernièrement et plusieurs études récentes ont démontré la possibilité de rémission d'une micro albuminurie initialement persistante vers une normoalbuminurie et ce avec un DFG $\leq 60 \text{ml/mn}/1.73 \text{m}^2$ chez le diabétique de type 1 et 2 (11) (12) ce qui introduit la notion fréquente de régression ou rémission de la micro albuminurie plutôt que la progression à la protéinurie.

D'autres études ont démontré que certains patients diabétiques développent un DFG bas alors qu'ils sont normalalbuminuriques (13) d'où la nécessité d'étudier la relation entre la déperdition précoce de la fonction rénale et le taux d'excrétion d'albumine chez le diabétique. D'après certaines études cette dissociation entre le DFG et la micro albuminurie est plus observée dans les stades avancés de l'atteinte rénale (14), ce qui suggère que le DFG et le taux d'excrétion d'albumine ont des trajectoires séparés à un stade précoce mais deviennent étroitement superposables à des stades avancés de la néphropathie diabétique, ce qui fait de que l'absence ou la présence d'albuminurie doit être interprétée comme important mais pas le seule marqueur de risque qui doit être évalué lors de la stratification du risque de néphropathie diabétique progressive chez un patient. (15)

Cette limitation nous pousse à aller chercher d'autres marqueurs pouvant venir affiner la recherche d'une dysfonction glomérulaire ou tubulaire tel la cystatine c qui est une protéine librement filtrée par le glomérule puis catabolisée par les cellules tubulaires, de ce fait, elle ne retourne pas dans la circulation sanguine et a été décrite comme un marqueur plus sensible de la fonction rénale que la créatinine sérique dans la néphropathie diabétique précoce, et qui peut être adopté lorsque le DFG est moins sensible.

Dans notre étude, nous nous sommes fixés les deux objectifs suivants :

1. Déterminer la fréquence de néphropathie diabétique dans la population diabétique de type 2 de notre étude.
2. Rechercher les facteurs de risque clinico-biologiques d'installation et d'aggravation de la néphropathie diabétique.

CHAPITRE I : LE DIABETE

1. Définition :

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. L'hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux. (16)

Le diabète est avéré si la glycémie à jeun (sang veineux) est constatée supérieure ou égale à 1,26 g/L à deux reprises et /ou si une glycémie mesurée « au hasard » est supérieure ou égale à 2,00 g/L. (17)

Depuis 2009, l'HbA1c qui était considérée exclusivement comme un élément de surveillance du diabète, s'est ajoutée comme un critère supplémentaire dans le diagnostic du diabète avec un seuil de diagnostic de 6.5% (faite par méthode IFCC). (18)

2. Epidémiologie :

L'OMS estime que 422 millions d'adultes de plus de 18 ans vivaient avec le diabète dans le monde en 2014, Selon les estimations, les personnes vivant avec le diabète étaient plus nombreuses dans les Régions OMS de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental totalisant environ la moitié des cas de diabète dans le monde.

Le nombre de personnes atteintes de diabète a régulièrement progressé ces dernières décennies, À l'échelle mondiale, Il a sensiblement augmenté entre 1980 et 2014, passant de 108 millions aux chiffres actuels qui sont environ quatre fois supérieurs. (19)

Ces 3 dernières décennies, la prévalence du diabète a sensiblement augmenté dans les pays à tous les niveaux de revenu, Elle a doublé, passant de 4,7 % en 1980 à 8,5 % en 2014.

La Région OMS de la Méditerranée orientale a enregistré la hausse la plus forte et elle est désormais la Région où la prévalence est la plus élevée (13,7 %). (19)

Tableau 1 : Comparaison en les prévalences du diabète dans les régions OMS

Région OMS	Prévalence		Nombre (millions)	
	1980	2014	1980	2014
Région africaine	3.1%	7.1%	4	25
Région des Amériques	5%	8.3%	18	62
Région de la Méditerranée orientale	5.9%	13.7%	6	43
Région européenne	5.3%	7.3%	33	64
Région de l'Asie du Sud-Est	4.1%	8.6%	17	96
Région du Pacifique occidental	4.4%	8.4%	29	131
Total	4.7%	8.5	108	422

En Algérie, le diabète est considéré comme un véritable problème de la santé, Le nombre des diabétiques a doublé en l'espace de 15 ans. (20)

En 2004, la prévalence de cette maladie chronique a été estimée à 8,9% chez la population âgée de 25 à 64 ans. Elle est passée à 14,4% en 2017 chez la population âgée de 18 à 69, alors que chez la population âgée de 35 ans et plus, un diabétique sur deux est méconnu. (20)

3. Complications :

Les complications du diabète sucré peuvent être classées en deux groupes : (21)

3.1. Complications métaboliques aiguës :

Elles sont de courte durée et comprennent :

3.1.1. Hyperglycémie (syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire) :

L'hyperglycémie est déclenchée par l'insulinopénie absolue ou relative associée à l'augmentation des hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol et hormone de croissance). (22)

3.1.2. Acidocétose :

En situation de carence insulinique et d'activation des hormones de contre-régulation glycémiqne, la lipase hormonosensible est activée, augmentant la lipolyse. Il y a alors production de grandes quantités de glycérol et d'acides gras libres. Ces derniers sont oxydés dans les mitochondries hépatiques aboutissant à la formation de corps cétoniques (acéto-acétate et acide 3-hydroxybutyrate). De plus, l'hypercétonémie est favorisée par la diminution du catabolisme et de l'élimination urinaire des corps cétoniques.

L'accumulation de ces composés qui sont des acides forts est responsable d'une acidose métabolique organique. (22)

3.1.3. Pertes hydro électrolytiques :

Elles sont dues majoritairement à la diurèse osmotique secondaire à la glycosurie et la cétonurie, mais aussi aux vomissements, à la fièvre et à l'hyperventilation dans le cas de l'acidocétose. (22)

3.1.4. Hypoglycémie :

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple, une glycémie inférieure à 0,5 g/L. On différencie l'hypoglycémie modérée traitée par le patient lui-même de l'hypoglycémie sévère nécessitant une aide extérieure. (22)

3.2. Complications tardives systémiques :

Il s'agit de complications chroniques à long terme qui incluent :

3.2.1. Macroangiopathie :

La macroangiopathie est l'atteinte des artères de moyen et gros calibre. Elle regroupe des atteintes des artères coronaires, des artères à destinée cervicales et des artères des membres inférieurs. Elle représente la principale cause de mortalité dans le diabète.

Le risque de macroangiopathie est plus fortement corrélé à l'hypertension artérielle, à la dyslipidémie, au tabagisme, à l'hérédité familiale qu'à l'hyperglycémie qui est surtout un facteur aggravant. (23)

3.2.1.1. Infarctus du myocarde :

L'infarctus du myocarde est une destruction plus ou moins étendue du muscle cardiaque au niveau de la paroi médiane du cœur. (24)

La principale caractéristique de l'infarctus du myocarde chez le patient diabétique est son caractère souvent indolore. Il est en revanche rarement asymptomatique, pouvant se révéler par des signes d'insuffisance cardiaque (asthénie, dyspnée à l'effort, etc.). (23)

3.2.1.2. Accidents vasculaires cérébraux :

Un accident vasculaire cérébral est une défaillance de la circulation du sang qui affecte une région plus ou moins importante du cerveau. Il survient suite à l'obstruction ou de la rupture d'un vaisseau sanguin et provoque la mort des cellules nerveuse. (24).

Les accidents vasculaires cérébraux sont également plus fréquents chez les diabétiques. Il s'agit le plus souvent d'accidents ischémiques ou lacunaires. (23)

3.2.1.3. Artérite des membres inférieurs :

C'est la diminution du diamètre des artères irriguant les membres inférieurs : hanches, jambes, pieds, etc... Cette artérite distale est souvent asymptomatique en raison de son association à une neuropathie diabétique. (23)

3.2.2. Microangiopathies :

La microangiopathie est définie comme une atteinte des petits vaisseaux sanguins et plus particulièrement les artéioles et capillaires artériolaires qui irriguent les organes. Dans la microangiopathie diabétique, l'atteinte des vaisseaux se situent en général au niveau de l'œil (Rétinopathie) ou du nerf (Neuropathie) ou du rein (Néphropathie). (25)

3.2.2.1. Rétinopathies :

La rétinopathie diabétique est atteinte de la rétine et est une complication vasculaire très spécifique du diabète de type 1 et de type 2, avec une prévalence fortement liée à la fois à la durée du diabète et au niveau de contrôle glycémique. C'est la cause la plus fréquente de nouveaux cas de cécité chez les adultes âgés de 20 à 74 ans dans les pays développés. (26)

Ainsi Le glaucome, la cataracte et d'autres troubles oculaires surviennent plus tôt et plus fréquemment chez les personnes atteintes de diabète. (26)

3.2.2.2. Neuropathies :

La neuropathie diabétique survient lorsque le taux de sucres dans le sang demeure trop élevé sur une longue période de temps. Cela peut endommager les nerfs, surtout des membres inférieurs (neuropathie périphérique). (25)

Les neuropathies diabétiques sont un groupe hétérogène de troubles aux manifestations cliniques diverses. Jusqu'à 50% des cas peuvent être asymptomatiques. S'ils ne sont pas reconnus et si des soins préventifs des pieds ne sont pas mis en œuvre, les patients risquent de se blesser les pieds insensibles. (26)

3.2.2.3. Ulcération des pieds (Le pied diabétique) :

Les ulcères du pied et l'amputation sont les conséquences de la neuropathie diabétique et/ou maladie artérielle périphérique, ils sont fréquents et représentent des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les personnes Diabétiques. (26)

3.2.2.4. Néphropathies :

La maladie rénale diabétique (la néphropathie diabétique) se développe généralement après une durée de diabète de 10 ans pour le diabète de type 1, mais peut être présent lors du diagnostic du diabète de type 2 (Dépistage tardif du maladie). (26)

La néphropathie diabétique est la principale cause de l'installation de l'insuffisance rénale stade terminale aux États-Unis qui nécessite une dialyse ou transplantation rénale. (27)

L'installation de l'insuffisance rénale chronique augmente le risque cardiovasculaire. (28)

CHAPITRE II : LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

1. Les néphropathies :

Ce sont des maladies rénales caractérisées par des lésions de l'un des quatre éléments du parenchyme rénal (le glomérule, les tubules, le tissu interstitiel, les vaisseaux). Et selon la vitesse et la durée d'évolution de la maladie, on distingue les néphropathies aiguës des néphropathies chroniques. (29)

1.1. La néphropathie glomérulaire :

D'un point de vue physiopathologique, elle entraîne une baisse du débit et de la surface de filtration glomérulaire, associé à un trouble de la perméabilité glomérulaire (protéinurie, hématurie).

La classification des néphropathies glomérulaires est basée sur l'histologie rénale, la nature des auto-anticorps circulants et des manifestations systémiques associées (glomérulonéphrite extra capillaire et anticorps anti membrane basale glomérulaire de Good Pasture, anticorps anti cytoplasme des polynucléaires de Wegener, etc.).

Elles peuvent être classées selon leur caractère aigu (glomérulonéphrite aiguë post infectieuse, glomérulonéphrite rapidement progressive, néphropathies lupiques) ou chronique (Néphrose lipidique, Hyalinose segmentaire et focale « HSF », glomérulonéphrite extra-membraneuse, glomérulonéphrite membrano-proliférative, Néphropathie à IgA, Néphropathie diabétique, Amylose, Syndrome d'Alport), et selon leur caractère primitif ou secondaire aussi. (23)

1.2. La néphropathie vasculaire :

Elle est rare, C'est le résultat d'une occlusion brutale des artères rénales ou de leurs branches, qui survient sur un terrain vasculaire et athéromateux ou lors de manœuvres endovasculaires (maladie des embolies multiples de cristaux de cholestérol). (23)

On distingue les néphropathies vasculaires aiguës (Néphro-angiosclérose maligne, Microangiopathie thrombotique, Thrombose aiguë, périartérite noueuse, syndrome des anti phospholipides, Maladies des emboles de cristaux de cholestérol Crise sclérodermique) et chroniques (Néphro-angiosclérose bénigne, Néphropathies ischémiques, Sclérodermie). (29)

1.3. La néphropathie interstitielle :

C'est l'infiltration du tissu interstitiel, par des polynucléaires, des cellules tumorales ou des médiateurs inflammatoires en cas d'allergie. L'infiltration interstitielle peut être en rapport avec une atteinte infectieuse (pyélonéphrite aiguë, légionellose, septicémie à bacille à Gram négatif ou à staphylocoque doré, leptospirose, etc.), de mécanisme immuno-allergique, médicamenteux [qui est la cause la plus fréquente et représente 40-60% des cas (bêta-lactamines, sulfamides, AINS, allopurinol, etc.)] (30) ou métabolique (hypercalcémie, hyperuricémie) ou survenir dans le cadre d'une maladie plus générale (sarcoïdose, syndrome de Gougerot-Sjögren, lymphome ou hémopathie maligne). (23)

Les néphropathies interstitielles chroniques (NIC) regroupent une large variété de pathologies. Elles sont caractérisées par un tableau rénal qui traduit la dysfonction tubulaire et ont une évolution relativement lente. (31)

1.4. Les néphropathies tubulaires :

L'atteinte prédominante est la nécrose des cellules tubulaires qui est caractérisée par une lésion aiguë et un dysfonctionnement des cellules tubulaires. Les causes fréquentes sont une hypotension ou un sepsis provoquant une hypoperfusion rénale et les médicaments néphrotoxiques.

La nécrose des cellules tubulaires peut être associée à un œdème interstitiel et à une infiltration cellulaire interstitielle (leucocytes). (32)

1.5. Les néphropathies tubulo-interstitielles :

La néphrite tubulo-interstitielle est une lésion primitive des tubules rénaux et de l'interstitium qui induit une réduction de la fonction rénale. Elle est caractérisée par une infiltration de l'interstitium rénal par des cellules inflammatoires, conduisant à une lésion rénale aiguë. (32)

Moins fréquemment, l'inflammation interstitielle peut entraîner des modifications chroniques avec développement ultérieur d'une maladie rénale chronique. (33)

La forme aiguë est due à des réactions allergiques aux médicaments ou à des infections, elle est souvent associée à un infiltrat inflammatoire et à un œdème interstitiel dont le développement s'étale souvent sur des jours ou des mois. Plus de 95% des cas résultent d'une infection ou d'une réaction allergique à un médicament. Un syndrome réno-oculaire (néphrite tubulo-interstitielle aiguë plus uvéite) peut également survenir, il est souvent idiopathique.

La forme chronique se manifeste lorsque les lésions tubulaires chroniques causent une infiltration interstitielle et une fibrose progressive, une atrophie et un dysfonctionnement tubulaires et une détérioration progressive de la fonction rénale, habituellement étalée sur des années. L'atteinte concomitante des glomérules (glomérulosclérose) est beaucoup plus fréquente dans la néphrite tubulo-interstitielle chronique que dans la néphrite tubulo-interstitielle aiguë. (33)

Les causes des néphrites tubulo-interstitielles chroniques sont multiples ; elles comprennent les maladies à médiation immunologique, les infections, la néphropathie de reflux ou obstructive, les médicaments et d'autres troubles. Dans la néphrite tubulo-interstitielle chronique d'origine toxique, métabolique, héréditaire ou associée à une HTA, l'atteinte rénale est symétrique et bilatérale ; dans le cas d'autres étiologies, les séquelles rénales peuvent être inégales et ne concerner qu'un seul rein. Certaines formes de néphrites tubulo-interstitielles chroniques bien caractérisées comprennent les : (33)

- Néphropathies aux analgésiques
- Néphropathies métaboliques
- Néphropathies des métaux lourds
- Néphropathies du reflux
- Rein du myélome

2. La néphropathie diabétique :

2.1. Définition :

La néphropathie diabétique est observée chez les patients atteints de diabète sucré, elle peut être due à de diverses causes, y compris la néphrosclérose hypertensive et l'insuffisance rénale aiguë non résolue. La néphropathie diabétique est un diagnostic qui se réfère à des changements pathologiques structurels et fonctionnels observés au niveau des reins des patients atteints de diabète (de type 1 et de type 2) qui résultent de ses effets sur les reins. Ces changements donnent lieu à une présentation clinique qui se caractérise par une protéinurie, hypertension et des réductions progressives de la fonction rénale. (34)

Historiquement, la néphropathie diabétique a été définie comme la présence d'albuminurie (taux d'excrétion de l'albumine (TEA > 300 mg/24 heures) persistante chez une personne atteinte de diabète sucré depuis plus de 5 ans et de rétinopathie concomitante, en absence d'infection des voies urinaires, d'autres maladies rénales ou cardiaques. Cela est souvent associé à une augmentation de la tension artérielle. (35)

Ce niveau de protéinurie a été choisi car on pouvait le détecter de façon fiable en utilisant les anciens tests. Aujourd'hui, nous pouvons détecter l'albumine urinaire à des concentrations beaucoup plus faibles qui nous permet de détecter la phase initiale de la maladie, qui est maintenant connu sous le nom de microalbuminurie. (35)

La néphropathie diabétique est une maladie à plusieurs stades qui prend plusieurs années pour se manifester cliniquement. Au début du diabète, il y aura habituellement des changements dans la fonction rénale, tels que l'hyperfiltration glomérulaire, augmentation du flux sanguin rénal et hypertrophie du rein. La plupart de ces changements peuvent être inversés dans un stade précoce avec un bon contrôle glycémique, mais chez de nombreux patients, ils persistent et peuvent être importants dans le développement ultérieur de la néphropathie. (36)

2.2. Epidémiologie :

Depuis les années 1950, la néphropathie diabétique a été clairement reconnue comme une complication courante du diabète sucré, avec jusqu'à 50% des patients atteints de diabète de plus de 20 ans ayant cette complication. (37)

2.2.1. A l'échelle internationale :

Des différences épidémiologiques frappantes existent même entre les pays européens. Dans certains d'eux, en particulier en Allemagne, la proportion de patients admis pour une transplantation du rein dépasse les chiffres rapportés aux États-Unis. À Heidelberg (sud-ouest de l'Allemagne), 59% des patients admis pour une transplantation du rein en 1995 souffraient de diabète et 90% d'entre eux avaient un Diabète de type 2. Une augmentation de l'insuffisance rénale terminale due au DT2 a été notée même dans les pays où l'incidence du DT2 est notoirement faible, comme le Danemark et l'Australie. L'incidence et la prévalence exactes dans le continent asiatique ne sont pas facilement disponibles. (37)

Une étude aux Pays-Bas a suggéré que la néphropathie diabétique était sous-diagnostiquée. À l'aide d'échantillons de tissus rénaux provenant d'autopsies, Klessens et al ont découvert des changements histopathologiques associés à la néphropathie diabétique chez 106 des 168

patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2. Cependant, 20 des 106 patients n'ont pas présenté au cours de leur vie des manifestations cliniques de néphropathie diabétique. (38)

2.2.1. Aux États-Unis :

La néphropathie diabétique ne se développe que rarement dans les 10 premières années du DT1.

Environ 3% des patients nouvellement diagnostiqués atteints de DT2 ont une néphropathie manifeste. L'incidence maximale (3% / an) est généralement observée chez les personnes atteintes de diabète depuis 10 à 20 ans, après quoi le taux diminue progressivement.

Le risque de développer une néphropathie diabétique est faible chez un patient normo-albuminurique dont la durée de diabète est supérieure à 30 ans. Les patients qui n'ont pas de protéinurie après 20-25 ans ont un risque de développer une insuffisance rénale manifeste d'environ 1% seulement par an. (37)

2.2.2. En France :

En 2013, en France, 3 millions de personnes ont été traitées pharmacologiquement pour un diabète. Sur la même période, 4256 personnes diabétiques ont démarré un traitement de suppléance pour une insuffisance rénale chronique (IRCT), soit un taux d'incidence de 142/100 000 personnes diabétiques (9,4 pour le diabète de type 1 et 131,5 pour le diabète de type 2). L'âge médian de ces personnes diabétiques était de 71,6 ans. On observe deux pics d'incidence à 30-34 ans et à 80-84 ans, correspondant respectivement au diabète de type 1 et au diabète de type 2.

Chez les patients avec un diabète de type 1, les taux d'incidence de l'IRCT étaient similaires dans les deux sexes, avec cependant un maximum à 123 hommes/100 000 et 166 femmes/100 000 chez les personnes âgées de 30 à 34 ans.

Chez les patients avec un diabète de type 2, les taux d'incidence de l'IRCT augmentaient avec l'âge, pour atteindre 284 hommes/100 000 et 156 femmes/100 000 chez les personnes âgées de 80 à 84 ans. (39)

2.2.3. En Algérie :

Lors d'un congrès de la Société algérienne de néphrologie (Sandt), qui s'est tenu à Alger en 2013, le président de cette société savante, le Pr Saâdani a affirmé qu'en Algérie, le nombre de diabétiques traités par épuration extra-rénale ne fait que croître d'une façon inquiétante dans notre pays.

Il a alerté que 20 à 40% des diabétiques de type 1 développent une néphropathie diabétique après 10 à 25 ans d'évolution, alors que les risques sont plus faibles (de 10 à 30%) chez les diabétiques de type 2. "Compte tenu du nombre important des diabétiques de type 2 (90% des diabétiques), leur contribution au nombre de diabétiques arrivant au stade terminal de leur insuffisance rénale est très importante", a expliqué le praticien. Il a précisé que l'augmentation de la prévalence de cette maladie est causée principalement par le vieillissement de la population, les changements des habitudes alimentaires et, enfin, la diminution de la mortalité cardiovasculaire liée à l'infarctus du myocarde. (40)

Une étude statistique faite sur 90 patients diabétiques de la willaya de blida en 2015 a montré qu'environ la moitié présentaient un taux de micro-albuminurie élevé. Avec 71.2% ayant une atteinte rénale dont 43,3% présentent une insuffisance rénale légère (stade2). (41)

2.3. Physiopathologie :

La néphropathie diabétique (ND) a classiquement été considérée comme le résultat d'une interaction entre des facteurs métaboliques (l'hyperglycémie et le stress oxydatif) et hémodynamiques (système rénine-angiotensine), mais il a été montré que les lésions rénales du diabète ne sont pas seulement expliquées par ces éléments. Les connaissances actuelles mettent en évidence l'importance des déterminants génétiques et environnementaux qui vont déclencher une cascade physiopathologique complexe. Cela expliquerait probablement le fait que tous les patients diabétiques ne développent pas de néphropathies. (42)

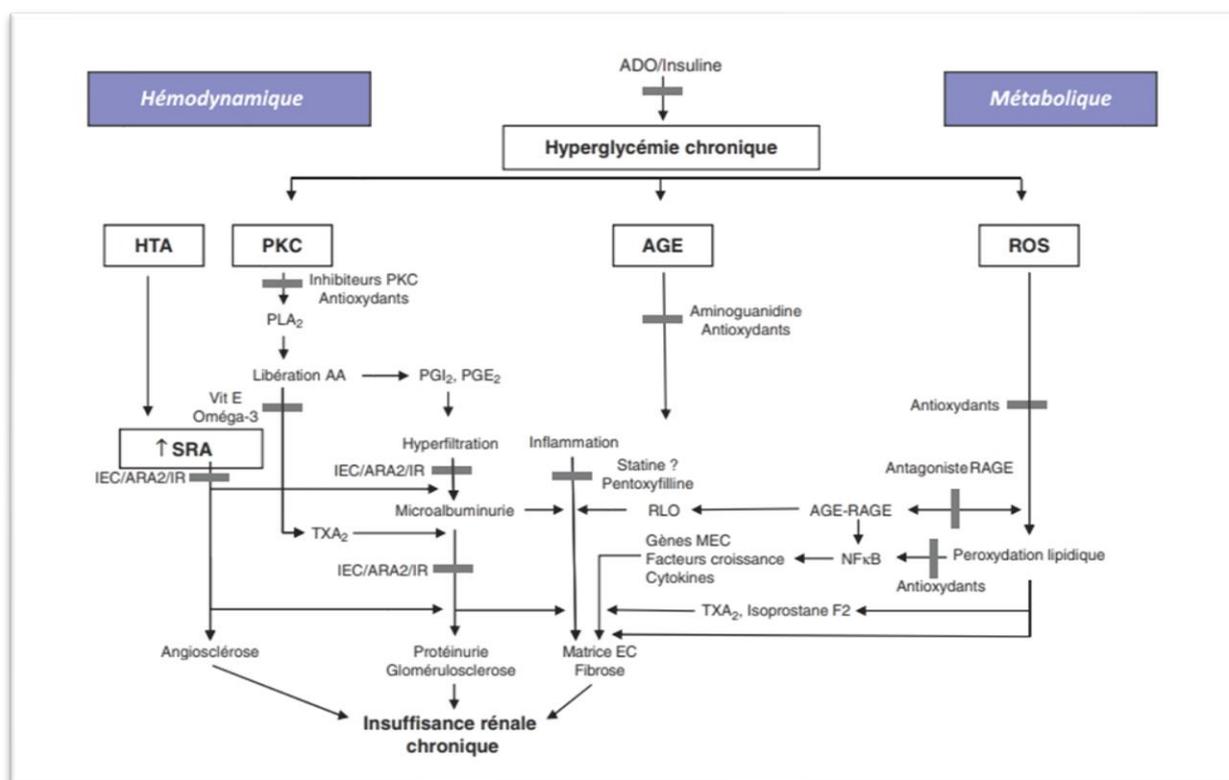


Figure 1 : Facteurs impliqués dans le développement de la néphropathie diabétique et voies d'action thérapeutique.

