

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

## Université Constantine 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

### Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de master en Biochimie  
Option : Analyse Protéomique et Santé.

## Etude de la cristallurie chez les sujets diabétiques

Présenté par :

BOULACEL Sara et KHEDDECHE Asma

Soutenu le : 26 juin 2014

**Jury de soutenance:**

Présidente : Mme. MECHAKRA. A

Prof. Université Constantine 1

Examineur : Mme. BEN NAMOUN. L

M.A.A. Université Constantine 1

Encadreur : Mr. NOUADRI. T

M.C.A. Université Constantine 1

Co-Encadreur : Mme. ZEKRI. S

M.A. Hôpital Daksi Abed Kader Boucherit

Année universitaire : 2013-2014

# *Remerciements*

*Nous tenons à remercier tout d'abord Dieu le tout puissant de nous avoir donné énormément le courage et la volonté nécessaire pour accomplir ce pudique mémoire.*

*Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements au **Pr. MECHARKA AICHA**, Professeur à l'université de Constantine 1 pour le grand honneur d'avoir présider le jury.*

*Nos reconnaissances vont également à notre encadreur **Dr. NOUADRI TAHER**, Maitre de conférence classe A et à notre Co-encadreur **Dr. ZEKRI SALIMA**, Maitre assistante nous vous remercions chaudement pour vos encouragements et conseils tout au long de ce travail.*

*Nous remercions aussi profondément **Mme. BEN NAMOUN LAILA**, Maitre assistante classe A d'avoir nous donné le grand honneur d'examiner et de juger le mémoire.*

*Nous tenons à adresser nos sincères remerciements aux **Dr. DJEGHRI F.** et **Dr. BOUSSOUF F.** pour leurs soutiens, et leur aide précieuse et aussi une grande reconnaissance à tous le personnel qui travaille dans le service de Diabétologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Constantine pour leur gentillesse et patience.*

*Enfin, ces remerciements ne seraient guère complets sans mentionner **Dr. CHERITI N.** Chef du laboratoire de biochimie à l'EHS-Daksi- de nous avoir permis d'utiliser le labo pour la recherche complémentaire à notre travail et aussi une mention spéciale à tous les membres du laboratoire pour leur aide et leur sympathie qui favorisaient la réalisation de ce travail dans une ambiance agréable.*

# **Dédicaces**

*Avant tout, le plus grand merci est pour dieu qui m'a donné la bonne santé, la volonté et la patience pour accomplir mon travail.*

*Je dédie ce modeste travail avec le profond remerciement, aux êtres les plus chers à mon cœur :*

- *A ma chérie mère qui jouait le plus grand rôle dans ma réussite avec ses conseils et son aide et de m'avoir donné le courage et la patience pour que ce travail soit achevé, elle est pour moi la source d'amour, de tendresse et de gentillesse, que dieu la protège et la garde pour moi.*
- *A mon chère père, qui m'a tendu la main quand j'avais besoin de son aide et qui a attendu ce jour depuis longtemps, que dieu me le protège et me le guérisse.*
- *A mes merveilleuses sœurs pour m'avoir aidé dans les moments les plus pénibles, Amina et Zeineb.*
- *A ma grande famille : mon grand père, mes grands mères, tous mes oncles surtout mon oncle Salah et sa famille, le mari de ma sœur, mes tantes, mes cousins et cousines.*
- *A mon cher binôme Sara.*
- *A mes chères amies : Khaoula, Ibtissem, Wided, Nour-El-Houda et Imen.*
- *A toute la promotion de biochimie et BCM : 2013-2014.*

*Enfin je vous dédie ce présent mémoire espérant qu'il aura votre entière satisfaction.*

*Asma*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à l'esprit de mon père. Aucune dédicace ne pourrait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'avais toujours eu pour lui.*

*A ma très chère mère pour tous ce qu'elle a sacrifié pour moi, je la remercie forcément pour ses encouragements, ses conseils, son écoute, sa patience et son soutien ainsi que pour toute sa compréhension et son assistance.*

*A ma sœur Amira et ma petite sœur adorable Nabila.*

*A mes frères : Mohamed bey et Raouf.*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands.*

*A tous mes ami(e)s sans exception.*

*A tous les gens de mon passage, que j'ai connu ou rencontré dans ma vie professionnelle ou universitaire.*

*Sara*

## Table des matières

Introduction.....	01
<b>Revue bibliographique</b>	
<b>I. DIABETE.....</b>	<b>02</b>
I.1. Introduction.....	02
I.2. Définition.....	02
I.3. Historique.....	02
I.4. Epidémiologie.....	03
I.5. Classification du diabète.....	04
I.5.1. Le diabète de type 1 (DT1).....	04
I.5.2. Le diabète de type2 (DT2).....	06
I.6. Pancréas et insuline.....	07
I.7. Complications chroniques du diabète.....	08
I.7.1. Complications microangiopathiques.....	08
I.7.2. Complications macroangiopathie.....	09
<b>II. LITHIASE URINAIRE.....</b>	<b>10</b>
II.1. Introduction.....	10
II.2. Définition.....	10
II.3. Historique.....	10
II.4. Epidémiologie.....	10
II.5. Physiopathologie.....	11
II.5.1. La lithogénèse.....	11
II.5.2. Classification des lithiases.....	16
II.5.2.1. Rappel du système urinaire.....	16
II.5.2.2. Les différentes types des lithiases.....	17
<b>III. CRISTALLURIE.....</b>	<b>19</b>
III.1. Définition.....	19

<b>III.2. Historique</b> .....	<b>19</b>
<b>III.3. Généralités</b> .....	<b>20</b>
<b>III.4. Intérêt de la cristallurie en pratique clinique</b> .....	<b>21</b>
<b>III.5. Cristallurie en pratique</b> .....	<b>23</b>
<b>III.6. Description des cristaux</b> .....	<b>28</b>

## **Matériels et méthodes**

<b>I. Méthodologie</b> .....	<b>35</b>
<b>I.1. Objectifs</b> .....	<b>35</b>
<b>I.2. Type et cadre d'étude</b> .....	<b>35</b>
<b>I.3. Echantillonnage</b> .....	<b>35</b>
<b>I.3.1. Critères d'inclusion</b> .....	<b>35</b>
<b>I.3.2. Critères d'exclusion</b> .....	<b>35</b>
<b>I.3.3. Caractéristiques de l'échantillon</b> .....	<b>35</b>
<b>I.4. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques</b> .....	<b>36</b>
<b>I.5. Etude de la cristallurie</b> .....	<b>41</b>
<b>I.6. Etude statistique</b> .....	<b>42</b>

## **Résultats et discussions**

<b>Résultats et discussions</b> .....	<b>43</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>57</b>

## **Références bibliographiques**

## **Annexes**

## **Résumé**

# Liste des abréviations

## **Abréviations**

**AcUr** : Acide urique dihydraté.

**ADO** : Anti Diabétiques Oraux.

**Br** : Brushite.

**DID** : Diabète Insulino Dépendant.

**DNID** : Diabète Non Insulino Dépendant.

**DSID2** : Diabète Sucré Insulino Dépendant 2.

**DT1** : Diabète Type 1.

**DT2** : Diabète Type 2.

**FID** : Fédération Internationale du Diabète.

**HAS** : Haute Autorité de Santé.

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée.

**HLA** : Human Leukocyte Antigen.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PACC** : Phosphate Amorphe de Calcium Carbonaté.

**R** : Réactif.

**SAB** : Sérum-albumine Bovine.

**UAC** : Urates Amorphes Complexes.

**UPTF1** : Urinary Prothrombin Fragment 1.

**UrAm** : Urate d'ammonium.

**Wd** : Weddellite.

**Wh** : Whewellite.



# Liste des Figures

## Liste des figures

- Figure 01** : Promoteurs, substances cristallisables et espèces cristallines. (14)
- Figure 02** : Représentation schématique du système urinaire. (17)
- Figure 03** : Intérêt de la cristallurie en pratique clinique. (22)
- Figure 04** : Deux faciès de la weddellite. (29)
- Figure 05** : Trois faciès de la whewellite. (30)
- Figure 06** : Quatre faciès de l'acide urique dihydraté. (31)
- Figure 07** : Cristaux de cystine. (32)
- Figure 08** : 2,8- dihydroxyadénine. (32)
- Figure 09** : Cristaux de calcite. (33)
- Figure 10** : Cristaux médicamenteux. (34)
- Figure 11** : Répartition des patients en fonction du sexe. (43)
- Figure 12** : Répartition de l'échantillon selon la tranche d'âge et le sexe du patient. (44)
- Figure 13**: Répartition des constitutions majoritaires de cristallurie chez les deux sexes. (48)
- Figure 14** : Répartition des deux types de diabète en fonction de l'âge. (49)
- Figure 15** : pH moyen en fonction de l'âge des patients. (50)
- Figure 16** : Répartition des espèces cristalline en fonction du pH. (53)
- Figure 17** : Répartition des patients selon le pourcentage d'HbA1c. (54)

