

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 1

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

**LABORATOIRE DE RECHERCHE DE BIOTECHNOLOGIE ENVIRONNEMENT
ET SANTE**



Mémoire de fin d'études en vue d'obtention du diplôme de Master II
en sciences de la nature et de la vie

OPTION : BIOCHIMIE

Thème :

**Estimation de la Fonction rénale chez le
Diabétique avec Syndrome métabolique**

Présenté par :

Melle SAID ERRAHMANI Meriem

Soutenu le : 07/07/2019

Devant le jury composé de:

Mme SIMONA ABDUL HUSSAIN A.	M.C.B	USDB 1	Présidente
Mme AMOKRANE A.	M.A.A	USDB 1	Examinatrice
Mme BELKACEMI A.	Médecin Néphrologue	EPH Tirichine.B	Promotrice

Année universitaire 2018 - 2019



Remerciements

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

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ma Promotrice de mémoire, Dr BELKACEMI Asma, Médecin Néphrologue à l'EPH Tirichine Brahime à Blida, Je la remercie de m'avoir encadré, orienté, et conseillé.

Mes remerciements s'adressent également aux membres de jury :

Mme SIMONA ABDUL HUSSAIN MCB à l'USDB 1/ SNV, qu'elle soit remerciée pour avoir accepté de présider le jury

Mme AMOKRANE MAA à l'USDB 1/SNV, qui me fait le grand honneur de juger ce travail. Un très très et très grand merci pour elle.

J'adresse mes sincères remerciements :

À Dr HADDAR, Médecin Biochimiste, pour son aide pratique, pour avoir relu et corrigé le 2^{ème} chapitre de mon mémoire et pour sa disponibilité et ses conseils.

À tout l'effectif du service de Médecine interne et du laboratoire d'analyse médicale de l'EPH Tirichine Brahime à Blida.

Mes profonds remerciements vont également à toute personne qui m'a aidé et soutenu de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

À mes parents .Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de
l'amour Dont ils ne cessent de me combler. Que Dieu leur procure
bonne santé et longue vie.

A celui que j'aime beaucoup mon cher petit frère Mohamed Abderrahmane
et biensur à mes chères sœurs Rayan, Loudjain, et la jolie Manar

À toute la famille SAID ERRAHMANI

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes
côtés, mes amis, je vous dis merci.

Mimi

Sommaire

REMERCIEMENTS

DEDICACES

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

GLOSSAIRE

RESUME

INTRODUCTION.....01

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1. Le diabète sucré :03

1.1. Définition du diabète sucré.....03

1.2. Diagnostic du diabète sucré.....03

1.3. Types de diabète :.....04

1.3.1 Diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète type 1.....04

1.3.2 Diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète type 2.....05

1.3.3 Autre type de diabète.....05

1.4. Complications du diabète type 1 et type 2.....06

2. Néphropathie diabétique :.....07

2.1. Structure et fonction rénale :.....07

2.1.1. Physiologie du rein :07

2.1.2. Le néphron :.....07

2.2. Histoire naturelle du développement de la néphropathie diabétique :.....	11
2.3. Épidémiologie :.....	12
2.4. Facteurs de risques de la néphropathie diabétique :.....	12
2.5. Physiopathologie de la néphropathie diabétique :.....	13
2.5.1. Pathogénèse de la Néphropathie diabétique :.....	13
2.6. Evaluation de la fonction rénale :.....	15
2.6.1. Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire :.....	16
3. Syndrome métabolique :.....	17
3.1. Définition et critère de diagnostic :.....	17
3.2.Étiologie et hypothèses physiopathologiques :.....	18
3.3. Syndrome métabolique et diabète :.....	18
4. Les biomarqueurs :.....	19
4.1. Le glucose :.....	19
4.2. Urée :.....	19
4.3. Créatinine :.....	19
4.5. Cholestérol total :.....	19
4.6. Triglycéride :.....	20
4.7. Albumine :.....	20
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES	
1. Matériel :.....	21
1.1. Les objectifs :.....	21
1.2. Type et cadre d'étude :.....	21
1.3. Echantillonnage :.....	21

2/ Méthode :.....	23
2.1. Prélèvement du sang et collecte des urines :.....	23
2.2. Analyses biochimiques :.....	23
2.3. Analyse statistique :.....	32

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

1. Résultats :.....	34
1.1. Etude descriptive de la population d'étude :.....	34
1.1.1. Caractéristiques générales de la population d'étude :.....	34
1.1.2. Habitudes et antécédents familiaux des diabétiques type1 et type 2 :.....	34
1.1.3. Différentes complications des patients diabétiques type1 et 2 :.....	35
1.1.4. Prévalence des stades de la Néphropathie Diabétique en fonction de la clairance chez les diabétiques type 1et 2 :.....	36
1. 2. Etude biochimique :.....	36
2. Discussion :.....	42
CONCLUSION.....	45

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

Liste des figures

Figure 1 : Diagnostic du diabète sucré	03
Figure 2 : Les différentes complications liées au diabète	06
Figure 3 : Coupe transversale du rein représentant les composantes majeures de celui-ci	07
Figure 4 : Schéma d'un néphron avec les différentes parties du tubule.....	08
Figure 5 : Coupe du corpuscule de Malpighi permettant de voir les structures internes	09
Figure 6 : Schéma de la paroi de filtration glomérulaire	10
Figure 7 : La physiopathologie de la néphropathie diabétique (ND)	14
Figure 8 : Teneurs plasmatiques en glucose chez les diabétiques type 1 et type 2.....	37
Figure 9 : Les teneurs plasmatiques de l'urée chez les diabétiques type1 et 2.....	37
Figure 10 : Teneurs plasmatiques en créatinine chez les diabétiques type1 et 2.....	38
Figure 11 : Teneurs de la clairance de la créatinine chez les diabétiques type1 et 2.	38
Figure 12 : Teneurs de l'albuminurie chez les diabétiques type1 et 2.....	39
Figure13 : Teneurs du Triglycéride chez les diabétiques type1 et 2.....	40
Figure 14 : Répartition des personnes diabétiques selon l'apport du traitement pour dyslipidémie.....	40
Figure15 : Teneurs du Cholestérol total chez les diabétiques type 1 et 2.....	41
Figure15 : 1- Centrifugeuse « Rotorfix 32 »,2- Automate de biochimie « Mindray B5-330 ».....	Annexe A
Figure16 :1- Echantillons, 2-Micropipettes semi-automatique et fixe « 1000µl et 50µl », Portoir, Tubes hépariné et sec, Embouts de 1000µl.....	Annexe A
Figure 17 : 1- Réactif de Glucose, 2- Réactif de Créatinine.....	Annexe A
Figure18 : 1- Réactif d'Urée, 2- Réactif de Cholestérol total, 3- Réactif de Triglycéride, 4- Réactif d'Albumine.....	Annexe A

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents stades de la néphropathie diabétique	12
Tableau 2 : Facteurs d'Aggravation et Mesures de Prévention de la néphropathie diabétique.....	13
Tableau 3 : Critères et seuils de diagnostic du syndrome métabolique (selon l'OMS et le NCEP ATP III).....	17
Tableau 4 : Définition du syndrome métabolique selon la fédération internationale du diabète	18
Tableau 5 : Mode opératoire du dosage de la glycémie	23
Tableau 6 : Mode opératoire du dosage de l'urémie	24
Tableau 7 : Mode opératoire du dosage de la créatinémie	26
Tableau 8 : Mode opératoire du dosage de l'albuminurie	27
Tableau 9 : Mode opératoire du dosage de Triglycéride.....	28
Tableau 10 : Mode opératoire du dosage du cholestérol total	29
Tableau 11 : Caractéristiques générales de la population d'étude	34
Tableau 12 : Habitudes et antécédents familiaux des patients diabétiques de type 1 et 2.....	35
Tableau 13 : Différentes complications chez les diabétiques type 1 et 2.....	35
Tableau 14 : Prévalence des stades de la néphropathie en fonction de la clairance chez les diabétiques de type 1 et 2.....	36
Tableau 15 : Moyenne de l'albuminurie chez les diabétiques de type 1 et 2.....	41

Liste des Abréviations

ADA : Association des diabétiques Américaine.

ADO : Antidiabétiques oraux.

ADH : Hormone antidiurétique.

AGEs : Produits de glycation avancée

ATP : adénosine triphosphate

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration

CHE : Cholestérol estérase

CHOD : Cholestérol oxydase

CF : Coefficient de filtration glomérulaire

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

DID : Diabète insulino-dépendant.

DNID : Diabète non insulino-dépendant.

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

DT1 : Diabète type 1.

DT2 : Diabète type 2.

eNOS : endothelial nitric oxide synthase

EPH : Etablissement Public Hospitalier

ESM : Erreur Standard à la moyenne.

GOD : glucose-oxydase

GLDH : Glutamate déshydrogénase

GK : glycérol kinase

GPO : glycérophosphate déshydrogénase.

HDL: High density lipoprotein.

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.

HTA : Hypertension artérielle.

IMC : Indice de masse corporelle.

IRL: Insuffisance rénale légère.

IRM : Insuffisance rénale modérée.

IRS : Insuffisance rénale sévère.

IRT: Insuffisance rénale terminale.

IDF : Fédération internationale du diabète.

LDL : lipoprotéines de basse densité .

LPL : lipoprotéinlipase.

MDRD : Modification of diet in renal disease.

ND : Néphropathie diabétique.

NS : Non significatif.

NO : oxyde nitrique.

NCEP-ATPIII : National Cholesterol Education Program américain.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

POD : Peroxydase.

RAA : système rénine-angiotensine-aldostérone.

S : Significatif.

TG : Triglycéride.

VEGF : Vascular endothelial growth factor.

VLDL : Lipoprotéine de très basse densité.

Glossaire

- **Vasoconstriction** : Diminution du calibre des vaisseaux sanguins par contraction de leurs cellules musculaires. (**Larousse, 2019**)
- **Hypertrophie** : Augmentation de volume d'un tissu, d'un organe, due à une augmentation de volume de ses cellules. (**Larousse, 2019**)
- **Système rénine-angiotensine-aldostérone** : Le système rénine-angiotensine-aldostérone désigne le système hormonal localisé dans le rein permettant de maintenir un équilibre entre les ions Na⁺ et l'eau appelé homéostasie hydrosodée. (**Horde, 2019**)
- **Parathormone** : Hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes, qui assure la régulation de la répartition du calcium et du phosphore dans l'organisme. (**Larousse, 2019**)
- **Locus** : Emplacement précis d'un gène sur le chromosome qui le porte. (**Larousse, 2019**)
- **Aldostérone** : Hormone stéroïde sécrétée par la glande surrénale, jouant un rôle capital dans le maintien de l'équilibre sodium-potassium de l'organisme et dans la régulation de la tension artérielle. (**Larousse, 2019**)
- **Syndrome** : Ensemble de plusieurs symptômes ou signes en rapport avec un état pathologique donné et permettant, par leur groupement, d'orienter le diagnostic. (**Larousse, 2019**)
- **Mutation** : Modifications brusque et irréversible du matériel génétique. (**Larousse, 2019**)
- **Glomérulosclérose** : désigne toutes lésions concernant le glomérule rénale, lésions non spécifiques aboutissant à sa la lente destruction (**vulgaris medical,2019**)
- **Hymodynamique** : Tout ce qui se rapporte à la circulation sanguine. (**Doctissimo, 2018**)
- **Incipient** : En début de développement. (**Louis,2019**)

Résumé :

Le diabète sucré constitue un véritable problème de santé et ses complications touchent plusieurs organes dont le rein. Un diagnostic précoce de la néphropathie diabétique permet de prendre en charge les patients plus efficacement et de façon multidisciplinaire, de retarder sa progression vers l'insuffisance rénale chronique, L'association d'autres facteurs augmente le risque vasculaire chez le diabétique. Au nombre de ces facteurs, il y a le syndrome métabolique qui précède ou accompagne le diabète ; Le syndrome métabolique associe des troubles souvent modérés, d'origine glucidique, lipidique et vasculaire et une surcharge pondérale, qui agissent en synergie pour provoquer un diabète de type 2 ; Le but de notre travail est d'estimer et de comparer la fonction rénale chez les sujets diabétique et établir un lien entre le déclin de la fonction rénale et le syndrome métabolique associé.

C'est une étude analytique, descriptive et comparative, incluant 59 patients diabétiques. Les paramètres biologiques suivants ont été réalisés: la glycémie, l'urée, la créatinine, la clairance de la créatinine, l'albuminurie, le triglycéride, le cholestérol total.

Les résultats obtenu par notre étude rapportent :1- Absence d'hyperglycémie très prononcé avec une glycémie égale ou inférieure à 2g/l. 2- aucune différence significative pour l'urée entre les deux groupes de diabétiques 3- la créatinémie était significativement plus élevée chez les malades 4-élévation de taux d'albuminurie chez les deux groupes de malade 5- 42% des diabétiques sont sous traitement pour dyslipidémie ; les patients diabétiques ont un taux moyen du triglycéride estimé à 1,49 g/l et une moyenne du cholestérol total de 1,65 g/l. 6- une valeur moyenne de DFG a été noté dans notre résultat chez les deux types du diabète $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ cela signifie une perte de $> 50\%$ de la fonction rénale chez les deux types du diabète 7- une IRM chez les diabétiques type 1 avec une clairance de créatinine entre 40 et 58 ml/min, et une IRS avec une clairance de créatinine entre 20 et 30 ml/min chez les diabétiques de type 2 souffrant d'un syndrome métabolique

Le facteur de risque principal de la glomérulopathie diabétique est le mauvais équilibre chronique de la glycémie, L'hypertension artérielle est un facteur aggravant mais non causal. A travers nos résultats il est apparu que le syndrome métabolique présente un facteur de risque qui pourrait altérer la fonction rénale

Mots clés : Diabète, Néphropathie, HTA, Albuminurie, Créatinine, syndrome métabolique.

Abstract :

Diabetes mellitus is a real health problem and its complications affect several organs including kidneys. Early diagnosis of diabetic nephropathy makes it possible to manage patients more effectively and in a multidisciplinary way, to delay progression to chronic renal failure, The combination of other factors increases the vascular risk in diabetics. These factors include the metabolic syndrome that precedes or accompanies diabetes; The metabolic syndrome associates disorders often moderate, of carbohydrate, lipid and vascular origin and overweight, which act in synergy to cause a type 2 diabetes. The purpose of our work is to estimate and compare renal function in diabetic subjects and to link the decline of renal function with the associated metabolic syndrome.

Analytical, descriptive and comparative study, including 59 diabetic patients, the following biological parameters have been achieved: glycemia, creatinine, clearance of creatinine, urea, albuminuria, triglyceride and total cholesterol.

The results obtained by our study report: 1- Absence of hyperglycemia very pronounced with a blood glucose equal to or less than 2g/l. 2- no significant difference for urea between the two groups of diabetics. 3- la créatinémie était significativement plus élevée chez les malades. 4- elevation of albuminuria in both groups of patients. 5- 42% of diabetics are on treatment for dyslipidemia; diabetic patients have an average triglyceride level estimated at 1.49 g/l and a mean total cholesterol of 1.65 g/l. 6- a mean value of DFG was noted in our result in both types of diabetes $<60 \text{ ml/min} / 1.73\text{m}^2$ this means a loss of $> 50\%$ of renal function in both types of diabetes. 7- MRI in type 1 diabetics with creatinine clearance between 40 and 58 ml/min, and IRS with creatinine clearance between 20 and 30 ml/min in type 2 diabetics with metabolic syndrome.

The main risk factor for diabetic glomerulopathy is the poorly balanced blood glucose level, High blood pressure is an aggravating but not causal factor . Through our results it appeared that the metabolic syndrome has a risk factor that could alter the renal function.

Keywords: Diabetes, Nephropathy, Hypertension, Albuminuria, Creatinine, metabolic syndrome.

الملخص

يعتبر مرض السكري مشكلة صحية حقيقية حيث تؤثر مضاعفاته على العديد من الأعضاء بما في ذلك الكليتين. التشخيص المبكر لاعتلال الكلية السكري يجعل من الممكن التكفل بالمرضى بشكل وبطريقة أكثر فعالية، وتأخير تطوره إلى الفشل الكلوي المزمن، ان اجتماع عدة عوامل أخرى يزيد من خطر اصابة الأوعية الدموية لدى مرضى السكري، وتشمل هذه العوامل متلازمة الأيض التي تسبق أو ترافق مرض السكري . تشمل متلازمة الأيض اضطرابات الكربوهيدرات ، الدهون، الأوعية الدموية ، زيادة الوزن، الذين يعملون معا في التسبب بمرض السكري من النوع 2. الغرض من عملنا هو تقدير ومقارنة وظيفة الكلى لدى مرضى السكري وربط انخفاض وظيفة الكلى مع متلازمة الايض المرتبطة بها.