PKC : protéine kinase C ; **AGE** : produits de glycation avancée ; **RAGE** : récepteur AGE ; **ROS** : radicaux libres oxygénés ; **IEC** : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; **SRA** : système rénine-angiotensine ; **ARA2** : antagoniste récepteur de l'angiotensine 2 ; **IR** : inhibiteur de rénine.

2.3.1. Le rôle de l'hyperglycémie et du stress oxydatif :

L'hyperglycémie tissulaire locale et le stress mécanique mésangial résultant de l'hypertension et de l'hyperfiltration glomérulaire sont responsables d'une production accrue de TGF- β (Tumor Growth Factor bêta). Le TGF- β , facteur de croissance et de différenciation cellulaire, joue ainsi un rôle majeur dans les lésions rénales du diabétique. Initialement il stimule la prolifération cellulaire, puis secondairement il est responsable de la formation de fibrose en induisant la production de collagène et de fibronectine.

Le glucose a également un autre rôle délétère en se liant aux protéines tissulaires et circulantes de façon tantôt réversible, et tantôt irréversible. Il forme dans ce cas des produits de glycation avancés (AGE, Advanced Glucose End Products) dont la toxicité est double : les AGE formés se fixent de façon irréversible dans le tissu matriciel et détruisent le parenchyme rénal ; les AGE stimulent également par le biais de récepteurs spécifiques (RAGE) la production de facteurs de croissance et de facteurs inflammatoires et fibrosants qui sont responsables de la fibrose rénale. (43)

En dehors du TGF- β , il existe de nombreux autres facteurs de croissance cellulaire, tel le facteur de croissance plaquette-dérivé (PDGF) et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui sont sécrétés dans le rein diabétique et sont capables d'entretenir l'ischémie rénale et d'aggraver les lésions de fibrose.

La dysfonction endothéliale, fréquente chez le diabétique, est marquée par un découplage du VEGF et de la production de monoxyde d'azote (agent vasodilatateur endothélial). Cela se traduit par le fait qu'en dépit de taux élevés de VEGF, la production de NO demeure faible, si bien que la prolifération prédomine par rapport à la vasodilatation. (43)

En plus de ça, l'auto-oxydation du glucose en céto-aldéhydes avec production de radicaux libres qui, conjointement, endommagent les protéines.

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre production et dégradation des radicaux libres oxygénés. Les liens avec la glucotoxicité sont étroits : les produits de glycation avancée se lient aux récepteurs spécifiques (RAGE) qui stimulent la production de radicaux libres, l'auto-oxydation du glucose a déjà été évoquée ci-dessus. Mais le site de production principal de radicaux libres semble être la mitochondrie lorsqu'elle est soumise à une surcharge en donneurs d'électrons provenant d'un "cycle de Krebs dopé par l'hyperglycémie". (44)

2.3.2. Modification de l'hémodynamique intrarénale (système rénine-angiotensine)

Il existe également une dysfonction hémodynamique chez les patients diabétiques avec une hypertension intraglomérulaire, une hyperfiltration et une augmentation de la pression artérielle systémique (PAS). Des études récentes ont montré que les états d'hyperglycémies altèrent le mécanisme d'autorégulation qui maintient une pression normale dans les capillaires glomérulaires protégeant ainsi les structures intraglomérulaires des variations de la PAS. Il en résulte donc une transmission de la pression systémique au capillaire glomérulaire avec en conséquence une augmentation de la pression hydrostatique et donc le développement d'une hyperfiltration glomérulaire, associée à des modifications structurales du glomérule.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est un des éléments les plus importants participants à la dysfonction hémodynamique dans le diabète, qui est directement impliqué dans la régulation de la pression artérielle et la volémie, et qui participe à l'inflammation et aux lésions vasculaires. L'hyperglycémie induit l'activation locale du système rénine-angiotensine (des cellules épithéliales tubulaires, mésangiales et podocytaires) et augmente la production d'angiotensine 2, qui exerce un effet vasoconstricteur sur l'artériole efférente, résultant dans une augmentation de la pression capillaire intraglomérulaire. La production locale d'angiotensine 2 active des voies de signalisation intracellulaire et induit une inflammation, une croissance des cellules rénales, une mitogenèse, de l'apoptose, une migration et différenciation cellulaire. (42)

Récemment, une seconde enzyme de conversion de l'angiotensine a été décrite (ACE2), qui agit comme un régulateur du système rénine-angiotensine, contrebalançant les actions de l'ACE. L'ACE2 clive l'angiotensine 1 et l'angiotensine 2 en angiotensine, qui a un effet vasodilatateur et antiprolifératif.

L'ACE2 est largement exprimé dans le rein au niveau des cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires. Dans la maladie rénale diabétique (MRD), l'expression de l'ACE2 est réduite avec parallèlement une augmentation de l'expression de l'ACE. L'ablation génétique de l'ACE2 et l'inhibition pharmacologique de l'ACE2 entraînent une augmentation de l'albuminurie et aggravent les lésions glomérulaires. (42)

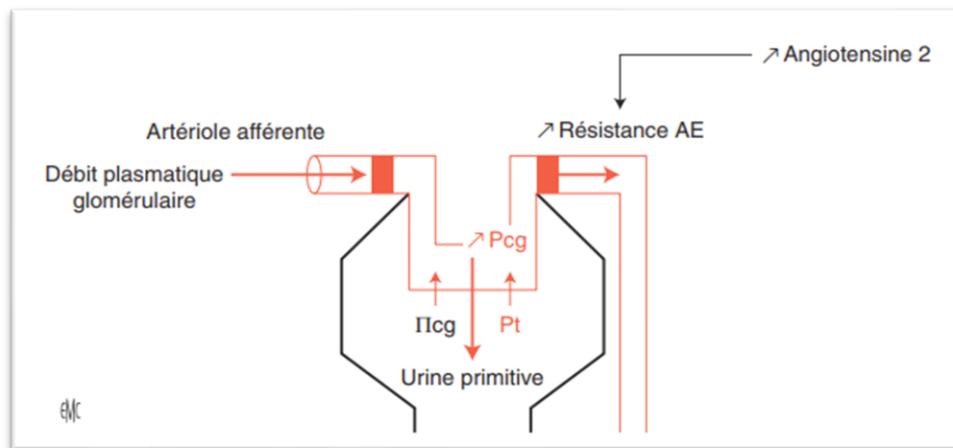


Figure 2 : Modification hémodynamique glomérulaire et hyperfiltration.

2.3.3. Particularités du diabète de type 2

Si l'hyperglycémie est le facteur de risque principal des complications vasculaires associées au diabète de type 1, dans le cas du diabète de type 2, par contre, la situation est plus complexe. Ainsi, s'intriquent, à des degrés divers, les effets néfastes de l'hyperglycémie, de l'insulino-résistance, de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie pour ne citer que les principaux. De ce fait, la présentation clinique est plus complexe et peut, par exemple, prendre la forme d'une néphro-angiosclérose hypertensive ou d'une néphropathie ischémique. De plus, il s'agit de patients plus âgés qui sont donc déjà exposés à une sénescence rénale naturelle, à laquelle s'ajoutent malheureusement souvent des effets iatrogènes délétères (comme, par exemple, l'administration de produits de contraste à la faveur d'un geste d'angioplastie coronarienne). Enfin, les sujets diabétiques de type 2 (particulièrement de sexe féminin) sont exposés à un risque accru d'infections urinaires qui, dans certains cas, peuvent conduire à un tableau de pyélonéphrite chronique. (44)

2.3.4. Les lésions morphologiques glomérulaires :

Les lésions morphologiques sont présentes chez plus de 90 % des patients diabétiques insulinodépendants alors que seuls 35 à 40 % d'entre eux présentent une néphropathie diabétique clinique. Récemment, le comité scientifique de la société d'anatomopathologie a établi une classification de la néphropathie diabétique, où les lésions ont été divisées en quatre stades résumés dans le tableau suivant : (42)

Tableau 2 : Classification des lésions glomérulaires de la néphropathie diabétique.

Stade	Description	Critère d'inclusion
I	Changement en microscopie optique non spécifique ou modéré, épaissement de la MBG	Pas de critère de classes II, III ou IV MBG > 395 nm chez la femme, > 430 nm chez l'homme
IIa	Expansion mésangiale modérée	Expansion mésangiale modérée < 25 % du mésangium observé Pas de critère III et IV
IIb	Expansion mésangiale sévère	Expansion mésangiale sévère > 25 % du mésangium observé Pas de critère III et IV
III	Sclérose nodulaire (lésion de Kimmelstiel-Wilson [KWL])	Biopsie ne rencontrant pas les critères de la classe IV Au moins une lésion de KWL
IV	Glomérulosclérose diabétique avancée	Sclérose glomérulaire globale > 50 % de glomérules avec lésions de classe I à III

2.3.4.1. Épaississement de la membrane basale glomérulaire :

L'épaississement de la MBG est un changement précoce dans le DT1 et DT2 et augmente avec la durée de la maladie. L'épaississement est la conséquence d'une accumulation dans la matrice extracellulaire de dépôts de composants normalement présents, tels les collagènes IV et VI, la laminine et la fibronectine, une telle accumulation résultant dans une production accrue de ces protéines, mais également d'une diminution de leur dégradation. Cet épaississement peut déjà être présent chez les patients DT1 non micro albuminuriques. Il a été décrit comme un état de lésions « prédiabétiques ». En effet, chez les patients protéinuriques avec épaississement de la MBG mais sans diabète diagnostiqué, 20 % des patients avaient, le jour de la biopsie, des tests sanguins diagnostiquant un diabète, 44 % étaient diagnostiqués diabétiques dans les six mois et 70 % dans les deux ans suivant la biopsie. (42)

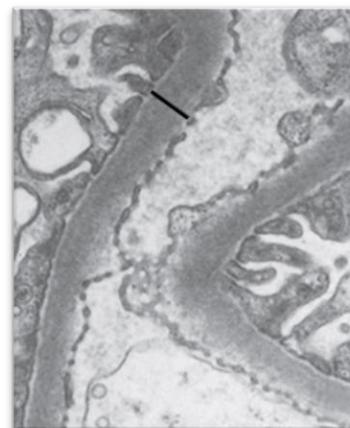


Figure 3 : Microscopie électronique. Épaississement de la membrane basale glomérulaire : le trait correspond à 500 nm (normale : jusqu'à 300 nm environ).

2.3.4.2. Expansion mésangiale diffuse :

Elle se caractérise par une accumulation de matrice membranoïde au niveau des axes mésangiaux de tous les glomérules. Il s'agit d'un matériel éosinophile, acide périodique de Schiff (PAS) positif et argyrophile. L'association avec une prolifération cellulaire mésangiale est possible. C'est plutôt sous cette forme histologique que récidive la néphropathie diabétique après transplantation rénale. (42)

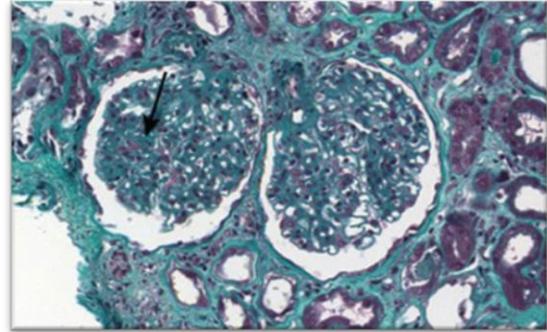


Figure 4 : Expansion mésangiale diffuse.

2.3.4.3. Glomérulosclérose nodulaire :

Elle succède aux lésions précédentes auxquelles elle s'associe. Décrite par Kimmelstiel et Wilson en 1936, elle se définit par le développement en périphérie des glomérules ou en situation intercapillaire de nodules acellulaires, éosinophiles, PAS positifs, argyrophiles, de tailles variables dans un même glomérule. Les gros nodules pourraient se constituer à partir de lésions de mésangiolyse : un clivage s'effectue entre la paroi capillaire et le mésangium voisin épaissi, donnant naissance à une dilatation microanévrismale, qui se transforme progressivement en nodule stratifié par épaississement progressif de la paroi et compression concentrique. Les capillaires glomérulaires sont progressivement repoussés puis sténosés et oblitérés au fur et à mesure du développement des nodules et de l'épaississement des basales. (42)

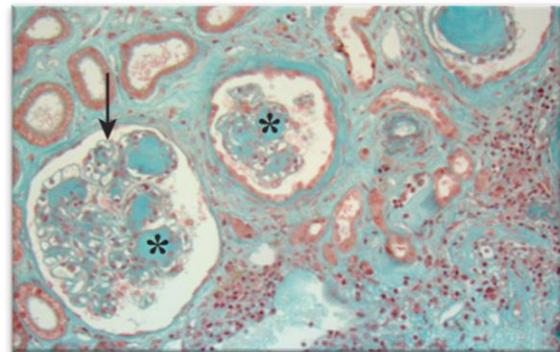


Figure 5 : Nodules de Kimmelstiel et Wilson (grossissement $\times 20$) (astérisque). Épaississement des membranes basales (flèche).

2.3.4.4. Lésions vasculaires :

Des lésions d'artériosclérose avec endartérite fibreuse réduisent progressivement les lumières vasculaires. L'artériosclérose est fréquente et précoce, et se traduit par des dépôts hyalins sous-endothéliaux touchant artérioles intra-lobulaires et artérioles glomérulaires (afférente et efférente). Il existe une hyalinose de l'artéριοle efférente relativement spécifique de la néphropathie diabétique selon Stout et al. Mais la hyalinose de l'artéριοle afférente apparaît également dans de nombreuses descriptions. Tracy et al. ont également rapporté la présence d'une hyalinose artériolaire dans les reins de jeunes patients ayant une maladie coronaire. La hyalinose de

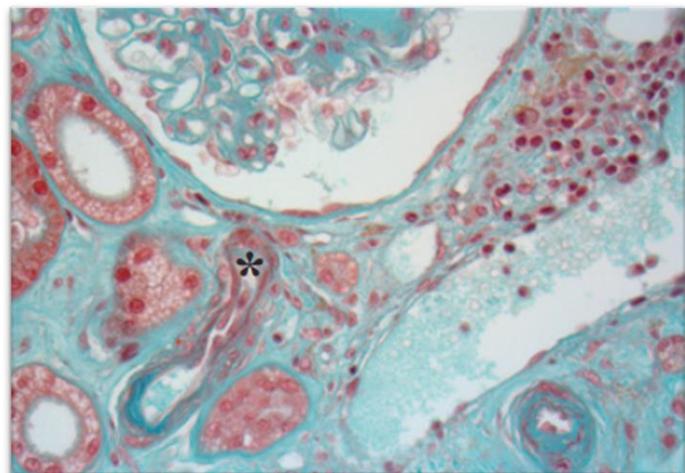


Figure 6 : Hyalinose artériolaire sévère (astérisque).

l'artériole efférente est une lésion importante par laquelle se distingue une ND d'une néphropathie hypertensive. (42)

2.4. Les facteurs de risques

Plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement de la néphropathie diabétique, ils agissent de façon synergique pour provoquer les lésions rénales. (43)

Les facteurs de risque de la néphropathie diabétique peuvent être conceptuellement classés en : (45)

Facteurs non modifiables : (46)

- Antécédents familiaux et ethniques
- Age
- Durée de diabète
- Le sexe
- La rétinopathie
- Hyperfiltration glomérulaire, altération de la fonction rénale

Facteurs modifiables : (46)

- Hyperglycémie
- Augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine
- HTA
- Dyslipidémie
- Le tabagisme.

2.4.1. Les facteurs non modifiables :

2.4.1.1. Antécédents familiaux et ethniques :

Dans une étude britannique rétrospective portant sur 3855 patients atteints de diabète sucré de type 1 ou diabète sucré de type 2, un taux de baisse du DFG plus rapide a été signalé chez les personnes d'origine noire ou sud-asiatique que chez les personnes de race blanche. (47)

Elley et al ont présenté ceux des îles du Pacifique et la descendance maorie (population polynésienne autochtones de Nouvelle-Zélande) ayant des taux de progression plus élevés que ceux de la descendance européenne et ceux d'origine asiatique et indo-asiatique ayant les taux de déclin du DFG les plus faibles de tous. (47)

Les peuples autochtones pourraient connaître un taux de progression de la maladie plus élevé, notamment les aborigènes australiens (habitants premiers) et les insulaires du détroit de Torres (les indigènes des îles de ce détroit).

Enfin la relation entre l'ethnicité et les résultats est considérablement compliquée par une interaction de facteurs économiques, sociaux et éducatifs.

2.4.1.2. Age et durée de diabète :

Plusieurs études montrent que l'âge avancé est un facteur de risque de progression de la maladie rénale diabétique indépendamment de la durée du diabète.

Une association indépendante entre un âge plus élevé et un risque accru de progression de la maladie rénale diabétique a été rapportée par la plupart des études, mais pas toutes ces études ont inclus le diabète de type 2.

Ces études ont évalué les changements dans le DFGe / DFGm (le débit de filtration glomérulaire estimé / le débit de filtration mesuré) chez les patients principalement adultes.

Une baisse lente et progressive du DFGe est observée dans la population générale après environ 40 ans. Cependant, plusieurs études sur le diabète sucré de type 1 ont suggéré que le diagnostic avant la puberté protège contre le développement de la maladie rénale diabétique.

De nouvelles preuves suggèrent que les jeunes atteints de diabète sucré de type 2 pourraient également être exposés à un risque accru de la maladie rénale diabétique.

Aussi un mauvais contrôle glycémique à la suite de changements dans les facteurs hormonaux et sociaux se produisant autour de la puberté pourrait conduire à cette fenêtre de risque apparente. (47)

2.4.1.3. Le sexe :

Le sexe est mieux examiné dans les études de patients avec le diabète sucré de type 2 que ceux atteints de diabète sucré de type 1.

Le sexe masculin a été signalé comme un facteur de risque de progression de la maladie rénale diabétique.

Cependant, le sexe a été jugé insignifiant dans d'autres études examinant le déclin de DFGe ou du DFGm chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 et n'a pas été signalée dans la plupart des études récupérées pour les patients atteints de diabète sucré de type 1.

Dans une étude réalisée par Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT / EDIC), le sexe féminin était associé à un risque réduit de progression d'une albuminurie modérée à une albuminurie sévère ou une insuffisance rénale chronique stade terminal. (48)

2.4.1.4. Hyperfiltration glomérulaire :

Chez les patients atteints de diabète de type 1, l'hyperfiltration glomérulaire est associée à un risque accru de développer une néphropathie diabétique. Cette association est plus prononcée lorsque le DFG est > 125 ml / min.

Notamment, près de 50% des patients nouvellement diagnostiqués atteints de diabète de type 1 présentent une hyperfiltration glomérulaire. (47)

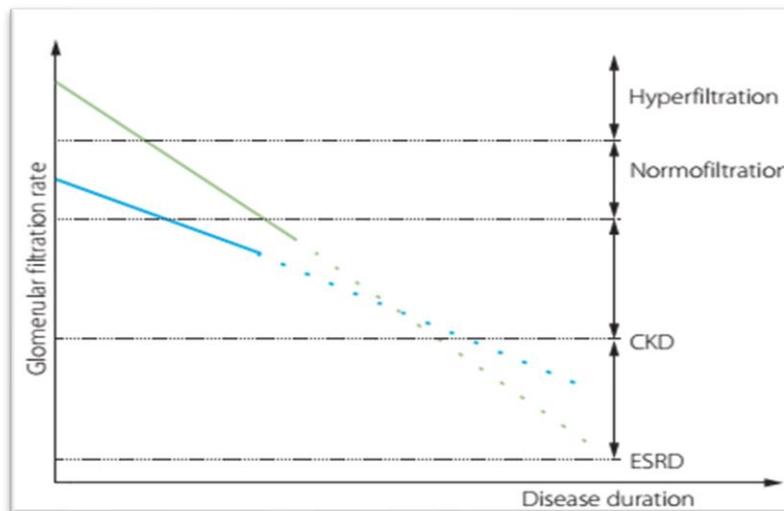


Figure 7 : Représentation graphique de la baisse du taux de filtration glomérulaire proposée chez les patients présentant une hyperfiltration et base et une normofiltration.

2.4.1.5. La rétinopathie diabétique :

Chez les patients atteints de diabète de type 1, la rétinopathie précède presque invariablement le développement de la néphropathie.

Dans l'étude DCCT / EDIC, l'absence de rétinopathie était associée à un risque réduit d'évolution d'une albuminurie modérée à sévère ou insuffisance rénale chronique stade terminal.

En revanche, dans le diabète de type 2, près de 50% des patients atteints de néphropathie n'ont pas de rétinopathie. Cependant, si la néphropathie est due au diabète, la rétinopathie est presque toujours présente.

De plus, la rétinopathie est associée à une incidence accrue d'albuminurie chez les patients atteints de diabète de type 2. (48)

2.4.2. Les facteurs modifiables :

2.4.2.1. Augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine

L'augmentation de l'excrétion d'albumine urinaire est un facteur de risque de progression de la néphropathie diabétique dans le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

Chez la plupart des patients, le premier signe de néphropathie diabétique est une excrétion d'albumine urinaire modérément augmentée, c'est-à-dire 30 à 300 mg / g de créatinine dans un échantillon d'urine ponctuel (également appelé microalbuminurie). (48)

Les protéines éliminées vont être réabsorbées par endocytose et la métabolisation partielle de ces protéines par le tubule proximal s'accompagne d'une mobilisation cellulaire pro-inflammatoire (monocytes-macrophages) dans l'interstitium par sécrétion de substances chémo-attractives, marquée par une réaction inflammatoire puis une cicatrisation sous forme de fibrose. Ce phénomène connu sous le nom de trafic glomérulo-tubulaire des protéines joue

un rôle majeur dans l'aggravation des lésions interstitielles et tubulaires rénales. L'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle rénale représentent des lésions très péjoratives dans le rein diabétique.