# Liste des Tableaux

**Liste des tableaux**

<b>Tableau N 1</b> : Principaux cristaux retrouvés dans l'urine.	<b>(21)</b>
<b>Tableau N 2</b> : Constitution des calculs et fréquence.	<b>(23)</b>
<b>Tableau N 3</b> : Mode opératoire du dosage de la glycémie par l'automate.	<b>(36)</b>
<b>Tableau N 4</b> : Mode opératoire du dosage de l'urée par l'automate.	<b>(38)</b>
<b>Tableau N 5</b> : Mode opératoire du dosage de la créatinine par l'automate.	<b>(38)</b>
<b>Tableau N 6</b> : Mode opératoire du dosage de l'acide urique par l'automate.	<b>(39)</b>
<b>Tableau N 7</b> : Mode opératoire du dosage du calcium.	<b>(40)</b>
<b>Tableau N 8</b> : Mode opératoire du dosage du phosphore par l'automate.	<b>(41)</b>
<b>Tableau N 9</b> : Distribution de l'échantillon selon la tranche d'âge et le sexe du patient.	<b>(44)</b>
<b>Tableau N 10</b> : Répartition des constituants majoritaires des cristallurie selon l'âge chez l'homme.	<b>(46)</b>
<b>Tableau N 11</b> : Répartition des constituants majoritaires des cristallurie selon l'âge chez la femme.	<b>(47)</b>
<b>Tableau N 12</b> : Répartition des deux types de diabète en fonction de l'âge.	<b>(49)</b>
<b>Tableau N 13</b> : pH urinaire en fonction de l'âge.	<b>(50)</b>
<b>Tableau N 14</b> : Fréquence % des cristaux en composant majoritaire dans les urines et leurs pH.	<b>(52)</b>
<b>Tableau N 15</b> : Moyenne, écartype d' HbA1c des patients.	<b>(54)</b>
<b>Tableau N 16</b> : Moyenne, écartype de la glycémie des patients.	<b>(54)</b>
<b>Tableau N 17</b> : Distribution de l'échantillon selon la calciurie chez l'homme.	<b>(56)</b>
<b>Tableau N 18</b> : Distribution de l'échantillon selon la calciurie chez la femme.	<b>(56)</b>

# Introduction

## **Introduction**

La prévalence mondiale du diabète augmente à travers l'ensemble de la planète faisant de ce dernier un problème mondial de santé publique. La gravité de cette affection étant due à ses complications.

La cristallurie est un marqueur de la sursaturation des urines qui s'observe en urines normales ou pathologiques. Cependant, la nature et les caractéristiques de la cristallurie sont souvent révélatrices d'anomalies biochimiques ou de pathologies qui peuvent être aisément dépistées ou surveillées par son analyse. La cristallurie est une maladie qui est en étroite expansion aussi bien dans les pays en développement que dans les pays industrialisés. La détermination de la structure et la composition cristalline du calcul apporte d'importantes informations nécessaires à l'identification du processus biochimique et souvent même des processus pathogéniques qui sont responsable de sa formation.

La distinction entre une cristallurie physiologique et une cristallurie pathologique tient à la reconnaissance des différents critères qui la caractérisent : pH de l'urine, nature des cristaux, faciès cristallin, abondance, agrégation, mais aussi fréquence de la cristallurie appréciée par la répétition de l'examen sur des prélèvements sériés et, bien entendu, au contexte clinique : lithiase, néphrocalcinose, altération de la fonction rénale.

En raison de dangers potentiels pour les reins des patients diabétiques, on va étudier la cristallurie pour comprendre le risque de formation de lithiase et protéger les reins contre ce danger associé au diabète.

Pour cela, une étude prospective portant sur une population de 72 diabétiques de la wilaya de Constantine a été examinée par microscope optique à polarisation. Seuls les sujets qui ne présentant aucun signe clinique de lithiase ont bénéficié d'un bilan sanguin et urinaire, pour la recherche et l'identification d'une éventuelle cristallurie.

Les objectifs de notre travail sont:

- Vérifier la présence d'une cristallurie particulière chez les diabétiques, ce qui pourrait permettre de détecter ce risque et de proposer des mesures thérapeutiques pour prévenir la lithiase.
- Contribuer à l'étude de la cristallurie à Constantine par détermination de la structure et la nature cristalline des cristaux chez les diabétiques.
- Déterminer la présence des calculs en fonction de l'âge et sexe.

# Revue bibliographique

## **I. DIABETE**

### **I.1. Introduction**

Le diabète est une maladie fréquente, connue depuis fort longtemps, très répandue en ce début de XXI<sup>ème</sup> siècle. C'est une pathologie chronique, caractérisée par une hyperglycémie. Lorsque la glycémie dans le sang, mesurée à jeun, devient supérieure à 1,26 g par litre, la personne est considérée comme diabétique. Cette maladie est incurable, mais peut néanmoins être traitée efficacement (**BUYSSCHAERT *et al.*, 1998 ; RACCAH, 2004**).

### **I.2. Définition**

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un désordre au niveau de la régulation du métabolisme des glucides entraînant une hyperglycémie. A l'origine, le terme "diabète" désignait diverses maladies caractérisées par une élimination importante d'urines, une déshydratation et une soif intense (**CALOP *et al.*, 2008**). Cette pathologie se distinguait par la saveur sucrée des urines et fut nommée diabète sucré (**RODIER, 2001 ; SHARMA, 2008**).

### **I.3. Historique**

Le diabète a existé depuis l'histoire de l'humanité, des signes de l'existence du diabète remontent en Egypte ancienne (plus de 1500 ans avant J-C). Le terme de diabète a proprement dit est attribué à Demetrios d'Apnée (275 avant J-C). Il provient du grec dia-baino qui signifie « passer au travers » (**LANGLOIS, 2008**).

Les médecins de l'antiquité considéraient que les substances liquides pénétrant dans l'organisme, le traversaient sans être modifiées (Firatli, 1997). Il a fallu attendre WILLIO, qui au XV<sup>ème</sup> siècle, reconnut aux urines des malades leur goût « sucré caractéristique comme du miel » (**GOT *et al.*, 1996**). WILLIS fut le premier, en 1676, à diviser le diabète d'après le goût des urines en diabète sucré et non sucré ; insipide (**ALEBIOSU, 2003**).

En 1688, BRUNNER procéda à l'ablation du pancréas chez les chiens et observa une très forte faim et soif, sans toute fois conclure un lien entre le diabète et le dysfonctionnement du pancréas (**GRIMALDI et HEURTRIER, 1999**).

En 1773, DOBSON établit que le goût sucré des urines était dû à la présence du sucre (**ALEBIOSU, 2003**).



En 1869, LANGERHANS (étudiant Allemand en Médecine), découvrit dans le pancréas, des amas de cellules spéciales (cellules bêta du pancréas) qui porta son nom. Une insuline identique à celle de l'homme fut synthétisée en laboratoire en 1922 par des chercheurs soviétiques sous la direction de YODAEV et CHVATCHKINE (**JONSON, 2002**).

En 1936, HOUSSAY fut le premier à démontrer qu'à part l'insuline, les hormones de la thyroïde, des ovaires, de l'antéhypophyse interviennent également dans la pathogénie du diabète sucré (**BOULTON, 2005**).

En 2000, la greffe d'Ilot devient une réalité dans le traitement du diabète avec James SHAPIRO (**BOULTON, 2006**).

On peut espérer dans l'avenir sur la restauration de l'insulinosécrétion chez le diabétique par l'autogreffe de cellules souches pancréatiques, par ailleurs cette restauration ne pourra résoudre le problème de diabète que de façon superficielle, car le diabète de type I (insulinodépendant) ne représente qu'une fraction de la population des diabétiques (**GOT et al., 1996**).

## **I.4. Epidémiologie**

### **I.4.1. Dans le monde**

Le nombre de personnes atteintes de diabète sucré dans le monde connaît une croissance accélérée. Il était 135 millions en 1995 et pourrait atteindre 300 millions de personnes en 2025. L'augmentation attendue du nombre de diabétiques de type 2 se traduira par plus de 130 millions de nouveaux cas dans le monde entre 2007 et 2025, essentiellement dans les pays en voie de développement. Le diabète est responsable d'une morbidité et d'une mortalité accrues (**YANG et al., 2012**).

Le nombre de décès attribués au diabète se situe aux alentours de quatre millions par an, soit 9% de la mortalité totale, chaque minute, de par le monde, six personnes meurent du diabète, lui-même ou à la suite de complications, l'OMS prévoit que ces décès vont augmenter de plus de 50% au cours des dix prochaines années (**DEKKAR, 2012**).

### **I.4.2. En Algérie**

En Algérie, le diabète de type 2 occupe la quatrième place parmi les maladies non transmissibles (**DEKKAR, 2012**).

En 2010, la fédération internationale du diabète (FID) a enregistré un million 632 milles diabétiques en Algérie. Ce chiffre peut atteindre jusqu' à 2 millions 850 milles en 2030, avec une augmentation de 61milles nouveaux cas recensés par an. La prévalence mondiale, déclarée par FID, était de 8,5% et la prévalence nationale était de 7,4 %. Elle peut augmenter à plus 9,3% en 2030 (WHITING *et al.*, 2011).

## **I.5. Classification du diabète**

Une fois le diagnostic de diabète sucré est confirmé, le problème de sa classification va se poser. Dans ses rapports (1980/1985), l'OMS distinguait deux principaux types de diabètes: le diabète insulino dépendant (DID) et le diabète non insulino dépendant (DNID) ; bien que d'autres types, peuvent être inclus. Il s'agit du diabète gestationnel, le diabète lié à la malnutrition, l'intolérance au glucose (EGEDE, 2004).