تم استعمال دراسة مقارنة تحليلية وصفية ومقارنة لدى 59 شخص من مرضى السكري. حيث تم تحليل المعلمات البيولوجية التالية : الغلوكوز، الكرياتينين، اليوريا ، البول الزلالي، الدهون الثلاثية ، الكوليسترول الكلي .

النتائج التي تم الحصول عليها من خلال دراستنا تظهر : 1- غياب ارتفاع السكر في الدم واضح للغاية مع نسبة الجلوكوز في الدم التي تساوي أو تقل عن 2 غ / لتر. 2- لا يوجد فرق كبير لليوريا بين مجموعتي مرضى السكر 3- كان الكرياتينين أعلى بكثير لدى المرضى 4- ارتفاع بيلة الألبومين في كلتا المجموعتين من المرضى 5- 42 % من مرضى السكري يعالجون من دسليبيديما ؛ مرضى السكري لديهم متوسط مستوى الدهون الثلاثية تقدر 1.49 غرام / لتر والكوليسترول الكلي يعني 1.65 غرام / لتر. 6- لوحظ وجود معدل متوسط لمعدل الترشيح الكبيبي في ناتجنا عن كلا النوعين من السكري <60 مل / دقيقة / 1.73 م 2 وهذا يعني خسارة> 50 % من وظائف الكلى في كلا النوعين من مرض السكري. 7- القصور الكلوي المعتدل في مرضى السكري من النوع 1 مع تصفية الكرياتينين بين 40 و 58 مل / دقيقة ، وقصور كلوي حاد مع تصفية الكرياتينين بين 20 و 30 مل / دقيقة في مرضى السكري من النوع 2 مع متلازمة الأيض

ان عامل الخطر الرئيسي لاعتلال كبيبات السكري هو ضعف التوازن المزمن في نسبة السكر في الدم ، ارتفاع ضغط الدم هو عامل تقاوم ولكن ليس سببياً من خلال نتائجنا بدا أن المتلازمة الأيضية تعتبر عامل تقاوم يمكن أن يغير وظيفة الكلى.

الكلمات المفتاحية : داء السكري، ارتفاع ضغط الدم، البول الزلالي، الكرياتينين، متلازمة الايض .

Le diabète communément appelé diabète sucré est une maladie métabolique qui se traduit par une hyperglycémie chronique porteuse à terme de complications micro et macrovasculaires sévères et invalidantes. Plutôt de parler du diabète, il est plus juste de parler des diabètes car la physiopathologie de la maladie et ses déterminants sont différents et cela est dû à la classification du diabète qui comporte schématiquement deux formes les plus connues et qui vont faire l'objet de notre étude : le diabète type 1 anciennement appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile qui représente 6 % des cas et débute habituellement avant 30 ans et le diabète type 2 anciennement dénommé diabète non insulino-dépendant ou diabète de maturité qui représente généralement 92% des cas (**Annick et al., 2012**). Selon **Boudiba et al., (2008)** la pathologie présente un caractère épidémique à l'échelle mondiale, en France la maladie est devenue en 2010 la plus importante des affections chroniques. A l'échelle nationale l'Algérie compte, actuellement, plus de 3.5 millions de diabétiques et risque d'en comptabiliser plus de 4,2 millions, d'ici 2025, si rien n'est fait pour enrayer l'épidémie.

La gravité de ce fléau réside principalement dans les complications majeures à court et à long terme qui peuvent être dévastatrices. Ces dernières sont source d'handicaps, d'incapacité et d'une altération de la qualité de vie (**Kinmonth, 2002**). Les complications microangiopathiques les plus spécifiques, touchent la rétine, le rein et le nerf périphérique. La durée d'exposition à l'hyperglycémie en est le déterminant principal. En effet le diabète et l'HTA sont les causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale terminale. Un diabétique sur trois développera une néphropathie et une microalbuminurie (**Gerstein, 2001**).

L'association d'autres facteurs augmente le risque vasculaire chez le diabétique. Au nombre de ces facteurs, il y a le syndrome métabolique qui précède ou accompagne le diabète. Le syndrome métabolique associe des troubles souvent modérés, d'origine glucidique, lipidique et vasculaire et une surcharge pondérale, qui agissent en synergie pour provoquer un diabète de type 2, En dépit de l'existence de différents critères de définition, les études s'accordent sur l'importance de sa prévalence au sein de la population en général et des diabétiques en particulier. Ses conséquences impliquent la nécessité d'un diagnostic effectif des cas afin d'assurer une prise en charge intégrée de tous les facteurs de risque dépistés (**Yamégo et al., 2014**)

La néphropathie diabétique est une maladie redoutable qui se place au premier plan des préoccupations en néphrologie. Cette dernière est silencieuse, insidieuse et touche les petits vaisseaux des glomérules des reins. Elle est coûteuse aussi bien pour les patients que pour le système de santé particulièrement si elle se développe vers une insuffisance rénale chronique. La définition de la néphropathie reposait sur la présence d'une microalbuminurie supérieure à 30 mg/g de créatinine qui est considérée comme pathologique et significative d'une néphropathie à un stade précoce (**ADA, 2000**).

L'introduction du dosage de la microalbuminurie a permis de gagner plusieurs années dans le dépistage de ces sujets et donc une prise en charge précoce et plus efficace, et la progression d'un stade à l'autre nécessite de nombreuses années et un dysfonctionnement rénal important n'est habituellement observé qu'à un stade avancé.

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

Dans ce présent travail nous allons essayer d'étudier la variation de ces biomarqueurs chez les diabétiques de type 1 et 2 afin de vérifier s'ils peuvent exister des différences entre les deux groupes de malades. L'objectif principal de notre travail est d'estimer la fonction rénale chez les patients diabétique de type 1 et chez ceux de type 2 présentant un syndrome métabolique et voir si ce dernier pourrait avoir une influence sur le rein diabétique de type 2 par rapport à celui de type 1. Tout en étudiant la variation des biomarqueurs précoces d'effets rénaux chez les diabétiques type 1 et type 2 et comparant par la suite la prévalence de la ND chez les deux types du diabète.

1. Le diabète sucré :

1.1. Définition du diabète sucré :

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

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

1.2. Diagnostic du diabète sucré :

Selon les critères actuels, le diabète sucré est défini par une glycémie plasmatique à jeun supérieure à 1,26 g/l ou supérieure à 2 g/l quels que soient l'heure du prélèvement en présence de symptômes cliniques. Le diagnostic peut également être posé devant une valeur supérieure à 2 g/l à la deuxième heure d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. (HGPO) . Une glycémie à jeun modérément augmentée (1,1 g/l mais inférieure à 1,26 g/l) correspond à une glycémie à jeun anormal c'est un état qui indique un trouble de l'homéostasie glucidique Cette catégorie est équivalente à la classique intolérance au glucose défini par une glycémie supérieure à 1,4 g/l mais inférieurs à 2g/l à la deuxième heure de l'HGPO (**Rodier, 2001**).

La figure suivante illustre le diagnostic du diabète :

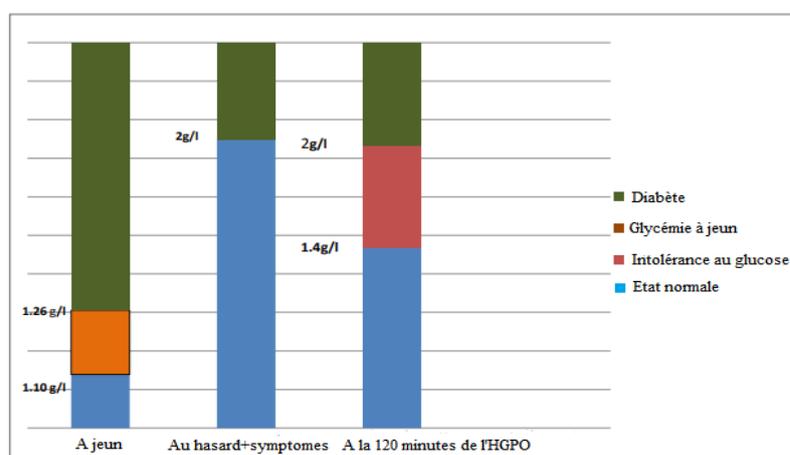


Figure 1 : Diagnostic du diabète sucré (Rodier, 2001).

1.3. Types de diabète :

1.3.1 Diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète type 1 :

Le diabète de type 1, aussi connu sous le nom de diabète juvénile, est une maladie auto-immune chronique où le système immunitaire attaque les cellules bêta, qui sécrètent l'insuline. Ces cellules se retrouvent dans les îlots de Langerhans du pancréas, et l'attaque du système immunitaire sur celles-ci va mener à leur apoptose. Éventuellement, les dommages sont suffisants pour réduire et même éliminer la production d'insuline. La production des anticorps responsables de la destruction des cellules bêta apparaît tôt dans la vie, bien avant les signes cliniques de la maladie (**van Belle et al., 2010**). Généralement, les symptômes du diabète de type 1 se manifestent avant l'âge de 20 ans, d'où le nom de diabète juvénile (**Dabelea et al., 2007**), mais de plus en plus de cas sont diagnostiqués à l'âge adulte (**OMS, 2005**).

Selon **Atkinson et Eisenbarth (2001)** les causes de cette attaque du système immunitaire demeurent encore incomprises, bien que plusieurs éléments augmentent les risques de développer la maladie aient été identifiés. Parmi ces risques, on retrouve autant de facteurs génétiques qu'environnementaux. Le diabète de type 1 est rarement causé par une mutation monogénique, et serait plutôt une combinaison de plusieurs locus différents qui augmenterait les chances de développer la maladie (**Pociot et McDermott, 2002**). Par contre, la susceptibilité génétique, bien qu'elle soit nécessaire, n'est pas suffisante pour développer la maladie. C'est pourquoi plusieurs études ont démontré l'importance de l'environnement comme facteur de risque du diabète de type 1. Parmi ces risques, on retrouve l'infection par des virus, l'alimentation ainsi que l'exposition à des toxines (**Vehik et Dabelea, 2010**). Selon **DCCT (1993)** aucun remède contre la maladie n'existe jusqu'à ce jour. Par contre, la production d'insuline humaine recombinante a permis d'améliorer grandement l'espérance de vie des personnes atteintes de la maladie. Malgré tout, l'importance de bien gérer ses niveaux de glucose sanguin nécessite plusieurs piqûres et injections d'insuline, ce qui diminue la qualité de vie des patients. Le contrôle de la glycémie est d'une grande importance chez les patients diabétiques, puisqu'il a été démontré qu'un mauvais contrôle glycémique au début de la maladie augmente considérablement les risques de développer les diverses complications vasculaires de la maladie.

1.3.2 Diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète type 2 :

Appelé diabète de maturité ou diabète gras (**Busch-Brafin et Pinget, 2001**), c'est le plus répandu il représente 90% des cas de diabètes diagnostiqués (**Santé Canada, 2002**). Le diabète de type 2 est dû à un déficit de l'insulino-sécrétion associée à un déficit variable de la sensibilité à l'insuline caractérisant l'insulino-résistance souvent due à une surcharge pondérale et donc aux cellules adipeuses (**James, 2007**). Tout comme le diabète de type 1, le diabète de type 2 va causer un défaut de l'entrée du glucose sanguin dans les cellules, augmentant ainsi sa concentration en circulation. Par contre, l'origine du diabète est causée par une résistance des cellules envers l'insuline qui, suite à la liaison avec son récepteur, va être incapable de provoquer une réponse adéquate. Le diabète de type 2 apparaît en plusieurs phases, avec au départ une augmentation de la résistance des cellules envers l'insuline, sans toutefois avoir d'augmentation de la concentration du glucose sanguin. Ceci est possible grâce à une augmentation de la production d'insuline par le pancréas pour compenser la résistance des cellules à cette dernière. On parle alors de sensibilité au glucose, ou de pré-diabète. Si aucune mesure préventive n'est utilisée, il y aura éventuellement un épuisement des cellules bêta, qui ne seront plus capable de fournir l'insuline nécessaire à l'organisme pour bien répondre à ses besoins. Il y aura donc augmentation du glucose sanguin et apparition du diabète. Les personnes atteintes du diabète de type 2 ont également un risque accru de développer des complications vasculaires, d'où l'importance de bien contrôler le glucose sanguin. Les personnes ayant le diabète de type 2 peuvent contrôler leur alimentation pour réduire la quantité de sucre qui est consommé, ainsi que d'augmenter leur taux d'activité physique pour réduire leur surplus de graisse corporel. Ces différents moyens permettent de bien contrôler le glucose sanguin, et ainsi réduire le risque des différentes complications associées au diabète (**Kahn et al., 2014**).

1.3.3 Autre type de diabète :

Outre le diabète de type 1 et de type 2, certaines autres conditions pathologiques peuvent engendrer une augmentation de la quantité de glucose sanguin. Parmi celles-ci, on retrouve le diabète gestationnel qui survient lorsqu'il y a apparition d'une résistance au glucose durant la grossesse.

1.4. Complications du diabète type 1 et type 2 :

La gravité du diabète provient essentiellement des complications à long terme qui sont sources de handicaps, d'incapacité et d'une altération de la qualité de vie ainsi que des complications aiguës. Les complications du diabète à long terme sont de deux types, microvasculaires dites microangiopathiques et macro vasculaires ou appelée macroangiopathiques (Guillet, 2010) (Figure 2).

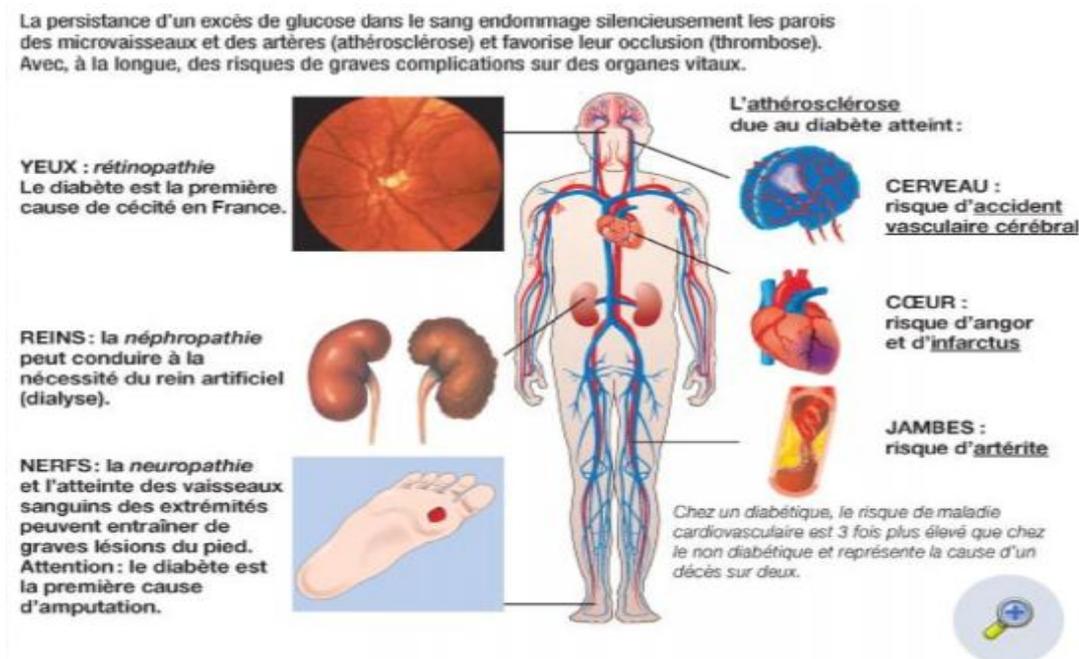


Figure 2 : Les différentes complications liées au diabète (Geoffrey, 2005).

2. Néphropathie diabétique :

2.1. Structure et fonction rénale :

2.1.1. Physiologie du rein :

Situés de part et d'autre de la colonne vertébrale. Les reins sont les organes fondamentaux du système urinaire. Ils régulent la quantité d'eau et de minéraux dans le sang en produisant de l'urine qui leur permet d'évacuer des déchets via le reste de l'appareil urinaire. Chaque jour, ils traitent 1750 litres de sang et produisent 1.5 litre d'urine. Ils mesurent approximativement 12cm de long sur 6 cm de large. Ils ne pèsent qu'1% du poids total du corps, mais ils consomment 25% de son énergie. Si un rein cesse de fonctionner, notre organisme peut très bien survivre juste avec l'autre. Le rein est composé de deux régions distinctes, soit le cortex et la médulla rénale. Ces deux régions sont composées d'un système tubulaire associé à un vaisseau sanguin (**Figure 3**). Cet organe dispose d'une remarquable unité de travail soit le tube urinaire ou néphron, C'est une véritable unité fonctionnelle du rein, qui comprend un seul de ces tubules ainsi qu'une boule de capillaire nommée glomérule. Chaque rein contient environ un million de néphron. (**Quaggin et Kreidberg, 2008**).