De façon récente, il a été également montré que les cellules tubulaires rénales pouvaient se différencier en fibroblastes sous l'influence de certains facteurs de différenciation (épithéliaux ou mésenchymateux), puis ensuite migrer dans l'interstitium rénal et produire du collagène et de la fibronectine, contribuant ainsi à majorer les lésions de fibrose.

Les patients qui développent une albuminurie sévèrement augmentée, c'est-à-dire > 300 mg d'albumine / g de créatinine dans un échantillon d'urine ponctuel (également appelé macroalbuminurie ou albuminurie clinique), sont particulièrement exposés à un risque élevé de déclin de la fonction rénale. (43)

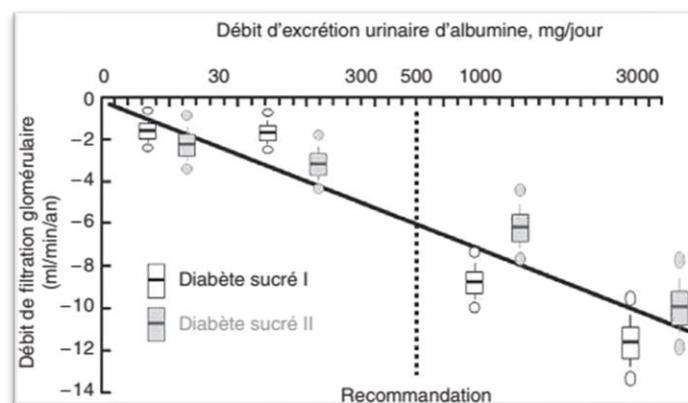


Figure 8 : Albuminurie et perte annuelle de fonction

De plus, jusqu'à 50% des patients atteints de DT1 ou DT2 connaissent une baisse du taux de filtration glomérulaire (DFG), malgré la présence d'une albuminurie modérée ou même normoalbuminurie.

Alors, une excrétion urinaire élevée d'albumine n'est pas une condition préalable nécessaire au développement de la néphropathie diabétique.

Cette constatation a des conséquences sur le diagnostic de la maladie, à savoir que le DFG doit être évalué en plus de l'excrétion urinaire d'albumine.

Aussi, il faut noter que l'élévation de l'excrétion urinaire d'albumine est associée à un risque cardiovasculaire accru, mais il est controversé de savoir si sa réduction se traduit par une incidence plus faible d'événements cardiovasculaires. (48)

2.4.2.2. Hyperglycémie

Un contrôle glycémique insuffisant est un facteur de risque pivot pour le développement et la progression de la néphropathie diabétique. Chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de diabète de type 2, des taux élevés d'HbA1c sont associés à un risque accru de développer une néphropathie.

L'hyperglycémie tissulaire locale et le stress mécanique mésangial résultant de l'hypertension et de l'hyperfiltration glomérulaire sont responsables de la production accrue de TGF- β .

Des études observationnelles ont signalé une nette diminution de l'incidence de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de DT1 et de DT2 qui ont obtenu un meilleur contrôle glycémique. (48)

Cet effet, également appelé « mémoire métabolique », suggère que le contrôle glycémique intensif précoce peut prévenir les dommages irréversibles, tels que les altérations épigénétiques associés à l'hyperglycémie. (45)

2.4.2.3. Hypertension artérielle

Une pression artérielle élevée est un facteur de progression majeur et non spécifique de la néphropathie diabétique. (43)

Un pourcentage élevé de patients hypertendus atteints ou non de diabète évoluent chaque année vers des stades plus sévères de l'IRC qui peuvent avoir des conséquences sur le choix des médicaments antidiabétiques et antihypertenseurs. (49)

Chez les diabétiques dont l'autorégulation hémodynamique rénale est altérée, le retentissement endothélial et glomérulaire de l'hypertension artérielle systémique apparaît nettement majoré. (43)

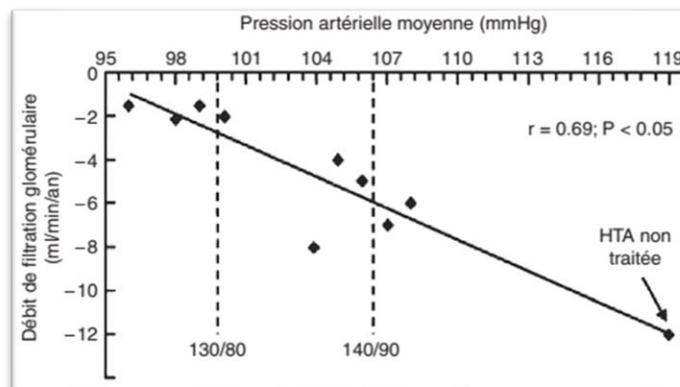


Figure 9 : Niveau de pression artérielle moyenne et perte annuelle de fonction rénale.

Le rôle délétère de l'hypertension artérielle sur la progression de l'insuffisance rénale chronique a été représenté sur la figure 9.

Dans l'étude DCCT / EDIC, une pression artérielle plus basse a été associée à un risque réduit de progression d'une albuminurie modérée à une albuminurie sévère ou insuffisance rénale chronique stade terminal. (48)

De plus, chez les patients atteints de DT2, une pression artérielle plus basse a été associée à une régression d'une albuminurie modérée à une normoalbuminurie.

La baisse de la pression artérielle, indépendamment du produit utilisé, est toujours bénéfique chez le diabétique, elle réduit de façon significative la progression de l'insuffisance rénale. (43)

Aussi, il est remarquable que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine semblent retarder d'avantage la progression de la néphropathie diabétique que les autres classes d'agents antihypertenseurs. (48)

2.4.2.4. Dyslipidémie

La dyslipidémie semble également jouer un rôle dans la pathogenèse de la néphropathie diabétique.

Dans l'étude DCCT / EDIC, des taux de cholestérol lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et de triglycérides (TG) plus faibles étaient associés à un risque réduit de progression d'une albuminurie modérée à une albuminurie sévère ou insuffisance rénale chronique stade terminal.

Chez les patients atteints de DT2, des taux élevés de cholestérol total (CT) sont également associés à une élévation de l'excrétion d'albumine à la fois modérément et sévèrement augmentés.

De plus, de faibles niveaux de TC et de TG sont associés à une régression d'une albuminurie modérée à une normoalbuminurie dans le DT2.

Des études interventionnelles avec les statines fournissent également des preuves du rôle de la dyslipidémie en tant que facteur de risque de néphropathie diabétique en montrant que la baisse des taux de LDL-C est associée à une progression retardée de la maladie. (48)

2.4.2.5. La variation de HDLc et LDLc

Dans l'étude de Chang et al, une variation plus élevée du HDL-C a été associée à un risque plus élevé de progression de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète sucré de type 2.

Mais il faut mentionner que cette étude n'a trouvé aucun lien entre la variabilité du LDL-C et la progression de la néphropathie diabétique, la variabilité du LDL-C a été liée à des risques cardiovasculaires. (47)

2.4.2.6. Obésité

L'obésité est également associée à un risque accru de néphropathie diabétique.

Dans le DCCT, l'obésité abdominale, évaluée par le tour de taille, était associée à une incidence plus élevée d'albuminurie, mais ne prévoyait pas de baisse du DFG. D'autre part, la perte de poids réduit l'excrétion urinaire d'albumine et empêche la baisse du DFG. (48)

2.4.2.7. Le tabagisme

Le tabagisme est associé à une augmentation de l'albuminurie et à une baisse du DFG à la fois chez les patients atteints de diabète de type 1 et de diabète de type 2. (48)

Rossing et al ont signalé une association entre le tabagisme intensif et le déclin du DFGm au cours du suivi, mais pas au départ pour le diabète sucré de type 2.

Plusieurs études de patients atteints de diabète sucré de type 2 ont présenté une association positive entre la baisse du DFGe et le tabagisme actuel ou ancien. (47)

2.4.2.8. L'inflammation chronique et le stress oxydatif

Le stress oxydatif et l'inflammation chronique sont deux facteurs contribuent à la pathogenèse de la néphropathie diabétique.

Des taux urinaires élevés de 8-oxo-7,8-dihydro-2'-désoxyguanosine (8-oxodG) qui est défini comme un marqueur du stress oxydatif, prédit la progression de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2.

Les patients avec DT1 ou DT2 et avec des niveaux plus élevés de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires tell interleukine 6, interleukine 18, et monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), la protéine C réactive à haute sensibilité (hsCRP, un marqueur de l'inflammation subclinique), ou les molécules d'adhésion (molécule d'adhésion cellulaire vasculaire soluble-1 et Eselectin soluble) sont plus à risque de développer une néphropathie et d'évoluer vers une maladie rénale sévère.

Chez les patients atteints de DT1 ou de DT2, des niveaux élevés de récepteurs du facteur de nécrose tumorale- α (TNF α) sont également indépendamment associés à une incidence accrue d'insuffisance rénale.

Malheureusement, des études qui ont évalué les effets des agents antioxydants ou anti-inflammatoires pour retarder la progression de la néphropathie diabétique ont donné des résultats décevants, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité. (48)

2.5. Le dépistage de la néphropathie diabétique

Tout diabétique doit être considéré comme un patient à risque rénal majeur et doit bénéficier d'un suivi rénal. (43)

Le diagnostic de la néphropathie diabétique repose habituellement sur des arguments cliniques et biologiques.

Il ne nécessite pas de confirmation histologique par biopsie rénale. Quel que soit le type de diabète sucré (Une biopsie rénale peut être proposée lorsque le diagnostic de glomérulopathie diabétique isolée est peu plausible ou s'il existe des arguments pour une maladie rénale surajoutée nécessitant un traitement spécifique). (50)

Trois arguments majeurs sont retenus :

- L'ancienneté du diabète sucré (plus de 10 ans en moyenne).
- La présence d'une protéinurie.
- La présence d'une rétinopathie diabétique. (Cela dit, l'absence de rétinopathie n'est pas un argument qui fait réfuter le diagnostic). (43)

2.5.1. Les arguments Cliniques et la symptomatologie

Au stade de néphropathie diabétique avérée, la symptomatologie devient plus riche et comporte à des degrés divers :

- Des œdèmes plus ou moins marqués des membres inférieurs traduisant une rétention sodée, la présence d'une protéinurie et un régime sodé trop riche.
- Hypertension artérielle de niveau variable.
- Des signes cliniques non spécifiques de type fatigue ou fatigabilité à l'effort, perte d'appétit, rares nausées ou vomissements surtout matinaux, pâleur, crampes nocturnes des membres inférieurs, prurit ou démangeaisons.
- Une nycturie plus fréquente, une polydipsie nocturne.

2.5.2. Les critères biologiques (les biomarqueurs)

Les biomarqueurs jouent un rôle important dans la détection précoce et le suivi de la progression de la néphropathie diabétique. En plus des arguments cliniques, le diagnostic de la maladie est basé sur la mesure du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et de l'albuminurie, Elle est identifiée par un rapport albumine / créatinine urinaire (RAC) constamment élevé $> 30 \text{ mg / g}$ et/ou une réduction soutenue du DFGe inférieur à $60 \text{ ml / min par } 1,73 \text{ m}^2$. (45)

Les biomarqueurs de la néphropathie diabétique sont divisés en biomarqueurs traditionnel ou de routine et nouveaux biomarqueurs.

2.5.2.1. Les biomarqueurs traditionnels

2.5.2.1.1. La microalbuminurie

On entend par microalbuminurie la présence dans les urines de faibles quantités d'albumine, inférieures à 300 mg/24 h (Indétectables par les méthodes traditionnelles de dépistage) mais supérieures à celles de la protéinurie physiologique (30 mg/24 h). (51)

La microalbuminurie est un biomarqueur de la dysfonction endothéliale généralisée présente dans le diabète sucré, liant l'atteinte rénale aux déficiences cardiovasculaires et cérébrales.

Avec le temps, il a été démontré que la microalbuminurie reflète non seulement les lésions glomérulaires mais aussi les lésions tubulaires, l'albumine filtrée étant réabsorbée au niveau tubulaire. (52)

L'analyse du taux d'albumine dans l'urine fait partie de la norme de soin et elle est recommandée pour le suivi par l'American Diabetes Association (ADA).

Le docteur Jennifer Ennis déclare que l'albuminurie est un marqueur précoce d'insuffisance rénale. Les glomérules sont endommagés et laissent passer l'albumine dans l'urine. C'est également un outil de prédiction important pour la progression des maladies rénales. (53)

Le dépistage doit être effectué chaque année pour les patients atteints de diabète sucré de type 1 (DT1) commençant 5 ans après le diagnostic. Et dès la 1^{ère} année de diagnostic de diabète sucré de type 2 (DT2) (Diagnostic tardif du diabète de type 2 car évolution le plus souvent silencieuse). (45)

La méthode est simple, rapide et dans les lignes directrices de l'Association canadienne du diabète. (54)

Tableau 3 : Recommandations de dépistage de la néphropathie diabétique

Macroalbuminurie persistante (excrétion urinaire d'albumine > 300mg/24 heures. Alteration du débit de filtration glomérulaire (DFG) en présence d'un diabète.	
Outil diagnostique	Spot urinaire avec mesure albuminurie et calcul rapport albuminurie/créatinurie
Timing du dépistage	<ul style="list-style-type: none"> • Cinq ans après le diagnostic en cas de diabète de type 1 • Au moment du diagnostic en cas de diabète de type 2
Suivi	1 x/an si négatif

Les valeurs de protéinurie et la signification pathologique de ces dernières sont portées sur le tableau 4.

Tableau 4 : Définition de l'albuminurie : valeurs selon le mode de recueil d'urines.

	Albuminurie normale	Microalbuminurie	Macroalbuminurie (Protéinurie)
Urines des 24 heures (mg/24h)	< 30	30-300	> 300
Echantillon urinaire matinal (mg/l) ou échantillon urinaire minuté (ug/min)	< 20	20-200	> 200
Echantillon urinaire matinal + excrétion urinaire albumine (EUA) (mg/g créatinine)	< 30	30-300	> 300
EUA (mg/mmol créatinine)	< 2,5	Homme 2,5-25 Femme 3,5-35	> 35

Le dépistage doit se dérouler en dehors de conditions qui peuvent augmenter l'excrétion urinaire d'albumine telles qu'une infection, un état fébrile, un exercice physique intense, une hématurie, une hypertension mal contrôlée et une décompensation diabétique ou cardiaque. Tout résultat anormal doit être confirmé par au moins deux dosages supplémentaires sur trois échantillons prélevés, sur une période de trois à six mois. (55)

2.5.2.1.2. Le débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le volume de plasma passant à travers les capillaires glomérulaires par unité de temps. Il est exprimé en ml par minute (ml/mn). Il n'est pas mesuré mais estimé par différentes formules.

L'estimation du DFG permet d'évaluer le degré d'insuffisance rénale chronique et d'en suivre la progression selon une classification internationalement reconnue.

Pour la Haute Autorité de santé (HAS), une estimation du DFG doit avoir lieu tous les ans chez les diabétiques et tous les trois ans chez les hypertendus. (51)

A. La clairance de l'inuline

Historiquement, la première substance utilisée pour estimer le DFG a été l'inuline.

L'inuline est un polymère de fructose (polyfructosan) avec un poids moléculaire de 5 200 Da, qui est filtré librement au travers du glomérule. C'est une substance physiologiquement inerte, libre et non fixée aux protéines plasmatiques. Elle n'est ni métabolisée, ni sécrétée, ni réabsorbée par le rein et n'altère pas sa fonction. (56)

La clairance urinaire de l'inuline est considérée comme marqueur idéal de filtration glomérulaire et donc comme marqueur de référence ou gold standard pour l'étude du DFG par d'autres marqueurs.

La technique classique décrite par Smith comprend une injection intraveineuse d'inuline de charge suivie d'une perfusion continue de façon à atteindre une concentration plasmatique constante en inuline. Après une période d'équilibration de 1 heure environ, des échantillons

sanguins et urinaires sont prélevés alternativement sur trois périodes de 10 à 20 minutes. Les échantillons urinaires sont prélevés par sondage vésical. Pour chaque période, la clairance urinaire de l'inuline est calculée par la formule UV/P et la clairance finale correspond à la moyenne des clairances de chaque période. (57)

B. La cystatine C

La cystatine C est un polypeptide non glycosylé, basique (pH à 9,3), composé de 122 acides aminés et dont le poids moléculaire est de 13 kDa. Elle appartient à la famille des inhibiteurs de la cystéine-protéinase. Elle est synthétisée et sécrétée de façon constante par toutes les cellules nucléées du corps. (58)

Elle est librement filtrée par le glomérule puis réabsorbée et dégradée par la cellule tubulaire proximale. Elle n'est en conséquence pas ou peu excrétée et sa clairance urinaire ne peut être utilisée comme méthode d'estimation du DFG. En revanche, tout comme la créatinine, sa concentration plasmatique est déterminée par le DFG. Des formules d'estimation du DFG dérivées de l'inverse de la cystatinémie C ont ainsi été proposées. (59)

L'avantage de la cystatine C sur la créatinine est que sa production est constante dans le temps, indépendante de l'âge du sexe et de la masse musculaire. À la différence de la créatininémie, les variations de cystatinémie C ne peuvent être la conséquence que d'une variation en sens inverse du DFG. (59)

La cystatine C sérique et urinaire sont des biomarqueurs utiles pour évaluer le DFG chez les patients atteints de DT2. (52)

C. La clairance de la créatinine

La créatinine est le produit du métabolisme de la créatine musculaire, par réaction de cyclisation spontanée (1 à 2 % du stock de créatine étant métabolisé quotidiennement). La production quotidienne de créatinine est ainsi très fortement liée à la masse musculaire.

Dans le plasma, la créatinine circule sous forme non liée aux protéines. Du fait de son faible poids moléculaire, la créatinine est librement filtrée et excrétée dans les urines sous forme non modifiée. Il existe une sécrétion tubulaire active de créatinine dans le tube contourné proximal.

La clairance urinaire de la créatinine chez un sujet normal est proche du débit de filtration glomérulaire mesuré par les techniques utilisant des traceurs exogènes (Inuline), avec malgré tout une surestimation relative d'environ 10 à 20 %. Cette surestimation est en rapport avec la sécrétion tubulaire rénale de créatinine. (60)

Plusieurs formules permettent d'estimer le DFG chez l'adulte à partir de la créatinine sérique :

- La plus ancienne, celle de Donald Cockcroft et Henri Gault (1976), n'est plus recommandée
- La formule du MDRD (calculée à partir d'une cohorte de patients enrôlés dans l'étude Modification of Diet in Renal Disease), Cette méthode est adoptée par la Société française de néphrologie, donne le débit de filtration glomérulaire en ml/ mn pour 1,73 m² de surface corporelle.
- La formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) élaborée par Levey en 2009 est plus exacte que celle du MDRD, surtout pour les valeurs comprises entre 60 et 90 mL/min/1,73 m². Elle est recommandée par la HAS.

- La différence de précision entre CKD-EPI et MDRD est faible, avec une précision globale de 69% vs 65% pour des stades donnés dans une étude. (61)

La formule CKD-EPI n'est pas validée pour :

- Les personnes âgées de > 75 ans.
- Les femmes enceintes.
- Les grands maigres et les grands obèses.
- Les patients suivant un régime pauvre en protéines animales.

Chez l'enfant, la formule la plus utilisée est celle de Schwartz, fondée sur la taille. (51)

Cependant, la créatinine sérique est particulièrement variable et est modifiée par plusieurs facteurs différents (tels que le statut d'hydratation, l'activité physique et la masse musculaire), ce qui signifie qu'il est important de répéter les tests pour vérifier tout résultat anormal. (61)

Malheureusement ces biomarqueurs traditionnels ont plusieurs limites et nécessitent des essais interventionnels importants et coûteux. Ces limites sont évidentes, leur utilisation comme critère d'évaluation nécessitant une réflexion plus approfondie. (62)

Mais il faut noter que l'albuminurie et le débit de filtration glomérulaire estimé soient actuellement utilisés pour le diagnostic et le pronostic de la néphropathie diabétique, la valeur pronostique des deux paramètres est au mieux modeste. (63)

2.5.2.2. Les nouveaux biomarqueurs

Les nouveaux biomarqueurs ont également leurs limites et peuvent être perçus comme pas meilleurs que ceux établis, cependant, en utilisant des biomarqueurs plus spécifiques au dysfonctionnement glomérulaire ou tubulaire sous-jacente, les différents stades de la progression de la maladie peuvent être identifiables et utilisés pour individualiser avec éloquence les thérapies. (62)

Matheson classe les biomarqueurs en fonction de leur origine et des processus pathologiques altérant le néphron : lésions rénales, stress oxydatif et inflammation. (52)

2.5.2.2.1. Les biomarqueurs de l'atteinte glomérulaire

La ND se manifeste principalement par des lésions glomérulaires bien connues. Les biomarqueurs de l'atteinte glomérulaire sont précoces au début de la ND. (52)

A. Transferrine urinaire

La transferrine est la principale protéine de liaison au fer circulante, et sa concentration est en corrélation avec la capacité totale de fixation du fer du plasma. (64)

C'est une protéine d'un poids moléculaire de 76,5 KDa. En raison de son faible poids moléculaire et de sa charge ionique moindre, elle passe facilement à travers la barrière glomérulaire.

Étant donné qu'une augmentation de la transferrine urinaire a été observée chez les patients atteints de diabète de type 2 avec une normoalbuminurie, en concomitance avec la

céruleoplasmine urinaire et l'immunoglobuline G, précédant la microalbuminurie, elle pourrait être considérée comme un biomarqueur de la néphropathie diabétique précoce.

Chez les patients microalbuminuriques, les niveaux de transferrine urinaire augmentent.

Ils augmentent également chez les patients atteints de diabète de type 2 avec des complications vasculaires (coronaropathie, rétinopathie diabétique...)

Les patients présentant des taux initiaux élevés d'excrétion urinaire de transferrine développeront une microalbuminurie plus fréquemment que ceux présentant des taux normaux. (52)

B. Immunoglobuline G urinaire

L'immunoglobuline G (IgG) est le principal potentialisateur de l'immunité humorale dans les fluides extracellulaires de l'hôte, y compris le sang, la lymphe et la salive. (65)

Il s'agit d'une protéine plasmatique anionique d'un poids moléculaire de 150 KDa qui traverse difficilement la barrière glomérulaire.

Les IgG urinaires peuvent être sécrétées avant le stade de la microalbuminurie (Une élimination accrue des IgG urinaires pourrait ainsi prédire la microalbuminurie chez les patients atteints de diabète sucré), de façon concomitante avec des valeurs accrues de transferrine urinaire, de céruleoplasmine urinaire et d'orosomucoïde urinaire. (52)

C. Céruleoplasmine urinaire

La céruleoplasmine est une protéine sérique transportant le cuivre. Elle traverse difficilement le glomérulaire car elle est plus négativement chargée.

Elle a été trouvée chez certains patients atteints de diabète de type 2 avec une normoalbuminurie, plaçant en faveur de son utilisation pour la détection précoce des lésions rénales, même avant l'albuminurie.

La céruleoplasmine pourrait avoir chez les patients atteints de diabète de type 2 un effet prédictif de la néphropathie diabétique, similaire à la transferrine urinaire et immunoglobuline G urinaire.

Selon Yamazaki et al. Le taux d'excrétion urinaire de céruleoplasmine et la clairance de la céruleoplasmine augmentent parallèlement à la progression de l'albuminurie.