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

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules des îlots de Langerhans du pancréas, responsable d'une carence absolue de la sécrétion d'insuline. Le début de la maladie est souvent brutal et les injections d'insuline deviennent généralement indispensables à la survie des personnes qui en sont atteintes. Cette forme de diabète se manifeste plus fréquemment chez les enfants ou les adolescents mais son apparition chez l'adulte n'est pas exclue et est dans ce cas souvent moins brutale. (MONNIER, 2010) Parmi les facteurs influençant:

- **Facteurs génétiques**

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

- **Facteurs environnementaux**

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

- **Virus**

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

- **Régime alimentaire**

Des facteurs diététiques peuvent dans certaines circonstances influencer le développement du diabète de type 1. Le Sérum Albumine Bovine (SAB) a été impliqué dans le déclenchement du diabète de type 1 (**WILLIAMS, 2009**) ; Il a été montré que des enfants nourris au lait de vache au début de leur vie risquent plus de développer un diabète de type 1, que ceux nourris au sein (**STUEBE, 2007**). La SAB peut franchir la paroi intestinale du nouveau-né et faire apparaître des anticorps qui peuvent présenter des réactions croisées avec des constituants des cellules  $\beta$  et les léser.

Divers nitrosamines, et le café ont été proposés comme facteurs potentiellement diabéto gènes (**WILLIAMS, 2009**). Il en est de même pour diverses protéines alimentaires (le gluten par exemple.) qui peuvent aussi jouer un rôle dans l'expression du diabète de type 1 (**KNIP et al., 2010**).

- **Stress**

Le stress peut avancer le développement du diabète de type 1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et possiblement en modulant l'activité immunologique (**FRIEDMAN et al., 1996 ; VIALETES et al., 2006**).

- **Facteurs immunologiques**

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune lente médiée par les lymphocytes T. Des études familiales ont prouvé que la destruction des cellules  $\beta$  par le système immunitaire (des auto-anticorps dirigés contre le pancréas ainsi qu'un certain nombre d'autres anticorps non spécifiques des cellules  $\beta$ ) se fait sur nombreuses années (LANGLOIS, 2008).

L'hyperglycémie et les signes classiques du diabète n'apparaissent que quand 80% des cellules  $\beta$  ont été détruites (DUBOIS, 2010). Le diabète de type 1 peut être associé à d'autres affections auto-immunes dont des maladies thyroïdiennes, la maladie cœliaque, et certaines formes d'anémies (CARNEIRO et DUMONT, 2009).

- **Autres**

Les toxiques tels que les nitrosamines, nitrites, rodenticides et même la vaccination dans certains cas, mais qui reste encore comme hypothèse (JOHNSTON et OPENSHAW, 2001 ; BOUDERA, 2008).

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

Ce type de diabète débute généralement après l'âge de 40 ans et représente 90% de l'ensemble des cas mondiaux (BUYSSCHAERT *et al.*, 1998 ; RACCAH, 2004). Il résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline. L'insuline est soit basse ou soit élevée (insulinorésistance prédominante ou insulinopénie prédominante) (RACCAH, 2004 ; CALOP *et al.*, 2008). Parmi les facteurs influençant :

- **Facteurs génétiques**

Les facteurs génétiques sont plus importants dans l'étiologie du diabète de type 2 que dans celles du diabète de type1 (GOURDI *et al.*, 2008). La majorité des cas de diabète de type 2 sont multifactoriels ; avec interaction de facteurs environnementaux et facteurs génétiques.

- **Facteurs environnementaux**

- a) **Mode de vie**

La suralimentation, en particulier en association à l'obésité et à la manque de l'activité, est associée au développement du diabète de type2 (HASSLETT *et al.*, 2005). L'obésité agit

probablement comme facteur diabéto-gène. Les adipocytes secrètent un certain nombre de produits biologiques (leptine, facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$ , acide gras libres) qui modulent les processus, comme la sécrétion d'insuline. L'action de l'insuline et le poids du corps peuvent contribuer à la résistance à l'insuline (**BRAWNWALD et al., 2002**).

#### **b) Malnutrition in utero**

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

- **Grossesse**

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

### **I.6. Pancréas et insuline**

L'insuline participe au contrôle du métabolisme énergétique et, en particulier, du métabolisme du glucose. C'est la seule hormone hypoglycémisante. Sa structure a été remarquablement conservée au cours de l'évolution (**LEIBIGER et BERGGREN, 2002**). Sa production et sa sécrétion par les cellules b du pancréas endocrine sont très étroitement contrôlées (**MAGNAN et KTORZA, 2005**).

La transcription du gène de l'insuline est sous le contrôle de nombreux facteurs qui agissent en trans sur la région promotrice. Le glucose est le régulateur le plus important, mais des hormones (glucagon-like peptide 1, growth hormone, leptine, prolactine...) sont aussi capables de moduler l'expression du gène de l'insuline (**RUTTER, 2001**). L'hormone définitive est d'abord synthétisée sous la forme d'une protéine de haut poids moléculaire, la pro-insuline, qui est stockée dans des microvésicules où s'amorce sa conversion en insuline. La libération de l'insuline nécessite la mise en route du processus d'exocytose des vésicules sécrétoires. Le contrôle de la sécrétion de l'hormone fait appel à une boucle élémentaire de régulation qui lie la concentration des nutriments, en premier lieu le glucose, à la sécrétion d'insuline (**MAGNAN et KTORZA, 2005**).

Des agents modulateurs, hormonaux ou nerveux se greffent sur cette boucle pour atténuer ou amplifier cette sécrétion. Le glucose est l'agent stimulant le plus puissant de la sécrétion d'insuline et il conditionne l'action de tous les autres stimuli. Son métabolisme dans la cellule  $\beta$  génère des cofacteurs dont notamment l'adénosine triphosphorique, à l'origine de phénomènes électriques membranaires et de mouvements ioniques aboutissant à l'entrée massive de calcium dans la cellule et à la stimulation de l'exocytose (**RUTTER, 2001**). Les facteurs modulateurs de la réponse sécrétoire au glucose agissent essentiellement via des protéines  $G_s$  ou  $G_i$  (modulation de la concentration en adénosine monophosphorique cyclique) ou des protéines  $G_q$  (activation de la phospholipase C) (**ORBAN et al., 2007**).

## **I.7. Complications chroniques du diabète**

Toute la gravité du diabète sucré réside dans la survenue des complications chroniques dégénératives responsables d'une surmortalité chez les diabétiques. Un bon équilibre glycémique prévient l'apparition de certaines d'entre elles (microangiopathie, neuropathie) ou à défaut retarde leur survenue. Ces complications nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire pour ralentir leur aggravation (**YANG et al., 2012**). Elles sont classées en :

### **I.7.1. Les complications microangiopathiques**

La Microangiopathie touche les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30  $\mu\text{m}$ ). Elle associe une modification structurale de la lame basale endothéliale à une augmentation de la perméabilité pariétale à l'origine de la fuite des protéines plasmatiques (**DURON et HEURTIER, 2005**). Elle concerne indifféremment tous les tissus et organes, mais ses manifestations cliniques ne deviennent sensibles qu'au niveau des fibres nerveuses (neuropathie), des microvaisseaux rénaux (néphropathie) et rétiniens (rétinopathie) (**GEOFFROY, 2005**).

#### **➤ La rétinopathie**

L'incidence de la rétinopathie est plus élevée en cas de DT1 que de DT2. De plus, le diabète est la principale cause de cécité dans le monde. Lors du diagnostic du DT2, environ 20% des patients ont une rétinopathie. Elle se serait installée au moins 6,5 ans avant le diagnostic du diabète. Après 20 ans de diabète, 60% des patients diabétiques de type 2 ont une rétinopathie. Chez les patients traités par ADO, la prévalence varie entre 17% à 65% selon les études. En revanche, chez les diabétiques de type 2 insulino-traités, la prévalence est plus

élevée et avoisine les taux de prévalence observés chez les diabétiques de type 1. Ainsi, selon les recommandations de l'HAS, une surveillance ophtalmologique doit être effectuée, avec un examen systématique du fond d'œil tous les ans (**POLLAK *et al.*, 2007**).

#### ➤ **La néphropathie**

L'incidence de survenue de la néphropathie est maximale entre 15 et 20 ans d'évolution du diabète (30 à 40% des diabétiques de type 1 et 15 à 20 % des diabétiques de type 2) (**Pollak *et al.*, 2007**). L'évolution vers une néphropathie chez les diabétiques de type 2 est moins fréquente, cependant beaucoup d'entre eux se retrouvent en dialyse (80% de l'ensemble des dialysés diabétiques). La néphropathie est en général associée à une rétinopathie. Toutefois, il est important de noter que sa survenue n'est pas obligatoire chez tous les diabétiques (**COLAGIURI, 2002**).

#### ➤ **La neuropathie**

La neuropathie diabétique présente deux composantes, l'une périphérique et l'autre autonome. Tout d'abord, la composante périphérique est caractérisée par une perte des sensibilités thermiques et douloureuses, et par des troubles végétatifs comme une hypotension orthostatique, une tachycardie de repos, des troubles mictionnels, des troubles sexuels, ou encore des troubles digestifs. La deuxième composante se définit par l'atteinte du système nerveux autonome (**DUCLOS et GANTIER, 2009**).