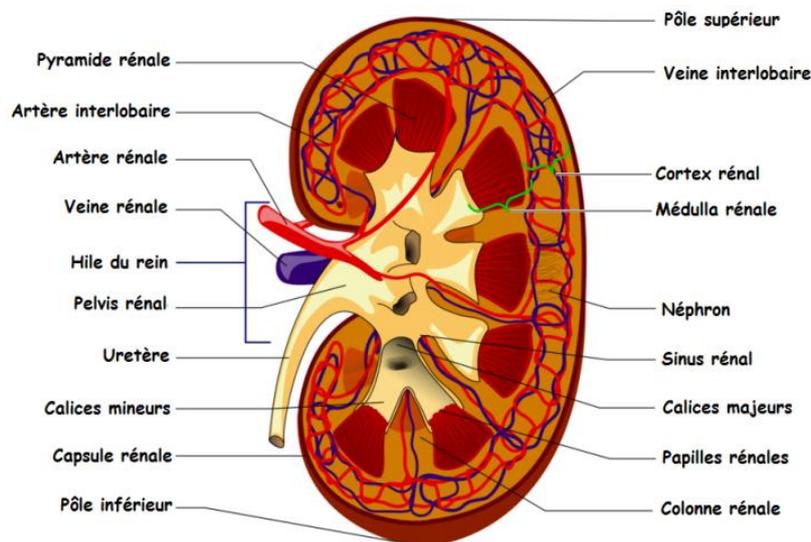


Figure 3 : Coupe transversale du rein représentant les composantes majeures de celui-ci (**Canon, 2016**).

2.1.2. Le néphron :

Selon **Seguy (1996)** Le néphron est un tube de forme compliquée d'environ 50mm de longueur, constitué d'une seule couche de cellules, fermé à l'une de ses extrémités et s'ouvrant dans le bassinet à l'autre bout. Chaque rein contient environ un million de néphron.

L'étude microscopique permet de distinguer plusieurs segments au néphron. L'extrémité fermée du néphron, formée de cellules aplaties et très minces, est déprimée en cupule et constitue la capsule de Bowman. Cette cupule loge dans sa concavité un peloton vasculaire formé par les ramifications d'une artériole afférente, ramifications qui aboutissent ensuite à une artériole efférente. Cette artériole efférente va se ramifier de nouveau en capillaires artériels pour irriguer les autres portions du néphron. L'ensemble, capsule de Bowman et glomérule, forme le corpuscule de Malpighi. Au corpuscule de Malpighi fait suite le tube contourné proximal et l'anse de Henlé et enfin le tube contourné distal qui se termine avec plusieurs autres néphrons dans le tube collecteur (Figure 4).

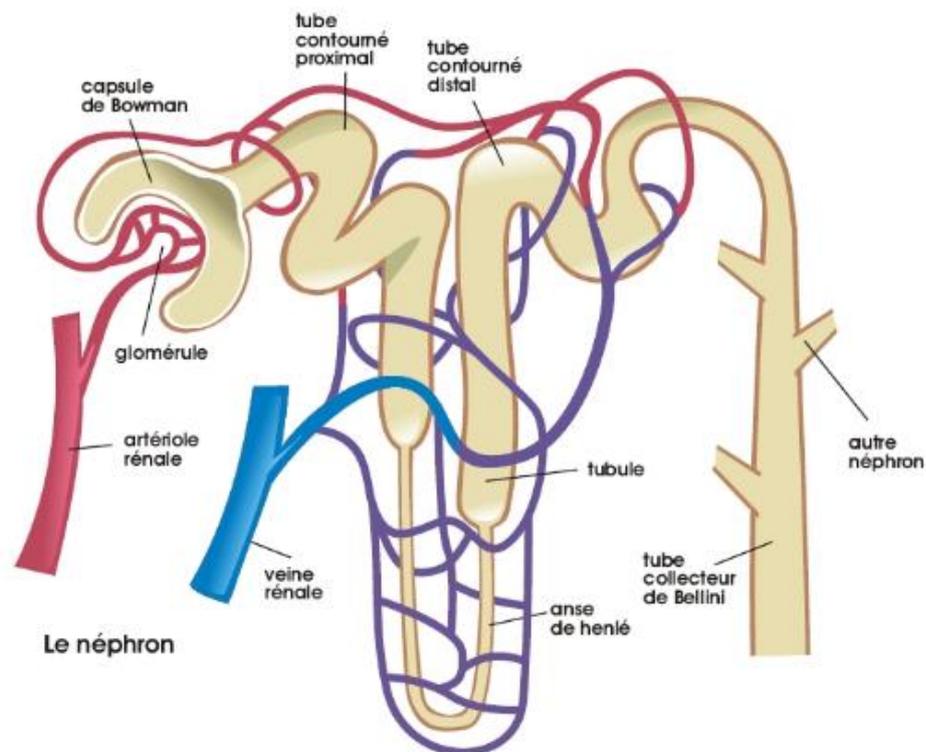


Figure 4 : Schéma d'un néphron avec les différentes parties du tubule (Harlé, 2009).

2.1.2.1. Le glomérule :

Le glomérule est l'unité du rein qui est responsable de la filtration du sang en excréant les déchets ainsi que les petites molécules tout en retenant les protéines comme l'albumine. La barrière glomérulaire peut filtrer 125 ml de sang par minute tout en supportant une pression capillaire plus importante que les autres organes. Le glomérule est composé de trois types de cellules différentes, soient les podocytes, les cellules mésangiales ainsi que les cellules endothéliales. Ces deux types de cellules servent à former le mésangium qui a pour rôle principal

le maintien de la structure ainsi que la fonction du glomérule (**Schlondorff, 1987**). Ainsi que l'endothélium, qui permet une filtration grossière du sang en formant une structure appelée capillaire fenestré. Le diamètre du capillaire fenestré est d'environ 60 nm, alors que l'albumine, qui est retenu par le glomérule, à un diamètre de seulement 3,6 nm. Ceci suggère donc que la filtration grossière du capillaire fenestré ne se fait pas par exclusion de taille. Par contre, le manteau de cellules endothéliales retrouvé dans l'endothélium est chargé négativement, et permettrait donc de retenir les molécules chargées, contribuant ainsi à la perméabilité sélective du glomérule (**Haraldsson et al., 2008**) quand aux podocytes, ce sont des cellules épithéliales hautement spécialisées qui ont un rôle majeur dans la filtration glomérulaire en contribuant à sa sélectivité en fonction du poids moléculaire des protéines filtrées (**Pavenstädt et al., 2002**) (**Figure 5**).

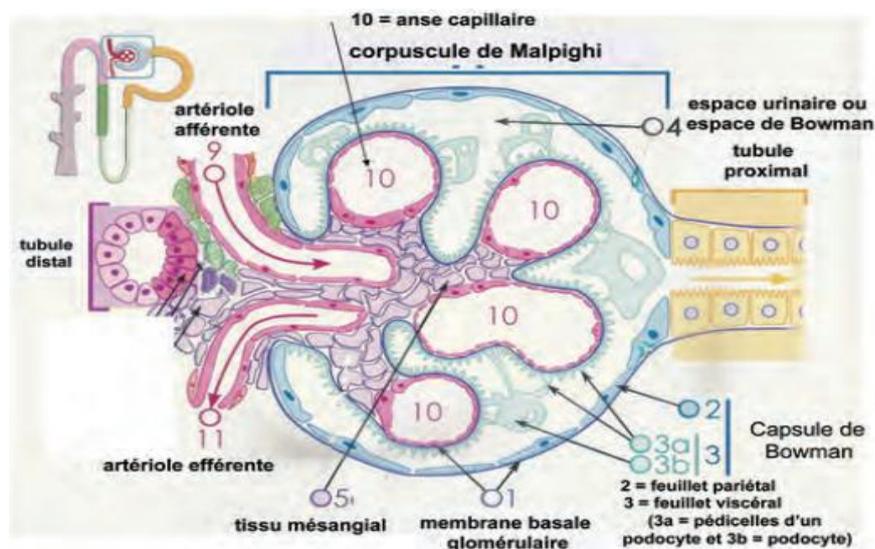


Figure 5: Coupe du corpuscule de Malpighi permettant de voir les structures internes (**Lacour, 2013**).

2.1.2.2. La filtration glomérulaire :

Au niveau de la membrane glomérulaire microporeuse qui sépare le sang artériel capillaire de la lumière du tube urinaire, s'effectue une filtration passive de tous les constituants du plasma y compris le glucose, à l'exclusion des éléments les plus gros qui ne peuvent pas passer par les mailles du filtre, c'est-à-dire les globules, bien entendu, et les grosses molécules protéiques (albumine et globuline). On retrouve par conséquent dans l'urine glomérulaire tous les éléments du plasma sauf les plus volumineux. Les pressions existantes de part et d'autre de la membrane poreuse vont exercer une action sur la filtration glomérulaire et surtout sur son débit. Le corpuscule de Malpighi, zone capillaire de filtration est irrigué par des capillaires dont la paroi est riche en

éléments musculaire et élastique ; d'importantes modifications du calibre pourront être observé (vasomotricité) et par conséquent d'importantes variations de la pression du débit sanguin glomérulaire et donc d'importantes variations du volume de filtration (**Seguy, 1996**).

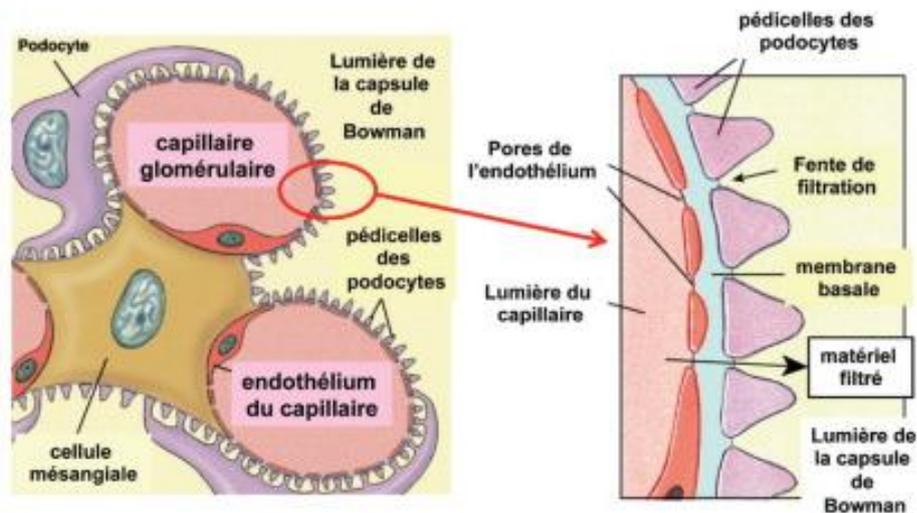


Figure 6 : Schéma de la paroi de filtration glomérulaire (**Lacour, 2013**).

2.1.2.3. Les tubules :

Le rôle principal des tubules est de réabsorber les diverses molécules provenant du contenu filtré du glomérule, et d'excréter les différents déchets sous forme d'urine. Les tubules sont composés de différentes sections : Tubule contourné proximal, anse de Henle, Tubule contourné distal, Tubule rénal collecteur ; qui ont chacune leur rôle pour transformer le filtrat du glomérule en urine qui est excrétée du système (**Campbell et Reece, 2002**).

2.1.2.4. La réabsorption tubulaire :

Selon **Seguy (1996)**, Tous les éléments constitutifs de l'urine glomérulaire subissent une réabsorption tubulaire, à l'exception de la créatinine. Cette réabsorption peut être totale mais dans la majorité des cas elle est partielle. La réabsorption tubulaire est totale et complète pour le glucose et les bicarbonates alors que la réabsorption tubulaire est plus ou moins complète pour les autres substances et le pourcentage de réabsorption varie, dans les conditions physiologiques avec chaque substance par exemple : sodium et potassium à 99%, acides aminés à 98%, phosphates à 95%, urée à 60%. Tous ces éléments, leur réabsorption est due à un travail actif, à un métabolisme des cellules du tube urinaire, dont la régulation est assurée par certaines hormones : aldostérone

pour les ions sodium et potassium, parathormone pour les phosphates. Seuls l'eau et l'urée sont réabsorbées passivement par simples phénomènes osmotiques, mais liés à la réabsorption active des ions. Elles sont capables également d'activités sécrétoires et excrétoires. Plus de 99% de l'eau constituant l'urine glomérulaire est réabsorbée dans le tube pour aboutir à l'urine définitive. Cette réabsorption se divise en une portion obligatoire et une portion facultative. La réabsorption obligatoire a lieu tout le long du tubule et accompagne les phénomènes de réabsorption des ions et du glucose suivant la loi de l'osmolarité. En effet 80 à 85% de l'eau de l'urine glomérulaire quitte ainsi le tubule et regagne le système circulatoire. Cette réabsorption obligatoire est donc complétée par une réabsorption variable dite facultative régulée par des facteurs intervenant pour préserver l'équilibre du milieu interne. La réabsorption de l'eau et les échanges ioniques qui lui sont liées se trouvent sous la dépendance d'une régulation hormonale d'une part, les hormones stéroïdiennes cortico-surréaliennes du groupe des minéralo-corticoïdes dont le type est l'aldostérone. D'autre part, l'hormone antidiurétique (ADH) sécrétée par l'hypothalamus et stockée dans la post-hypophyse. Cette hormone a une action de réabsorption de l'eau au niveau du tubule, elle est donc antidiurétique.

2.2. Histoire naturelle du développement de la néphropathie diabétique :

La néphropathie diabétique fait partie des microangiopathies qui sont caractérisées par l'atteinte de petits vaisseaux. L'histoire naturelle du développement, en 3 phases et 5 stades, a été décrite par Mogensen. À la phase précoce, on observe une hypertrophie des glomérules et des tubules proximaux entraînant une hyper-filtration glomérulaire. La deuxième phase est caractérisée par une hypertrophie du mésangium liée à une augmentation de la matrice extracellulaire et du nombre de cellules mésangiales, et un épaississement de la membrane basale glomérulaire. Cette deuxième phase correspond à un état de glomérulosclérose. La phase suivante est caractérisée par une réduction progressive de la densité capillaire, une modification de la taille des pores de la membrane basale glomérulaire et une diminution de la surface de filtration. Parallèlement, se développent des lésions tubulo-interstitielles. Cette « histoire naturelle » initialement décrite dans le diabète de type 1 a été considérée comme existant de façon similaire pour le type 2. Les 5 stades conventionnels du développement de la néphropathie diabétique, incluant en parallèle les modifications physiopathologiques et la place de l'excrétion urinaire de l'albumine (micro-albuminurie) (**Fonfrède, 2013**) (**Tableau 1**).

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
Albuminurie	Hypertrophie rénale Hyperfiltration glo- Mérulaire.	Phase silencieuse	Néphropathie inci- Piens	Néphropathie	Insuffisance Rénale
	Normale	Normale	Micro-albuminurie (30-300mg/24h ou 20-200mg/l)	Protéinurie (albuminurie>300 Mg/24h ou 200 Mg/l)	Protéinurie Massive à faible lorsque la fonction rénale est profondé- ment altérée
Pression Artérielle	Normale	Normale	Peut être discrète- Ment augmentée Perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	Souvent élevé
Filtration Glomérulaire	Elevée(de l'ordre De +20%)	Elevée à normale	Normale ou discrè- tement abaissée	Baisse de 10 ml / Min/an en l'absence De traitement	Basse à effondrée

Tableau 1 : Les différents stades de la néphropathie diabétique (**Roussel, 2011**).

2.3. Épidémiologie :

La néphropathie diabétique se développe classiquement chez 30 % des patients diabétiques de type 1, après 10 à 25 ans d'évolution sa prévalence est supérieure à celle des sujets ayant un diabète type 2 d'où la prévalence de la néphropathie diabétique est évaluée à 20 % mais l'incidence dépend de l'âge du sujet au moment de la survenue du diabète. La néphropathie diabétique représente 25 à 30 % des patients en insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux. En Algérie sur environ 13500 dialysés en 2009, il est estimé que 25% d'entre eux sont diabétiques (**Ramache, 2010**). La néphropathie diabétique représente la complication à long terme la plus grave du diabète et son incidence augmente. Cette augmentation est attribuée au vieillissement de la population, à des facteurs socioculturels et à la diminution de la mortalité cardiovasculaire permettant ainsi à la néphropathie diabétique de s'exprimer cliniquement.