En fait, chez les patients atteints de diabète de type 2, il pourrait exister un parallélisme entre des valeurs accrues de transferrine urinaire, d'immunoglobuline urinaire G et de céruleoplasmine urinaire.

Nous concluons que la céruleoplasmine urinaire pourrait être utilisée pour le diagnostic précoce de la ND. Mais son utilité est limitée par sa réversibilité avec un meilleur contrôle glycémique. (62)

D. Collagène urinaire de Type IV

Le collagène de Type IV est également connu sous le nom de, de gélatinase de 92 kDa ou de gélatinase B ou MMP-9.

C'est un composant de la membrane basale glomérulaire et de la matrice mésangiale.

Le MMP-9 activé est impliqué dans des processus physiologiques impliquant la dégradation des protéines de la matrice extra cellulaire qui sont pertinentes pour le développement et la reproduction embryonnaires, la migration cellulaire, le développement osseux, l'ossification endochondrale, l'angiogenèse, la fonction neutrophile et la réparation des plaies. (66)

Dans la néphropathie diabétique les lésions sont produites à la fois au niveau capillaire glomérulaire et au niveau mésangial. L'excrétion urinaire du collagène de Type IV pourrait servir d'indicateur précoce d'une lésion rénale associée à la néphropathie diabétique.

Des taux accrus de collagène urinaire de type IV sont signalés chez les patients atteints de diabète de type 1 avec une normoalbuminurie. Une relation entre la gravité des lésions histologiques et le collagène urinaire de type IV a été rapportée chez des patients atteints de diabète de type 2.

Il pourrait également permettre à la fois la détection de ND précoce chez les patients atteints de diabète de type 2 et le diagnostic différentiel de glomérulonéphrite, où ses niveaux sont faibles. (52)

E. Laminine urinaire

Les laminines sont un constituant majeur de la membrane basale qui est un maillage complexe de protéines séparant l'épithélium, le mésothélium et l'endothélium du tissu conjonctif. Il y a 15 laminines différentes, chacune consistée d'une combinaison unique de trois sous-chaînes. (67)

La laminine est un composant de la membrane basale glomérulaire. Son excrétion urinaire est augmentée chez les patients atteints de DT2 normoalbuminurique, en corrélation avec la NAG (N-acétyl-bêta-D-glucosaminidase) et l'excrétion d'alpha-1-microglobuline. On observe aussi une excrétion concomitante accrue de collagène de type IV. (52)

F. Glycosaminoglycans urinaire

Les glycosaminoglycans sont des composants de la membrane basale glomérulaire ainsi que de la matrice extracellulaire.

L'excrétion des glycosaminoglycans sont augmentée, même chez les patients diabétique normoalbuminuriques.

Ils sont également présents au niveau de la membrane basale tubulaire et donc associés à d'autres biomarqueurs tubulaires, qui expriment un dysfonctionnement tubulaire distal chez les patients diabétiques. (52)

G. Lipocalin-Type Prostaglandin-D Synthase (L- PGDS)

Il s'agit d'un biomarqueur lié aux lésions des parois capillaires glomérulaires et reflétant leur perméabilité accrue. Il est principalement considéré comme prédictif des lésions rénales, mais moins pertinent en tant que marqueur précoce de ND. (52)

H. IgM urinaire et fibronectine urinaire

L'IgM est un indicateur d'insuffisance rénale. Les études n'ont été que sporadiques, sans données suffisantes à l'appui de leur utilisation comme biomarqueurs des premiers ND.

L'excrétion urinaire de la fibronectine n'est significativement augmentée chez les patients atteints de diabète sucré que s'ils présentent une microalbuminurie. (52)

I. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) urinaire

Monocyte chemoattractant protein-1 est l'une des chimiokines clés qui régulent la migration et l'infiltration des monocytes / macrophages. (68)

Son excrétion urinaire augmente chez les patients macro albuminuriques atteints de DT2 mais pas chez les microalbuminuriques.

Il a été démontré que les niveaux urinaires de MCP-1 étaient en corrélation avec les lésions tubulo-interstitielles, les fibroses et les lésions glomérulaires.

La détection de ce biomarqueur pourrait être utilisée comme un nouveau critère de prévision de la maladie en cours (Marqueur de progression). (62)

2.5.2.2. Les biomarqueurs de l'atteinte tubulaire

Les lésions tubulo-interstitielles sont associées à une lésion glomérulaire au cours de la ND.

Les biomarqueurs tubulaires ont montré qu'un dysfonctionnement tubulaire peut être présent au début du ND, précédant parfois une lésion glomérulaire.

Ces biomarqueurs se sont révélés très sensibles par rapport à la microalbuminurie, qui est considérée comme le biomarqueur de choix de la ND.

En fait, actuellement, la microalbuminurie est considérée non seulement comme un biomarqueur glomérulaire, mais aussi comme un biomarqueur tubulaire. (52)

A. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

NGAL est une protéine de 21 kDa de la superfamille des lipocalines. C'est un composant essentiel de l'immunité innée aux infections bactériennes. Il est exprimé par les cellules immunitaires, les hépatocytes et les cellules tubulaires rénales dans divers états pathologiques. (69)

NGAL a suscité beaucoup d'intérêt en tant que biomarqueur pour la détection précoce des lésions tubulaires proximales aiguës et est couramment utilisé dans les études non cliniques.

Chez les individus en bonne santé, le NGAL est exprimé à de faibles niveaux dans divers tissus, Il est filtré au niveau du glomérule et réabsorbé par le tubule proximal.

L'augmentation de la production rénale de NGAL est observée suite à une lésion. Les dommages au néphron peuvent augmenter la concentration urinaire de NGAL en altérant la réabsorption tubulaire proximale. (70)

Ce biomarqueur est utilisé pour évaluer les lésions tubulaires au cours de diabète sucré, ses valeurs accrues étant présentes même dans les phases initiales de la maladie, à savoir chez les patients normoalbuminuriques.

Chez les sujets atteints de DT1, La présence de concentration élevée de NGAL urinaire peut précéder la microalbuminurie.

Chez les sujets atteints de DT2, Le NGAL urinaire avait des valeurs élevées chez les patients normoalbuminurique, augmentant progressivement chez les patients ayant une micro et macroalbuminurie. Les valeurs de KIM-1 (kidney injury molecule-1) augmentent en parallèle, indiquant une lésion précoce et progressive.

Le NGAL urinaire chez les patients atteints de DT2 pourrait jouer un rôle dans la prévision de l'évolution de la maladie. (52)

B. Microglobuline alpha-1

L'alpha-1- microglobuline est une protéine sérique de faible poids moléculaire (27 kDa).

Elle est filtrée facilement à travers la paroi capillaire glomérulaire. Une fois arrivée dans le tubule proximal, l'alpha-1-microglobuline est réabsorbée et métabolisée.

Le dysfonctionnement tubulaire entraîne une altération de la réabsorption avec une excrétion accrue dans l'urine.

Aux premiers stades de diabète sucré, l'alpha-1-microglobuline pourrait également jouer un rôle dans la prédiction de la ND. Il s'agit en fait d'un biomarqueur peu coûteux de diagnostic précoce.

C. KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)

KIM-1 est une glycoprotéine transmembranaire de type I des cellules de tubule proximal avec deux domaines extracellulaires.

L'expression de KIM-1 est faible dans les reins normaux mais est significativement augmentée dans les cellules du tubule proximal après une lésion rénal.

C'est un marqueur prometteur pour la détection précoce de l'insuffisance rénale aiguë, et sa concentration est nettement augmentée dans les heures qui suivent une lésion rénale. (71)

Selon Petrica et al. Chez les sujets normoalbuminurique et atteints de DT2 des valeurs élevées de KIM-1 urinaire ont été observées, ce qui indique des lésions du tubule proximal dans les premiers stades de la maladie, Alors que les sujets microalbuminurique ont des valeurs KIM-1 urinaires plus élevées que ceux avec une normoalbuminurie.

Les valeurs NGAL étudiées ont présenté simultanément des évolutions similaires selon Carvalho et al.

De plus, KIM-1 et NGAL présentent une élimination plus élevée chez les patients atteints de DT2 avec une hyperfiltration glomérulaire que chez les patients avec filtration glomérulaire normale.

Alors ces biomarqueurs (KIM-1 et NGAL) pourraient plaider pour un effet lésionnel délétère de l'hyperfiltration sur le tubule proximal.

Nielsen et al. Cependant, n'a pas pu démontrer une valeur de KIM-1 urinaire qui pourrait être prédictive de l'évolution de la fonction glomérulaire (DFG) chez les patients atteints de DT1.

Selon Nielsen et al. Il n'a pas d'utilité pronostique chez les patients atteints de DT2. (52)

D. N-Acetyl- β D glucosaminidase (NAG)

NAG est une enzyme située dans les lysosomes des cellules épithéliales de tubule proximal.

En raison de son poids moléculaire élevé de 130 kDa, Il ne peut pas être filtré à travers le glomérule et sa concentration élevée dans l'urine est causée exclusivement par une lésion des cellules de tubule proximale. (72)

Elle est considérée comme un biomarqueur tubulaire sensible. Cela peut précéder l'apparition de microalbuminurie dans le DT1.

Chez les sujets atteints de DT2 l'excrétion urinaire de NAG augmente proportionnellement à la durée du diabète. Elle survient beaucoup plus tôt que l'albuminurie.

La NAG peut être considérée comme un biomarqueur tubulaire précoce.

Assal et al. Considèrent que la NAG urinaire est le biomarqueur le plus sensible pour détecter les lésions rénales précoces chez les sujets diabétiques. (52)

E. Angiotensinogène

L'angiotensinogène est un précurseur de l' α 2-globuline dont dérivent tous les autres peptides de l'angiotensine.

Il est produit principalement par le foie, mais l'ARNm de l'angiotensinogène a également été détecté dans les adipocytes, le rein, le cerveau, la glande surrénale, le cœur et les vaisseaux sanguins. (73)

Le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) est impliqué dans la pathogenèse de la ND. Les éléments constitutifs du SRAA sont présents au niveau du rein, définissant un SRAA local.

L'angiotensinogène urinaire peut représenter un biomarqueur pour l'activation du SRAA au cours de diabète sucré.

Chez les patients atteints de DT1 une concentration urinaire élevée d'angiotensinogène précède la survenue d'une microalbuminurie. Cela pourrait avoir un rôle prédictif chez les patients normotendus atteints de DT1.

Chez les patients atteints de DT2 et normoalbuminuriques, l'angiotensinogène urinaire est plus élevé que chez les témoins et il augmente progressivement chez les patients microalbuminuriques et surtout chez les patients macroalbuminuriques.

Pour cela L'angiotensinogène urinaire peut être considéré comme un biomarqueur précoce de la ND.

Malheureusement Kim et al. N'a pas confirmé ces observations dans une étude sur des patients atteints de DT2. Ils ont constaté que les valeurs de l'angiotensinogène urinaire ne diffèrent pas de celles des témoins, chez les patients atteints de DT2 normoalbuminurique et microalbuminurique, mais des valeurs plus élevées ont été décrites chez les patients macroalbuminuriques.

Ces observations soulignent la nécessité de poursuivre les études nécessaires à la validation de ce biomarqueur.

Une augmentation de l'angiotensinogène urinaire pourrait représenter un facteur de risque de complications rénales et cardiovasculaires. (52).

F. L-FABP (Liver-Type Fatty Acid Binding Protein)

L-FABP est une protéine de 14 kDa présente dans le cytoplasme des tubules proximaux rénaux humains.

Les acides gras sont liés au L-FABP et transportés vers les mitochondries ou les peroxysomes, où les acides gras sont bêta-oxydés, ce qui peut jouer un rôle dans l'homéostasie des acides gras. (74)

Une augmentation de la L-FABP urinaire a été trouvée chez les patients atteints de DT1 qui présentaient une normoalbuminurie, ayant un rôle prédictif concernant la progression vers la microalbuminurie et de la microalbuminurie vers la macroalbuminurie.

Les patients atteints de DT2 avec normoalbuminurie présentaient également des niveaux élevés de L-FABP urinaire, cette protéine étant considérée comme un biomarqueur utile pour diagnostiquer une néphropathie diabétique précoce.

En fait, le L-FABP urinaire a été confirmé comme biomarqueur tubulaire par le ministère de la Santé du Japon.

Le facteur L-FABP est également lié à la gravité de la ND et ces valeurs urinaires augmentent avec le déclin de la fonction rénale.

Bien que certains auteurs, comme Chou et al n'attribuent pas de rôle prédictif au L-FABP urinaire chez les patients atteints de DT2. D'autres, comme Panduru et al Considèrent que le L-FABP urinaire est un prédicteur indépendant de la progression de la néphropathie diabétique. (52)

G. La Néphrine

La néphrine est une Protéine transmembranaire de 1241 acides aminés codée par le gène NPHS1 situé sur le chromosome 19 et exprimée essentiellement dans les diaphragmes de fente (slit diaphragm) qui relient les pieds des cellules épithéliales du glomérule ou podocytes. (75)

Chez les sujets atteints de diabète sucré avec une néphropathie, un dysfonctionnement des podocytes est présent et une lésion du diaphragme à fente entraîne une néphrinurie.

La néphrinurie peut survenir chez certains patients atteints de DT1 avant la microalbuminurie. Elle a également été signalée chez certains patients normoalbuminurique atteints de DT2.

Elle est liée à une lésion podocytaire représentant un biomarqueur de lésion glomérulaire précoce.

Chez les patients albuminuriques, la néphrinurie est positivement corrélée à l'albuminurie et négativement corrélée au DFG, étant également un biomarqueur de la ND dans d'autres phases du diabète sucré.

L'atteinte des podocytes dans le diabète sucré implique non seulement la néphrine mais également d'autres éléments podocytaires, telle que le VEGF (Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Chez les patients diabétiques normoalbuminurique, la néphrinurie est corrélée à l'élimination urinaire du VEGF. (52)

Les biomarqueurs tubulaires semblent jouer un rôle important dans le diagnostic précoce de la ND. Ils parviennent à montrer, dans la plupart des cas, que la microalbuminurie ne représente pas un biomarqueur fiable pour diagnostiquer les lésions naissantes de la ND.

Cependant, jusqu'à présent, aucun de ces biomarqueurs n'a été établi comme méthode de référence (gold standard) pour le diagnostic précoce de la ND. (52)

2.5.2.2.3. Biomarqueurs d'inflammation

Le diabète sucré s'accompagne de processus inflammatoires chroniques affectant tout l'organisme, y compris les reins. Des médiateurs de l'inflammation, comme les cytokines et les chimiokines, sont présents dans ces processus. Certains d'entre eux sont utiles comme biomarqueurs.

A. Le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α)

Le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) est une cytokine libérée principalement par les macrophages, mais il est également libéré par une variété d'autres cellules immunitaires. (76)

Chez les patients atteints de DT2 avec une microalbuminurie et une macroalbuminurie le TNF alpha urinaire présente des valeurs plus élevées que chez les patients normoalbuminurique. Et il est corrélé avec le NAG urinaire.

Une étude sur des patients atteints DT2 avec une normoalbuminurie et de microalbuminurie a trouvé des valeurs plus élevées d'IL8, IP10 (inducible protein 10), MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein 1), G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), EOTAXIN et RANTES (CCL5) chez des patients atteints de microalbuminurie que de normoalbuminurie ou chez les témoins. Leur évaluation serait utile dans le diagnostic précoce et le traitement du ND.

Tashiro et al ont constaté chez ces patients que l'IL8 est élevée aux premiers stades de la ND et que le MCP-1 augmente au stade avancé.

Chez les patients atteints de DT1 et dans une étude complexe, cherney et al ont analysé 42 cytokines / chimiokines urinaires sur des patients normoalbuminurique, Ils ont constaté que le niveau urinaire d'IL6 et d'IL8, le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et RANTES ne sont pas modifiés chez les patients avec un rapport albumine-créatinine normal.

Chez ces patients une excrétion urinaire plus élevée de ce biomarqueur est associée à une microalbuminurie. Cherney et al considèrent que ces biomarqueurs pourraient avoir un rôle dans l'évaluation du risque de la ND.

Ainsi l'hyperfiltration rénale est liée à une excrétion urinaire accrue de cytokines / chimiokines inflammatoires. (52)

B. Orosomucoïde

L'orosomucoïde-1 également connu sous le nom de glycoprotéine alpha-1-acide 1, est un membre de la famille des protéines lipocalines, qui agit comme porteur de composés lipophiles basiques et neutres dans des conditions physiologiques normales.

En outre, elle est connue comme une protéine de la phase aiguë, qui s'exprime en réponse à des conditions stressantes telles que des lésions tissulaires, une inflammation ou une infection. (77)

Chez les patients atteints de DT1 l'orosomucoïde urinaire a des valeurs plus élevées chez les normoalbuminurique que chez les témoins, Ces valeurs augmentent chez les patients atteints de microalbuminurie et de macroalbuminurie.

Les patients atteints de DT2 présentent une excrétion accrue d'orosomucoïde dans les urines parallèlement à l'excrétion d'immunoglobulines G, de céruléoplasmine et de transferrine.

El-Beblawy et al apprécient que l'orosomucoïde soit un facteur indépendant significatif pour les complications microvasculaires du diabète et peut être considéré comme un marqueur précoce de lésion rénale.

Les marqueurs urinaires de l'inflammation sont utiles pour évaluer les processus inflammatoires dans la néphropathie diabétique, même à un stade précoce. (52)

C. CD93

Le CD93 est une glycoprotéine connue pour augmenter la phagocytose. La partie extracellulaire de CD93 peut être clivée par voie enzymatique et sécrétée dans le sérum sous forme soluble (sCD93).

Sur la base d'une étude effectuée sur 97 sujets atteints de DT2 pour évaluer l'association entre le sCD93 sérique et la ND. le sCD93 pourrait être une molécule candidate associée à la néphropathie diabétique. (78)

2.5.2.2.4. Biomarqueurs de stress oxydatif

Le stress oxydatif joue un rôle important dans le développement et la progression de la ND et pour cela on utilise les biomarqueurs de stress oxydatif dans le but de prédiction et l'évaluation de la ND.

A. 8-Oxo-7, 8-dihydro-2-deoxy guanosine (8-oHdG)

La 7,8-dihydro-8-oxo-2-désoxyguanosine (8- oHdG) est l'une des lésions d'ADN les plus courantes résultant du stress oxydatif au cours du métabolisme cellulaire aérobie normal.

Il se trouve à la fois dans les organismes inférieurs et les eucaryotes et il est associé avec le cancer, le vieillissement, l'hépatite et l'infertilité. (79)

Hinokio et al trouvent que le 8-oHdG urinaire est un biomarqueur clinique utile pour prédire le développement de la néphropathie diabétique chez les patients diabétiques.

Il y avait une progression significative de la néphropathie diabétique chez les patients avec une excrétion urinaire plus élevée de 8-oHdG par rapport aux patients avec une excrétion modérée ou inférieure de 8-oHdG.

Selon Broedbaek et al le 8-oHdG urinaire est un prédicteur de la mortalité à long terme du diabète sucré.

B. H-FABP (Heart fatty acid binding protein)

Dans une étude cohorte sur des patients atteints de DT1 et DT2 visant à évaluer les marqueurs de lésions glomérulaire, et le marqueur de lésions tubulaires distales (H-FABP urinaire) en relation avec l'albuminurie et le DFG ; Nauta et al ont rapporté des valeurs plus élevées de NAG, NGAL et H-FABP urinaires chez les normoalbuminuriques que chez les témoins. En revanche, les valeurs de la cystatine C urinaire étaient faibles.

Cela montre que les patients atteints de diabète sucré même normoalbuminurique présentent des lésions tubulaires proximales et distales. (52)

C. Produits finaux de glycation avancée (AGE)

Advanced glycation end products ou les produits finaux de glycation avancée (AGE) sont des produits issus des modifications post-traductionnelles des protéines formées par la réaction spontanée avec le glucose et les métabolites apparentés.

Les AGE importants sur le plan quantitatif sont l'hydroimidazolone MG-H1 dérivée du méthylglyoxal (MG), la N ϵ -carboxyméthyl-lysine (CML) et le glucosepane. (80)

Les AGE éliminées dans les urines induisent un effet tubulaire toxique produisant un dysfonctionnement tubulaire.

Chez les patients normoalbuminurique atteints de DT2 l'AGE urinaire était élevé en corrélation avec les marqueurs urinaires de dysfonctionnement tubulaire avant l'apparition de la microalbuminurie.

Chez les patients atteints de DT2, Turk et al ont trouvé des valeurs élevées d'AGE urinaire chez 50% des patients normoalbuminurique et 85% de ceux avec microalbuminurie.

Chez les patients ayant une microalbuminurie, Piarulli et al ont trouvé des valeurs plus élevées de pentosidine (Composant de l'AGE, est un biomarqueur pour leur formation et leur accumulation) que chez les patients normoalbuminurique. (52)

D. Les podocytes

Les lésions podocytaires apparaissent respectivement pendant le diabète sucré et la néphropathie diabétique considérée comme une podocytopathie.

L'évaluation des lésions des podocytes peut être réalisée en surveillant le nombre de cellules des podocytes dans les urines ou plus précisément, en utilisant des biomarqueurs urinaires des podocytes comme la néphrine et la podocalyxine urinaire qui prend sa source dans la surface apicale des podocytes, se présentant sous forme de vésicules.

Une étude sur des patients atteints de diabète sucré a révélé que les valeurs du nombre de podocytes urinaires chez les patients normo albuminuriques n'étaient pas significativement différentes de celles des témoins, Par contre Chez les patients atteints de microalbuminurie et de syndrome néphrotique, le nombre de podocytes urinaires est plus élevé. Il est corrélé à l'ostéopontine urinaire et aux IgM urinaires aussi pour la podocalyxine qui présentait des niveaux plus élevés chez les patients atteints de microalbuminurie que chez les patients normo albuminuriques.

Hara et al considèrent que la podocalyxine urinaire peut être un biomarqueur précoce pour détecter les lésions précoces des podocytes chez les patients atteints de diabète sucré.

Zheng a évalué les micro-ARN urinaires des molécules associées aux podocytes (synaptopodine, podocalyxine, CD2-AP, α actine4 et podocine) en tant que biomarqueurs chez les patients normoalbuminurique, et ceux qui présentent une microalbuminurie et de macroalbuminurie et ils ont signalé une augmentation au cours de la progression de la ND. (52)

E. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

Le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), également connu sous le nom de facteur de perméabilité vasculaire (VPF), était à l'origine décrit comme un mitogène spécifique des cellules endothéliales. Il est produit par de nombreux types de cellules, notamment les cellules tumorales, les macrophages, les plaquettes, les kératinocytes et les cellules mésangiales rénales. Les activités du VEGF ne se limitent pas au système vasculaire, il joue un rôle dans les fonctions physiologiques normales telles que la formation osseuse, l'hématopoïèse, la cicatrisation des plaies et le développement. (81)

Le VEGF est censé jouer un rôle clé dans la vasculogenèse (croissance de nouveaux vaisseaux sanguins) et l'angiogenèse (croissance des vaisseaux sanguins existants) dans le rein en développement. Son expression glomérulaire augmente en tant que réponse précoce au diabète, en particulier dans les podocytes, Il a été impliqué dans l'hypertrophie glomérulaire et rénale totale, ainsi que l'hyperfiltration. (82)

Le VEGF urinaire peut être considéré comme un biomarqueur podocytaire. Il a été détecté chez les patients atteints de DT2, étant corrélé chez ces patients avec la alpha-1 microglobuline urinaire (biomarqueur des lésions tubulaires proximales).