### **I.7.2. La macroangiopathie diabétique**

Elle est liée à une atteinte des artères de gros et moyen calibre. Son support anatomique est une athérosclérose non spécifique. On peut citer plusieurs formes de cette complication. Les artères des membres inférieurs peuvent être le lieu d'une artériopathie dont l'aspect le plus évocateur est la gangrène. Ce type de complication peut se traduire au niveau des troncs artériels supraortiques par des accidents vasculaires cérébraux (**YANG *et al.*, 2012**).

## **II. LITHIASE URINAIRE**

### **II.1. Introduction**

La lithiase urinaire est une affection fréquente qui affecte 4 à 12% de la population des pays industrialisés (STAMATELOU *et al.*, 2003). C'est une pathologie multifactorielle qui relève de causes très diverses : métaboliques, nutritionnelles, infectieuses, anatomiques et/ou médicamenteuses dont l'identification nécessite des investigations cliniques et biologiques.

### **II.2. Définition**

Le terme de lithiase urinaire désigne la maladie caractérisée par la formation et/ou la présence de calcul(s) dans les reins ou les voies urinaires, le calcul étant une agglomération de cristaux liés par une matrice organique (DAUDON *et al.*, 2008).

### **II.3. Historique**

L'historique de la lithiase urinaire commence il y a environ 5000 ans avec la découverte d'un calcul dans la tombe d'un jeune garçon à El Amral en Egypte par Elliot Smith (AMMAR, 1984).

Hippocrate à son époque faisait allusion à la lithiase dans son fameux serment : je ne pratiquerais pas l'opération de la taille, je la laisserais aux gens qui s'en occupent (EWOS BOMBA, 2004).

Ibn Sina (980-1037) a été le premier à remarquer que les lithiases urinaires solides et dures sont souvent associées à des urines infectées (ZANA DEMBELE, 2003).

### **II.4. Epidémiologie**

Le profil épidémiologique de la lithiase observé jusqu'à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle dans les pays occidentaux, notamment en Europe, était comparable à celui observé encore récemment dans les pays de niveau socioéconomique modéré, la révolution industrielle a marqué le début du changement. Cette évolution épidémiologique est apparue très clairement au cours du XX<sup>ème</sup> siècle, où les différences entre pays industrialisés et pays en développement étaient très marquées.



Cependant, au cours des 25 dernières années, des transformations sensibles se sont fait sentir dans les pays en développement, si bien qu'aujourd'hui, la lithiase est devenue essentiellement rénale et l'oxalate de calcium est devenu le composant principal d'une majorité de calculs dans la plupart des pays du monde (DAUDON *et al.*, 2004).

## **II.5. Physiopathologie**

### **II.5.1. La lithogénèse**

Le terme de lithogénèse regroupe l'ensemble des processus qui conduisent au développement d'un calcul dans les voies urinaires. Elle comporte plusieurs phases qui s'expriment successivement ou simultanément. On peut distinguer deux grandes étapes dans la lithogénèse : la cristallogénèse et la calculogénèse (DAUDON, 2004).

La cristallogénèse correspondent à la formation de cristaux à partir de substances initialement dissoutes dans les urines et ne constitue pas en soi un processus pathologique (KHAN *et al.*, 1993).

La calculogénèse proprement dite se définit généralement par la rétention et la croissance des cristaux et agrégats cristallins à un niveau quelconque de l'appareil urinaire (DAUDON *et al.*, 2008).

#### **II.5.1.1. Les étapes de la lithogénèse**

Le processus de la lithogénèse peut être décomposé en sept étapes qui se succèdent ou s'entremêlent au cours de la formation d'un calcul. Ces étapes sont les suivantes :

- **La sursaturation urinaire**

La sursaturation se définit comme étant la concentration maximale d'un ou de plusieurs solutés au-delà de laquelle toute nouvelle fraction de la substance ajoutée reste insoluble (JUNGERS *et al.*, 1999).

Par ailleurs, l'urine est un milieu complexe de composition très fluctuante qui contient des molécules ou des ions susceptibles d'interagir avec les composantes de la substance cristallisable. À cause de cela, le risque de développer des cristaux ne devient réel que pour

des niveaux de sursaturation élevés (facteur 2 à 20) selon la substance et son environnement (DAUDON, 2008).

Les principales causes de sursaturation sont : un défaut de diurèse, l'hypercalciurie, l'hyperoxalurie, l'hyperuricurie, l'hyperphosphaturie, l'hyperacidité ou l'hyperalcalinité des urines, ainsi que des anomalies anatomiques, ou encore la présence d'un corps étranger (DORE, 2004).

- **La germination cristalline**

Cette étape dite germination ou nucléation cristalline peut s'exprimer selon deux modes différents : nucléation homogène et nucléation hétérogène (DORE, 2004).

- **La nucléation homogène**

Lorsque le produit de formation d'une espèce est atteint, des germes cristallins de cette espèce se forment à partir des ions de la substance en solution dans l'urine. Dans ce cas, la cristallurie se compose uniquement de l'espèce considérée. On parle alors de germination cristalline par un processus de nucléation homogène (DAUDON *et al.*, 2008).

- **La nucléation hétérogène**

Les urines humaines sont fréquemment sursaturées simultanément vis-à-vis de plusieurs substances cristallisables. C'est particulièrement le cas chez les patients lithiasiques.

Dans ce cas, si le produit de formation de l'une des substances est atteint, entraînant sa cristallisation dans l'urine, la présence de ces cristaux peut induire la cristallisation d'une seconde espèce pour laquelle le produit de formation n'est pas encore atteint en raison d'une moindre sursaturation. On parle alors de cristallisation par nucléation hétérogène.

Ce mécanisme est responsable de la majorité des maladies lithiasiques observées aujourd'hui. Une des conséquences de la nucléation hétérogène est la formation de calculs de composition mixte (DAUDON *et al.*, 2008).

- **La croissance cristalline**

Cette étape assure la transformation des germes cristallins initiaux mesurant quelques centaines d'ångströms, en cristaux de plusieurs microns. Le temps nécessaire à cette

croissance cristalline est généralement supérieur au temps de transit tubulaire de l'urine et ne permet donc pas à des cristaux nucléés dans la lumière du tube rénal d'atteindre une taille suffisante pour provoquer leur rétention à un niveau quelconque du néphron.

La croissance cristalline intervient donc d'avantage dans l'augmentation de taille des particules qui ont été retenues dans le rein par d'autres mécanismes (**DORE, 2004**).

- **L'agrégation des cristaux**

L'agrégation cristalline, contrairement à la croissance, un processus rapide mettant en jeu des phénomènes d'attraction électrostatique en fonction de la charge superficielle des cristaux. De ce fait, des particules volumineuses sont engendrées dans un délai très court, inférieur au temps de transit de l'urine à travers le rein. À cause de leur taille, mais aussi de leur forme très irrégulière et de la présence de nombreuses aspérités (cristaux anguleux), les agrégats ainsi formés sont susceptibles d'être retenus dans les segments terminaux des néphrons, sur l'épithélium papillaire ou dans les cavités excrétrices du rein (**DAUDON *et al.*, 2008**).

- **L'agglomération cristalline**

Les macromolécules impliquées dans ces processus sont essentiellement des protéines. Certaines sont souvent impliquées dans des processus d'inhibition cristalline et semblent donc avoir un rôle ambigu qui s'explique par la variabilité du milieu urinaire (**DAUDON *et al.*, 2008**).

- **Rétention des particules cristallines**

Cette étape peut être considérée comme la première étape du processus lithogène proprement dit, à partir de laquelle des particules cristallines formées au cours des différentes phases de la cristallogénèse vont être retenues dans le rein ou les voies urinaires et vont croître pour former un calcul (**DAUDON *et al.*, 2008**).

- **Croissance du calcul**

Lorsque la sursaturation est liée à une anomalie métabolique de forte amplitude, le calcul qui en résulte est généralement pur (par exemple, cystine dans la cystinurie). Dans le cas contraire, il peut fixer des composants divers au gré des sursaturations urinaires, ce qui