2.4. Facteurs de risques de la néphropathie diabétique :

Parmi ces facteurs on distingue : mauvais contrôle de la glycémie, longue durée du diabète, présence de complications microvasculaires, hypertension préexistante, antécédents familiaux de néphropathie diabétique et d'hypertension et le tabagisme (**Haslett et al., 2005 ; Mc Isaac et Jerums, 2003**) (**Tableau 2**).

Facteurs d'Aggravation	Mesures de Prevention
Pression artérielle (HTA)	Maintenir T.A à 12.5/7.5mmHg préférentiellement
Protéinurie	Diminuer la protéinurie (1mg/24h)
Mauvais contrôle glycémique	Contrôler bien la glycémie
Tabagisme	Arrêter le tabac
Alimentation riche en protides plus l'obésité et hyperlipidémie	Diminuer les apports protidiques (0.8g/kg/jour), perdre le poids et maintenir le bon cholestérol HDL

Tableau 2 : Facteurs d'Aggravation et Mesures de Prévention de la néphropathie diabétique (Mc Isaac et Jerums, 2003).

2.5. Physiopathologie de la néphropathie diabétique :

2.5.1. Les modifications hémodynamiques :

Elles sont caractérisées par une augmentation de la pression intra-glomérulaire, elle-même conséquence d'un déséquilibre entre une vasodilatation de l'artériole afférente et une vasoconstriction de l'artériole efférente. Les médiateurs impliqués dans ces modifications hémodynamiques sont le système rénine-angiotensine. En effet, après activation, ce système a pour effet une action hémodynamique entraînant une hyperfiltration. (Fonfrède, 2013).

2.5.2. Pathogénèse de la Néphropathie Diabétique :

L'hyperglycémie mène à la formation des produits de glycations avancées (AGEs) qui vont se fixer sur le collagène de la membrane basale glomérulaire, sur les cellules mésangiales, endothéliales et les podocytes. Les conséquences de la génération des AGEs sont une production de diverses cytokines, facteurs inflammatoires et de croissances cellulaires, telles que le VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), le TGF- β (*Transforming growth factor beta*) avec comme résultantes une expansion de la matrice mésangiale, une glomérulosclérose et une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine. Au niveau vasculaire, on observe dans la ND une hyperfiltration avec dysfonction endothéliale, notamment en lien avec la production d'oxyde nitrique (NO) par son enzyme constitutive, l'*endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Une des hypothèses serait que l'accumulation d'AGEs par l'hyperglycémie dysrégule l'enzyme eNOS et altère la production et la disponibilité de NO. Ce phénomène provoque une dysfonction endothéliale au niveau glomérulaire et donc un défaut d'autorégulation participant au développement de la ND. On observe également une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) qui va mener à une augmentation de la pression intraglomérulaire et participer ainsi à la progression de la ND. La génération de radicaux libres par les voies du stress oxydatif

est augmentée par l'hyperglycémie et va provoquer un excès de production de cytokines et de facteurs de croissance entretenant le phénomène inflammatoire de la ND, et mener vers une expansion de la matrice mésangiale et un état profibrotique. La pathogénèse de la ND apparaît donc comme complexe et faite de divers éléments se stimulant les uns avec les autres et entretenant ainsi le processus physiopathologique (**Weekers et Krzesinski, 2005**) (Figure 7).

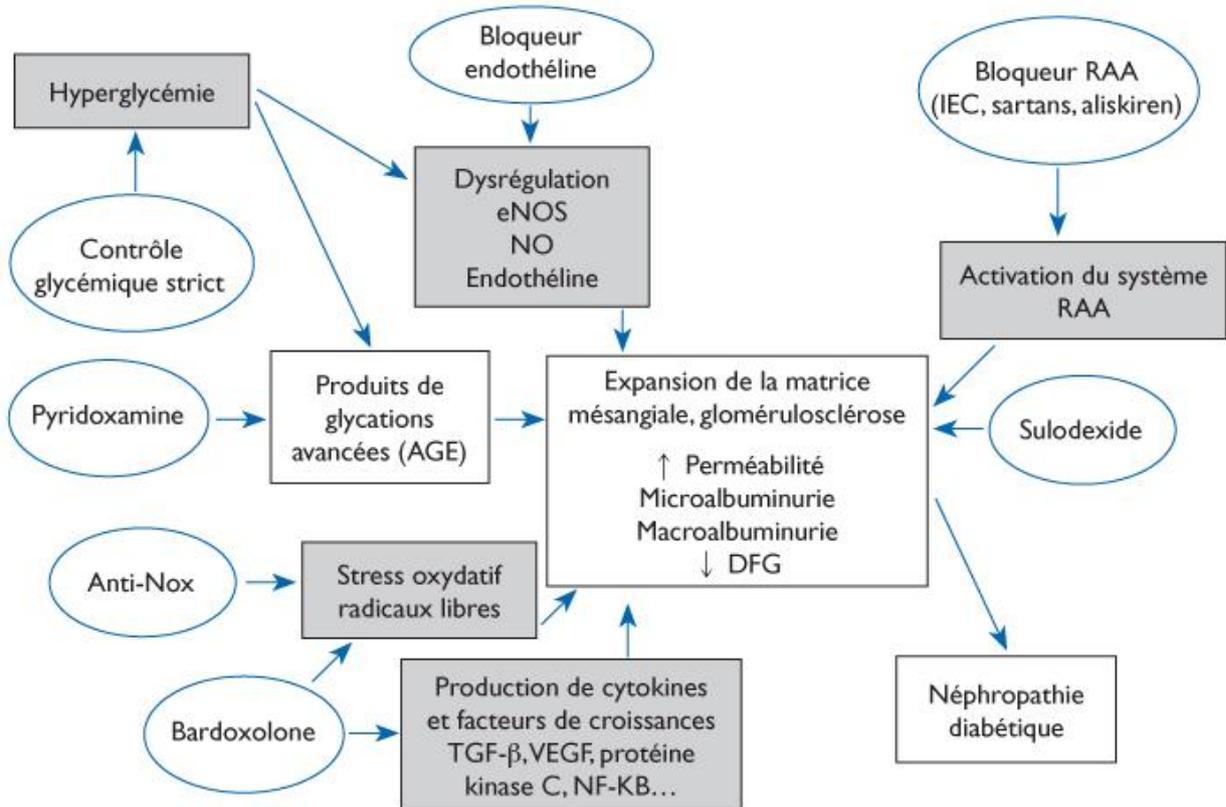


Figure 7 : La physiopathologie de la néphropathie diabétique (ND) (**Weekers et Krzesinski, 2005**).

2.6. Evaluation de la fonction rénale :

La micro-albuminurie est reconnue comme le témoin d'une dysfonction endothéliale, ce qui suggère que la micro-albuminurie résulterait d'une dysfonction endothéliale rénale. En fait, l'augmentation de la filtration glomérulaire d'albumine est le résultat d'une part de l'augmentation de la pression dans le capillaire glomérulaire et d'autre part d'une modification de la perméabilité de la membrane glomérulaire. L'augmentation de la pression capillaire glomérulaire est secondaire à la vasoconstriction de l'artère efférente, conséquence d'une stimulation accrue du système rénine-angiotensine intra-rénal. **(Brahimi et Valensi, 2011).**

Selon **Brahimi et Valensi (2011)**, Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le volume du plasma filtré par le rein par unité de temps. C'est une valeur qui permet de quantifier l'activité du rein. La fonction rénale doit être évaluée par le DFG qui est classiquement estimé par le dosage de la créatinine sérique qui permet le calcul de, le la clairance de la créatinine par la formule de Gault-Cockcroft mieux la formule MDRD chez les obèses.

Le débit de filtration glomérulaire par le calcul de la clairance de la créatinine (CL_{cr}) peut être évalué en recourant à l'une des deux formules :

*/ La formule de Gault et Cockcroft :

$$CL_{cr} \text{ (ml/mn)} = K \times [(140 - \text{age}) \times \text{poids}] / Cr$$

Avec $K=1.23$ pour l'homme et 1.04 pour la femme, Age (années), Poids (Kg), Cr= Créatininémie (micromol/L)

*/ La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) :

$$CL_{cr} \text{ (ml/mn)} = K \times 170 \times Cr^{0.999} \times Age^{-0.178} \times U^{-0.170} \times Albumine^{0.318}$$

Avec $K= 1$ pour l'homme et 0.762 pour la femme, Cr= Créatininémie (mg/dl), Age (années),

U= Urée sanguine (mg/dl) , Albumine= Albuminémie (g/dl).

2.6.1. Estimation du DFG :

Selon **Brahimi et Valensi (2011)**, On peut estimer le DFG en mesurant la concentration plasmatique d'une molécule dont la sécrétion dans le sang est connue et stable. C'est le cas de la créatinine, produit de dégradation de la créatine dont on peut estimer la clairance. Sa sécrétion dépend à la fois de la masse musculaire et de l'âge du sujet. Son excrétion se fait par l'urine, par filtration et sécrétion. La sécrétion étant assez stable, seule le DFG fait en fait varier la concentration plasmatique de la créatinine dans le sang. Les formules d'estimation du DFG les plus courantes sont :

1/ la formule de Cockcroft et Gault, qui tient compte du poids, de l'âge et de la créatininémie, permet chez l'adulte l'estimation de la clairance de la créatinine. Cette clairance étant très proche du débit de filtration glomérulaire, elle renseigne sur l'état de la fonction rénale.

2/ la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) qui tient compte de l'âge, du sexe et de la créatininémie et qui s'affranchit de la mesure du poids serait plus précise, en particulier chez les sujets âgés (> 75 ans) obèses (IMC > 30 kg/m²), et probablement chez les diabétiques.

3/ une autre formule, la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration), a été présentée en 2009 et sa place dans les examens biologiques est encore à déterminer.

3. Syndrome métabolique :

3.1. Définition et critère de diagnostic :

Le syndrome métabolique se caractérise par une constellation d’anomalies physiologiques et biochimiques, asymptomatiques, qui peuvent coexister avec des facteurs génétiques et acquis, **(Junquero et Rival, 2005)**. Il existe à l’heure actuelle deux définitions principales, celle de l’OMS (publiée en 1998 puis amendée en 1999) et celle du National Cholesterol Education Program américain (NCEP-ATPIII), publiée en 2001. Les deux définitions ont en commun la prise en compte d’une association de facteurs de risque : hypertension artérielle, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, obésité androïde et élévation de la glycémie. La définition américaine est la plus utilisée en pratique clinique **(Bonnet et Laville, 2005) (Tableau 3)**.

Facteurs de risque	OMS (1999)	NCEP ATP III (2001)	
		Adultes	Adolescents
	Anomalies de la régulation du glucose (glycémie à jeun, intolérance au glucose ou diabète) et/ou Insulinorésistance associée à au moins deux des facteurs de risque suivants	Au moins 3 des facteurs de risque suivants	
Hypertension	> ou égale à 140/90mmHg Ou Traitement antihypertenseur	>ou égale à 130/85mmHg Ou Traitement antihypertenseur	> ou égale 90 percentile (Age, sexe et taille)
Dyslipidémie	TG> ou égale à 1.5 g/l Et/ou HDL-C <0.35g/l(H), <0.39g/l (F)	TG > ou égale à 1.5g/l HDL-C<0.4 g/l (H) < 0.5g/l (F)	TG> ou égale à 1.1 g/l HDL-C < ou égale à 0.4 g/l (H et F)
Obésité viscérale ou centrale	Rapport tour de taille/tour de hanche > 0.9 (H) > 0.85 (F) Et/ou IMC > 30kg/m ²	Tour de taille > 102cm (H) > 88 cm (F)	> ou égale à 90percentile (Age et sexe)
Autres	Vitesse excrétion albumine urinaire > ou égale à 20 microgramme/min Ou Rapport albumine/créatinine> ou égale à 30mg/ g	Glycémie à jeun > ou égale à 1.1 g/l	Glycémie à jeun > ou égale à 1.1 g/l

Tour de taille (dans une population d’origine européenne ou en Afrique du Nord) : supérieur ou égal à 94 centimètres chez l’homme et supérieur ou égal à 80 centimètres chez la femme

Tableau 3 : Critères et seuils de diagnostic du syndrome métabolique (selon l’OMS et le NCEP ATP III) (Junquero et Rival, 2005).

Après l’OMS en 1999, puis la Société américaine de médecine (National Cholesterol Education Program [NCEP]) en 2001, la Fédération internationale du diabète a proposé en 2005 une définition consensuelle du syndrome métabolique, permettant quels que soient le pays et l’origine ethnique des sujets de définir les sujets à risques élevés de pathologie cardiovasculaire et de diabète. La définition est fondée sur l’association chez un même individu présentant une obésité

abdominale d'au moins deux des facteurs de risques suivants : hypertriglycéridémie, diminution du HDLcholestérol, chiffres tensionnels élevés, glycémie supérieure ou égale à 1 g/l (**Bonnet et Laville, 2005**) (**Tableau 4**).

IDF	
Tour de taille augmenté	Chez les Européens : >ou égale à 94cm pour les hommes, > ou égale à 80cm pour les femmes
Avec au moins 2 des 4 critères suivants	*/ Hyperglycémie à jeun (> ou égale à 6.1 mmol/L) ou diabète */ Pression artérielle élevée (systolique > ou égale à 130mmHg et/ou diastolique > ou égale à 85mmHg) ou traitement antihypertenseur en cours. */Triglycérides > 1.7 mmol/L [150 mg/dL] */HDL-cholestérol <1.0 mmol/L [40mg/dL] chez l'homme <1.3 mmol/L [50mg/dL] chez la femme Ou traitement hypolipémiant en cours

Tableau 4 : Définition du syndrome métabolique selon la fédération internationale du diabète (**Brahimi et Valensi, 2011**).

3.2.Étiologie et hypothèses physiopathologiques :

Selon **Junquero et Rival (2005)**. L'insulinorésistance prédispose au diabète de type 2 et aux dyslipidémies qui lui sont associées et à un état pro-inflammatoire, mais elle n'est toutefois pas directement corrélée à l'hypertension. En revanche, l'obésité représente le facteur important dans l'étiologie du syndrome métabolique, contribuant à l'hyperglycémie, l'hypertension et l'hypercholestérolémie. De plus; Les troubles du métabolisme des lipides sont, quant à eux, à l'origine de l'accumulation de graisse viscérale associée à un excès d'acides gras libres provenant d'une lipolyse élevée dans le tissu adipeux ; la recapture et le stockage d'acides gras libres au niveau hépatique entretient l'évolution du syndrome métabolique en favorisant la résistance périphérique à l'insuline, la production de VLDL et la néoglucogenèse.

3.3. Syndrome métabolique et diabète :

Les patients avec un syndrome métabolique ont un risque accru de présenter ultérieurement un diabète de type 2. La définition du syndrome métabolique retient la présence d'une hyperglycémie modérée à jeun ($\geq 1,10$ g/L et $< 1,26$ g/L) qui est associée à la présence d'une insulino-résistance et qui est un facteur prédictif de survenue d'un diabète de type 2. Le syndrome métabolique augmente le risque de développer une maladie rénale chronique ou une micro-albuminurie, précurseur d'une néphropathie (**Bonnet et Laville, 2005**).

4. Les biomarqueurs :

Un biomarqueur est un indicateur quantitatif d'un processus biologique ou pathologique défini qui peut être utilisé à titre diagnostique ou pour piloter la thérapeutique (**Froissart et al, 2008**). Les biomarqueurs dosés dans notre étude sont :

4.1. Le glucose :

Parmi les composés naturels que leur saveur particulière avait groupé sous le nom de sucre, il en est un, le glucose, qui intéresse en premier lieu médecins et biologistes. Il peut être considéré en effet comme le sucre physiologique par excellence. Universellement répandu dans la nature, c'est surtout celui que l'on rencontre notamment dans le sang de l'homme et des vertébrés. C'est celui qui, en dernière analyse constitue la source principale de l'énergie musculaire. Des troubles de son métabolisme peuvent être à l'origine d'affections graves parfois fatales telles que le diabète. (**Mourot, 2014**).

4.2. Urée :

L'urée est le produit terminal de la dégradation des protéines. Elle est produite par le foie, contient de l'azote et dérive de 3 acides aminés. Elle est ensuite éliminée par le rein. L'urée est un paramètre utilisé dans le cadre de l'exploration rénale. (**Validiguié, 2000**).