Chez les patients normoalbuminurique atteints de DT2, Kim et al ont constaté que le VEGF est excrété à des valeurs plus élevées que les témoins. Ces valeurs augmentent chez les patients atteints de microalbuminurie et de macroalbuminurie. (52)

F. La Fétuine A

La Fétuine A est un inhibiteur circulant de la calcification ectopique, Il est diminué en cas de trouble minéral et osseux lié à l'insuffisance rénal. (83)

C'est une glycoprotéine considérée comme un promoteur de la résistance à l'insuline. Elle inhibe la calcification des plaques athérosclérotiques dans le diabète sucré. Il a été constaté qu'une excrétion urinaire élevée de Fétuine A est liée à un risque de développement de néphropathie diabétique. (52)

2.5.2.2.5. Autres biomarqueurs urinaires utilisés pour évaluer la ND précoce

Nombreux biomarqueurs urinaires ont été suggérés pour évaluer la ND précoce. Certains d'entre eux n'ont été introduits que récemment. Parmi ces biomarqueurs urinaires on cite

A. RBP (Retinol binding protein)

RBP est une protéine de faible poids moléculaire appartenant à la super famille des lipocalines et principalement synthétisée dans le foie. Sa fonction principale est de transporter le rétinol (vitamine A). La majorité du RBP-rétinol circule dans le plasma lié à la transthyréline (TTR) un complexe qui empêche sa filtration glomérulaire. (84)

C'est une protéine qui s'est avérée avoir des valeurs urinaires élevées (avec NAG) chez les patients normoalbuminuriques, reflétant un dysfonctionnement tubulaire au début de la ND.

L'utilisation de cette protéine comme biomarqueur dans l'évaluation de la ND doit faire l'objet d'autres études. (52)

B. DBP (Vitamin D binding protein)

La protéine de liaison de la vitamine D ou Vitamin D binding protein (DBP) est une α 2-globuline sérique ayant un poids moléculaire de 52 à 59 kDa, qui a été initialement nommée « group-specific component » (Gc) par Hirschfeld en 1959 après son isolement de la portion α 2-globuline du plasma. (85)

Elle est responsable du transport de tous les métabolites de la vitamine D, qui sont donc principalement liés aux protéines.

Seule une petite fraction circule dans le sérum sous forme de stéroïdes « libres » ou « biodisponibles ». Seule cette fraction libre a un accès facile au compartiment intracellulaire. (86)

Elle peut jouer le rôle de biomarqueur dans le DT2, on lui a attribuée un rôle potentiel dans le diagnostic précoce de la ND. (52)

C. Hème oxygénase 1 (HMOX1)

Hème oxygénase 1 (HMOX1) est une enzyme qui catalyse la première étape de la dégradation oxydative du groupe hème. Les réactions conduisent à la conversion de l'hémoglobine, de l'hémine et de la myoglobine en bilirubine.

Bien que le HMOX1 soit exprimé dans tous les tissus de mammifères aux niveaux basaux, les niveaux d'expression de cette enzyme peuvent augmenter considérablement dans les cellules ou les tissus où les globules rouges ou l'hémoglobine sont dégradés par les macrophages, tels que la rate, le foie, la moelle osseuse et les reins. (87)

Chez des patients atteints de DT2, l'hème oxygénase-1 urinaire a été trouvée avant le début d'une albuminurie significative, ce qui pourrait être un biomarqueur possible de ND précoce. (88)

D. Periostine

La périostine est une protéine extracellulaire qui peut interagir avec des composants de la matrice extracellulaire tels que la fibronectine et la tenscine ou les intégrines conduisant à l'activation de la protéine kinase B qui est une protéine essentielle dans la voie de signalisation des cellules des mammifères connu sous le terme « Akt ». Elle est fortement exprimée pendant le développement alors que son expression dans les tissus adultes est plutôt faible. (89)

C'est une molécule d'adhésion cellulaire qui n'est normalement pas présente dans les reins. Cependant au cours des lésions tubulo-interstitielles, elle est exprimée dans les reins. Étant éliminée dans l'urine, la périostine urinaire pourrait être utilisée comme marqueur d'atteinte à ce niveau. (52)

E. Alpha klotho

α -Klotho est une protéine anti-âge sécrétée par le rein et le cerveau, ayant de multiples effets hormonaux, notamment: maintien de la vitamine D et de l'homéostasie du calcium, modulation de la sénescence cellulaire et production d'enzymes réactives tamponnant les espèces d'oxygène. (90)

L'alpha-klotho urinaire présente des valeurs plus élevées chez les patients normoalbuminurique atteints de DT2 que chez les témoins. Cela peut aussi être un biomarqueur d'atteinte rénale diabétique. (52)

F. Adipokine zinc-alpha-2 glycoprotein

L'adipokine zinc-alpha-2 glycoprotéine (ZAG) est attribuée au complexe majeur d'histocompatibilité classe I (CMH) des protéines.

La glycoprotéine zinc-alpha-2 adipokine urinaire est présente plus tôt que la microalbuminurie dans la ND. Elle pourrait être un biomarqueur utile pour diagnostiquer une ND précoce. (52)

G. Les micro-ARNs

Des études récentes indiquent l'utilisation des micro-ARN urinaires spécifiques comme biomarqueur pour les premiers stades de la ND.

Yang et al ont émis l'hypothèse que les micro-ARN urinaires spécifiques seraient un marqueur qui pourrait être utilisé dans les premiers stades de la ND.

Récemment, Argyropoulos a souligné le rôle prédictif des microARN urinaires concernant la microalbuminurie dans le DT1. (52)

2.5.2.3. Développement et application protéomique dans la découverte des biomarqueurs

Des études de protéomique ont noté le fait que la microalbuminurie n'est pas un biomarqueur parfait pour la détection précoce de la ND.

Actuellement, des investigations protéomiques qui sont engagées dans l'identification de nouveaux biomarqueurs urinaires commence à s'imposer comme une méthode non invasive de détection de la ND précoce. (52)

Des méthodes protéomiques basées sur la découverte et des méthodes ciblées basées sur la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) ont été utilisées et continueront d'être utilisées pour développer des listes de biomarqueurs candidats associés à l'apparition et à la progression de la ND. Fournissent des résultats statistiquement significatifs dans l'étude des populations. (91)

Parmi les études de protéomique sur le diagnostic de la ND, nous pouvons mentionner celles de Zurbiri et al qui ont rapporté que les fragments de collagène étaient un biomarqueur important 3 à 5 ans avant le début de la microalbuminurie.

Un rôle potentiel est également attribué à la protéomique des exosomes (Les exosomes sont des vésicules extracellulaires décrites pour la première fois il y a 30 ans et impliquées dans la communication inter cellulaire et la transmission des états pathologiques, et explorées comme moyen de découverte de médicaments) (92) Pour identifier de nouveaux biomarqueurs de la ND.

Zubiri et al ont montré un panel de 3 protéines qui sont différemment présentes dans les exosomes urinaires des patients atteints de la ND.

L'analyse protéomique urinaire peut jouer un rôle important dans la mise en œuvre de nouveaux biomarqueurs de la ND. (52)

Cependant, aucune protéine unique ou petit groupe de protéines n'a été identifié comme ayant une sensibilité et une spécificité suffisantes pour être utilisés dans la gestion clinique de la ND. (91)

PARTIE PRATIQUE

1. Matériel et méthodes :

1.1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude de série de cas cliniques, réalisée au niveau du laboratoire central d'analyses médicales, CHU Frantz Fanon Blida.

L'étude s'est déroulée pendant 4 mois (entre Décembre 2019 et Mars 2020).

1.2. Population d'étude :

Notre étude a inclus sur une série de 96 patients diabétiques de type 2.

Critères de non inclusion :

- Sujets avec un diabète de type 1
- Sujets avec un diabète gestationnel
- Sujets sous chimiothérapie
- Sujets avec maladie rénale connue avant l'installation du diabète

1.3. Fiche de renseignements :

La fiche de renseignements regroupe les données suivantes :

- Nom et prénom ;
- Renseignements démographiques (sexe, âge) ;
- Poids et Taille ;
- Ancienneté du diabète, présence d'antécédents ;
- Traitement du diabète ;
- Tabagisme ;
- Présence d'hypertension artérielle (ancienneté, traitement) ;
- Présence d'autres pathologies ;

1.4. Prélèvements

Sanguins :

Les prélèvements sanguins ont été effectués par ponction veineuse au pli du coude (sujets a jeûne depuis 12h), sur :

- Tube EDTA : pour le dosage de l'hémoglobine glyquée et la réalisation d'une FNS.
- Tube héparine de lithium : pour les dosages biochimiques ;
- Tube sec : pour le dosage semi-quantitatif de la CRP ;

Urinaires :

Les échantillons d'urine de la matinée ont été recueillies dans des flacons propres.

1.5. Matériels :

1. Automate Sysmex pour la FNS ;
2. Spectrophotomètre (Mindray BA-88A) ;
3. Automate de biochimie (Selectra ProM) ;

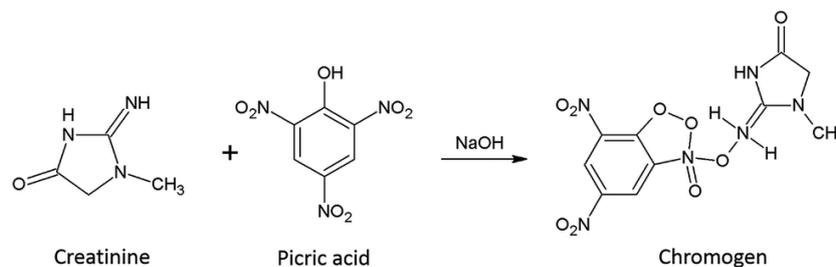
4. Centrifugeuse, (La ROTOFIX 32 A d'Hettich) ;
5. Agitateur magnétique (CRP) ;

1.6. Dosages :

1.6.1. Créatinine

Méthode cinétique colorimétrique sans déprotéinisation.

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine.



Valeurs normales :

Sérum :

- Homme : 7 – 13 mg/l
- Femme : 6 - 11 mg/l

Urines : 15 – 25 mg/kg/24hr

1.6.2. Débit de filtration glomérulaire (DFG)

Le débit de filtration glomérulaire (DFG), exprimé en mL/min/1,73m², a été estimé à partir de la créatininémie par l'équation MDRD :

$$eDFG = 175 \times (\text{Créatinine sérique} \times 0.0113)^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 [\text{si femme}] \times 1.212 [\text{si de race noire}]$$

Le résultat, étant déjà indexé à la surface corporelle, ne doit pas être réadapté à la surface corporelle du patient.

Valeurs normales : ≥ 90 mL/min/1,73 m²

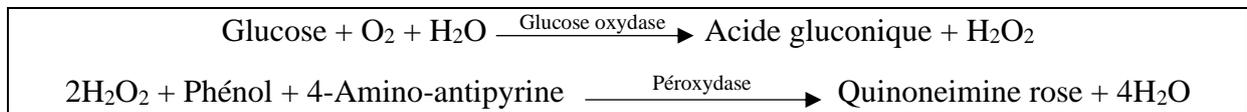
Tableau 5 : Classification des stades de maladies rénales chroniques (MRC) selon le débit de filtration glomérulaire

Stades MRC	Définition	DFG
1	Pas d'insuffisance rénale	≥ 90
2	Insuffisance rénale légère	60 - 90
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45 - 59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30 - 44
4	Insuffisance rénale sévère	15 - 29
5	Insuffisance rénale Terminale	< 15

1.6.3. Glucose

Méthode enzymatique Glucose oxydase-Péroxydase (GOD - PAP).

Détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes :



Valeurs normales : 0.7 - 1.10 g/l

1.6.4. Urée

Par Méthode de Berthelot modifiée. L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :



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

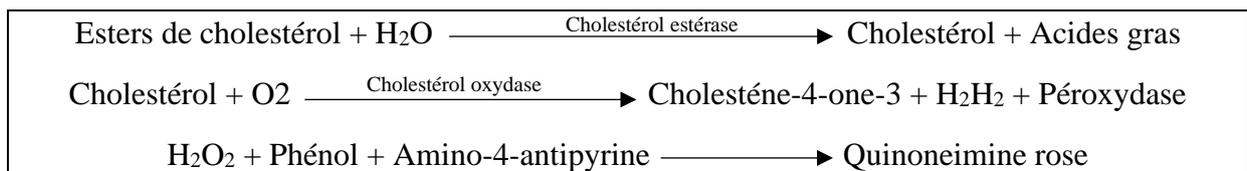
Valeurs normales :

- Sérum : 0.15 - 0.40 g/l
- Urines : 20 - 35 g/24hr

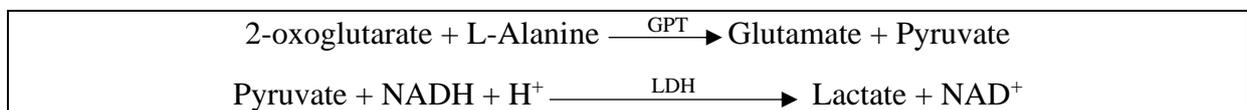
1.6.5. Cholestérol

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du amino-4 antipyrine en présence de phénol et de peroxydase.

Détermination enzymatique selon les réactions suivantes :



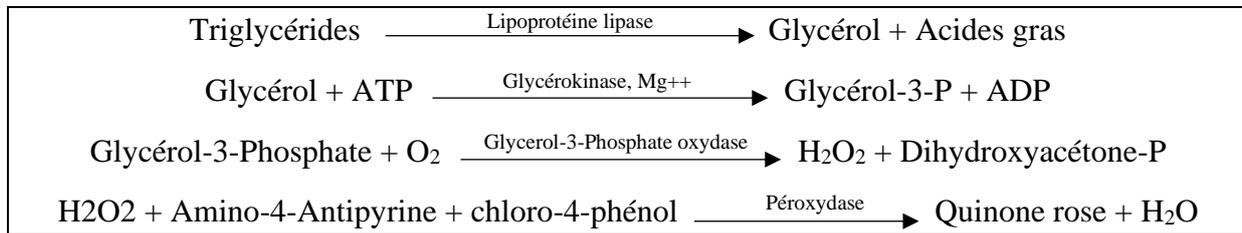
La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol.



Valeurs normales : 1.5- 2.0 g/l

1.6.6. Triglycérides

Les triglycérides sont dosés par méthode colorimétrique enzymatique Glycérol-3- Phosphate oxydase-Péroxydase (GPO- PAP) selon les réactions suivantes :

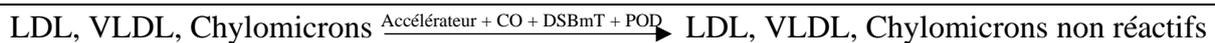


Valeurs normales : 0.5 - 1.50 g/l

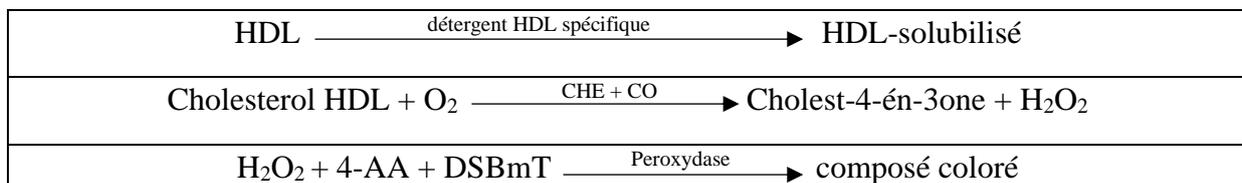
1.6.7. Lipoprotéines de haute densité (HDL)

Méthode enzymatique colorimétrique : détergent sélectif accélérateur - Point final

1^{ère} étape : Lors du mélange de l'échantillon avec le réactif R1 contenant un accélérateur sélectif, le cholestérol des lipoprotéines non-HDL est soumis à des réactions enzymatiques afin d'être éliminé.



2^{ème} étape : Après l'ajout du réactif R2, les HDL sont solubilisées par un détergent spécifique, puis le cholestérol HDL est dosé par réactions enzymatiques :



Valeurs normales :

- Hommes : > 0,40 g/L
- Femmes : > 0,50 g/L

1.6.8. Lipoprotéine de basse densité (LDL)

Le LDL cholestérol représente 60 à 70 % du cholestérol sérique total. C'est lui qui est athérogène.

Il est calculé au moyen de l'équation de Friedewald tant que les triglycérides sont ≤ 3,4 g/L (3,9 mmol/L).

Cholestérol LDL = Cholestérol total - cholestérol HDL - TG/5
--

Valeurs normales :

- Hommes : 1.1 – 1.6 g/l
- Femmes : 1.0 – 1.5 g/l

1.6.9. La protéine C réactive (CRP)

Détection sérologique sur particules de Latex de la protéine C Réactive. Les particules de latex, sensibilisées avec des anticorps spécifiques de la CRP humaine, sont agglutinées en présence de sérum de patient contenant la CRP.

La sensibilité du test CRP LATEX est de 6 mg/l.

Une réaction positive se traduit par la présence d'agglutination qui indique une concentration en CRP égale ou supérieure à 6 mg/L

Une réaction négative se traduit par l'absence d'agglutination.

1.6.10. Microalbuminurie

Méthode immuno-turbidimétrique - point final :

La formation de complexes albumine/anticorps anti-albumine déclenchée par l'ajout de l'antisérum à l'échantillon est accélérée en présence du polyéthylène glycol. Ces complexes précipitent, induisant une augmentation de turbidité mesurée à 340nm. La concentration en albumine est déterminée à l'aide d'une courbe de calibration non linéaire.

1.6.11. L'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c)

Le dosage de l'HbA1c est un dosage immuno-turbidimétrique, il est effectué sur du sang total hémolysé.

Lors de l'addition de R1 (tampon/anticorps) à l'échantillon, la glyco-hémoglobine réagit avec les anticorps anti-HbA1c avec formation de complexe antigène-anticorps soluble. Comme la molécule d'HbA1c ne présente qu'un seul site de combinaison avec l'anticorps anti-HbA1c, il ne se forme pas de complexe insoluble.

Lors de l'addition de R3 (tampon/polyhaptène) et déclenchement de la réaction, les polyhaptènes forment avec les anticorps anti-HbA1c en excès des complexes anticorps-polyhaptène insolubles qui sont mesurés par turbidimétrie.

Après hémolyse, l'hémoglobine libérée est transformée en un dérivé qui possède un spectre d'absorption caractéristique. La mesure est effectuée à deux longueurs d'onde au cours de la phase de pré-incubation (échantillon + R1) de la réaction immunologique décrite ci-dessus.

L'utilisation séparée d'un réactif Hb n'est donc pas nécessaire.

Le résultat final est exprimé en mmol/mol ou en % et est calculé à partir du ratio HbA1c/Hb de la manière suivante :

Protocole 1 (HbA1c en mmol/mol selon l'IFCC) : $HbA1c \text{ (mmol/mol)} = (HbA1c/Hb) * 1000$

Protocole 2 (HbA1c en % selon le DCCT/NGSP) : $HbA1c \text{ (%) } = (HbA1c/Hb) * 91,5 + 2,15$

Valeurs normales :

- Protocole DCCT/NGSP : 4 - 6 %
- Protocole IFCC : 3 - 4 %

1.7. Etude statistique

Les données statistiques ont été analysées à l'aide du logiciel « SPSS » (Statistical Package for the Social Sciences) version 25.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écart type, les variables qualitatives en pourcentage.

- Le test de Student (t) a été utilisé pour la comparaison entre les variables quantitatives à 2 facteurs
- Le test ANOVA a été utilisé pour la comparaison entre les variables quantitatives à plusieurs facteurs
- Le test de khi2 a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives

Une valeur P inférieure à 0,05 a été utilisée comme niveau de signification.

2. Résultats

2.1. Caractères généraux de la population d'étude :

2.1.1. Répartition selon le sexe :

Parmi l'ensemble des sujets ayant fait l'objet de cette étude, 57 patients étaient de sexe féminin (59.4 %) et 39 patients de sexe masculin (40.6 %), marquant ainsi une nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,68 (H/F).

Tableau 6 : Distribution des patients selon le sexe

	Fréquence	Pourcentage
Hommes	39	40.6 %
Femmes	57	59.4 %
Total	96	100 %

2.1.2. Répartition selon l'âge :

L'âge de notre population d'étude s'étale sur un étendu de 30 à 89 ans avec une moyenne de 59.66 ans, un écart type de 11.39 ans.

- L'âge moyen des hommes est de 60.03 ans, avec un écart type de 10.09 ans
- L'âge moyen des Femmes est de 59.40 ans, avec un écart type de 12.28 ans

Le test de Student (t) qui a été effectué démontre l'absence de différence significative entre les hommes et les femmes en termes d'âge ($P > 0,05$).

Tableau 7 : Moyennes d'âge entre hommes et femmes

Présence de néphropathie	Age			
	Fréquence	Moyenne	Ecart type	P
Hommes	39	60.03	10.09	0.794
Femmes	57	59.40	12.28	
Total	96	59.66	11.39	

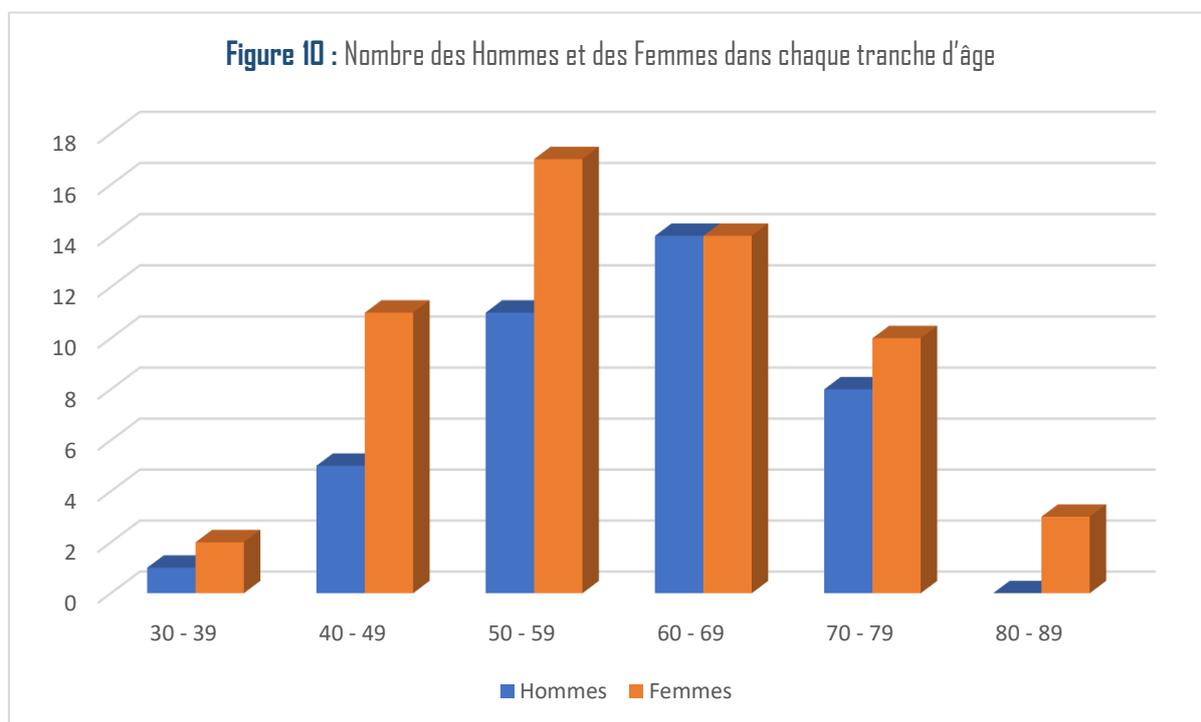
D'après le tableau et la figure ci-dessous, les femmes représentent la majorité à travers toutes les tranches d'âges.