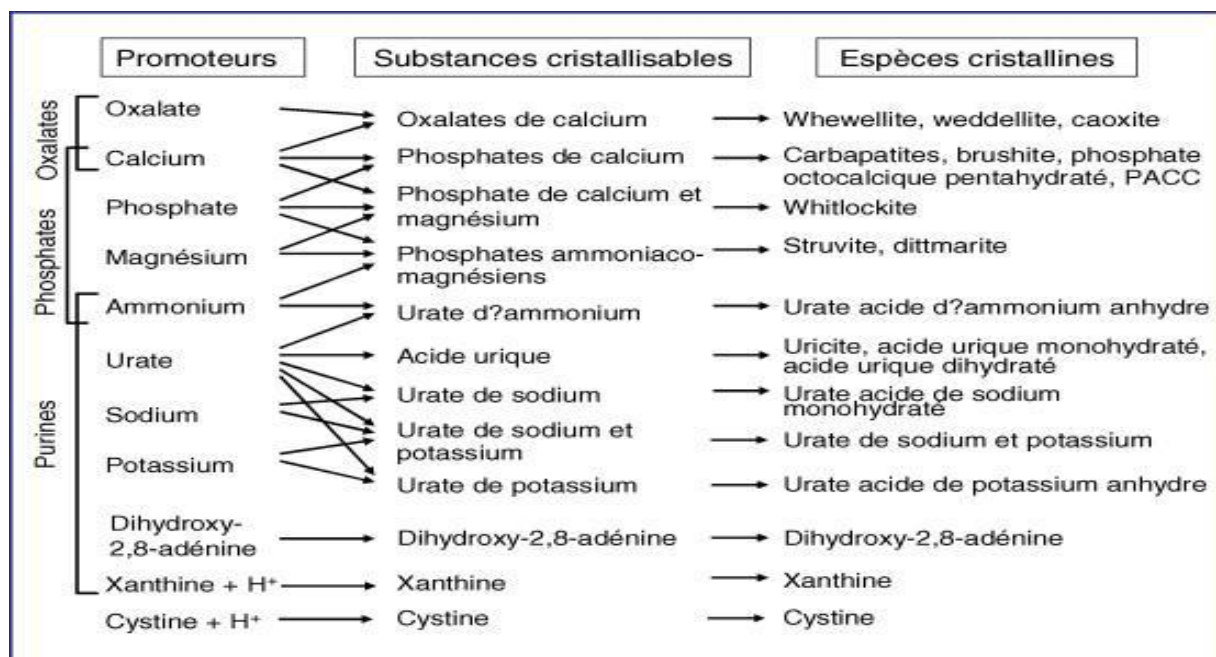
explique le fait que la plupart des calculs urinaires renferment plusieurs espèces cristallines (DAUDON *et al.*, 2008).

- **La conversion cristalline**

C'est l'évolution de la forme cristalline primitive instable à la forme thermodynamiquement stable, avec modification morphologie du calcul lorsque la cristallogénèse active est finie (SOULA, 2009).

### II.5.1.2. Promoteurs de la lithogénèse

Les ions qui participent à la formation des espèces insolubles sont appelés promoteurs de la cristallisation. Ils s'associent très souvent par deux ou par trois pour former une substance cristallisable qui, elle-même, peut se présenter sous plusieurs espèces cristallines (DAUDON *et al.*, 2008).



**Figure 1** : Promoteurs, substances cristallisables et espèces cristallines

(DAUDON *et al.*, 2008).

### II.5.1.3. Inhibiteurs de la lithogénèse

La formation des calculs résulte du déséquilibre entre facteurs promoteurs et inhibiteurs de la lithogénèse (SOULA, 2009).

Les inhibiteurs de la lithogénèse sont définis comme des molécules qui augmentent le seuil de sursaturation nécessaire à l'initiation de la nucléation, qui ralentissent la croissance cristalline et qui inhibent secondairement la nucléation (DODDAMETIKURKE *et al.*, 2007).

Les inhibiteurs de la lithogénèse, sont classés, selon leur mécanisme, en deux catégories :

- **Les molécules ioniques urinaires:** agissent en formant un complexe soluble avec les substances cristallisables, et diminuant ainsi la sursaturation, ainsi le citrate complexe le calcium libre ionisé urinaire et inhibe l'agrégation cristalline (MARANGELLA *et al.*, 2004).

- **Les inhibiteurs de haut poids moléculaire:** exercent leur action directement sur les cristaux en bloquant les sites de croissances situés à leur surface, ils appartiennent essentiellement à deux familles chimiques : les glycoaminoglycane et les glycoprotéines (DORE, 2004).

#### II.5.1.4. Le rôle du pH urinaire

Le pH urinaire exerce une influence considérable sur plusieurs molécules promotrices et inhibitrices de la lithogénèse, avec des conséquences très importance sur l'équilibre urinaire, l'efficacité de l'inhibition, le risque de cristallisation spontanée de certaines espèces comme l'acide urique, les urates et le phosphate (DORE, 2004). Le pH urinaire physiologique varie entre et 5,5 et 7,0 (BRANDI *et al.*, 2008).

##### ▪ Rôle de l'acidité

Un pH acide c'est-à-dire inférieur à 5,3 favorise la précipitation de l'acide urique dont la solubilité est moins de 1mmol/l au dessous de pH 5, alors qu'elle dépasse 3mmol/l au dessus de pH 6, on conçoit aisément d'une urine en permanence acide pour des raisons métaboliques ou hygiéno-diététiques soit propices au développement d'une lithiase urique (DORE, 2004).

##### ▪ Rôle de l'alcalinité

Lorsque le pH dépasse 6,5 la précipitation de phosphate de calcium sous forme de carapatite ou de phosphate amorphe de calcium carbonaté est fréquente, aussi bien chez les

sujets normaux que lithiasiques. Quand le pH est supérieur à 7,5 en présence d'une hyperammoniogenèse (germes uréasique), il existe un risque de précipitation de phosphate Ammoniac magnésien (struvite), mais aussi d'urate d'ammonium en cas d'hyperuraturie associée (**DORE, 2004**).

## **II.5.2. Classification des lithiases**

### **II.5.2.1. Rappel du système urinaire**

Le système urinaire est l'un des systèmes excréteurs de l'organisme. Il comporte les structures suivantes :

- **Deux urètres :**

Ils sont deux conduites musculaires aux parois minces qui s'abouchent au plancher de la vessie. L'urètre féminin mesure de 3 à 4 cm de longueur, sa fonction unique est d'acheminer l'urine hors de l'organisme. Par contre l'urètre masculin mesure environ 20 cm de long et il a une double fonction : transport de l'urine et le sperme à l'extérieur (**ADE-DAMILANO, 2005**).

- **Une vessie :**

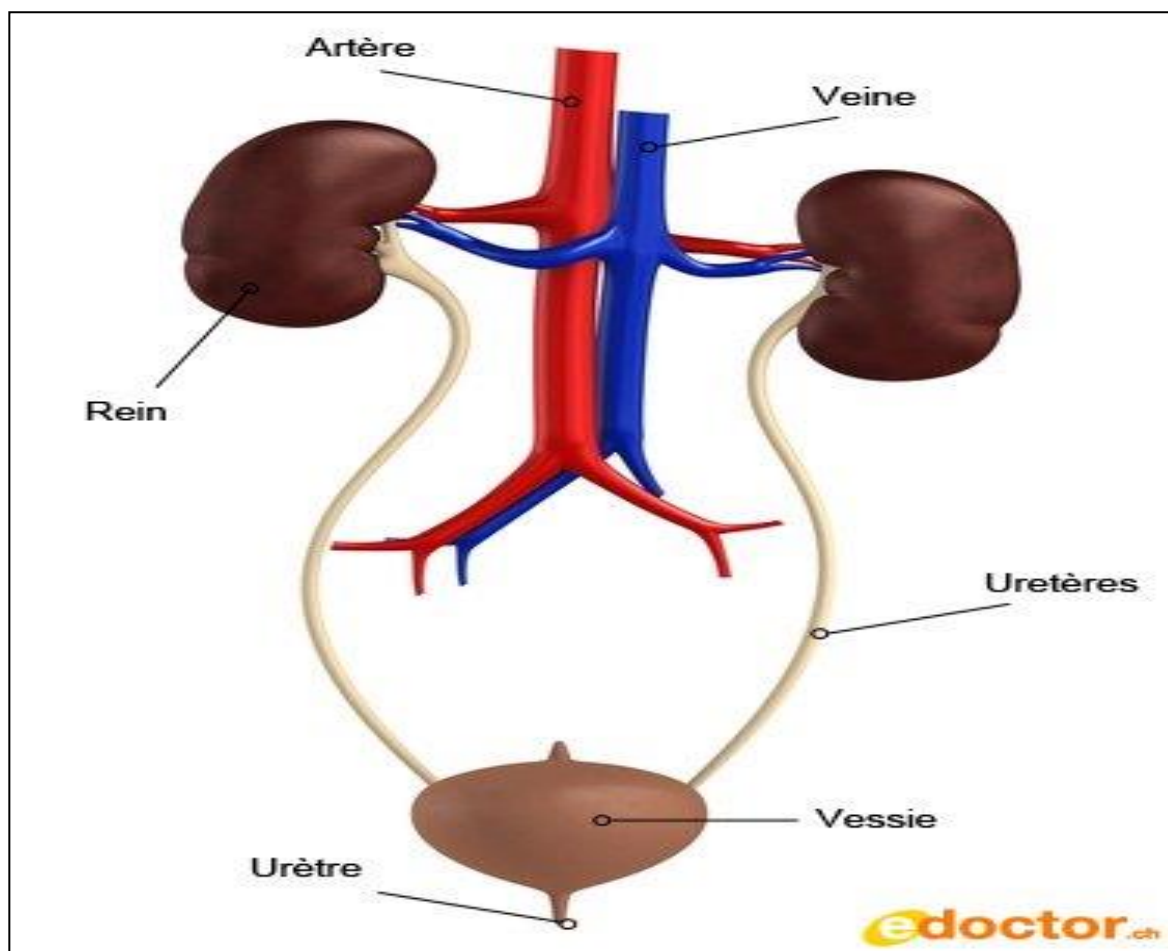
C'est un sac musculaire, lisse et rétractile. Une vessie partiellement remplie mesure approximativement 12,5 cm de longueur et sa capacité est d'environ 500 ml.

- **Deux uretères :**

Ils sont de minces conduits qui mesurent chacun de 25 à 30 cm de longueur et 4-7 mm de diamètre. Ils transportent l'urine des reins à la vessie (**ADE-DAMILANO, 2005**).