4.3. Créatinine :

La créatinine est issue de la dégradation de la créatine, elle-même synthétisée par le foie et stockée dans les muscles où elle joue un rôle important dans la production d'énergie. L'utilisation de créatine par les muscles produit des déchets, le plus notable étant la créatinine. Celle-ci est transportée par le sang, filtrée par les reins et éliminée dans les urines. Ainsi, comparer le niveau de créatinine dans le sang à la quantité de créatinine évacuée par les urines permet d'évaluer l'activité des reins (**Passeport santé, 2015**).

4.5. Cholestérol total :

Le cholestérol total (ou cholestérolémie) correspond au taux de cholestérol HDL ("bon cholestérol") et LDL ("mauvais cholestérol"). La plus grande partie est produite par le foie, le reste est d'origine alimentaire. Le cholestérol est transporté dans le sang par des molécules appelées lipoprotéines. Son dosage permet de dépister une hypercholestérolémie isolée ou associée à une hypertriglycéridémie. (**Iglesias, 2018**).

4.6. Triglycéride :

Les triglycérides (TG) ou plus exactement les triacylglycérols (**Ekoé et Punthakee, 2013**) sont constitués d'une molécule de glycérol sur laquelle trois acides gras sont estérifiés. En raison de leur densité énergétique beaucoup plus élevée que celle d'un glycogène (**Blavy, 2010**). Les TG sont les lipides de réserve. Ils sont apportés par l'alimentation ou sont produits dans les hépatocytes (**Durand, 2012**).

4.7. Albumine :

Elle est la principale protéine urinaire dérivant du plasma, c'est une protéine de haut poids moléculaire, son coefficient de filtration glomérulaire est pratiquement nul (CF=0,6%) et sa concentration urinaire est très faible. Elle constitue l'élément majeur de la fuite protéique glomérulaire et son dosage dans les urines s'est imposé comme marqueur biologique de référence pour ce type d'atteinte. Sur le plan clinique, l'albuminurie est dosé principalement dans la néphropathie du sujet souffrant de diabète de type 1 et est alors appelée microalbuminurie .Une albuminurie accrue, voire massive reflète par conséquent un dysfonctionnement glomérulaire (**Bricon, 2002**).

1. Matériel :**1. 1. Les objectifs :**

- 1/ Comparer la prévalence de la ND chez les diabétiques type 1 et type 2.
- 2/ Etudier la variation des biomarqueurs précoces d'effets rénaux chez les diabétiques type 1 et type 2.
- 3/ Estimer la fonction rénale chez le diabétique (type 1 et 2) et la détection de l'une des indications majeurs de la pathologie en mesurant le taux de la créatinine sanguine.
- 4/ Apprécier les facteurs de risque associés.
- 5/ Essayer d'établir un lien entre le déclin de la fonction rénale et les facteurs de risque directement liés au syndrome métabolique.

1. 2. Type et cadre d'étude :

C'est une étude descriptive, analytique et transversale, menée entre juin et début de septembre 2018 à l'EPH « Tirichine Brahim » de Blida (service de médecine interne) et au niveau de laboratoire de biochimie qui présente l'une des cinq unités que le laboratoire centrale dispose.

1. 3. Echantillonnage :

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

1.3.1. Critères d'inclusions :

Notre étude a été réalisée sur un échantillon de 59 patients de deux sexes (23 H et 36 F) hospitalisés au niveau du service de médecine interne à l'EPH « Tirichine Brahim » et qui sont atteints de diabète type 1 et 2 avec syndrome métabolique, souffrant de complications liées au diabète ou non et avec une ancienneté de diabète de plus de 5 ans. Les critères suivit lors du diagnostique du syndrome métabolique chez le sujet diabétique est celle décrite dans la définition de la FID.

1.3.2. Critères d'exclusions :

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

1.3.3. Le questionnaire (voir annexe C) :

Il a consisté en :

- */La détermination des données sociodémographiques (âge, sexe)
- */La détermination des données anthropométriques (la taille, le poids et IMC)
- */La détermination de l'état de santé des malades (antécédents médicaux : HTA..)
- */Leur habitude (activité physique, régime alimentaire ...)
- */L'ancienneté de la maladie et son diagnostic.
- */Les traitements entrepris (ADO, antihypertenseurs).

1.3.4. Support des données :

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

1.3.5. Matériel non biologique :

L'ensemble des appareillages et réactifs est mentionnés dans l'annexe.

2/ Méthode :

2.1. Prélèvement du sang et collecte des urines :

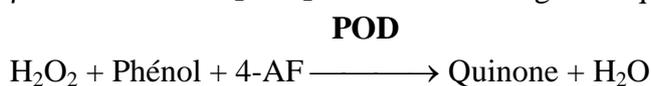
Les prélèvements se font le matin à jeun, ils sont réalisés au niveau de la veine du pli du coude; le sang prélevé a été recueilli dans des tubes héparinés puis centrifugés pendant 15 minutes à 4000 tour/min. Le plasma est par la suite récupéré dans des tubes secs. La collecte des urines s’est faite dans des tubes stériles .Les échantillons sanguins et urinaires fraîchement prélevés et collectés sont directement analysé au niveau du laboratoire de biochimie de l’EPH à Blida.

2. 2. Analyses biochimiques :

2.2.1. La glycémie :

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

La glucose-oxydase (GOD) catalyse l’oxydation de glucose en acide gluconique avec formation de peroxyde d’hydrogène (H₂O₂), Ce dernier, en présence de peroxydase (POD) et de phénol, oxyde un chromogène d’oxygène incolore (phénol, 4–aminophénazone (4-AF)) en composé coloré à structure quinonéimine. L’intensité de la coloration rose développée est proportionnelle à la concentration en glucose (**Kaplan, 1984 ; Trinder, 1969**)



***/ Mode opératoire :**

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif (ml)	1,0	1,0	1,0
Etalon (µl)	--	10	--
Plasma (µl)	--	--	10

Tableau 5 : Mode opératoire du dosage de la glycémie.

***/ Condition d’essai :**

- Mélanger et incubé 10 min à 37°C ou 20 min à température ambiante.
- Longueur d’onde505nm.
- Cuve :..... 1 cm d’épaisseur.
- Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.
- Lire l’absorbance (A) de l’Etalon et de l’échantillon contre le blanc du réactif.

***/ Composition de réactif :** fiche technique N°1 (annexe B).

***/ Valeurs de référence :**

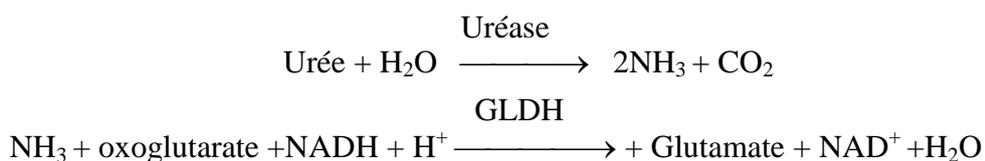
Les valeurs de référence sont de 0,7-1,10g/l \cong 3,33 – 6,10 mmol/L dans le sérum et le plasma respectivement (**Kaplan, 1984**).

2.2.2. Dosage des paramètres rénaux :

a) Dosage de l’Urée sanguine :

***/ Principe de la méthode :** (Méthode enzymatique cinétique UV uréase-GLDH) :

L’échantillon d’urée est hydrolysé de manière enzymatique comme le décrit le schéma suivant :



La baisse de la concentration du NADH est proportionnelle à la concentration de l’urée dans l’échantillonnage (**Kaplan, 1984**).

***/ Mode opératoire :**

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif (ml)	1,0	1,0	1,0
Etalon (µl)	--	10	--
Plasma (µl)	--	--	10

Tableau 6 : Mode opératoire du dosage de l’urémie.

***/ Conditions d'essai :**

- * Longueur d'onde: 340 nm.
- * Cuvette: 1 cm d'épaisseur.
- * Température: 37°C / 15-25°C.
- * Régler l'instrument à zéro dans l'eau distillée.
- * Pipeter dans une cuvette.
- * Lire l'absorbance après 30 s (A1) et 90 s (A2).

*** Composition de réactif :** fiche technique N°4 (annexe B)

*** Calcul :**

$$(A1-A2) \text{ échantillon} - (A1-A2) \text{ Blanc} \times 0,5 (\text{Étalon}) / (A1-A2) \text{ étalon} - (A1-A2) \text{ Blanc} = \text{g/l}$$

urée dans l'échantillon

***/ Valeurs de références :**

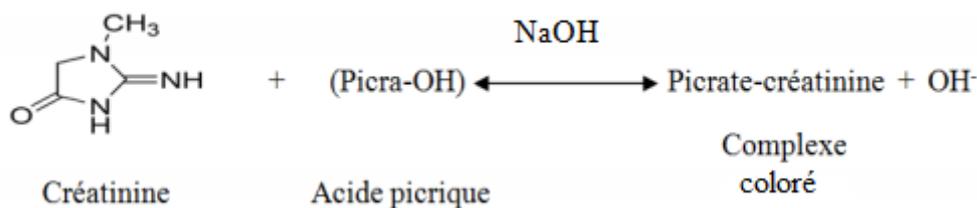
Les valeurs de référence sont dans le Sérum ou le plasma:

0,15-0,45 g/l \cong 2,5-7,5 mmol/L (**Burtis et al., 1999 ; Tietz et al.,1995**).

b) Dosage de la Créatinine sanguine :

***/ Principe de la méthode :** (Méthode cinétique de Jaffe) :

Décrite pour la première fois en 1886. Dans une solution alcaline, le test de la créatinine repose sur la réaction de la créatinine en contact avec le picrate de sodium, tel que décrit par Jaffé. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe rougeâtre. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé (**Murray, 1984**).



***/ Mode opératoire :**

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif (µL)	500	500	500
Plasma (µL)	--	--	50
Etalon (µL)	--	50	--

Tableau 7 : Mode opératoire du dosage de la créatinémie.

1/ Conditions d'essai :

*/ Longueur d'onde :492 nm.

*/Cuve :1 cm passage de lumière.

*/Température : 37°C (±0,1°C).

2. Régler le spectrophotomètre à zéro par rapport à l'eau distillée.

3. Introduire la pipette dans une cuve.

4. Lire l'absorption (A1) après 30s contre le blanc réactif.

5. Lire l'absorption (A2) après 2 min, à 492 nm

*/ **Composition de réactif :** fiche technique N°5 (annexe B).

***/ Calcul :**

Concentration en g/l de Créatinine dans l'échantillon = ((A2-A1) Essai/ (A2-A1) Etalon) x concentrations de l'étalon

***/ Valeurs de référence :**

Les valeurs de références sont:

Sérum ou plasma :

Hommes : 09 – 13 mg/l = 0,9-1,3 mg/dl \cong 61,8 - 123,7 µmol/L.

Femmes : 06 - 11 mg/l = 0,6-1,1 mg/dl \cong 53,0 - 97,2 µmol/L. **(Kaplan et al., 1984)**

c) Dosage de l'albuminurie :

***/ Principe de la méthode :**

En milieu tamponné à PH 4,2 le vert de bromocrésol se combine à l'albumine pour former un complexe coloré dont l'absorbance mesuré à 630nm est proportionnelle à la concentration en albumine **(Kaplan et al., 1984 ; Rodkey,1965 ; Webster, 1974 ; Doumas, 1971).**

***/ Mode opératoire :**

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif (ml)	2.0	2.0	2.0
Etalon (µl) (modèle)	--	10	--
Echantillon (µl)	--	--	10

Tableau 8 : Mode opératoire du dosage de l'albuminurie.

1. Conditions d'essai:

*/Longueur d'ondes: 630 nm.

*/Cuvette: 1 cm d'éclairage.

*/Température 37°C/.15-25°C.

2. Lire les absorbances à 60nm dans les 3 min et si c'est possible dès la 1^{ère} minute en temps fixé contre le blanc réactif

*/ **Composition de réactif :** fiche technique N°6 (annexe B).

***/ Calcul :**

$$\text{Résultats} = (\text{Abs (Dosage)} / \text{Abs (Etalon)}) \times \text{concentration de l'Etalon}$$

***/ Valeurs de référence :**

35 à 50 mg/l (**Kaplan et al., 1984**).

***/ Valeurs de référence du rapport micro-albuminurie/créatinurie (mg/g) :**

< 30 mg/gNormo-albuminurie.

30-300 mg/g.....Micro-albuminurie.

>300 mg/g.....Protéinurie avérée = macro-albuminurie. (**Bême, 2018**)

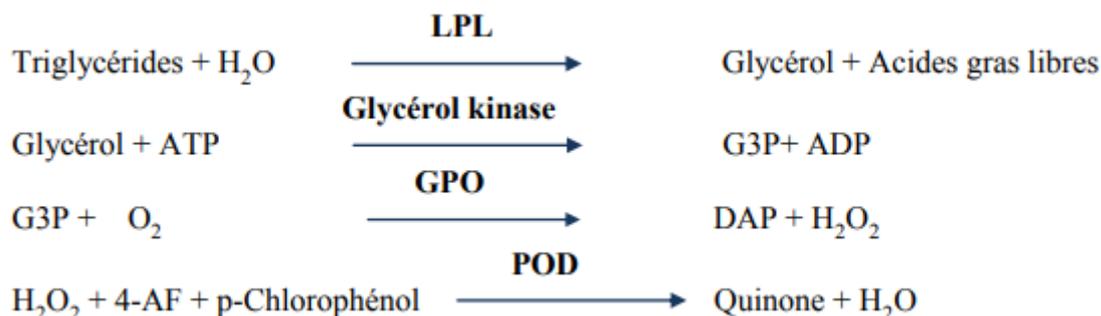
2.2.3. Dosages des paramètres lipidiques :

a) Triglycéride :

***/ Principe de la Méthode :**

Test colorimétrique enzymatique, les triglycérides incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate

déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) réagit avec du 4-aminophénazone (4-AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge.



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé (Buccolo et al., 1973 ; Fossati et al., 1982 Kaplan et al., 1984).

***/ Mode opératoire :**

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (µl)	--	10	--
Echantillon (µl)	--	--	10

Tableau 9 : Mode opératoire du dosage de Triglycéride.

1. Conditions d'essai:

*/Longueur d'ondes: 505 nm (490-550)

*/Cuvette:..... 1 cm d'éclairage

*/Température 37°C/.15-25°C

2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée

3. Pipeter dans une cuvette:

4. Mélanger et incuber 5 minutes a 37°C ou 10 min. à température ambiante.

5. Lire l'absorbation (A) d'étalon et l'échantillon, contre le blanc du réactif.

La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes.

***/ Composition de réactif :** fiche technique N°2 (annexe B).

***/ Calculs :**

$$(A \text{ Echantillon} / A \text{ étalon}) \times 2 \text{ (étalon.)} = \text{g/l de triglycéride dans l'échantillon}$$

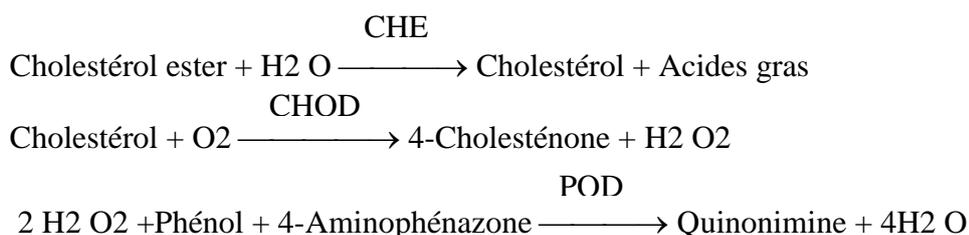
***/ Valeurs de Référence :**

0,5- 1,5 g/l (**Buccolo et al., 1973**).

b) Dosage du cholestérol total :

***/ Principe de la Méthode :**

Technique colorimétrique enzymatique, Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, suivant la réaction suivante:



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé (**Naito, 1984 ; Meiattini et al., 1978**).

***/ Mode opératoire :**

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (µl)	--	10	--
Echantillon (µl)	--	--	10

Tableau 10: Mode opératoire du dosage du cholestérol total.

1. Conditions d'essai:

***/Longueur d'ondes:** 505 nm (500-550).

***/Cuvette:** 1 cm d'éclairage.

***/Température:** 37°C/15-25°C.

2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.
3. Pipeter dans une cuvette.
4. Mélanger et incubé pendant exactement 5 minutes à 37°C ou 10 min. a température ambiante.
5. Lire l'absorbation (A) d'étalon et l'échantillon, contre le blanc du réactif.

La couleur reste stable pendant au moins 60 minutes.