- Pour les hommes, la tranche d'âge prédominante est de 60 à 69 ans
- Pour les femmes, la tranche d'âge prédominante est de 50 à 59 ans

Tableau 8 : Répartition de la population selon les tranches d'âge

Sexe	Tranche d'âge % (N)						Total	P
	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - 89		
Homme	2.6% (1)	12.8% (5)	28.2% (11)	35.9% (14)	20.5% (8)	0.0% (0)	100.0% (39)	0.571
Femme	3.5% (2)	19.3% (11)	29.8% (17)	24.6% (14)	17.5% (10)	5.3% (3)	100.0% (57)	
Total	3.1% (3)	16.7% (16)	29.2% (28)	29.2% (28)	18.8% (18)	3.1% (3)	100.0% (96)	

Figure 10 : Nombre des Hommes et des Femmes dans chaque tranche d'âge



2.1.3. Répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC) :

L'indice de masse corporelle (IMC) est un indice permettant d'évaluer les risques pour la santé liés au surpoids ou à la maigreur. Il est calculé en divisant le poids par la taille au carré.

L'Organisation mondiale de la santé a défini cet indice comme le standard permettant d'identifier les problèmes de poids. (93)

L'IMC de notre population d'étude s'étale sur un étendu de 19.1 à 40.4 Kg/m² avec une moyenne de 28.23 Kg/m² et un écart type de 5.12 Kg/m².

- La moyenne d'IMC des hommes est de 27.41 Kg/m², avec un écart type de 4.14 Kg/m².
- La moyenne d'IMC des Femmes est de 28.80 Kg/m², avec un écart type de 5.66 Kg/m².

Le test de Student (t) démontre l'absence de différence significative entre les hommes et les femmes en termes d'IMC (P > 0,05).

Tableau 9 : Moyennes d'IMC entre hommes et femmes

Sexe	IMC (Kg/m ²)		
	Moyenne	Ecart type	P
Hommes	27.41	4.14	0.149
Femmes	28.80	5.66	
Total	28.23	5.12	

Le tableau ci-dessous montre que la majorité des patients sont en surpoids ou obèses et que la majorité d'entre eux sont de sexe féminin.

Tableau 10 : Tableaux croisé IMC * sexe

Sexe	Poids Normal (IMC < 25)	Surpoids (IMC > 25)	Surpoids (IMC > 30)	Total (N)	P
Hommes	41.0% (16)	33.3% (13)	25.6% (10)	100.0% (39)	0.352
Femmes	28.1% (16)	35.1% (20)	36.8% (21)	100.0% (57)	
Total	33.3% (32)	34.4% (33)	32.3% (31)	100.0% (96)	

2.1.4. L'ancienneté du diabète

L'âge moyen du diabète de notre population est de 9 ans, avec un écart type de 7.73 ans.

On observe que 61.5 % des sujets ont un diabète qui date de moins de 10 ans, sans différence significative entre les sexes.

Tableau 11 : Répartition de la population selon l'ancienneté du diabète

Sexe	Age du diabète (années) % (N)				Total	P
	[1 - 10[[10 - 20[[20 - 30[[30 - 40]		
Homme	61.5% (24)	23.1% (9)	12.8% (5)	2.6% (1)	100.0% (39)	0.913
Femme	61.4% (35)	26.3% (15)	8.8% (5)	3.5% (2)	100.0% (57)	
Total	61.5% (59)	25.0% (24)	10.4% (10)	3.1% (3)	100.0% (96)	

2.1.5. Répartition des patients selon le traitement anti-diabétique :

Parmi l'ensemble des sujets ayant fait l'objet de cette étude, 62 sujets prenaient un anti-diabétique oral (65 %), 14 étaient sous insuline (15 %), et 19 prenaient les 2 (20 %), tandis qu'un seul sujet été sans traitement anti-diabétique (nouvellement diagnostiqué).

Tableau 12 : Répartition des sujets selon le traitement anti-diabétique

Traitement anti-diabétique	Fréquence	Pourcentage
Sans Traitement	1	1.0 %
Insuline	14	14.6 %
Anti-diabétiques oraux (ADD)	62	64.6 %
Insuline + ADD	19	19.8 %
Total	96	100.0 %

Parmi les 81 sujets sous anti-diabétiques oraux, 63 étaient sous metformine (77.8 %), 2 étaient sous sulfamide hypoglycémiant seul (2.5 %), et 16 étaient en bithérapie metformine + sulfamide (19.8 %),

Tableau 13 : Répartition des sujets sous ADD selon le traitement anti-diabétique oral

ADD	Fréquence	Pourcentage
Metformine seul	63	77.8 %
Metformine + Sulfamide	16	19.8 %
Sulfamide seul	2	2.5 %
Total	81	100.0 %

2.1.6. Les antécédents familiaux de diabète :

Parmi les sujets ayant fait l'objet de cette étude, 58 avaient des antécédents familiaux de diabète (60 %),

2.1.7. La consommation de tabac :

Les fumeurs représentaient 3 % de notre série d'étude (tous de sexe masculin).

2.1.8. L'hypertension artérielle (HTA) :

Dans notre population d'étude, 56 sujets étaient hypertendus (58.3%). On observe que 61.5% des hommes sont hypertendus, et 56.1% des femmes.

Tableau 14 : Répartition des patients diabétiques selon la présence de l'HTA.

	Sans HTA % (N)	Avec HTA % (N)	Total (N)	P
Hommes	38.5% (15)	61.5% (24)	100% (39)	0.598
Femmes	43.9% (25)	56.1% (32)	100% (57)	
Total	41.7% (40)	58.3% (56)	100.0% (96)	

Répartition des patients hypertendus selon la pression artérielle :

Parmi les sujets hypertendus, 39 (69.6 %) avaient une HTA mal contrôlée (pression systolique ≥ 140 mmHg et/ou pression diastolique ≥ 90 mmHg).

Tableau 15 : Répartition des sujets hypertendus selon la Pression artérielle.

Pression artérielle	Fréquence	Pourcentage
HTA bien contrôlée	17	30.4%
HTA mal contrôlée	39	69.6%
Total	56	100.0%

Répartition des patients selon l'ancienneté de l'HTA :

La moyenne d'âge de l'HTA de notre population d'étude est de 8.59 ans avec un écart type de 8.21 ans.

On observe que 64.3 % des sujets ont une HTA qui date de moins de 10 ans, sans différence significative entre les sexes.

Tableau 16 : Répartition de la population selon l'ancienneté de l'HTA

Sexe	Age de l'HTA (années) % (N)				Total	P
	[1 - 10[[10 - 20[[20 - 30[[30 - 40]		
Homme	58.3% (14)	20.8% (5)	16.7% (4)	4.2% (1)	100.0% (24)	0.644
Femme	68.8% (22)	21.9% (7)	6.3% (2)	3.1% (1)	100.0% (32)	
Total	64.3% (36)	21.4% (12)	10.7% (6)	3.6% (2)	100.0% (56)	

2.1.9. Autres pathologies :

Parmi l'ensemble des sujets ayant fait l'objet de cette étude, 29 (30.2%) souffraient d'une rétinopathie, 57 (59%) avaient une maladie cardiovasculaire, 6 (6%) avaient un goitre, 29 (30%) avaient une dyslipidémie et un avait une maladie hépatique.

Tableau 17 : Fréquences d'autres pathologies

Pathologie	Fréquence	Pourcentage
Rétinopathie	29	30.2%
Maladie cardiovasculaire	57	59.3%
Goitre	6	6%
Dyslipidémie	29	30%
Maladie hépatique	1	1%

2.1.10. Le bilan biochimique et hématologique :

Les tableaux ci-dessous présentent les moyennes de tous les paramètres biochimiques et hématologiques de notre population d'étude :

Tableau 18 : Moyennes des paramètres de l'FNS de la population générale

Paramètre	Moyenne	Ecart type
Globules blancs (G/L)	7.99	2.12
Globules rouges (N/mm ³)	4.70	.40
Hémoglobine (g/dl)	13.24	1.52
Hématocrite (%)	39.35	4.19
VGM (μ ³)	83.82	7.39
TCMH (pg/GR)	27.98	2.82
CCMH (%)	33.14	1.94
Plaquettes (N/mm ³)	274.57	85.49

Tableau 19 : Moyennes des paramètres biochimiques de la population générale

Paramètre	Moyenne	Ecart type
Glycémie (g/l)	1.45	0.55
HbA1c (%)	7.64	1.99
Urée (g/l)	0.28	0.13
Créatinine sérique (mg/l)	8.85	2.77
DFGe (mL/min/1.73m ²)	85.07	20.77
Microalbuminurie (mg/g créatinine)	45.67	93.58
Créatinine urinaire (g/l)	1.09	1.00
Cholestérol (g/l)	1.57	0.31
Triglycérides (g/l)	1.26	0.56
HDL (g/l)	0.42	0.11
LDL (g/l)	0.89	0.29

Tableau 20 : Répartitions de la population par valeurs de CRP

CRP (mg/l)	Fréquence	Pourcentage
< 6	77	80.2 %
= 6	18	18.8 %
> 6	1	1.0 %
Total	96	100.0

2.2. Recherche de Facteurs d'installation de la néphropathie :

Le diagnostic de la néphropathie a été basé sur une augmentation du taux d'excrétion d'albumine (TEA > 30 mg/g créatinine) et/ou une altération du débit de filtration glomérulaire (DFG < 60 ml/min/1,73m²). (94)

On observe que 34.4% de notre population d'étude présentent une néphropathie.

Tableau 21 : Distribution des patients diabétiques sans et avec néphropathie

	Fréquence	Pourcentage
Sujets sans néphropathie	63	65.6%
Sujets avec néphropathie	33	34.4 %
Total	96	100 %

2.2.1. Le sexe :

- Chez les sujets avec néphropathie, 17 étaient de sexe féminin (29.8%), et 16 patients étaient de sexe masculin (41%), avec un sexe ratio de 0,94 (H/F).
- Chez les sujets sans néphropathie, 40 étaient de sexe féminin (70.2%) et 23 patients étaient de sexe masculin (59 %), avec un sexe ratio de 0,58 (H/F).

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de sexe (P > 0,05).

Tableau 22 : Tableau croisé Sexe * présence ou absence de la Néphropathie

Sexe	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Homme	59% (23)	41% (16)	100% (39)	0.256
Femme	70.2% (40)	29.8% (17)	100% (57)	
Total	65.6 (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.2. L'âge :

- La moyenne d'âge des sujets avec néphropathie est de 64.42 ans, avec un écart type de 11.00 ans.
- La moyenne d'âge des sujets sans néphropathie est de 57.16 ans, avec un écart type de 10.85 ans.

Le test de Student (t) démontre la présence d'une différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes d'âge ($P < 0,05$).

Tableau 23 : Moyennes d'âge de la population globale, sujets avec et sans néphropathie.

Présence de néphropathie	Âge			
	Fréquence	Moyenne	Ecart type	P
Sans néphropathie	63	57.16	10.85	0.03
Avec néphropathie	33	64.42	11.00	
Total	96	59.66	11.39	

On a reparti notre population d'étude en 6 tranches d'âge avec un intervalle de 10 ans.

Le test de khi-deux démontre la présence d'une différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de tranche d'âge ($P < 0,05$).

Les sujets âgés 60 ans et plus, avaient un plus grand risque de développer une néphropathie.

Tableau 24 : Tableau croisé tranche d'âge * présence néphropathie

Tranche d'âge	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
[30-40[100% (3)	0% (0)	100% (3)	0.046
[40-50[81.3% (13)	18.8% (3)	100% (16)	
[50-60[67.9% (19)	32.1% (9)	100% (28)	
[60-70[67.9% (19)	32.1% (9)	100% (28)	
[70-80[50% (9)	50% (9)	100% (18)	
[80-90]	0% (0)	100% (3)	100% (3)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.3. L'indice de masse corporel :

- La moyenne d'IMC des sujets avec néphropathie est de 29.11 Kg/m² avec un écart type de 5.45 Kg/m².
- La moyenne d'IMC des sujets sans néphropathie est de 27.77 Kg/m² avec un écart type de 4.91 Kg/m².

Le test de Student (t) démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes d'IMC ($P > 0,05$).

Tableau 25 : Moyennes de l'indice de masse corporel entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Présence de néphropathie	IMC (Kg/m ²)			
	Fréquence	Moyenne	Ecart type	P
Sans néphropathie	63	27.77	4.91	0.226
Avec néphropathie	33	29.11	5.45	
Total	96	28.23	5.12	

Le tableau ci-dessous, montre que :

- 32.8% des sujets en surpoids présentent une néphropathie
- 37.5% des sujets avec poids normal présentent une néphropathie

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence d'une différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de surpoids ($P < 0,05$).

Tableau 26 : Tableau croisé équilibre d'Indice de masse corporel * présence de néphropathie

IMC	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Normal	62.5% (20)	37.5% (12)	100% (32)	0.649
Surpoids	67.2% (43)	32.8% (21)	100% (64)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.4. L'ancienneté du diabète :

- La moyenne d'âge du diabète des sujets avec néphropathie est de 11.09 ans avec un écart type de 9.34 ans.
- La moyenne d'âge du diabète des sujets sans néphropathie est de 7.9 ans avec un écart type de 6.56 ans.

Le test de Student (t) démontre la présence de différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes d'âge de diabète ($p < 0.05$).

Tableau 27 : Moyennes d'âge du diabète entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Présence de néphropathie	Age du diabète (années)			
	Fréquence	Moyenne	Ecart type	P
Sans néphropathie	63	7.9	6.56	0.049
Avec néphropathie	33	11.09	9.34	
Total	96	9.00	7.73	

On a reparti notre population d'étude en quatre groupes en fonction de l'âge du diabète (l'ancienneté du diabète) avec un intervalle de 10 ans.

Le test de khi-deux démontre que les sujets avec un diabète plus ancien ont un plus grand risque de développer une néphropathie, mais cette différence n'était pas significative ($P > 0,05$).

Tableau 28 : Tableau croisé groupe d'âge de diabète * présence ou absence de la néphropathie

Groupe d'âge de diabète	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
[01-10[67.8% (40)	32.2% (19)	100% (59)	0.099
[10-20[70.8% (17)	29.2% (7)	100% (24)	
[20-30[60.0% (6)	40.0% (4)	100% (10)	
[30-40[0% (0)	100% (3)	100% (3)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.5. Le traitement anti-diabétique :

- Parmi les sujets sous anti-diabétiques oraux, 19 (30.6%) présentaient une néphropathie.
- Parmi les sujets sous insuline, 5 (35.7 %) présentaient une néphropathie.
- Parmi les sujets sous association d'insuline et anti-diabétiques oraux, 9 (47.4%) présentaient une néphropathie.
- Le sujet sans traitement ne présentait pas une néphropathie diabétique.

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de traitement anti-diabétique ($P > 0,05$).

Tableau 29 : Tableau croisé traitement anti-diabétique * Présence de néphropathie

Traitement anti-diabétique	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Sans Traitement	100% (1)	0% (0)	100% (1)	0.505
Insuline	64.3% (9)	35.7% (5)	100% (14)	
Anti-diabétiques oraux (ADO)	69.4% (43)	30.6% (19)	100% (62)	
Insuline + ADO	52.6% (10)	47.4% (9)	100% (19)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

L'influence du type d'anti-diabétique oral pris sur le développement de la Néphropathie :

- Parmi les sujets sous metformine, 20 (31.7 %) présentaient une néphropathie.
- Les deux sujets sous sulfamides hypoglycémiant, présentaient une néphropathie.
- Parmi les sujets en bithérapie (metformine + sulfamide hypoglycémiant) 6 (37.5 %) présentaient une néphropathie.

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de type d'ADO ($P > 0,05$).

Tableau 30 : Tableau croisé ADO * présence de néphropathie

ADO	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Metformine seul	68.3% (43)	31.7% (20)	100% (63)	0.131
Metformine + Sulfamide	62.5% (10)	37.5% (6)	100% (16)	
Sulfamide seul	0.0% (0)	100% (2)	100% (2)	
Total	65.4% (53)	34.6% (28)	100% (81)	

2.2.6. Le tabagisme :

Les fumeurs représentaient 3 % de notre série d'étude (tous de sexe masculin), deux entre eux (66.7%) avaient une néphropathie.

Le test de khi-deux démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de consommation de tabac ($P > 0,05$).

Tableau 31 : Tableau croisé Tabagisme * Présence de néphropathie

Tabagisme	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Non-fumeurs	66.7% (62)	33.3% (31)	100% (93)	0.232
Fumeurs	33.3% (1)	66.7% (2)	100% (03)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.7. Les antécédents familiaux de diabète :

Parmi les sujets ayant fait l'objet de cette l'étude, 58 avaient des antécédents familiaux de diabète (60 %), dont 21 (36.2 %) avaient néphropathie diabétique.

Pour les sujets sans antécédents familiaux, 12 (31.6 %) avaient une néphropathie diabétique.

Le test de khi-deux effectué démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec antécédents familiaux de diabète et les sujets sans antécédents en termes de de néphropathie diabétique ($P > 0,05$).

Tableau 32 : Tableau croisé antécédents familiaux diabétiques* Présence de néphropathie

Antécédents	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Sans Antécédents	68.4% (26)	31.6% (12)	100% (38)	0.641
Avec Antécédents	63.8% (37)	36.2% (21)	100% (58)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.8. L'hypertension artérielle (HTA) :

- Parmi les sujets hypertendus, 24 (42.9 %) avaient une néphropathie diabétique.
- Parmi les sujets non hypertendus, 9 (22.5 %) avaient une néphropathie.

Le test de khi-deux démontre la présence d'une différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de l'hypertension artérielle ($P < 0,05$).

Tableau 33 : Tableau croisé HTA * Présence d'une Néphropathie.

HTA	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Sans HTA	77.5% (31)	22.5% (9)	100% (40)	0.038
Avec HTA	57.1% (32)	42.9% (24)	100% (56)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

L'influence de l'ancienneté de l'HTA sur le développement de néphropathie :

- La moyenne d'âge de l'HTA des sujets avec néphropathie est de 9.04 ans avec un écart type de 8.18 ans.
- La moyenne d'âge de l'HTA des sujets sans néphropathie est de 8.25 ans avec un écart type de 8.35 ans.

Le test de Student (t) démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes d'ancienneté de l'hypertension artérielle ($P > 0,05$).

Tableau 34 : Moyennes d'âge de l'HTA entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Présence de néphropathie	Age de l'HTA (années)			
	Fréquence	Moyenne	Écart type	P
Sans néphropathie	32	8.25	8.35	0.725
Avec néphropathie	24	9.04	8.18	
Total	56	8.59	8.21	

2.2.9. Influence des autres pathologies :

2.2.9.1. La rétinopathie :

- Parmi l'ensemble des sujets ayant fait l'objet de cette étude, 29 avaient une rétinopathie (30 %), et parmi ces 29 sujets, 15 se présentaient avec une néphropathie (51.7%).
- Pour les sujets sans rétinopathie, 18 avaient une néphropathie (26.9 %).

Le test de khi-deux démontre la présence d'une différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de présence de rétinopathie ($P < 0,05$).

Tableau 35 : Tableau croisé Rétinopathie * Néphropathie

Présence de rétinopathie	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Sans rétinopathie	73.1% (49)	26.9% (18)	100% (67)	0.019
Avec rétinopathie	48.3% (14)	51.7% (15)	100% (29)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.9.2. Pathologies cardio-vasculaires :

Parmi les sujets ayant fait l'objet de cette étude :

- 57 avaient une pathologie cardio-vasculaire (59.3 %), dont 25 avaient une néphropathie (43.9 %).
- Pour les sujets sans pathologie cardio-vasculaire, 8 avaient une néphropathie (20.5 %).

Le test de khi-deux démontre la présence d'une différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de présence de pathologie cardio-vasculaire ($P < 0,05$).

Tableau 36 : Tableau croisé Pathologie cardio-vasculaire * Néphropathie

Présence d'une pathologie cardiovasculaire	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Sans pathologie	79.5% (31)	20.5% (8)	100.0% (39)	0.018
Avec pathologie	56.1% (32)	43.9% (25)	100.0% (57)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100.0% (96)	

2.2.10. Le bilan biochimique et hématologique

2.2.10.1. La glycémie

- La moyenne de la glycémie à jeun des sujets avec néphropathie est de 1.46 g/l avec un écart type de 0.55 g/l.
- La moyenne de la glycémie à jeun des sujets sans néphropathie est de 1.44 g/l avec un écart type de 0.56 g/l.

Le test de Student (t) qui a été effectué démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes de taux de glycémie à jeun ($P > 0,05$).

Tableau 37 : Moyennes de la glycémie à jeun entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Présence de néphropathie	La glycémie à jeun (g/l)			
	Fréquence	Moyenne	Écart type	P
Sans néphropathie	63	1.44	0.56	0.847
Avec néphropathie	33	1.46	0.55	
Total	96	1.45	0.55	

Le tableau ci-dessous montre que 30.8% des sujets avec une glycémie normale présentent une néphropathie, et 35.7% des sujets avec une hyperglycémie présentent une néphropathie.

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de l'hyperglycémie ($P > 0,05$).

Tableau 38 : Tableau croisé équilibre Le contrôle glycémique * Présence de néphropathie

Le contrôle glycémique	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Glycémie normale	69.2% (18)	30.8% (8)	100% (26)	0.650
Hyper-glycémie	64.3% (45)	35.7% (25)	100% (70)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.10.2. L'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c)

- La moyenne de l'HbA1c des sujets avec néphropathie est de 8.16 % avec un écart type de 2.12 %.
- La moyenne de l'HbA1c des sujets sans néphropathie est de 7.37 % avec un écart type de 1.88 %.

Le test de Student (t) démontre la présence d'une différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes de l'hémoglobine glyquée A1c ($P < 0,05$)

Tableau 39 : Moyennes de l'HbA1c entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Présence de néphropathie	HbA1c (%)			
	Fréquence	Moyenne	Ecart type	P
Sans néphropathie	63	7.37	1.88	0.048
Avec néphropathie	33	8.16	2.12	
Total	96	7.64	1.99	

Le tableau ci-dessous montre que :

- 40% des sujets avec une HbA1c $> 7\%$ avaient une néphropathie
- 28.8% des sujets avec une HbA1c $< 7\%$ avaient une néphropathie

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence d'une différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de contrôle de l'HbA1c ($P > 0,05$).

Tableau 40 : Tableau croisé équilibre de l'HbA1c * Présence de néphropathie

Le contrôle de l'HbA1c	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Contrôlé ($\leq 7\%$)	71.7% (33)	28.3% (13)	100% (46)	0.226
Non Contrôlé ($> 7\%$)	60.0% (30)	40.0% (20)	100% (50)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

Le tableau ci-dessous montre que :

- 40% des sujets avec une HbA1c $> 7.6\%$ avaient une néphropathie
- 28.8% des sujets avec une HbA1c $\leq 7.6\%$ avaient une néphropathie

Le test de khi-deux démontre la présence d'une différence significative entre les sujets avec un taux d'hémoglobine glyquée supérieur à 7.6% et les sujets avec un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 7.6% en termes de développement de néphropathie diabétique ($P < 0,05$).