- **Deux Reins :**

Ils sont des entités anatomiques qui constituent le haut du système urinaire (**HENRY et al., 2008**)



**Figure 2 :** Représentation schématique du système urinaire (connaître son corps: le système urinaire. 2009. Edoctor.ch. [En ligne]. [Consulte en Février 2014].

### II.5.2.2. Les différents types des lithiases

- **Les lithiases d'organes :**

Elles sont dues à une anomalie urologique malformative. Ici la stase, l'infection, la lésion pariétale ou les corps étrangers sont des facteurs prépondérants de la lithogénèse (REINA *et al.*, 1995). La lithiase peut révéler une malformation congénitale, qui s'est souvent manifestée par une symptomatologie de stase et d'infection.

On peut distinguer deux grands groupes d'anomalies anatomiques accompagnées de lithiase (DAUDON, 2001):

- celles qui favorisent l'implantation d'une infection ascendante, elle-même génératrice de lithiase d'origine infectieuse. Dans ce groupe, on peut citer :

- Les syndromes de la jonction pyélo-urétérale ;
- Valves de l'urètre postérieur ;
- Les méga uretères ;
- Le reflux vésico-urétérale et les duplicités.
  - celles qui favorisent le développement de lithiases métaboliques, essentiellement composées d'oxalate de calcium. Dans ce groupe on peut citer :
    - Les urétérocèles,
    - Les diverticules caliciels
    - les syndromes de la jonction pyélo-urétérale,
    - Les reins en fer à cheval,
    - Les reins greffés, du fait de l'anastomose urétéro-urétérale.

- **Lithiases métaboliques ou d'organisme :**

Ces lithiases sont liées aux tares métaboliques, elles sont dues à l'augmentation du débit des cristaux urinaires et affectent surtout le haut appareil urinaire.

- **Lithiases de causes inconnues ou idiopathiques :**

Selon Diakite F.G. (**DUSSOL et al., 1993**) on ne retrouve aucune étiologie dans un cas sur deux en dépit d'examen biologiques approfondis. D'après Sohél H. ces types de lithiases sont faits de phosphates de calcium ou de phosphates ammoniac-magnésiens. Certains auteurs incriminent dans la genèse de ceux-ci, les infections urinaires antérieures aux germes possédant une uréase tels que *Protéus*. Ces lithiases sont souvent volumineuses et récidivantes peu après la cure initiale (**ALAIN, 1990**).

- **Lithiases endémiques :**

Une calculose endémique d'étiologie inconnue se traduisant par la présence de lithiases vésicales composées de cristaux d'oxalate et d'urate avec urine stérile existe dans certaines régions comme Thaïlande, Indonésie, Inde et certaines parties d'Afrique (**KOURY, 1995**).



### **III. Cristallurie**

#### **III.1. Définition**

La cristallurie est l'expression d'une sursaturation excessive des urines. Elle peut être mise à profit pour dépister certaines pathologies et apprécier les anomalies urinaires lithogènes chez les patients souffrant de lithiase rénale ou susceptibles de développer une lithiase (**WERNESS *et al.*, 1981**).

#### **III.2. Historique**

Cristaux, vu comme «une masse de briques rhomboïdal », étaient le premier élément décrit quand l'urine a été étudiée pour la première fois avec un microscope en 1630 par le savant français Fabricius Nicolas De Peiresc (1580-1637) (**FOGAZZI *et al.*, 1994**), puis a été le premier élément du sédiment urinaire à être représenté dans une exposition qui figure dans «la micrographie» de Robert Hooke publié en 1665 (**HOOKE, 1965**).

Cristaux étaient le seul élément microscopique de l'urine connu pendant toute la 18<sup>ème</sup> siècle , au cours de la première partie de laquelle ils ont attiré l'attention du grand Hermann Boerhaave (1668 -1734) , qui a effectué des expériences pour évaluer si l'urine des sujets normaux contenait ou non des cristaux (**FOGAZZI *et al.*, 1994**).

À la fin des années 1830, lorsque la microscopie de l'urine a été introduite dans la pratique clinique, la plupart des cristaux connus de nos jours ont déjà été identifiés, y compris ceux de la cystine qui ont été décrits en premier en 1810 par William H. Wollaston (1766-1828).

En 1844, quand le premier livre sur les dépôts urinaires a été publié (**BIRD, 1844**), les cristaux représentent toujours les principaux éléments du sédiment urinaire. Intéressamment, polariser la lumière et les réactifs chimiques ajoutés aux échantillons d'urine sur la scène du microscope était déjà en usage à l'époque afin d'identifier des cristaux.

En 1880, la classification des cristaux urinaires était semblable à celle que nous connaissons actuellement (**TYSON, 1880**).

### III.3. Généralités

La cristallurie traduit une rupture d'équilibre entre deux catégories de substances, d'une part les promoteurs et d'autre part, les inhibiteurs de la cristallisation. Les premiers représentent le moteur de la formation des cristaux : ce sont les substances dont la concentration urinaire excessive, c'est-à dire supérieure à leur produit de solubilité dans l'urine, les conduit à cristalliser.

Les seconds sont constitués de substances de faible ou de haut poids moléculaire dont les propriétés physico-chimiques permettent de s'opposer à une ou plusieurs étapes du processus de cristallisation. La rupture d'équilibre peut être due à un excès de concentration des promoteurs, à un défaut de concentration des inhibiteurs ou encore à une altération de leur structure moléculaire (RYALL, 1996).

Parmi les promoteurs et inducteurs de la cristallisation, on compte les facteurs suivants :

- Calcium
- Oxalate
- Phosphate
- Acide urique
- Sodium, potassium
- Magnésium
- Ammonium
- **Cystine**
- **Dihydroxyadenine**
- **Xanthine**

Les trois derniers promoteurs sont particulièrement intéressants parce qu'ils signent des maladies génétiques (DAUDON, 2003).

Parmi les inhibiteurs de la cristallisation, on rencontre aussi bien de petites molécules (citrate, pyrophosphates, magnésium, zinc) que de grosses molécules riches en charges négatives :

- Glycoprotéines : néphrocalcine, bikunine, uropontine, lithostathine, protéine de Tamm-Horsfall, UPTF1, alpha-1 microglobuline.
- Glycosaminoglycanes : sulfates de chondroïtines, de dermatane et d'héparane.
- Fragments d'ARN.

La formation des cristaux peut être due à :

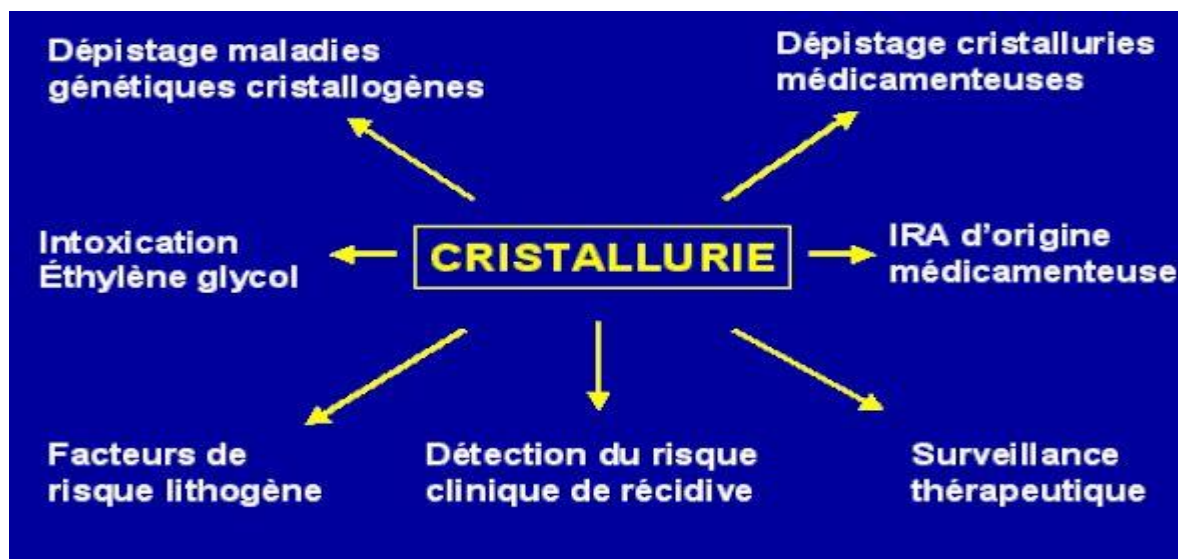
- Une augmentation des concentrations des cristaux au delà de la capacité de sursaturation. La cause la plus fréquente est une diminution de la dilution mais une augmentation de l'élimination peut aussi en être la cause.
- Une diminution de la capacité de sursaturation. Cette diminution peut être le résultat d'une diminution d'inhibiteur, d'une neutralisation des inhibiteurs par une concentration en électrolytes ou autres, d'un changement de pH.
- La présence de cristaux qui ont un effet promoteur sur la formation d'un autre. Certains cristaux ont un effet promoteur. Le cas des urates sur l'oxalate de calcium est connu. Les mécanismes proposés sont la nucléation hétérogène et la compétition pour les sites inhibiteurs.