***/ Composition de réactif :** fiche technique N°3 (annexe B) .

***/ Calculs :**

$$\frac{((A) \text{ Échantillon } (A) \text{ Blanc})}{((A) \text{ Étalon } (A) \text{ Blanc})} \times 2 \text{ (étalon conc.)} = \text{g/l de cholestérol dans l'échantillon.}$$

***/ Valeurs de Référence :**

Evaluation du risque :

Moins de 2,00 g/l Normal

2,00-2,39 g/lModéré

≥ 2,40..... Elevé (**Burtis et al., 1999 ; Tietz et al., 1995**)

b) Clairance de la Créatinine sanguine :

L'estimation de la clairance de la créatinine est de la réalisation simple en routine et la formule du Cockcroft est la plus utilisé pour les patients de moins de 65 ans et la formule MDRD est utilisée pour les patients de plus de 65 ans

***/ Calculs :**

• **Clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault :**

- Chez l'homme = $1.23 \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$

- Chez la femme = $1.04 \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$ (**Berland et al., 2005**).

• **Clairance de la créatinine selon MDRD :**

- Chez l'homme = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$

x 1,21 pour les sujets d'origine africaine

x 0.742 pour les femmes (**Berland et al., 2005**)

***/ Valeurs de référence :**

- de 80 à 120 ml/min..... Valeurs normales.
- entre 60 et 80 ml/min..... Insuffisance rénale légère.
- entre 30 et 60 ml/min..... Insuffisance rénale modérée.
- < 30 ml/min.....Insuffisance rénale sévère. (Tsinalis et Binet, 2009)

2. 3. Analyse statistique :

Les résultats obtenus sont présentés sous forme de moyennes \pm ESM ; une analyse de variance et les tests statistiques ont été effectués grâce à un logiciel EPI INFO 6 et aussi l'Excel 2010. Les histogrammes sont confectionnés grâce au logiciel Excel 2010 et le traitement du texte avec Word 2010. Les résultats sont exprimés sous forme de fréquence absolue ou relative ainsi que la moyenne majorée à l'écart type. Nous avons recouru aux tests ci-après pour atteindre nos objectifs :

- Le test de X^2 pour la comparaison des fréquences.
- Test de Student pour la comparaison des moyennes.

2.3.1. Moyenne arithmétique (\bar{X}) des valeurs individuelles :

$$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$\sum x_i$: somme des valeurs individuelles

n : nombre des valeurs

2.3.2. Erreur Standard a la moyenne (ESM) :

$$ESM = \frac{\delta}{\sqrt{n}} \quad \text{Avec} \quad \delta = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

δ : Ecart type

x_i : Valeurs individuelles comparées ; \bar{x} : moyenne des valeurs individuelles comparées

2.3.3. Variance :

La variance d'une série des valeurs du caractère est une valeur moyenne des carrés de ces valeurs par rapport à leur moyenne arithmétique. Elle est donnée par la formule suivante :

$$V = \frac{\sum(x_i - X)^2}{N}$$

2.3.4. Validité statistique :

La différence entre deux moyennes comparées est statistiquement significative si la probabilité p lue en fonction du nombre de degré de liberté ($d. d. l = n_1 + n_2 - 2$) est égale ou inférieure à 0,05. Ainsi, le degré de signification est comme suite :

- Si $p > 0,05$: la différence n'est pas significative (NS)
- Si $p < 0,05$: la différence est significative (*)
- Si $p < 0,01$: la différence est très significative (**)
- Si $p < 0,001$: la différence est hautement significative (***)

2.3.5. L'écart type :

C'est un paramètre de dispositif, qui correspond à la racine de la variance. $\delta = \sqrt{V}$

1. Résultats :

1.1. Etude descriptive de la population d'étude :

1.1.1. Caractéristiques générales de la population d'étude :

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

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

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

Tableau 11 : Caractéristiques générales de la population d'étude.

On voit que les diabétiques type 1 sont plus jeunes que les diabétiques de type 2. Une prédominance du sexe féminin par rapport au masculin est constatée chez les deux groupes. On a constaté aussi que l'âge du diabète est pratiquement semblable dans les deux groupes.

1.1.2. Habitudes et antécédents familiaux des diabétiques type 1 et type 2 :

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

Habitudes	Patients (N)		DT1	DT2	P
	DT1 (N=27)	DT2 (N=32)	%	%	
Régime alimentaire	16	14	61	43.8	S
Activité physique	9	5	34	15.6	S
Antécédents familiaux	22	26	84	81.3	NS

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

Tableau 12 : Habitudes et antécédents familiaux des patients diabétiques de type 1 et 2.

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

1.1.3. Différentes complications des patients diabétiques type 1 et 2 :

Les diverses complications liées aux diabétiques type 1 et 2 sont résumées dans le tableau suivant :

Complications	Patients (N)		DT1	DT2	P
	DT1 (N=27)	DT2 (N=32)	%	%	
Rétinopathie	19	20	73	62.5	S
Néphropathie	10	12	38	37.5	NS
HTA	20	17	76	53.1	S
Neuropathie	16	28	61	87.5	S
Dyslipidémie	13	21	5	65.5	S

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

Tableau 13 : Différentes complications chez les diabétiques type 1 et 2.

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

1.1.4. Prévalence des stades de l'insuffisance rénale en fonction de la clairance chez les diabétiques type 1 et 2 :

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

Degré d'insuffisance rénale	Patients (N)		DT1	DT2	P
	DT1	DT2			
	N=27	N=32	%	%	
IRL	04	02	14.81	6.25	NS
IRM	08	25	29.63	78.12	S
IRS	08	/	29.63	/	/
IRT	02	04	7.40	12.6	S

Les résultats sont représentés en effectif (pourcentage). Les valeurs de p indiquent les niveaux de significations S : significative/ NS : non significative. IRL : insuffisance rénale légère .IRM : insuffisance rénale modérée. IRS : insuffisance rénale sévère. IRT : insuffisance rénale terminale.

Tableau 14: Prévalence des stades de l'insuffisance rénale en fonction de la clairance chez les diabétiques de type 1 et 2.

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

1. 2. Etude biochimique :

1.2.1. La glycémie :

L'illustration de la concentration moyenne de la glycémie chez les diabétiques type1 et 2 est comme suit :

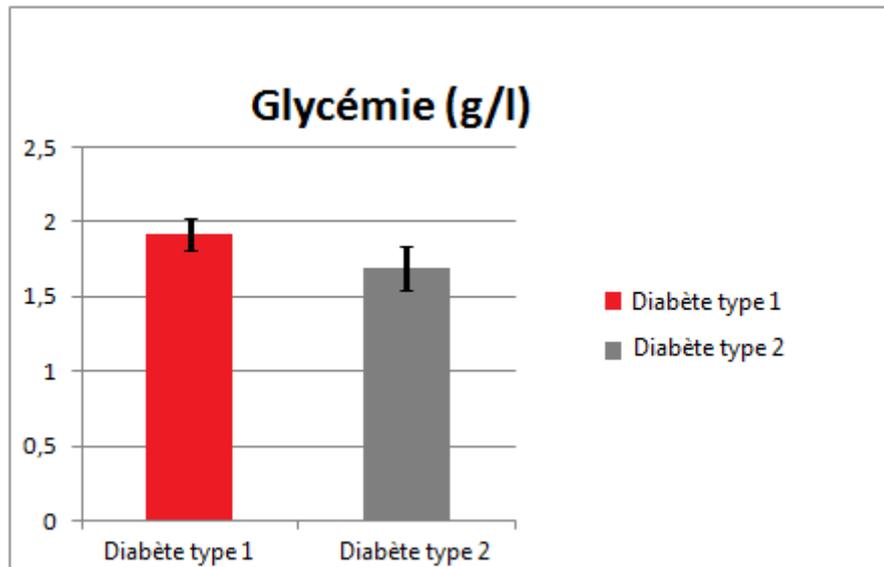


Figure 8 : Teneurs en glucose chez les diabétiques type 1 et type 2.

D'après les résultats de l'analyse glycémique, on a noté une hyperglycémie moyenne égale ou inférieure à 2 g/l chez la majorité des patients diabétiques. Les valeurs moyennes de la glycémie étaient comparables entre les deux groupes.

1.2.2. Teneurs de l'urée chez les diabétiques type 1 et 2 :

Les teneurs de l'urée chez les diabétiques type 1 et 2 sont représentées dans la figure 9.

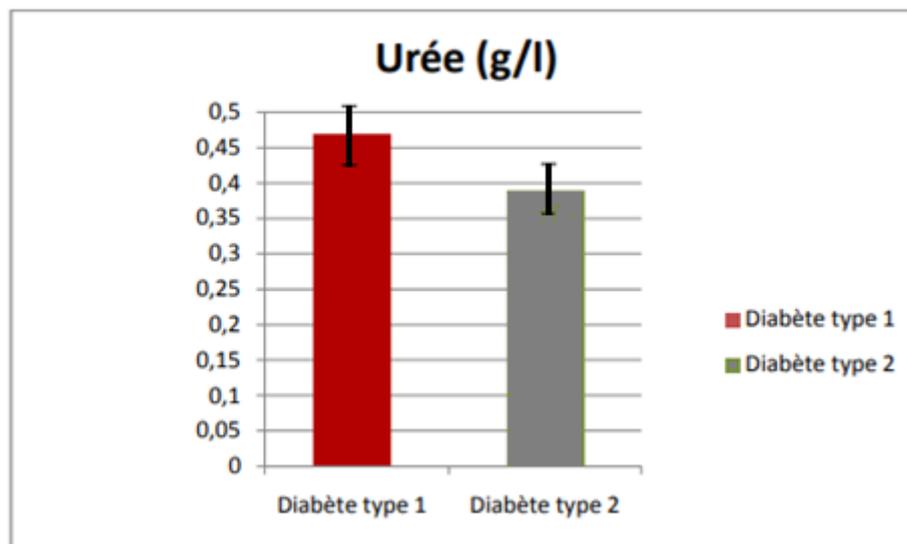


Figure 9 : Teneurs en urée chez les diabétiques type 1 et 2.

Nous n'avons pas constaté de différence significative de l'urée entre les deux groupes de malades. Les valeurs moyennes chez les patients type 1 et type 2 étaient comparables.

1.2.3. Teneurs en créatinine chez les diabétiques type 1 et 2 :

La figure suivante montre les teneurs de la créatinine chez les diabétiques type 1 et 2

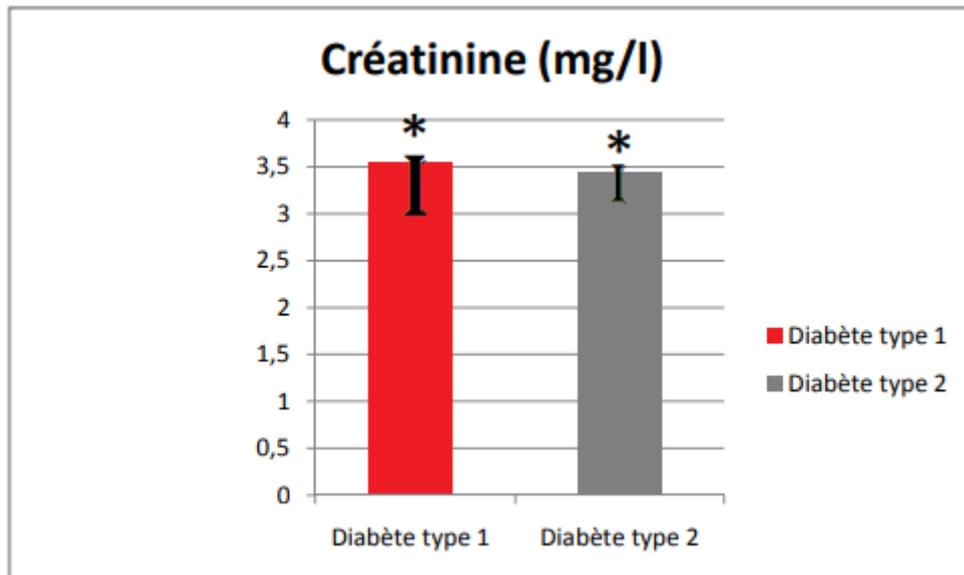


Figure 10 : Teneurs en créatinine chez les diabétiques type 1 et 2.

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

1.2.4. Teneurs de la clairance de la créatinine chez les diabétiques type 1 et 2 :

Les teneurs de la clairance de la créatinine chez les diabétiques type 1 et 2 figurent comme suit :

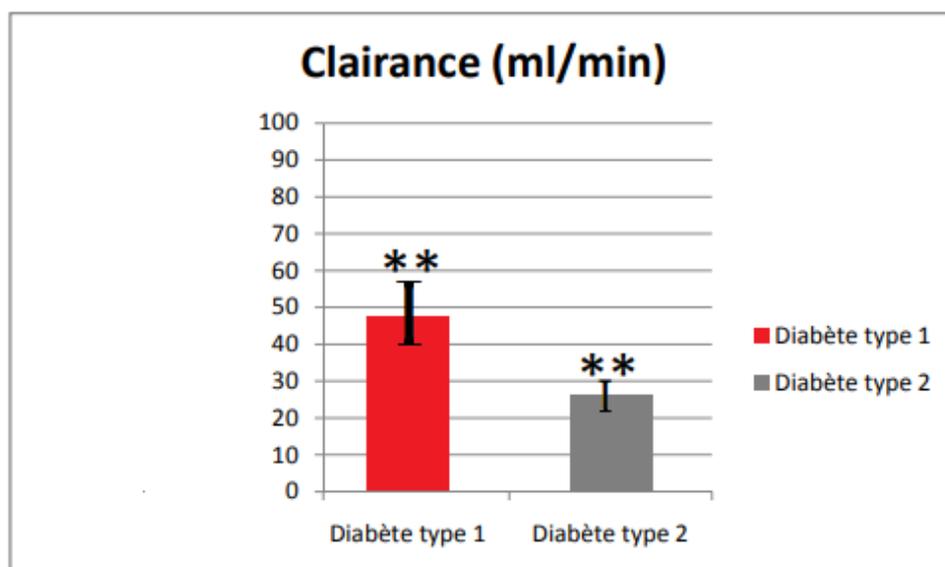


Figure 11 : Teneurs de la clairance de la créatinine chez les diabétiques type 1 et 2.

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

1.2.5. Teneurs de l'albuminurie chez les diabétiques type 1 et 2 :

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

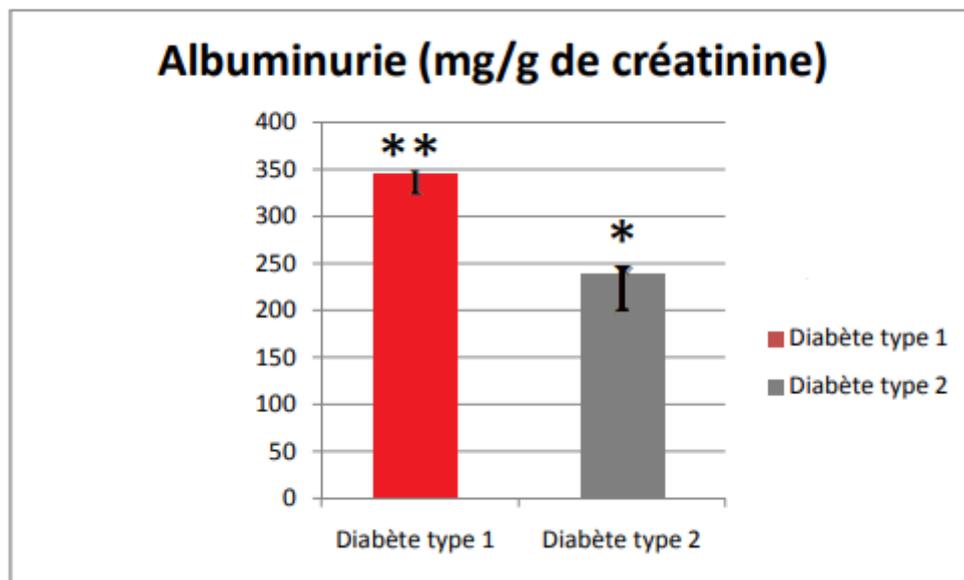


Figure 12 : Teneurs de l'albuminurie chez les diabétiques type 1 et 2.