Tableau 41 : Tableau croisé taux d'HbA1c * Présence de néphropathie

HbA1c	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
HbA1c $\leq 7.6\%$	74.5% (41)	25.5% (14)	100.0% (55)	0.033
HbA1c $> 7.6\%$	53.7% (22)	46.3% (19)	100.0% (41)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100.0% (96)	

2.2.10.3. Les paramètres du bilan rénal

2.2.10.3.1. Urée

- La moyenne d'urémie des sujets avec néphropathie est de 0.31 g/l avec un écart type de 0.11 g/l.
- La moyenne d'urémie des sujets sans néphropathie est de 0.27 g/l avec un écart type de 0.14 g/l.

Le test de Student (t) qui a été effectué démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes d'urémie ($P > 0,05$).

Tableau 42 : Moyennes d'urémie entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Présence de néphropathie	Urée sérique (g/l)			
	Fréquence	Moyenne	Ecart type	P
Sans néphropathie	63	0.27	0.14	0.104
Avec néphropathie	33	0.31	0.11	
Total	96	0.28	0.13	

Le tableau ci-dessous montre que 07% des patients ont une hyper-urémie et que 42.9% d'entre eux présentent une néphropathie.

Le test de khi-deux démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de l'hyper-urémie ($P > 0,05$).

Tableau 43 : Tableau croisé équilibre Hyper-urémie * Présence de néphropathie

Urémie	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Urémie normale	66.3% (59)	33.7% (30)	100% (89)	0.624
Hyper-urémie	57.1% (04)	42.9% (03)	100% (07)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.10.3.2. Débit de filtration glomérulaire :

Le tableau ci-dessous montre que :

- La moyenne de DFG des sujets avec néphropathie est de 72.51 mL/min/1,73m² avec un écart type de 22.41 mL/min/1,73m².
- La moyenne de DFG des sujets sans néphropathie est de 91.66 mL/min/1,73m² avec un écart type de 16.54 mL/min/1,73m².

Le test de Student (t) démontre la présence d'une différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes de DFG ($P < 0,05$).

Tableau 44 : Moyennes de DFG entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Présence de néphropathie	DFG (mL/min/1,73m ²)			
	Fréquence	Moyenne	Ecart type	P
Sans néphropathie	63	91.66	16.54	< 0.001
Avec néphropathie	33	72.51	22.41	
Total	63	91.66	16.54	

2.2.10.4. Bilan Lipidique

2.2.10.4.1. Cholestérol

La moyenne de la cholestérolémie de notre population d'étude est de 1.57 g/l avec un écart type de 0.31 g/l.

- La moyenne de la cholestérolémie des sujets avec néphropathie est de 1.53 g/l avec un écart type de 0.31 g/l.
- La moyenne de la cholestérolémie des sujets sans néphropathie est 1.59 g/l avec un écart type de 0.31 g/l.

Le test de Student (t) qui a été effectué démontre l'absence d'une différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes de la cholestérolémie ($P > 0,05$).

Tableau 45 : Moyennes de la cholestérolémie entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Présence de néphropathie	Cholestérolémie (g/l)			
	Fréquence	Moyenne	Ecart type	P
Sans néphropathie	63	1.59	0.31	0.390
Avec néphropathie	33	1.53	0.31	
Total	96	1.57	0.31	

Le tableau ci-dessous montre que :

- 22.2% des sujets avec une hypercholestérolémie présentaient une néphropathie.
- 35.6% des sujets avec cholestérolémie normale avaient une néphropathie.

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence d'une différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de cholestérolémie ($P > 0,05$).

Tableau 46 : Tableau croisé Cholestérolémie * Présence de néphropathie

Cholestérolémie	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Cholestérolémie normale	64.4% (56)	35.6% (31)	100% (87)	0.420
Hypercholestérolémie	77.8% (07)	22.2% (02)	100% (09)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.10.4.2. Lipoprotéine de haute densité (HDL)

La moyenne d'HDL de notre population d'étude est de 0.42 g/l avec un écart type de 0.11 g/l.

- La moyenne d'HDL des sujets avec néphropathie est de 0.42 g/l avec un écart type de 0.12 g/l.
- La moyenne d'HDL des sujets sans néphropathie est 0.43 g/l avec un écart type de 0.11 g/l.

Le test de Student (t) qui a été effectué démontre l'absence d'une différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes d'HDL ($P > 0,05$).

Tableau 47 : Moyennes d'HDL entre sujets avec néphropathie et sujets sans néphropathie

Présence de néphropathie	HDL (g/l)			
	Fréquence	Moyenne	Ecart type	P
Sans néphropathie	63	0.43	0.11	0.714
Avec néphropathie	33	0.42	0.12	
Total	96	0.42	0.11	

Le tableau ci-dessous montre que :

- 31.9% des sujets avec un taux d'HDL normal avaient une néphropathie.
- 40.7% des sujets avec un taux d'HDL bas avaient une néphropathie.

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence d'une différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de taux d'HDL ($P > 0,05$).

Tableau 48 : Tableau croisé Taux d'HDL * Présence de néphropathie

Taux d'HDL	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Taux d'HDL normal	68.1% (47)	31.9% (22)	100% (69)	0.411
Taux d'HDL bas	59.3% (16)	40.7% (11)	100% (27)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.10.4.3. Lipoprotéine de basse densité (LDL)

La moyenne d'LDL de notre population d'étude est de 0.89 g/l avec un écart type de 0.29 g/l.

- La moyenne d'LDL des sujets avec néphropathie est de 0.85 g/l avec un écart type de 0.31g/l.
- La moyenne d'LDL des sujets sans néphropathie est 0.91 g/l avec un écart type de 0.28 g/l.

Le test de Student (t) qui a été effectué démontre l'absence d'une différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes d'LDL ($P > 0,05$).

Tableau 49 : Moyennes d'LDL entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Présence de néphropathie	LDL (g/l)			
	Fréquence	Moyenne	Écart type	P
Sans néphropathie	63	0.91	0.28	0.337
Avec néphropathie	33	0.85	0.31	
Total	96	0.89	0.29	

Le tableau ci-dessous montre que parmi les sujets avec néphropathie, un seul avait un taux d'LDL élevé.

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence d'une différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de taux d'LDL ($P > 0,05$).

Tableau 50 : Tableau croisé Taux d'LDL * Présence de néphropathie

Taux d'LDL	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Taux d'LDL normal	66.3% (63)	33.7% (32)	100% (95)	0.165
Taux d'LDL élevé	0.0% (0)	100% (01)	100% (1)	
Total	66.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.10.4.4. Triglycérides

La moyenne de triglycéride de notre population d'étude est de 1.26 g/l avec un écart type de 0.56 g/l.

- La moyenne de triglycéride des sujets avec néphropathie est de 1.29 g/l avec un écart type de 0.45 g/l.
- La moyenne de triglycéride des sujets sans néphropathie est 1.24 g/l avec un écart type de 0.62 g/l.

Le test de Student (t) démontre l'absence d'une différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes de taux du triglycérides ($P > 0,05$).

Tableau 51 : Moyennes de triglycéride entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

Présence de néphropathie	Triglycérides (g/l)			
	Fréquence	Moyenne	Ecart type	P
Sans néphropathie	63	1.24	0.62	0.657
Avec néphropathie	33	1.29	0.45	
Total	96	1.26	0.56	

Le tableau ci-dessous montre que :

- 34.6% des sujets avec un taux de TG normal avaient une néphropathie.
- 33.3% des sujets avec un taux de TG élevé avaient une néphropathie.

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence d'une différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de taux de triglycérides ($P > 0,05$).

Tableau 52 : Tableau croisé Taux de triglycérides * Présence de néphropathie

Taux de TG	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Taux d'TG normal	65.4% (51)	34.6% (27)	100% (78)	0.918
Taux d'TG élevé	66.7% (12)	33.3% (06)	100% (18)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100% (96)	

2.2.10.4.5. Dyslipidémie

Parmi les sujets ayant fait l'objet de cette étude, 29 avaient une dyslipidémie (30 %), et parmi ces 29 sujets, 11 avait une néphropathie (37.9 %).

Pour les sujets sans dyslipidémie, 22 avaient une néphropathie (32.8 %).

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence de différence significative entre les sujets avec et sans néphropathie en termes de présence d'une dyslipidémie ($P > 0,05$).

Tableau 53 : Tableau croisé Dyslipidémie * Néphropathie

Présence d'une Dyslipidémie	Néphropathie		Total	P
	Sans	Avec		
Sans dyslipidémie	67.2% (45)	32.8% (22)	100.0% (67)	0.629
Avec dyslipidémie	62.1% (18)	37.9% (11)	100.0% (29)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100.0% (96)	

2.2.10.5. Protéine C réactive (CRP)

Parmi l'ensemble des sujets de notre étude :

- 33.8% des sujets avec une valeur de CRP inférieure à 6 mg/l avaient une néphropathie.
- 33.3% des sujets avec une valeur de CRP égale à 6 mg/l avaient une néphropathie.
- Un seul sujet avait une valeur de CRP supérieure à 6 mg/l, il avait une néphropathie.

Le test de khi-deux qui a été effectué démontre l'absence d'une différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes de CRP ($P > 0,05$).

Tableau 54 : Tableau croisé CRP * Néphropathie

CRP (mg/l)	Néphropathie			P
	Sans néphropathie	Avec néphropathie	Total	
CRP < 6	66.2% (51)	33.8% (26)	100.0% (77)	0.381
CRP = 6	66.7% (12)	33.3% (6)	100.0% (18)	
CRP > 6	0.0% (0)	100.0% (1)	100.0% (1)	
Total	65.6% (63)	34.4% (33)	100.0% (96)	

2.2.10.6. La formule de numération sanguine (FNS)

Les tests de Student (t) qui ont été effectués démontrent l'absence d'une différence significative entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie en termes de valeurs des paramètres d'FNS ($P > 0.05$).

Tableau 55 : Moyennes des paramètres d'FNS entre sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie

FNS	Sans Néphropathie		Avec Néphropathie		p
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
Globules blancs (G/L)	7.88	2.03	8.19	2.30	0.499
Globules rouges (N/mm ³)	4.71	0.37	4.68	0.45	0.759
Hémoglobine (g/dl)	13.37	1.50	12.99	1.54	0.258
Hématocrite (%)	39.47	4.06	39.14	4.50	0.717
VGM (μ ³)	83.79	7.78	83.87	6.70	0.961
TCMH (pg/GR)	28.40	2.75	27.19	2.82	0.055
CCMH (%)	33.20	2.06	33.02	1.71	0.681
Plaquettes (N/mm ³)	281.62	84.79	261.12	86.50	0.267

2.3. Recherche de facteurs d'aggravation de la néphropathie :

Parmi les 33 sujets avec néphropathie, on a 8 sujets avec une normoalbuminurie, 17 avec une microalbuminurie et 8 avec une macroalbuminurie.

Le test ANOVA a été utilisé pour chaque facteur de risque, pour voir son influence sur la progression des sujets avec néphropathie.

Tableau 56 : Moyennes des facteurs de risques pour chaque stade de la néphropathie

Facteur	Normoalbuminurie		Microalbuminurie		Macroalbuminurie		p
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
Age (Années)	70.75	9.65	61.76	11.64	63.75	9.35	0.161
IMC (Kg/m ²)	29.81	6.45	28.35	5.22	30.02	5.41	0.725
Ancienneté du diabète (Années)	9.00	6.09	10.94	10.15	13.50	10.69	0.64
Ancienneté de l'HTA (Années)	9.71	8.48	7.83	7.21	11.00	11.14	0.759

Glycémie (g/l)	1.13	0.30	1.75	0.57	1.18	0.36	0.004
Urée (g/l)	0.39	0.12	0.29	0.09	0.30	0.11	0.08
Créatinine sérique (mg/l)	13.75	3.66	8.94	3.01	10.75	3.28	0.006
Cholestérol (g/l)	1.53	0.15	1.50	0.38	1.59	0.26	0.809
Triglycérides (g/l)	1.32	0.37	1.21	0.43	1.44	0.59	0.527
HDL (g/l)	0.34	0.08	0.43	0.12	0.47	0.12	0.06
LDL (g/l)	0.93	0.21	0.83	0.36	0.83	0.28	0.726
HbA1c (%)	6.76	1.37	8.90	2.36	8.02	1.55	0.049

Globules blancs (G/L)	8.34	1.64	7.89	2.58	8.69	2.41	0.718
Globules rouges (N/mm ³)	4.57	0.34	4.65	0.40	4.86	0.61	0.409
Hémoglobine (g/dl)	13.04	1.40	13.03	1.56	12.88	1.83	0.971
Hématocrite (%)	39.79	3.87	38.42	3.97	40.00	6.24	0.655
VGM (μ ³)	87.75	6.87	83.38	7.28	81.03	3.12	0.12
TCMH (pg/GR)	27.44	3.51	27.45	3.11	26.39	0.92	0.665
CCMH (%)	32.90	1.02	33.30	2.07	32.56	1.45	0.601
Plaquettes (N/mm ³)	263.38	103.87	261.06	90.82	259.00	67.43	0.995

Tableau 57 : Tableaux croisé Facteurs de risques * Stades de la néphropathie

Facteur		Normoalbuminurie		Microalbuminurie		Macroalbuminurie		p
		%	N	%	N	%	N	
Sexe	Hommes	25.0%	4	37.5%	6	37.5%	6	0.179
	Femmes	23.5%	4	64.7%	11	11.8%	2	
IMC	Poids normal	33.3%	4	50.0%	6	16.7%	2	0.578
	Surpoids	19.0%	4	52.4%	11	28.6%	6	
Tranche d'âge	40 - 49	0.0%	0	100.0%	3	0.0%	0	0.507
	50 - 59	11.1%	1	55.6%	5	33.3%	3	
	60 - 79	22.2%	2	44.4%	4	33.3%	3	
	70 - 79	44.4%	4	33.3%	3	22.2%	2	
	80 - 89	33.3%	1	66.7%	2	0.0%	0	
Age du diabète	1 - 9	26.3%	5	47.4%	9	26.3%	5	0.541
	10 - 19	28.6%	2	71.4%	5	0.0%	0	
	20 - 29	25.0%	1	25.0%	1	50.0%	2	
	30 - 40	0.0%	0	66.7%	2	33.3%	1	
HTA	Sans HTA	11.1%	1	55.6%	5	33.3%	3	0.511
	Avec HTA	29.2%	7	50.0%	12	20.8%	5	
Tabagisme	Non	22.6%	7	54.8%	17	22.6%	7	0.323
	Oui	50.0%	1	0.0%	0	50.0%	1	
Antécédents	Non	16.7%	2	75.0%	9	8.3%	1	0.109
	Oui	28.6%	6	38.1%	8	33.3%	7	
Dyslipidémie	Non	27.3%	6	54.5%	12	18.2%	4	0.500
	Oui	18.2%	2	45.5%	5	36.4%	4	
Pathologies cardiovasculaires	Non	12.5%	1	50.0%	4	37.5%	3	0.504
	Oui	28.0%	7	52.0%	13	20.0%	5	
Glycémie à jeun	Glycémie normale	50.0%	4	12.5%	1	37.5%	3	0.034
	Hyperglycémie	16.0%	4	64.0%	16	20.0%	5	
HBA1c	HBA1c < 7%	53.8%	7	30.8%	4	15.4%	2	0.006
	HBA1c > 7%	5.0%	1	65.0%	13	30.0%	6	
Urée	Urée normal	20.0%	6	53.3%	16	26.7%	8	0.177
	Urée élevé	66.7%	2	33.3%	1	0.0%	0	
Créatinine	Créatinine normal	11.5%	3	61.5%	16	26.9%	7	0.004
	Créatinine élevé	71.4%	5	14.3%	1	14.3%	1	
Cholestérol	Cholestérol normal	25.8%	8	48.4%	15	25.8%	8	0.367
	Cholestérol élevé	0.0%	0	100.0%	2	0.0%	0	
Triglycérides	Triglycérides normal	22.2%	6	55.6%	15	22.2%	6	0.616
	Triglycérides élevés	33.3%	2	33.3%	2	33.3%	2	
HDL	HDL normal	13.6%	3	54.5%	12	31.8%	7	0.093
	HDL bas	45.5%	5	45.5%	5	9.1%	1	
LDL	LDL normal	25.0%	8	50.0%	16	25.0%	8	0.616
	LDL élevés	0.0%	0	100.0%	1	0.0%	0	

Tableau 58 : Tableaux croisé Traitement anti-diabétique * Stades de la néphropathie

Facteur		Normoalbuminurie		Microalbuminurie		Macroalbuminurie		p
		%	N	%	N	%	N	
Traitement anti-diabétique	Insuline	40%	2	20%	1	40%	2	0.18
	ADO	26.3%	5	63.2%	12	10.5%	2	
	Insuline + ADO	11.1%	1	44.4%	4	44.4%	4	
ADO	Metformine seul	15%	3	55%	11	30%	6	0.06
	Metformine + Sulfamide	33%	2	66%	4	0%	0	
	Sulfamide seul	100%	2	0%	0	0%	0	

3. Discussion :

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la néphropathie diabétique et aux différents facteurs de risques qui peuvent influencer son développement ainsi que son aggravation.

Le recueil d'informations cliniques a été collecté par un questionnaire, suivi par des analyses biochimiques et hématologiques.

Notre étude a inclus une population de quatre-vingt-seize « 96 » sujets diabétiques de type 2, d'âge s'étalant de 30 à 89 ans, avec une moyenne d'environ 60 ans, avec plus de 50% des sujets âgés entre 50 et 70 ans. Notre population est pour la plupart âgée parce qu'on s'est intéressé au diabète de type 2 qui a un caractère d'apparition tardif.

Les femmes représentaient presque 60% de la population marquant ainsi une nette prédominance féminine.

La moyenne d'indice de masse corporelle de notre population était supérieure à 28 kg/m^2 , avec plus 65% de nos sujets qui étaient en surpoids, on n'a observé aucune différence significative entre les femmes et les hommes en ce terme.

Nous avons reparti nos sujets en deux groupes, sujets avec néphropathie et sujets sans néphropathie, suivant les critères de diagnostic décrits dans le rapport de conférence de concertation faite par l'association américaine du diabète en 2014 : soit une augmentation du taux d'excrétion urinaire d'albumine au-dessus de 30 mg/g de créatinine, soit une diminution du débit de filtration glomérulaire au-dessous de $60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$. (94)

En se basant sur ces critères, nous avons remarqué que 34% (trente-trois 33 sujets) de notre population avaient une néphropathie diabétique. Cette prévalence est en accord avec celle décrite dans des études (95) et des rapports précédents (96) qui suggèrent que la prévalence de la néphropathie chez les patients diabétiques est entre 20% et 40%.

Parmi ces trente-trois « 33 » sujets qui présentaient une néphropathie, neuf « 09 » présentaient une microalbuminurie alors qu'ils avaient un débit de filtration glomérulaire supérieur à $60 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$, ceci est en correspondance avec les études qui suggèrent que la microalbuminurie est le marqueur non invasif le plus précoce de la néphropathie diabétique. (97)

Par contre, huit « 08 » sujets avaient un débit de filtration glomérulaire réduit alors qu'ils ne présentaient ni microalbuminurie, ni macroalbuminurie. Dans ce cas, le taux d'excrétion urinaire d'albumine n'a pas prédit le développement de la néphropathie diabétique. Ce résultat confirme la présence de deux voies de développement de néphropathie : une voie albuminurique et une voie non-albuminurique, comme il a été décrit par R J Macisaac et Al. (13)

Des tests statistiques ont été effectués pour comparer les moyennes et les incidences pour chaque variable considérée comme facteur de risque et ont révélés les résultats suivants :

Un âge avancé ainsi qu'un diabète plus ancien sont des facteurs de risque de développement de la néphropathie diabétique, les sujets âgés 60 ans et plus, ainsi que les sujets avec un diabète qui date de plus de 20 ans courent un plus grand risque de développer une néphropathie.

Ceci est en accord avec des études de Jieqiong Lou et Al. (98) et les études Khalid Al-Rubeaan et Al (99) qui ont trouvés une corrélation entre l'âge, l'ancienneté du diabète, et le développement de la néphropathie.

De plus, les sujets qui avaient une hypertension artérielle, une maladie cardiovasculaire et les sujets avec une rétinopathie avaient tous un risque accru de développer une néphropathie diabétique, comme il a été reporté par Nicholas J Radcliffe et Al. (100) et dans l'étude de Khalid Al-Rubeaan et Al. (99)

L'association entre les maladies cardiovasculaires et la néphropathie diabétique peut être expliquée par le fait que cette dernière est un facteur de risque majeur de développement de ces maladies. (101)

Les résultats d'analyses biochimiques ont révélé qu'un taux d'HbA1c élevé est un facteur de risque d'installation et d'aggravation de la néphropathie. Cependant, le seuil de risque pour l'hémoglobine glyquée (7.6%) est supérieur à celui trouvé par Khalid Al-Rubeaan et Al (7.0%). (99)

Néanmoins, ces résultats sont proches des résultats de Jieqiong Lou et Al. (98) qui ont trouvés qu'un taux d'HbA1c supérieur ou égal à 7.5% était un facteur de risque de développement de la maladie rénale diabétique.

Pour le taux de glycémie à jeun, nous avons remarqué que sa moyenne dans notre population est trop élevée (1.45 g/l), avec plus de 70% des sujets présentant une hyper glycémie. Ce taux élevé n'avait pas d'influence sur l'installation de la néphropathie, mais avait une corrélation avec le stade de cette dernière.

L'étude de Jieqiong Lou et Al (98), est la seule à décrire la relation entre le taux de glycémie à jeun et la néphropathie diabétique, mais contrairement à nos résultats, ils ont trouvé que l'hyperglycémie est un facteur de risque d'installation de la néphropathie, et non pas d'aggravation.

A l'opposé des résultats de l'étude de Khalid Al-Rubeaan et Al, (99) on n'a pas observé une différence statistiquement significative entre les sujets néphropathiques et les sujets non néphropathiques en termes d'IMC, toutefois, la moyenne d'IMC chez les sujets néphropathiques était supérieure à celle des sujets non néphropathiques. Par ailleurs, ces résultats sont en concordance avec les études de Gall Mari-Anne et Al réalisés en 1997. (102)

Pour le reste des facteurs étudiés (Le tabagisme, l'ancienneté de l'HTA, la présence d'antécédent familiaux de diabète et le traitement anti-diabétique pris), nous n'avons pas trouvé d'influence sur le développement de la néphropathie diabétique ni sur son aggravation.

Yassamine Bentata et al, a décrit dans son étude faite en 2015 (103) des résultats similaires en ce qui concerne l'absence de relation entre le tabagisme et le risque de développement de néphropathie diabétique.

De même pour le reste des paramètres biochimiques et hématologiques : le taux d'urée sérique, , CRP, les paramètres de la formule Sanguine, ainsi que le bilan lipidique n'étaient pas significativement différents entre les sujets avec néphropathie et les sujets sans néphropathie.

Dans presque toutes les autres études précédentes (99) (98) (104), la dyslipidémie a été identifié comme un facteur de risque majeur de développement de la néphropathie diabétique, cette contradiction avec nos résultats peut être expliqué par le fait qu'une bonne partie de nos sujets atteints de dyslipidémie étaient sous traitement, et n'avait pas de valeurs de cholestérol ou

triglycérides trop élevés, d'ailleurs les moyennes de ces deux paramètres dans notre population étaient 1.57 g/l et 1.26 g/l respectivement.