**Tableau 1** : Principaux cristaux retrouvés dans l'urine.

pH alcalin	pH acide
Phosphates amorphes	Urates amorphes
Triple phosphates	Acide urique
Biurate d'ammonium	Oxalates de calcium
Phosphate de calcium	
Carbonate de calcium	Cystine

#### III.4. Intérêt de la cristallurie en pratique clinique

La cristallurie permet le dépistage de maladies congénitales (ex : cystinurie), d'identifier le risque d'une insuffisance rénale aiguë d'origine médicamenteuse et de définir les facteurs de risque lithogène, sachant que la lithiase rénale touche 8 à 10 % de la population générale et qu'il ne sert à rien de procéder à une transplantation rénale chez un sujet un insuffisance rénale terminale sans avoir auparavant identifié et corrigé la pathologie cristalline responsable de la destruction des reins (DAUDON, 2004).



**Figure 3** : Intérêt de la cristallurie en pratique clinique (DAUDON, 2003).

La majorité des cristaux retrouvés dans l'urine ne sont pas présents dans un spécimen examiné immédiatement après la miction. L'alcalinisation et la réfrigération favorisent la formation de cristaux. L'interprétation d'une cristallurie persistante doit être faite en fonction de la clinique. Certains médicaments sont parfois retrouvés sous forme cristalline dans l'urine. Leur présence est sans signification clinique sauf si l'on pense que ceux-ci peuvent être responsables d'une obstruction (DAUDON, 2003).

Les cristaux qui s'avèrent en relation avec une lithogénèse sont, à l'exception de la cystine, des cristaux retrouvés dans l'urine normale et faciles à identifier. Le calcium est présent dans 80 à 95% des calculs. Celui-ci est retrouvé principalement sous forme d'oxalate de calcium et de phosphates de calcium. La plupart des calculs sont des mélanges mais ont à établi une fréquence de la matière dominante des calculs (DAUDON, 2003).

**Tableau 2** : Constitution des calculs et fréquences.

Type	Fréquence
Oxalates de Calcium Whewellite (monohydraté) Weddellite (dihydraté)	<b>70</b>
Phosphates de calcium Hydroxyl-apatite Carbonate-apatite Phosphate de calcium et d'hydrogène (Brushite) Phosphate tricalcique (Whitlockite)	<b>10</b>
Phosphates ammoniacaux magnésien (struvite)	<b>5 à 10</b>
Acide urique	<b>&lt; 5</b>
Cystine	<b>1</b>

### III.5. Cristallurie en pratique

- **Choix du prélèvement**

L'étude de la cristallurie spontanée ne peut se faire, pour être cliniquement significative, que sur des urines fraîchement émises : premières urines du réveil, particulièrement intéressantes chez les patients lithiasiques parce qu'elles sont souvent les plus concentrées, ou urines fraîches émises à jeun au laboratoire.

Dans tous les cas, il est important que l'urine soit recueillie directement dans le flacon qui sera analysé pour éviter la perte de cristaux par transvasement et que l'analyse soit réalisée dans le minimum de temps.

En raison de leur instabilité dans le temps, les urines de 24 heures sont à proscrire pour la réalisation de cet examen sauf pour la recherche éventuelle de cristaux de 2,8-dihydroxyadénine qui signent un déficit congénital en adéninephosphoribosyl- transférase (APRTase), enzyme assurant le recyclage de l'adénine vers la synthèse de nucléotides (BOUZIDI *et al.*, 2007).

Pour la même raison, l'examen de la cristallurie doit être réalisé dans les deux heures après la miction afin d'éviter au maximum la formation in vitro de cristaux qui n'auraient pas de véritable signification clinique. Enfin, les urines doivent être conservées à température

ambiante ou à 37 °C (mais pas à 4 °C) entre le moment où elles sont émises et celui où elles sont examinées.

- **Les techniques d'analyse**

De nombreuses techniques d'analyse ont été publiées, reposant parfois sur l'utilisation d'équipements inaccessibles en pratique clinique courante, comme le microscope électronique à balayage (WERNESSE *et al.*, 1981) ou les compteurs de particules. Divers protocoles ont été appliqués à l'étude des cristalluries reposant sur la filtration des urines (DAUDON *et al.*, 2004), leur évaporation (DAUDON *et al.*, 1985) ou leur centrifugation (DAUDON *et al.*, 2010).

En routine, l'examen en microscopie optique, à condition que le microscope soit équipé de la polarisation, est la technique la plus aisée et la plus informative. Elle est utilisable par tous les laboratoires qui pratiquent en routine l'examen microscopique des urines (DAUDON *et al.*, 2010).

- **Interprétation des résultats**

L'interprétation clinique de la cristallurie doit intégrer différents critères qui peuvent ne s'appliquer qu'à certaines espèces cristallines. Ces critères sont les suivants : nature chimique des cristaux, nature cristalline, faciès cristallin, abondance de la cristallurie, taille des cristaux, taux d'agrégation, fréquence de la cristallurie.

L'utilisation de ces critères implique au préalable une reconnaissance des cristaux observés selon leurs caractéristiques morphologiques et leur aspect en lumière polarisée, sachant que le pH de l'urine doit aussi être considéré (DAUDON, 2003).

- **Critères d'interprétation de la cristallurie**

- A. Critères qualitatifs**

-  **Nature des cristaux**

La nature exacte des cristaux présents est essentielle en raison des relations très fortes entre certaines espèces cristallines et la composition biochimique des urines (DAUDON *et al.*, 2004).

Par exemple, l'oxalate de calcium, qui est de loin l'espèce chimique la plus fréquente dans les cristalluries, existe sous trois formes cristallines distinctes :

- La Whewellite, ou oxalate de calcium monohydraté, qui est essentiellement associée à des hyperoxaluries (**DAUDON, 1989**).
- La weddellite, ou oxalate de calcium dihydraté, qui est plutôt liée à des hypercalciuries (**DAUDON, 1989**).
- La caoxite, ou oxalate de calcium trihydraté, qui est oxalo-dépendante comme la whewellite, mais qui est beaucoup plus rare que celle-ci et se rencontre souvent dans des contextes pathologiques particuliers (**DAUDON, 1985**).

Parmi les phosphates de calcium, on distingue :

- Les orthophosphates calciques comme la carbapatite, le phosphate octocalcique pentahydraté et le phosphate amorphe de calcium carbonaté. Ces espèces sont essentiellement dépendantes du pH et, à un moindre degré, de la calciurie.
- La brushite (phosphate acide de calcium dihydraté), qui, comme tous les phosphates, dépend du pH urinaire. Cependant, contrairement aux orthophosphates, la brushite est une espèce fortement dépendante de la calciurie et de la phosphaturie et, à un moindre degré, de la citraturie (**DAUDON *et al.*, 2010**).

Parmi les acides uriques, dont on connaît actuellement quatre formes cristallines distinctes, citons les deux plus fréquentes, l'acide urique dihydraté et l'acide urique amorphe.

La première forme est essentiellement pH-dépendante et se forme d'autant plus facilement que le pH des urines est plus acide. La seconde forme est urico-dépendante et précipite lorsque la concentration urinaire de l'acide urique est élevée (**DAUDON, 2012**).

Enfin, certains médicaments éliminés par le rein et consommés à forte dose comme certains antibiotiques ou certaines antiprotéases peuvent cristalliser et provoquer des complications rénales (**IZZEDINE *et al.*, 2007**).

## **Faciès cristallins**

Les cristaux urinaires peuvent se présenter sous différentes morphologies ou faciès dont quelques-uns ont pu être rattachés à des environnements pathologiques particuliers (DAUDON *et al.*, 2012).

### **B. Critères quantitatifs**

- **Nombre de cristaux**

La numération des cristaux, exprimée par  $\text{mm}^3$  d'urine, trouve sa principale indication dans des contextes pathologiques particuliers, soit directement pour orienter le diagnostic soit indirectement, au travers de marqueurs quantitatifs cliniquement pertinents comme le volume cristallin global, pour la prise en charge thérapeutique des patients. Dans le cas de l'oxalate de calcium, la présence de whewellite est fortement suggestive, au plan métabolique, d'une hyperoxalurie.

Si le nombre des cristaux est supérieur à 200 par  $\text{mm}^3$ , et, plus encore, s'il y a peu ou pas de cristaux de weddellite associés, cette abondance de whewellite signifie que l'oxalurie est très élevée. Cela doit conduire systématiquement à rechercher une hyperoxalurie primaire, maladie génétique extrêmement grave conduisant fréquemment à l'insuffisance rénale terminale (COCHAT *et al.*, 2012).

- **Dimensions des cristaux**

Leur signification clinique est loin d'être univoque. D'une part, certaines espèces cristallines ont spontanément une propension à former des cristaux de petites (whewellite) ou grandes (brushite, médicaments) dimensions.

D'autre part, il existe, d'un point de vue physique, un lien entre nombre et taille des cristaux et le niveau de sursaturation de l'espèce dans l'urine (BOISTELLE, 1985). Enfin, certaines substances naturellement présentes dans les urines, comme les citrates, le magnésium, le zinc ou certaines macromolécules peuvent interférer avec les processus de croissance et d'agrégation cristalline, modulant in fine la taille des particules formées (KOK *et al.*, 1986).