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

1.2.6. Teneurs du Triglycéride chez les diabétiques type 1 et 2 :

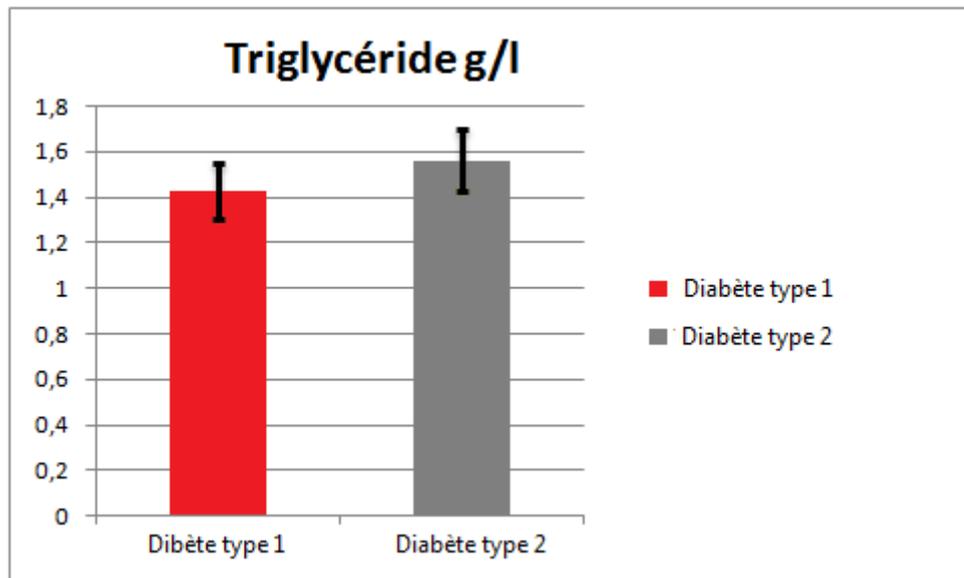


Figure 13 : Teneurs du Triglycéride chez les diabétiques type1 et 2.

On remarque une augmentation remarquable de triglycéride chez les patients atteintes de diabète type 2 contrairement à ceux du type 1, nous n'avons pas constaté de différence significative de Triglycéride entre les deux groupes de malades, en outre les valeurs moyennes chez les patients type1 et type 2 étaient comparable.

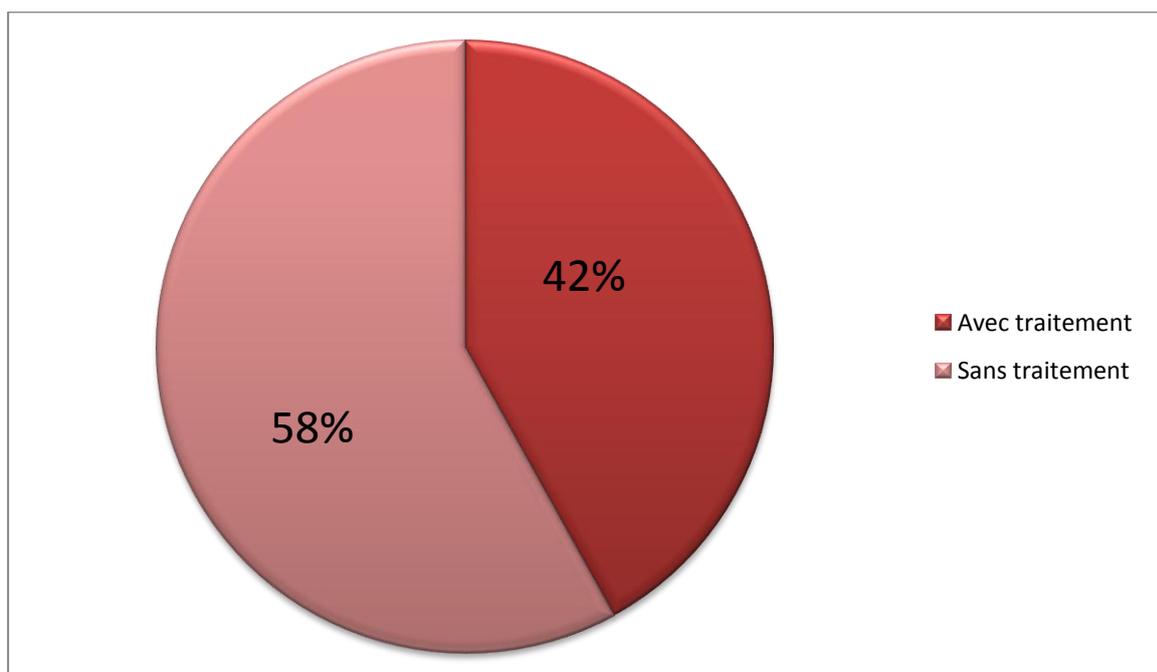


Figure 14 : Répartition des personnes diabétiques selon l'apport du traitement pour dyslipidémie.

1.2.7. Teneurs du Cholestérol total chez les diabétiques type 1 et 2 :

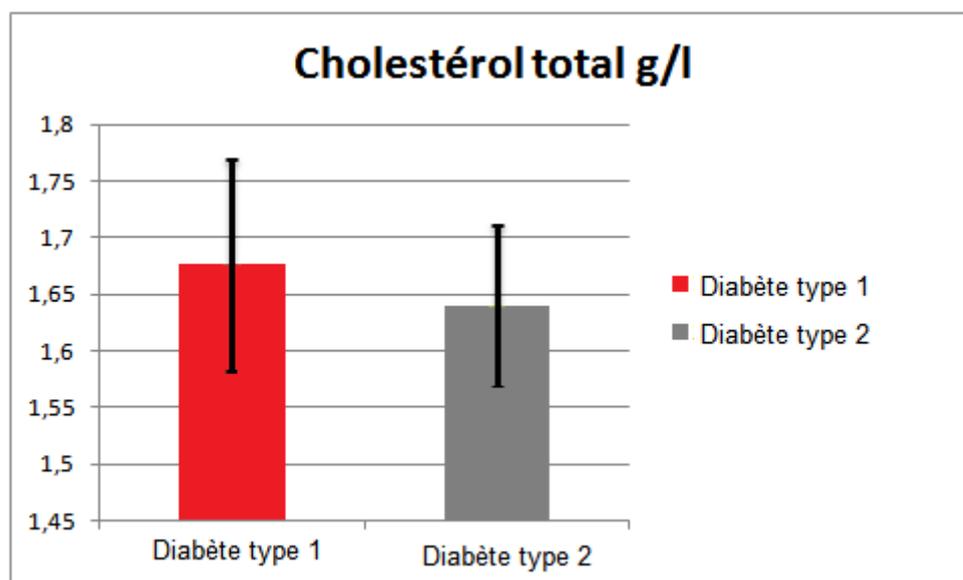


Figure 15 : Teneurs du Cholestérol total chez les diabétiques type1 et 2.

Nous n’avons pas constaté de différence significative de cholestérol total entre les deux groupes de malades , les valeurs moyennes chez les patients type 1 et type 2 étaient comparables.

1.2.8. Moyenne de l’albuminurie en fonction des stades de l’insuffisance rénale chez les diabétiques type 1 et 2 :

Degré d’insuffisance	IRL		IRM		IRS		IRT	
	DT1	DT2	DT1	DT2	DT1	DT2	DT1	DT2
Paramètres rénaux								
Albuminurie (mg/g de créatinine)	32± 5,07	28±3,4	65±29,4	45±13,4	334± 54,5	/	948± 10,4	500± 270

IRL : insuffisance rénale légère .IRM : insuffisance rénale modérée. IRS : insuffisance rénale sévère. IRT : insuffisance rénale terminale.

Tableau 15: Moyenne de l’albuminurie chez les diabétiques de type 1 et 2

Comme l’illustre le tableau ci-dessus, l’albuminurie augmente significativement à partir du stade d’IRM pour les diabétiques type 1 et 2.

L'évaluation des complications dégénératives du diabète a fait l'objet ces dernières années de plusieurs études menées par des chercheurs de spécialités très diverses et dans différentes régions du monde. En ce qui concerne notre étude nous nous sommes intéressés à la complication rénale induite par le diabète type 1 et 2 en prenant comme base d'étude la population diabétique de la région de Blida. Le présent travail a porté sur des sujets recrutés au niveau du service de médecine interne de l'EPH Tirichine Brahim à Blida. Ces patients ayant le syndrome métabolique présentaient ou pas des complications rénales avec différents degrés de sévérité.

Les résultats de notre étude nous ont permis de faire les observations suivantes :

Concernant les paramètres du métabolisme glucidique, les résultats ont montré une absence d'hyperglycémie très élevée chez les diabétiques type 1 et 2. Concernant les marqueurs de la fonction rénale (l'urée, la créatinine et la clairance de la créatinine), nos résultats ne montrent aucune différence significative pour l'urée entre les deux groupes de diabétiques. Il est évident qu'une augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins (**Richet, 2003**). Plus la fonction rénale est altérée plus l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique (**Vanholder, 2003**). En outre le taux de l'urée sanguine dépend de nombreux facteurs tels que les apports protéiques (**Roland, 2011**). Cependant selon **Dussol 2011**, le dosage de l'urée sanguine est moins précis pour évaluer la fonction rénale que celui de la créatinine et donc doit être abandonné (**Dussol ; 2011**). La créatinine est un meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire (**Tsinalis et Binet, 2006**). Selon nos résultats la créatinémie était significativement plus élevée chez les malades (diabétiques type 1 et 2) signe d'une altération de la fonction rénale. Nos résultats concordent avec les travaux de (**Bouattar et al, 2009**), qui ont enregistré une valeur moyenne de créatinine urinaire élevée chez un groupe de malades similaires au notre (**Bouattar et al, 2009**). Cependant, la plupart des études suggèrent que la créatinine a comme principal inconvénient le non diagnostic de l'insuffisance rénale débutante (**Dussol, 2011**), particulièrement chez les sujets âgés, car sa valeur dépend du sexe et de la masse musculaire du sujet ainsi que de son alimentation (**Guret et al, 2007 ; Roland et al, 2011**).

Pour ce qui est de l'albuminurie, elle était plus élevée chez les diabétiques type 1 et 2, Cela reflète probablement une modification de la fonction glomérulaire et tubulaire entraînant une excrétion et une fuite urinaire de l'albumine (**Benhamou, 2005**).

L'excrétion de l'albumine suit plusieurs stades, généralement la fuite de l'albumine est labile dans les stades initiaux et n'est révélée qu'à l'occasion d'un effort ou d'un déséquilibre glycémique. L'IRL est moins fréquente chez les DT2 par rapport au DT1 ce qui rejoint d'ailleurs nos résultats. C'est qu'à partir du stade 3 (IRM) (**Benhamou, 2005**) qu'on note une ND incipiens avec une élévation de la microalbuminurie et de l'HTA chez les deux types de diabétiques ce qui correspond tout à fait aux résultats de ce travail. Par la suite une néphropathie avérée (IRS) ou le stade 4 s'installe avec une traduction clinique de la ND et une augmentation de la microalbuminurie de manière très significative pour arriver finalement au dernier stade celui de l'IRT. La détection d'une microalbuminurie chez le diabétique type 2 annonce la survenue ultérieure d'une néphropathie patente (stade 4 et 5), Alors que chez les diabétiques type 1 l'apparition de la microalbuminurie permanente est un marqueur précoce signant l'installation irréversible de la néphropathie diabétique (**Benhamou, 2005**).

Deux analyses des données de l'étude NHANES III ont mis en évidence une association statistique entre le syndrome métabolique et l'existence d'une micro-albuminurie ce qui concorde avec nos résultats, cependant, certaines données suggèrent que le syndrome métabolique peut être une cause indépendante de maladies rénales chroniques. En effet Chen a observé que l'augmentation du tour de taille était significativement corrélée avec la microalbuminurie, suggérant que l'obésité était un risque indépendant de maladie rénale chronique. De telles associations indépendantes ont été également décrites au Japon et plus récemment en France, qui établit très solidement la relation entre obésité abdominale et microalbuminurie. (**Laville et Laville, 2007**).

Selon notre étude, 42% des diabétiques sont sous traitement pour dyslipidémie, ce qui corrobore avec les résultats obtenus par (**Fagot, 2007**) qui a montré que 40% des diabétiques, sont traités pour une dyslipidémie, où ils ont démontré que les patients diabétiques ont un taux moyen du triglycéride estimé à 1,52 g/l, ce qui rapproche de notre résultat obtenu, soit 1,49 g/l. Ils ont estimé une moyenne du cholestérol total identique à celle de notre étude, avec respectivement 1,65 g/l vs 1,66 g/l.

Pour la clairance de la créatinine ; ce paramètre était significativement plus bas chez les diabétiques type 1 et 2 signe d'une détérioration de la fonction rénale ce qui concorde avec les travaux de (Bouattar et al., 2009 ; Lasaridis et Sarafidis, 2005 ; Mlekusch et al., 2004) qui ont constaté la diminution de la clairance de manière significative surtout chez les diabétiques type 2 ce qui rejoint aussi nos résultats.

Nos résultats montrent que les valeurs moyenne de clairance de créatinine sont plus basse chez les diabétiques de type 2 par rapport aux diabétiques de type 1 ; En outre, la valeur moyenne de la clairance de créatinine nous a permis d'estimer une valeur moyenne de DFG chez les deux types du diabète $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ cela signifie une perte de $> 50\%$ de la fonction rénale chez les deux types du diabète, nous avons révélé ainsi une IRM chez les diabétiques type 1 avec une clairance de créatinine entre 40 et 58 ml/min, et une IRS avec une clairance de créatinine entre 20 et 30 ml/min chez les diabétiques de type 2 souffrant d'un syndrome métabolique ; nous remarquons une altération de la fonction rénale qui est plus élevé chez les diabétiques de type 2 par rapport à ceux de type 1 et nous pensons donc que la différence de ce remarquable déficit de la fonction rénale entre les deux types du diabète est peut être due au syndrome métabolique susceptible d'augmenter le risque de développer une insuffisance rénale terminale chez les diabétiques de type 2 .

L'augmentation de l'albuminurie est plus remarquable chez les diabétiques de type 1 par rapport aux diabétiques de type 2. Or on n'a noté une clairance de créatinine et donc un fonctionnement rénale plus basse chez les diabétique de type 2 que celui des diabétiques de type 1, cela est due au dépistage précoce de cette maladie chez les diabétiques de type 1 qui permet de diagnostiquer la microalbuminurie chez eux au fil des années qui suivent ; contrairement aux diabétiques de type 2 où la détection de la maladie survient à un état tardive à l'âge mature ou la néphropathie diabétique est déjà installée.

Le syndrome métabolique augmente le risque de développer une maladie rénale chronique ou une microalbuminurie, précurseur d'une néphropathie, les chercheurs montrent que le syndrome métabolique multiplie par 2,6 le risque de maladie rénale chronique, Une élévation exponentielle du risque rénale avec le nombre de facteurs liés au syndrome métabolique a pu être établi, ce risque pouvant être multiplié jusqu'à un facteur 5,85 pour la néphropathie chronique et par 3,2 pour la micro-albuminurie chez les patients réunissant les 5 facteurs. (Annals of Internal Medicine, 2004).

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

La néphropathie diabétique est l'une des complications microangiopathique majeur du diabète, c'est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale chronique terminale en Europe et de façon préoccupante elle va le devenir en Afrique et dans les pays en voies de développement ; l'IRCT est généralement associés à des perturbations du métabolisme des lipoprotéines, ces perturbations sont responsables d'un profil lipidique atherogénique, ce dernier se caractérise classiquement par une hypertriglycémie et une baisse du cholestérol-HDL, qui constituent des critères de définition du syndrome métabolique en regroupant dans sa définition la présence de plusieurs anomalies métaboliques associées, en outre, l'obésité et la sédentarité sont les deux principaux facteurs qui prédisposent au syndrome métabolique ; quand à l'obésité, sa présence abdominale est associée à l'insulino-résistance et augmente le risque du diabète type 2. En dépit des observations suggérant un lien entre dyslipidémie et maladie rénale chronique, ces observations ne traitent pas directement de l'influence sur la fonction rénale du syndrome métabolique tel qu'il est habituellement défini. Etant donné qu'il y a une superposition considérable entre les caractéristiques cliniques du syndrome métabolique et le diabète, le risque de maladie rénale chronique, notamment l'hypertension artérielle et le diabète, il est donc raisonnable de penser que les risques rénaux du syndrome métabolique et du diabète ne sont pas séparables.

Les résultats obtenus à travers notre étude permettent de conclure :

- 1- Une hyperglycémie moyenne égale ou inférieure à 2 g/l chez la majorité des patients diabétiques.
- 2- Pas de différence significative de l'urée entre les deux groupes de malades
- 3- Une augmentation remarquable et claire de ce paramètre chez les deux types de diabétiques.
- 4- Une diminution significative de la clairance de créatinine chez les patients type 1 et 2.
- 5- Une augmentation significative de l'albuminurie dans les deux groupes de malades.
- 6- Une augmentation remarquable de triglycéride chez les patients atteintes de diabète type 2 contrairement à ceux du type 1

7- Pas de différence significative de cholestérol total entre les deux groupes de malades

8- Qu'il existe une relation entre le syndrome métabolique et la dysfonction rénale, mais ne permettent pas d'établir clairement une relation de cause à effet. Le syndrome métabolique pourrait donc être un pourvoyeur non négligeable de maladies rénales chroniques. Il est clair que le mauvais contrôle d'hygiène de vie ainsi que le manque de connaissances des risques liés au diabète en Algérie sont responsables de l'état de santé de nos diabétiques. Un contrôle régulier et permanent de la glycémie, de la tension artérielle, du régime alimentaire ainsi qu'une prise en charge thérapeutique adéquate est une solution pour mieux vivre avec le diabète.