Limites :

Plusieurs limites ont été rencontrées durant la réalisation de cette étude, notamment :

- La taille de notre échantillon (96) qui est considérablement plus petite que dans d'autres études semblables.
- La durée de l'étude qui est aussi insuffisante pour le recrutement d'un nombre important de patients (l'étude a été interrompue à cause de la pandémie du Covid19).
- Notre incapacité à réeffectuer un deuxième dosage de la microalbuminurie, qui doit être mesurée au moins à deux reprises à visée diagnostic. (105)
- Notre incapacité à faire un suivi des malades pour apprécier la détérioration la fonction rénale.

On aurait aussi aimé pouvoir faire le dosage de biomarqueurs innovants de la néphropathie diabétique, cependant, on a été contrarié par le manque de moyens.

CONCLUSION

La néphropathie diabétique est l'une des causes majeures de mortalité accrue chez les diabétiques. Le diagnostic précoce et le contrôle des facteurs de risques restent les meilleurs moyens de prévention contre cette complication.

Au terme de notre étude, nous avons constaté les points suivants :

1. La microalbuminurie n'est pas toujours le meilleur marqueur de développement précoce de la néphropathie, d'où la nécessité de chercher d'autres marqueurs plus spécifiques et plus sensibles tel que Cystatine C.
2. L'hypertension artérielle et la rétinopathie ainsi que les maladies cardiovasculaires sont des facteurs de risque majeurs de néphropathie diabétique.
3. Une glycémie et une hémoglobine glyquée bien contrôlées, diminuent le risque de développement précoce de la néphropathie diabétique, et ralentissent sa progression une fois installée.
4. Une dyslipidémie bien contrôlée et sous traitement, a une moins grande influence sur le développement précoce de la néphropathie.

D'autres études prospectives à plus grande échelle sont nécessaires pour explorer avec une plus grande certitude les différents facteurs de risque impliqués dans le développement de la néphropathie diabétique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 2008. In : *Fauci AS, Braunwald E, Kasper SI, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. Seventeenth ed. United States of America (NY): Mc-Graw Hill Companies; 2008.p.2275-304.*
2. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
3. *Reutens AT: Epidemiology of diabetic kidney disease. Med Clin North Am 97: 1–18, 2013 [PubMed] [Google Scholar].*
4. *Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013;382(9888):260–72. .*
5. *Radica Z, Alicic, Michele T, Rooney, Katherine R, Tuttle. Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities; Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7; 12(12): 2032–2045.*
6. *National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis 60: 850–886, 2012 .*
7. *Garg JP, Bakris GI. Microalbuminuria: Marker of vascular dysfunction, risk factor of cardiovascular disease. Vasc Med 2002; 7:35-43.*
8. *Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. Uremia Invest 1985; 9: 85–95. .*
9. *Newman DJ, Mattock MB, Dawday AB et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. Health technology assessment 2005; 9, iii-vi xiii–163.*
10. *Rachmani R, Levi Z, Lidar M et al. Considerations about the threshold value of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: lessons from an 8-year follow-up study of 599 patients. Diabetes Res Clin Pract 2000; 49: 187–194. .*
11. *Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL et al. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? Diabetes Care 2001; 24: 1560–1566. .*
12. *Yamada T, Komatsu M, Komiya I et al. Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control: the Kashiwa study. Diabetes Care 2005; 28: 2733–2738.*
13. *Laranjinha, I., Matias, P., Mateus, S., Aguiar, F., Pereira, P., Perna Santos, M., ... Campos, L. (2016). Diabetic kidney disease: Is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? Nefrología (English Edition), 36(5), 503–509.*
14. *Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1353–1361.*
15. *Richard J. MacIsaac, Elif I. Ekinci and G. Jerums. Progressive diabetic nephropathy. How useful is microalbuminuria?: Contra. Kidney International (2014) 86, 50–57.*
16. *American Diabetes Association (2004).*
17. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition © (2014), Elsevier Masson SAS.*

18. *American Diabetes Association (2009).*
19. *OMS (2016).*
20. *MSPRH (Novembre 2018).*
21. *Diabetes mellitus and oxidative stress Saudi Pharmaceutical Journal (2016).*
22. *ORBAN, J., & ICHAI, C. (2008). Complications métaboliques aiguës du diabète. Réanimation, 17(8), 761–767.*
23. *Du symptôme à la prescription en médecine générale 2e édition 2014, Elsevier Masson SAS.*
24. *Clinical Diabetes 2008 Apr; 26(2): 77-82.*
25. *Diabetes Care (Jan 2017).*
26. *American Diabetes Association Microvascular complications and foot care Standards of Medical Care in Diabetes 2018.*
27. *(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2016.*
28. *Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet 2012.*
29. *Néphrologie-8e édition ECN 14/09/2018.*
30. *Rev Med suisse 2000 volume 4.20361 .*
31. *Néphrologie-8e édition ECN 14/09/2018 Chapitre 25 Item 259 néphropathies interstitielles chroniques.*
32. *MD, MHS. Loma Linda University School of Medicine Dernière révision totale juillet 2017.*
33. *Tubulointerstitial Nephritis: Diagnosis, Treatment and Monitoring. Pediatr Nephrol .2017 April.*
34. *Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018.*
35. *Diabetic nephropathy© 2018 Published by Elsevier.*
36. *Standards of medical care in diabetes 2018. Clin Diabetes 2018; 36: 14e37.*
37. *Diabetic Nephropathy, Vecihi Batuman, MD 2019 Medscape.*
38. *An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed. Kidney Int. 2016; 90(1):149-56 (ISSN: 1523-1755).*
39. *Journée mondiale du diabète 2015 - Suivi du diabète et poids de ses complications sévères en France N° 34-35 - 10 novembre 2015.*
40. *Président du congrès de la Société algérienne de néphrologie (Sandt). Pr Saâdani – 2013 (<https://www.liberte-algerie.com/actualite/la-nephropathie-diabetique-en-progression-en-algerie-191380/print/1>).*

41. *Dépistage de la néphropathie diabétique chez les patients diabétiques type 2 de la wilaya de Blida (mémoire de fin d'étude) - Merioua Djaouida - 2015.*
42. *Lemoine S, Buron F, Fauvel JP. Néphropathie diabétique. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2017; 14(2):1-17 [Article 10-366-M-10].*
43. *Diabétologie (2e édition) CHAPITRE 11 © 2014 Elsevier Masson.*
44. *Rev Med Liege 2005; 60 : 5-6 : 479-486.*
45. *Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities 2017 by the American Society of Nephrology.*
46. *The factors for progression of the diabetic nephropathy: Management and evolution 2009 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie.*
47. *2016 The Authors. Journal of Diabetes Investigation published by AASD and John Wiley & Sons Australia, Ltd.*
48. *The Review of DIABETIC STUDIES Vol. 12 ·No. 1-2 .2015.*
49. *Vascular Health and Risk Management 2017:13.*
50. *Néphrologie 8e édition-chap11 NÉPHROPATHIES DIABÉTIQUES 2018. .*
51. *250 examens de laboratoire en pratique médicale courante 13e édition 2019.*
52. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Diabetes Research Volume 2016.*
53. *Covance Inc. Jeudi 31 août 2017, Le docteur Jennifer Ennis, directrice médicale chez LabCorp, D. Walt Chandler, PhD, directeur général chez LabCorp .*
54. *Le Médecin du Québec, volume 45, numéro 9, septembre 2010.*
55. *Rev Med Suisse 2012 ; volume 8. 473-479.*
56. *van Westen D, Almen T, Chai CM, Frennby B, Mansson S, Sterner G. Biliary and total extrarenal clearance of inulin and iohexol in pigs. A source of error when determining GFR as body clearance. Nephron 2002;91:300-7.*
57. *Delanaye P., Maillard N., Thibaudin L., Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale (I). Méthodes de référence et créatinine sérique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-011-A-10, 2011.*
58. *Rev Med Suisse 2006 ; volume 2. 31090.*
59. *Presse Med. 2010; 39: 303–311.*
60. *Vidal-Petiot E, Flamant M. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. Néphrologie (2017).*
61. *Biomarkers of diabetic kidney disease 2018.*
62. *Diabetic nephropathy: What does the future hold? 2015.*
63. *ADA Diabetes 2019 Jun ; 68(Supplement 1).*

64. Roy A. Sherwood, Adrian Bomford, in *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects (Third Edition)*, 2014.
65. Mark Reglinski, Shiranee Sriskandan, in *Molecular Medical Microbiology (Second Edition)*, 2015.
66. Charles J. Malemud, in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2017.
67. D. Guldager Kring Rasmussen, M.A. Karsdal, in *Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin*, 2016.
68. *Interferon Cytokine Res.* 2009 Jun ; 29(6) : 313–326.
69. C.L. Edelstein MD, PhD, in *Biomarkers of Kidney Disease (Second Edition)*, 2017.
70. A.D. Aulbach, C.J. Amuzie, in *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development (Second Edition)*, 2017.
71. *International Journal of Nephrology Volume 2019*.
72. *Medicine: July 2016 - Volume 95 - Issue 27 - p e4114*.
73. Gina L.C. Yosten, Willis K. Samson, in *Handbook of Neuroendocrinology*, 2012.
74. Department of Nephrology and Hypertension, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki 261-8511, Japan. *Rinsho Byori.* 2013 Jul;61(7):635-40.
75. *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020*.
76. Michael P. Mohning MD, ... Elizabeth F. Redente PhD, in *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, 2019.
77. *EBioMedicine Volume 24, October 2017*.
78. *the American Diabetes Association. (ADA) 2019*.
79. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 289, NO. 24, pp. 16867–16882, June 13, 2014*.
80. *2018 International Society of Nephrology*.
81. *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells: Autocrine Signalling by VEGF* Angela M. Duffy, David J. Bouchier-Hayes, and Judith H. Harmey. 2013.
82. Matthew Breyer, Raymond Harris, in *Molecular and Genetic Basis of Renal Disease*, 2008.
83. Silvia Ferrè, Orson W. Moe, in *Chronic Renal Disease (Second Edition)*, 2020.
84. *Urinary Retinol-Binding Protein: Relationship to Renal Function and Cardiovascular Risk Factors in Chronic Kidney Disease. PLoS ONE* 2016.
85. Marijn M. Speeckaert, ... Joris R. Delanghe, in *Advances in Clinical Chemistry*, 2014.
86. Roger Bouillon, Steven Pauwels, in *Vitamin D (Fourth Edition)*, 2018.

87. *Front. Immunol.*, 12 September 2018.
88. 2016 Asian Pacific Society of Nephrology.
89. Christos E. Chadjichristos, ... Christos Chatziantoniou, in *Kidney Transplantation, Bioengineering and Regeneration*, 2017.
90. Administration of alpha klotho reduces liver and adipose lipid accumulation in obese mice *Heliyon* Volume 5, Issue 4, April 2019.
91. *Biomarkers of Kidney Disease (Second edition)* 2017, Pages 469-483.
92. *BMC biology* 2016. .
93. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
94. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease :a report from an ADA consensus conferences . 2014 *Diabetes care* 2014; 37:2864-83.
95. Reutens AT: Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 97: 1–18, 2013 .
96. *USRDS: United States Renal Data System Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States*, Bethesda, MD, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2015.
97. Turin TC, Ahmed SB, Tonelli M, Manns B, Ravani P, James M, et al. Kidney function, albuminuria and life expectancy. *Can J Kidney Health Dis.* 2014;1:33. .
98. Jieqiong Lou Limei Jing Hui Yang Fei Qin Wen Long Rong Shi. Risk factors for diabetic nephropathy complications in community patients with type 2 diabetes mellitus in Shanghai: Logistic regression and classification tree model analysis.
99. Khalid Al-Rubeaan, a Khalid Siddiqui, b Mohammed A. Al-Ghonaim, c Amira M. Youssef, d Dhekra AlNageeb, The Saudi Diabetic Kidney Disease study (Saudi-DKD): clinical characteristics and biochemical parameters.
100. Nicholas J Radcliffe, Jas-mine Seah, Michele Clarke, Richard J MacIsaac, George Jerums, Elif I Ekinci, Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression - 2016 *Journal of Diabetes Investigation*.
101. Mark J Sarnak, *Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease*, 2003 *Jun*;41(5 Suppl):11-7.
102. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997. 314(7083):783-788.
103. Yassamine Bentata1, A. Chemlall, I. Karimi1, F. El Alaoui1, I. Haddiya1, Redouane Abouqal? Diabetic Kidney Disease and Vascular Comorbidities in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Developing Country - *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26(5):1035-10.

104. Steven G. Coca, Girish N. Nadkarni, Yuan Huang, Dennis G. Moledina, Veena Rao, Jane Zhang, Bart Ferket, Susan T. Crowley, Linda F. Fried and Chirag R. Parikh, Plasma Biomarkers and Kidney Function Decline in Early and Established Diabetic Kidney Disease, .

105. R. Guieu, C. Monserrat Microalbuminurie : méthodes de dosage et interprétation © 2009 Elsevier Masson SAS.

ANNEXES

ANNEXE I

Fiche de renseignements

Exploration de la néphropathie diabétique		Laboratoire central - CHU Blida	
FICHE DE RENSEIGNEMENTS			
Nom : _____	<input type="checkbox"/> M	N° _____	Date : ___/___/___
Prénom : _____	<input type="checkbox"/> F	Taille : _____	Poids : _____
Age : _____	Profession : _____	Adresse : _____	
Tel : _____	Date de diagnostic de diabète : _____		
<input type="checkbox"/> Traitement du diabète : <input type="checkbox"/> Insuline <input type="checkbox"/> ADO : _____			
<input type="checkbox"/> Tabagisme <input type="checkbox"/> Enceinte <input type="checkbox"/> Antécédents _____			
<input type="checkbox"/> HTA	PS : _____	PD : _____	Date du diagnostic : _____
<input type="checkbox"/> Traitement d'HTA : _____			
AUTRES PATHOLOGIES :			
<input type="checkbox"/> Evènement Cardiovasculaire		<input type="checkbox"/> Rétinopathie	
<input type="checkbox"/> Rénale		<input type="checkbox"/> Neuropathie	
<input type="checkbox"/> Hépatique		<input type="checkbox"/> Autre : _____	
Details : _____			

RESULTATS :			
Gly	Urée	Créat	
Cholest	HDL	LDL	
Trigly	ALAT	ASAT	
Albumin	CRP		
HbA1C	Micro Alb	Créat U	
FNS :			
GB	GR	Hb	
HCT	VGM	TCMH	
CCMH	PLT		

Fiche de renseignements / résultats

ANNEXE II

Matériel du laboratoire



Automate biochimie SPECTRA PRO M



Spectrophotomètre MINDRAY BA-88A



Automate FNS SYSMEX XP-300



Centrifugeuse (ROTOFIX 32 A d'Hettich)



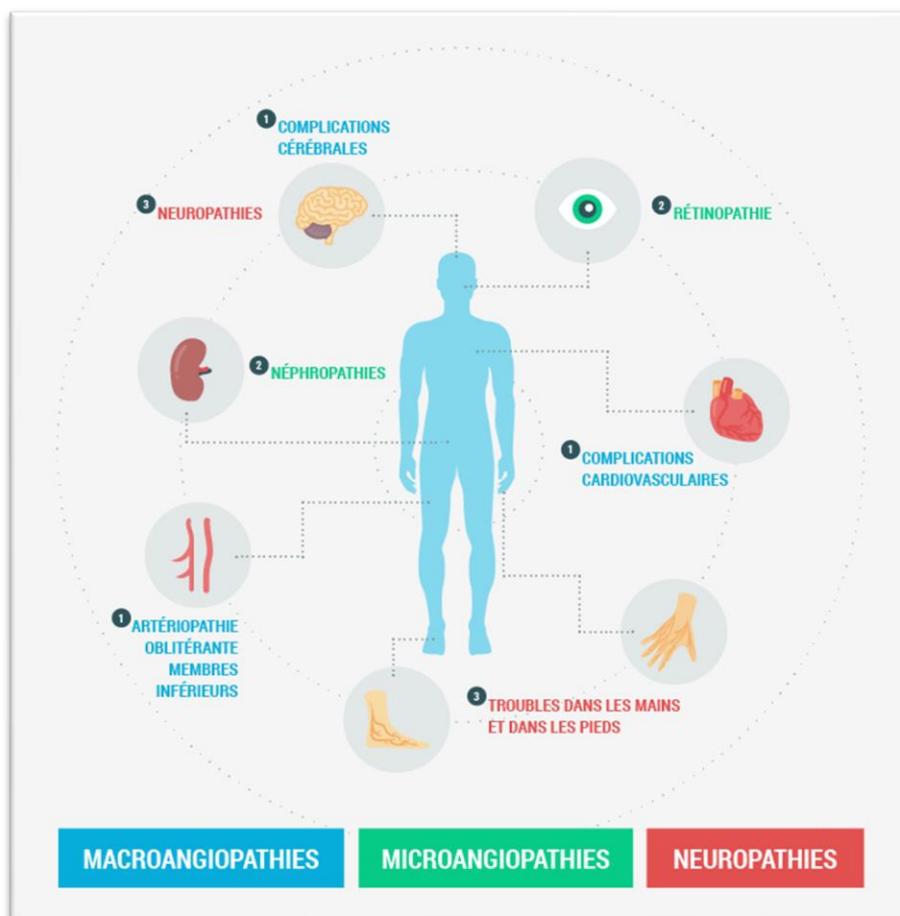
Pipettes



Matériel de prélèvement : Seringue 10cc, Epidurienne, Tubes,

ANNEXE III

Diabète et néphropathie diabétique



Les complications du diabète

Classification des néphropathies

	Aigues	Chroniques
• Néphropathies glomérulaires	<ul style="list-style-type: none"> • GNA post-infectieuse • GNRP • Néphropathies lupiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrose lipidique (LGM) • HSF • GEM • GNMP • Néphropathie a IgA • Néphropathie diabétique • Amylose (AA et AL) • Syndrome d'Alport
• Néphropathies tubulo-interstitielles	<ul style="list-style-type: none"> • Nécrose tubulaire aigue • Tubulopathie myélomateuse • Néphropathies interstitielles aigues 	<ul style="list-style-type: none"> • Néphropathies tubulo-interstitielles chroniques
• Néphropathies vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Néphro-angiosclérose maligne • Microangiopathie thrombotique • Thrombose aigue (PAN, syndrome des anti-phospholipides) • Maladie des emboles des cristaux de cholestérol • Crise sclérodermique 	<ul style="list-style-type: none"> • Néphro-angiosclérose bénigne • Néphropathies ischémiques • Sclérodermie

- GNA = glomérulonéphrite aiguë,
- GNRP = glomérulonéphrite rapidement progressive,
- LGM = lésion glomérulaire minime,
- HSF = hyalinose segmentaire et focale,

- GEM = glomérulonéphrite extra-membraneuse,
- GNMP = glomérulonéphrite membrano-proliférative,
- PAN = tea.

Les Biomarqueurs urinaires de l'évaluation de la néphropathie diabétique

Biomarqueurs glomérulaires	Le marqueur principal actuellement utilisé	Biomarqueurs tubulaires
<ul style="list-style-type: none"> • Transferrine • Immunoglobuline G • Céruloplasmine • Collagène de type IV • Laminine • Glycosaminoglycanes • Fibronectine • Podocytes-podocalyxine • Facteur de croissance endothéliale vasculaire / VEGF 	<ul style="list-style-type: none"> • La microalbuminurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrophil Gelatinase-associated lipocalin (NGAL) • Alpha-1-microglobuline • Kidney injury molecule-1 (KIM-1) • N-acetyl-βD glycosaminidase • Angiotensinogen • Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) • Nephrine • Heart fatty binding protein (H-FABP) • Produits finaux de glycation avancés
Biomarqueurs inflammatoires	Autres nouveaux marqueurs à l'étude	Biomarqueurs de stress oxydatif
<ul style="list-style-type: none"> • Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α) • Orosomucoïde 	<ul style="list-style-type: none"> • Retinol binding protein-4 • Vitamin D binding protein • Heme oxygenase-1 • Periostine • Alpha klotho • Peptidase IV • MicroARN • Adipokinesine alpha-2 glycoprotéine 	<ul style="list-style-type: none"> • 8-Oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG)

Les facteurs de risques de la néphropathie diabétique

Les facteurs de risques	Les facteurs modifiables	Les facteurs non modifiable
Les Facteurs de risque établis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation de l'excrétion d'albumine urinaire ▪ Hyperglycémie ▪ Pression artérielle élevée ▪ Dyslipidémie ▪ Obésité ▪ Tabagisme 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ l'âge du diabète ▪ Âge avancé ▪ Sexe masculin ▪ Rétinopathie
Les nouveaux facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stress oxydatif ▪ Inflammation subclinique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contexte génétique ▪ Ethnicité (Afro-américains et Indiens) ▪ Hyperfiltration glomérulaire

Résumé

Abstract

Introduction : La néphropathie diabétique est l'une des majeures causes de morbi-mortalité chez les patients diabétiques et elle représente la cause prédominante de la maladie rénale chronique jusqu'à son stade terminal. Sa physiopathologie d'installation et de progression est multifactorielle et complexe et nécessite d'être étudiée profondément pour explorer les facteurs de risque reliés à son incidence croissante.

Objectifs : Déterminer la fréquence de néphropathie diabétique dans la population diabétique de type 2 de notre étude et rechercher ses facteurs de risque clinico-biologiques.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude transversale, réalisée sur 96 patients diabétiques de type 2, dont 33 étaient néphropathiques. Plusieurs paramètres ont été évalués notamment : la glycémie à jeun, l'HbA1c, la microalbuminurie, l'urée et la créatinine sanguines, ainsi que le bilan lipidique.

Résultats : Sur 96 sujets diabétiques, 33 (34%) avaient une néphropathie diabétique, ces sujets néphropathiques avaient un âge plus avancé, ainsi qu'un diabète plus ancien. L'hypertension artérielle, les rétinopathies, les maladies cardiovasculaires ainsi qu'un taux d'hémoglobine glyquée élevé on étaient associés avec un risque accru de développement de néphropathie diabétique. Tandis que des taux de glycémie à jeun et d'hémoglobine glyquée élevés ont étaient identifiés comme facteurs d'aggravation de la néphropathie.

Conclusion : Un diagnostic précoce et un contrôle des facteurs de risque comme l'hypertension artérielle et la rétinopathie ainsi qu'une surveillance rigoureuse du taux d'HbA1c et de glycémie sont les meilleurs moyens de prévention contre cette complication.

Mots clés : Diabète de type 2, néphropathie diabétique, hémoglobine glyquée, microalbuminurie.

Introduction: Diabetic kidney disease is one of the leading causes of morbimortality in patients with diabetes and it is the predominant cause of chronic kidney disease up to its terminal stage. Its physiopathology (installation and progression) is multifactorial and complex and requires a deep study to explore the risk factors associated with its increasing incidence.

Objectives: Determine the frequency of diabetic kidney disease in a population of type 2 diabetic patients, and look for its clinical and biological risk factors.

Materials and Methods: This is a cross-sectional study of 96 type 2 diabetic patients, 33 of whom were nephropathic. Several parameters were evaluated, including blood sugar levels, HbA1c, microalbuminuria, urea and creatinine, as well as lipid balance.

Results: Of 96 diabetic subjects, 33 (34%) had diabetic nephropathy, these nephropathic subjects were older, and had older diabetes. High blood pressure, retinopathy, cardiovascular disease and a high level of glycated hemoglobin were associated with an increased risk of developing diabetic kidney disease. While a high fasting blood sugar and glycated hemoglobin levels were identified as aggravating factors for nephropathy.

Conclusion: Early diagnosis accompanied with a control of risk factors such as high blood pressure and retinopathy as well as rigorous monitoring of HbA1c and blood sugar levels are the best means of preventing this complication.

Keywords: type 2 diabetes, diabetic nephropathy, glycated hemoglobin, microalbuminuria.