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

A :

Annick,M., Gilles,L., Daniele, J.M.(2012). Evaluation de la prise en charge du diabète. Tome I ,Rapport No RM,201(33),P03.

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

Atkinson, M.A. et Eisenbarth, G.S. (2001). "Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment." Lancet 358(9277), 221-229.

Annals of Internal Medicine. (2004). 140(3), 167-174.

B :

Boudiba A., Mimouni-Zerguini S (2008). Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie. Diabetes Voice, 53, 19-21.

Busch-Brafin,M.S., Pinget, M.(2001). Le diabète de type 2 Imagerie fonctionnelle et métabolique. Médecine nucléaire. Vol.25. (2) : 103-114.

Brahimi,M., Valenci,P.(2011). Rein, hypertension artérielle et syndrome métabolique. Revue Générale,P03-06.

Bonnet,F., Laville,M.(2005). Le syndrome métabolique. Définition, épidémiologie, complications.SPECTRA BIOLOGIE ,N° 145, P02.

Blavy, P. (2010). Identification des éléments clefs du métabolisme des lipides et de leurs régulateurs.Thèse pour obtenir le diplôme de docteur de l'institut supérieur des sciences agronomiques,agro-alimentaires, horticoles et du paysage. Université Européenne de Bretagne,Haute autorité de santé (HAS), P. 23.

Bricon,T.(2002). Identification et dosage des protéines urinaires au laboratoire d'analyses. Annales de Biologie Clinique, 60(5), 525-40.

Burtis ,A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.

Bême,D. (2018). Microalbuminurie. Doctissimo santé.

http://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_proteines17.htm.

Buccolo ,G et al.(1973). Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. ClinChem,19 (5), 476-482.

Berland,Y., Dera, G., Laville,M. (2005). La Lettre d' ICAR Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse. P01.www.clairance-creatinine.fr.

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

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

C :

Campbell, N.A. et Reece, J.B. (2002). Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle des reins des mammifères. Dans Biologie. ERPI: Québec. (2e éd.). Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert.Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction.Canadian journal of diabetes ,1(3). 1031-1039.

Canon,F.(2016). Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions, Université de technologie compiégnè v2,http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/Physiologie_web.html.

D :

Dabelea, D., Bell, R.A., D'Agostino, R.B., Imperatore, G., Johansen, J.M., Linder, B., Liu, L.L., Loots, B., Marcovina, S., Mayer-Davis, E.J., Pettitt, D.J. et Waitzfelder, B. (2007). "Incidence of diabetes in youth in the United States." JAMA : the journal of the American Medical Association ,297(24),2716-2724.

DCCT (1993). "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group." The New England journal of medicine 329(14), 977-986.

Durand , A .C.(2012). La sixième complication du diabète, Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, Université De Bretagne Occidentale, P07.

Doumas ,B.T.(1971). Clin Chem. Acta 31: 87-96.

Dussol, B.(2011). Différents stades de l'insuffisance rénale chronique, recommandations. Immunoanalyse et biologie spécialisée.N°26 ,55-59.

Dussol ,B.(2011). Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale ; Immuno-analyse et biologie spécialisée. N° 26 , 6-12.

Doctissimo. (2018). http://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire_medical/hemodynamique.

E :

Ekoé ,J.M., Punthakee , Z., Ransom ,T. (2013).Dépistage du diabète de type 1 et de type 2,Canadian Journal of Diabetes37, 373-376

F :

Fontbonne, A et Simon, D.(2004). Epidémiologie du diabète. In diabète de type 2, coordonné par Grimaldi A. EMC référence, Elsevier, Paris,23-24.

Faul, C., Asanuma, K., Yanagida-Asanuma, E., Kim, K. et Mundel, P. (2007). "Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton." Trends in cell biology,17(9),428-437.

Fronfrède,M .(2013). Diabète et rein. Revue Francophone des laboratoires, N°455, 46-47.

Froissart ,M., Morrane,O., le Groupe de Nephrotest (2008). Evaluation de la progression et biomarqueurs de la maladie rénale chronique cohorte nephrotest. FlammarionMédecine-Sciences-Actualités,Néphrologique. www.medecine.flammarion.com

Fossati,P et al.(1982).Clin. Chem ,28(10), 2077-2080.

Fagot, M. (2007). Diabète insulino-dépendant, stress et troubles Lipidique. Encycl. Med. Chir. EMC. Syndrome métabolique, 37-665.

G :

Gerstein,H.C., Mann, J.F., Yi, Q., Zinman, B., Dinneen, S.F., Hoogwerf, B et al.(2001). Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals.JAMA,286(4),421-6.

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

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

Greka, A. et Mundel, P. (2011). Cell biology and pathology of podocytes. Annual review of physiology, 74, 299-323.

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

Grahammer, F., Schell, C. et Huber, T.B. (2013). "The podocyte slit diaphragm--from a thin grey line to a complex signalling hub." Nature reviews. Nephrology, 9(10), 587-598.

H :

Haraldsson, B., Nystrom, J. et Deen, W.M. (2008). Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. Physiol Rev, 88(2), 451-487.

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

Harlé, J. (2009). Le néphron ; <http://app-asap.over-blog.com/article-le-nephron-40512734.html>

Horde, P. (2019). Définition du Système rénine-angiotensine-aldostérone, Santé médecine , <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/33064-systeme-renine-angiotensine-aldosterone-definition>

I :

Iglesias, A. (2018). Doctissimo. http://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_lipidique02.htm.

J :

James,R.W.(2007). Particularités de la dyslipidémie du diabète. *Revue Médicale Suisse.* , 8775(255).

Junquero, D. & Rival, Y. (2005). Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? *M/S : médecine sciences*, 21 (12), 1045–1053.

K :

Kinmonth ,A.L, Griffin ,S., Wareham, N.J.(2002). Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*.january,25(90001),28–32.

Kimpimäki, T., Kulmala, P., Savola, K., Vähäsalo, P., Reijonen, H., Ilonen, J., Akerblom, H.K. et Knip, M. (2000). "Disease-associated autoantibodies as surrogate markers of type 1 diabetes in young children at increased genetic risk. Childhood Diabetes in Finland Study Group." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85(3),1126-1132.

Kahn, S.E., Cooper, M., Del Prato, S. (2014). "Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future." *The Lancet*.

Karnovsky, M.J. et Ryan, G.B. (1975). "Substructure of the glomerular slit diaphragm in freeze-fractured normal rat kidney." *The Journal of cell biology*,65(1),233-236.

Kerjaschki, D., Vernillo, A.T. et Farquhar, M.G. (1985). "Reduced sialylation of podocalyxin--the major sialoprotein of the rat kidney glomerulus--in aminonucleoside nephrosis." *The American journal of pathology*, 118(3),343-349.

Kaplan, A., & Glucose, K. A. (1984). *ClinChem* The CV Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton, 436.

Kaplan A. Urea. Kaplan A et al.(1984).*ClinChem* The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton ,1257-1260 and 437 and 418.

Kaplan A et al.(1984).Albumine.*Clin Chem* The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton ,1268-1273 and 425.

Kaplan,A et al.(1984).Tryglycerides. *ClinChem* The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton ,437 and *Lipids* 1194-1206.

L :

Lin, Y. et Sun, Z. (2009). "Current views on type 2 diabetes." Journal of Endocrinology.

Lacour,B. (2013). Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales.Revue francophone des laboratoires, 460(451), p26.

Laville, M et Laville, M.(2007). Syndrome métabolique et rein.Flamarion Médecine-Sciences-Actualités Néphrologiques,15(10),175-177.

Lasaridis, A.N., Sarafidis ,P.A.(2005). Néphropathie diabétique et traitement antihypertenseur : quelles sont les leçons des essais chimiques ? EMC- Néphrologie. 2,182-93.

Larousse. (2019). <https://www.larousse.fr/portail/>

Louis, J. (2019). <http://jeanlouis.helardot.free.fr/LexiqueAnglais.html> .

M :

McIsaac ,R et Jerums, G. (2003). Gestion de la néphropathie diabétique. Diabetes voice. ,48(35) , 15-18.

Mourot ,S. (2014).Pancréas : Physiologie de la régulation de la glycémie, sémiologie des hypoglycémies, P06.

Murray, R.L., Creatinine. Kaplan, A et al.(1984). ClinChem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton,1261-1266 and 418.

Meiattini,F. et al.(1978). The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone Chromogenic System. Clin Chem,24 (12), 2161-2165.

Mlekush,W., Exner,M., Sabeti,S., Amigli, J et al. (2004): Serum creatinine predicts mortality in patients with peripheral artery disease: influence of diabetes and hypertension. Atherosclerosis,175,361-67.

N :

Naito, H.K. Cholesterol. Kaplan A et al. (1984).Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton , 1194-11206 and 437.

O :

OMS (Organisation mondiale de la santé).(2002). Diabète sucré. Aide mémoire,N°138.

OMS.(2005). Lipides et obésité : Pathologie liées à l'obésité. IFR 92 qualité des aliments
Responsable de publication : Yves Arthur, 17 rue de Sully, BP86510, 21065 Dijon Cedex.

P :

Pickup, J.C. (2012). "Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus." The New England journal of medicine,366(17),1616-1624.

Perkins, J.M., Dunn, J.P. et Jagasia, S.M. (2007). "Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment." Clinical Diabetes.

Pociot, F. et McDermott, M.F. (2002). "Genetics of type 1 diabetes mellitus." Genes and immunity ,3(5),235-249.

Pavenstädt, H., Kriz, W. et Kretzler, M. (2002). Cell biology of the glomerular podocyte. Physiological reviews, 83(1), 253-307.

Passportsanté. (2015). Analyse de la créatinine.

<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-creatinine-sang>.

Q :

Quaggin, S.E. et Kreidberg, J.A. (2008). "Development of the renal glomerulus: good neighbors and good fences." Development (Cambridge, England), 135(4), 609-620.

R :

Rodier ,M.(2001). Définition et classification du diabète. Médecine nucléaire- Imagerie fonctionnelle et métabolique, 25(2),91-93.

Roussel, R. (2011). Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. Médecine des maladies Métaboliques,5(1),p02.

Ramache ,A.(2010). Néphropathie diabétique et microalbuminurie. Service néphrologie Lamine Debaghine. BEO. Alger. P02-52.

Rodkey, F. L.(1965). Clin Chem,11,478-487.

Richet,G. (2003). Introduction du dosage de l'urée sanguine en pathologie rénale. Néphrologie et thérapeutique. 1 : 265- 68.

Roland M., Guiard E., Kerras A., Jacquot, C. (2011) : Pourquoi la clairance de la créatinine doit-elle céder la place aux formules d'estimation du DFG ? ; Revue francophone des laboratoires,429,28-31.

S :

Santé Canada.(2002). Le diabète au Canada. Sa majesté la Reine du Chef du Canada 2ème édition, No de cat : H49-121/2002F, ISBNB 0-662-88134-6.

Seguy,B.(1996). Physiologie.Maloine, Paris, France, 257-266.

Schlondorff, D. (1987). The glomerular mesangial cell: an expanding role for a specialized pericyte. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology ,1(4),272-281.

Sei, S., Kiyohide, F., Kenichi, I ., Fumiaki, M. (1995). "Water channels in the kidney collecting duct." Kidney International.

T :

Trinder, P.(1969). Ann Clin Biochem, 6, 24-33.

Tietz, N. W et al.(1995). Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC .

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

V :

van Belle, T.L., Coppieters, K.T., von Herrath, M.G. (2010). "Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies." Physiological reviews , 91(1),79-118.

Vehik, K. et Dabelea, D. (2010). "The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? Diabetes/metabolism research and reviews, 27(1),3-13.

Validiguié, P.(2000). Biochimie clinique 2ème édition N° 415-51134.

Vanholder ,R. (2003). Uremic toxins. *Nephrologie*, 24(07), 373-76.

Vulgaris medical. (2019). <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/glomerulosclerose>

W :

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

Webster, D.(1974).*Clin Chem. Acta* 53, 09-115.

Y :

Yaméogo,T.M., Sombié,I., Kyélem,C.G., Rouamba,N., Ouédraogo ,S.M., Yaméogo,A.A., Drabo,Y.J.(2014).Diagnostic et prévalence du syndrome métabolique chez les diabétiques suivis dans un contexte de ressources limitées : cas du Burkina-Faso. *Pan African Medical Journal*,3(2),2-3.

1. Les paramètres biochimiques :

1.1. Appareillages et réactifs du dosage :



Figure 15 : 1- Centrifugeuse « Rotorfix 32 », 2- Automate de biochimie « Mindray B5-330 » (photo originale).



Figure 16 :1- Echantillons, 2- Micropipettes semi-automatique et fixe « 1000 μ l et 50 μ l », Portoir, Tubes hépariné et sec, Embouts de 1000 μ l (photo originale).



Figure 17 : 1- Réactif de Glucose, 2- Réactif de Créatinine (photo originale).



Figure 18 : 1- Réactif d'Urée (Biolabo, 2019), 2- Réactif de Cholestérol total (Photo originale)
3- Réactif de Triglycéride (Photo originale), 4- Réactif d'Albumine (Biolabo, 2019).

1. Fiches techniques :

1.1. Fiche technique n°1 : Dosage de glycémie.

❖ **Réactifs :**

- TRIS (pH 7,4)..... 92 mmol/L
- Phenol 0,3 mmol/L
- Glucose oxidase (GOD) 15000 U/L
- Peroxidase(POD)..... 1000 U/L
- 4 – Aminophenazon(4AP) 2,6 mmol/L

1.2. Fiche technique n°2: Dosage de triglycéride.

- GOOD (pH 7,5) 50 mmol/L
- p-Chlorophenol 2 mmol/L
- Lipoprotein lipase (LPL) 150000 U/L
- Glycerol kinase (GK) 500 U/L
- Glycerol-3-oxidasas (GPO) 2500 U/L
- Peroxidase (POD) 440 U/L
- 4 – Aminophenazone (4-AP)..... 0,1 mmol/L
- ATP 0,1 mmol/L

❖ **Calibration de triglycérides :**

- Norme primaire aqueuse.....200mg/dL

1.3. Fiche technique n°3 : Dosage de cholestérol

❖ Réactif 1 (Tampon) :

- PIPES (pH 6,9)..... 90 mmol/L
- phénol 26 mmol/L

❖ Réactif 2 (Enzymes) :

- Cholestérol estérase (CHE) 300 U/L
- Cholestérol oxydase (CHOD) 300 U/L
- Peroxydase (POD) 1250 U/L
- 4 Aminophénazone(4AF)..... 0,4 mmol/L

1.4. Fiche technique n°4 : Dosage de l'urée.

❖ Réactif 1 (Tampon) :

- TRIS (pH 7,8) 80 mmol/L
- α -Cétoglutarique 6 mmol/L
- Uréase 75000 U/L

❖ Réactif 2 (Enzymes) :

- GLDH 60000 U/L
- NADH 0,32 mmol/L

❖ Calibration de l'urée :

- Urée aqueuse en étalon primaire..... 50mg/dL

1.5. Fiche technique n°5 : Dosage de créatinine.

❖ **Réactif 1 :**

- MOPS 25mmol/L
- TOPS0,5 mmol/L
- Créatinase10 KU/L
- Sarcosine Oxydase..... 5 KU/L
- Catalase3 KU/L
- EDTA (PH7,5)..... 1 mmol/L

❖ **Réactif 2:**

- MOPS90 mmol/L
- Créatinase30 KU/L
- Peroxydase (pH 7,5)30KU/L
- Azoture de sodium0,5 g/L.

1.6. Fiche technique n°6 : Dosage de l'albumine

- Vert de bromocrésol(pH 4,2)0,12 mmol/L.

Questionnaire :

Numéro du dossier du malade : Service : Date :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Origine : Domicile :

Situation familiale :

Poids :

Diagnostic :

Type du diabète :

Age d'apparition du diabète :

Durée d'évolution du diabète :

Evolution vers Néphropathie Diabétique :

Si Oui précisez :

Durée d'évolution vers ND :

Stade de la ND : Stade I : Stade II Stade III : Stade IV : Stade V :

Mis(e) en hémodialyse : oui ou non

Complications de la maladie :

HTA : oui ou non

Cedèmes : oui ou non ; Autres, précisez :

Traitement :

Antécédent personnel :

Antécédents familiaux :

Diabète : oui ou non :

ND : oui ou non