- **Nombre des agrégats**

Toutes les espèces cristallines sont capables de former des agrégats, mais certaines plus facilement que d'autres. En matière de lithiase rénale, on considère que les agrégats, plus que les cristaux isolés, sont à l'origine d'un grand nombre de processus lithiasiques. De ce fait, il y a un intérêt clinique à évaluer le taux d'agrégation des cristaux (rapport du nombre d'agrégats/nombre de cristaux, exprimé en %).

Certaines substances urinaires, notamment les ions citrates, étant capables de réduire l'agrégation des cristaux d'oxalate de calcium (**KOK *et al.*, 1990**), la constatation d'un taux d'agrégation élevé oriente vers un déficit absolu ou relatif (par rapport au calcium) du citrate urinaire. Quand on calcule le volume cristallin global, le nombre d'agrégats, ainsi que leurs dimensions, doivent être pris en compte.

- **Volume cristallin global (VCG)**

La quantité de matière cristallisée, appréciée par le VCG, trouve son indication dans trois contextes cliniques principalement. Le premier concerne l'oxalate de calcium. Il s'agit de la prise en charge médicale post-transplantation rénale ou hépatorenale des patients en insuffisance rénale terminale à cause d'une hyperoxalurie primaire de type 1 par déficit hépatique en alanine-glyoxylateaminotransférase (**DANPURE, 2004**).

- **Fréquence de la cristallurie**

Les patients lithiasiques ont en moyenne 4 à 5 fois plus souvent que les sujets normaux des cristaux dans leurs urines. Cependant, ce critère, pertinent d'un point de vue épidémiologique, est difficile à exploiter à l'échelon individuel. En revanche, la fréquence de cristallurie, déterminée à partir de plusieurs prélèvements comparables recueillis chez un même patient est un critère de grande pertinence clinique.

En effet, il a été montré chez les patients lithiasiques calciques que la présence de cristaux dans plus de la moitié des prélèvements examinés, indépendamment de la nature, de la taille ou du nombre de ces cristaux, permettait de prédire le risque clinique de récurrence lithiasique de manière beaucoup plus fiable et précoce que les examens biologiques ou radiologiques utilisés par ailleurs (**DAUDON *et al.*, 2005**).

- **Abondance de la cristallurie**

Ce critère est très important, car il reflète la potentialité cristallo-gène d'une urine et le risque lithogène qui en découle, mais son évaluation et sa signification clinique dépendent du protocole opératoire, des paramètres retenus pour apprécier l'abondance des cristaux et de la nature de ces cristaux. Comparant la cristallurie de sujets normaux et de patients porteurs de différentes pathologies cristallo-gènes, Werness *et al.*, ont bien montré que l'abondance de la cristallurie, appréciée sous la forme d'un score fondé sur le nombre de cristaux, était 2 à 4,5 fois plus élevée chez les patients que chez les témoins.

Cependant, des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire avec ou sans lithiase avaient le même score de cristallurie, démontrant ainsi que l'abondance de la cristallurie, appréciée sur le seul nombre de cristaux, n'est pas un marqueur suffisamment fiable du risque lithogène (WERNESS *et al.*, 1981).

### **III.6. Description des cristaux**

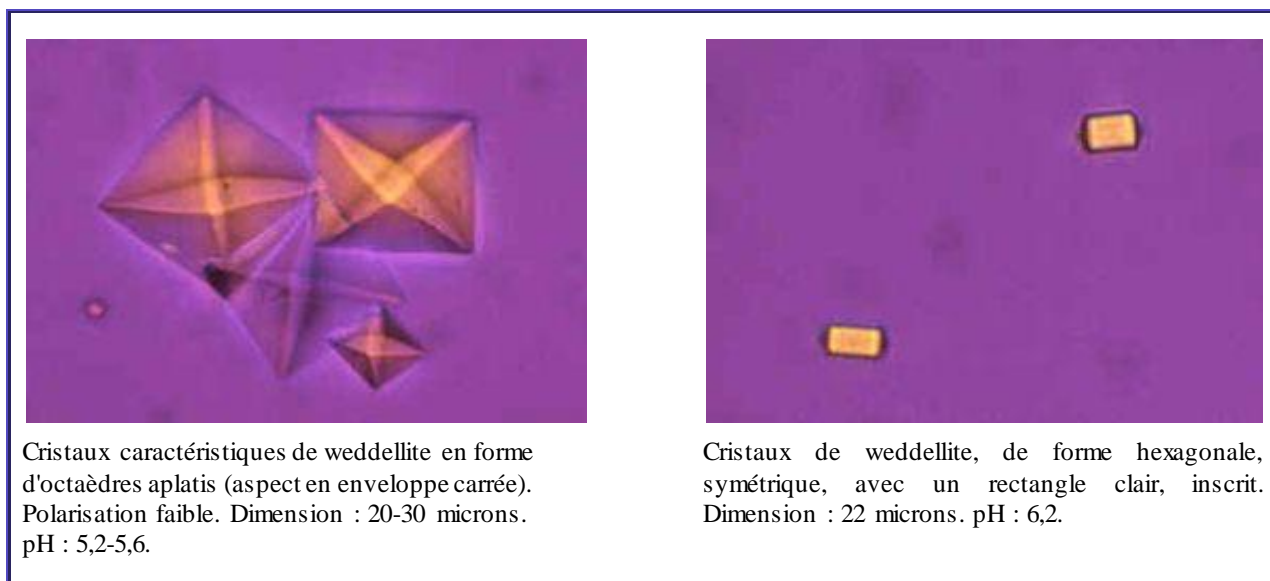
#### **III.6.1. Cristaux les plus fréquents**

- **Oxalate de calcium**

Trois espèces cristallines distinctes de l'oxalate de calcium peuvent être observées dans les urines humaines. Elles se caractérisent par leur degré d'hydratation et leur système de cristallisation qui conduit à des morphologies cristallines différentes.

La plus fréquente est l'oxalate de calcium dihydraté ou weddellite (Wd ou C2, figure 4), espèce essentiellement calcium-dépendante, qui est fréquente dans les urines hypercalciuriques, où la calciurie dépasse 3,8 mmol/L avec des rapports molaires calcium/oxalate supérieurs à 5.

Un tel contexte biochimique étant souvent observé chez des sujets normaux, la simple présence de weddellite n'a qu'un intérêt clinique limité et d'autres critères contribuent à son intérêt au plan diagnostique (DAUDON, 2003).

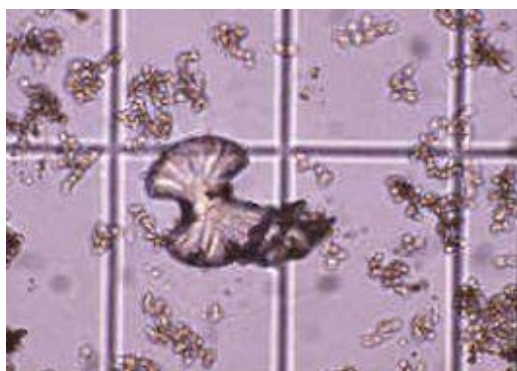


**Figure 4** : Deux faciès de la weddellite (DAUDON, 2003).

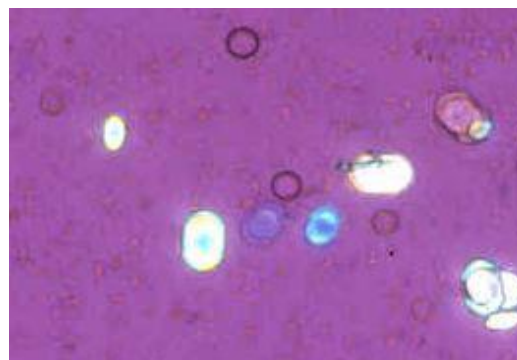
La seconde espèce cristalline, moins fréquente, de l'oxalate de calcium est la forme **monohydratée** ou **whewellite** (Wh ou C1, figure 5), qui est, à l'inverse de la précédente, **oxalo-dépendante**, se formant dans des urines hyperoxaluriques au rapport calcium/oxalate bas, le plus souvent inférieur à 5.

Contrairement à la weddellite, la **whewellite** est rare dans les urines de sujets normaux. Elle s'observe essentiellement chez des malades lithiasiques présentant une hyperoxalurie. Or cette anomalie biochimique est considérée comme l'une des principales causes de lithiase rénale (DAUDON, 2003).

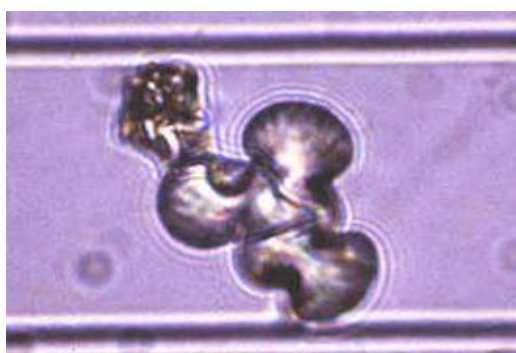
La détection de la whewellite dans une urine est donc toujours importante, notamment chez le patient lithiasique, indépendamment du nombre ou de la taille des cristaux qui peuvent orienter vers des causes ou des facteurs de risque particuliers (DAUDON, 2003).



Cristal caractéristique de whewellite en "sabler".  
Dimensions : 20 à 40 microns. pH : 5,8.



Cristaux ovales de whewellite. Polarisation positive. pH : 5,0. Noter la dépression centrale plus sombre ou colorée différemment.

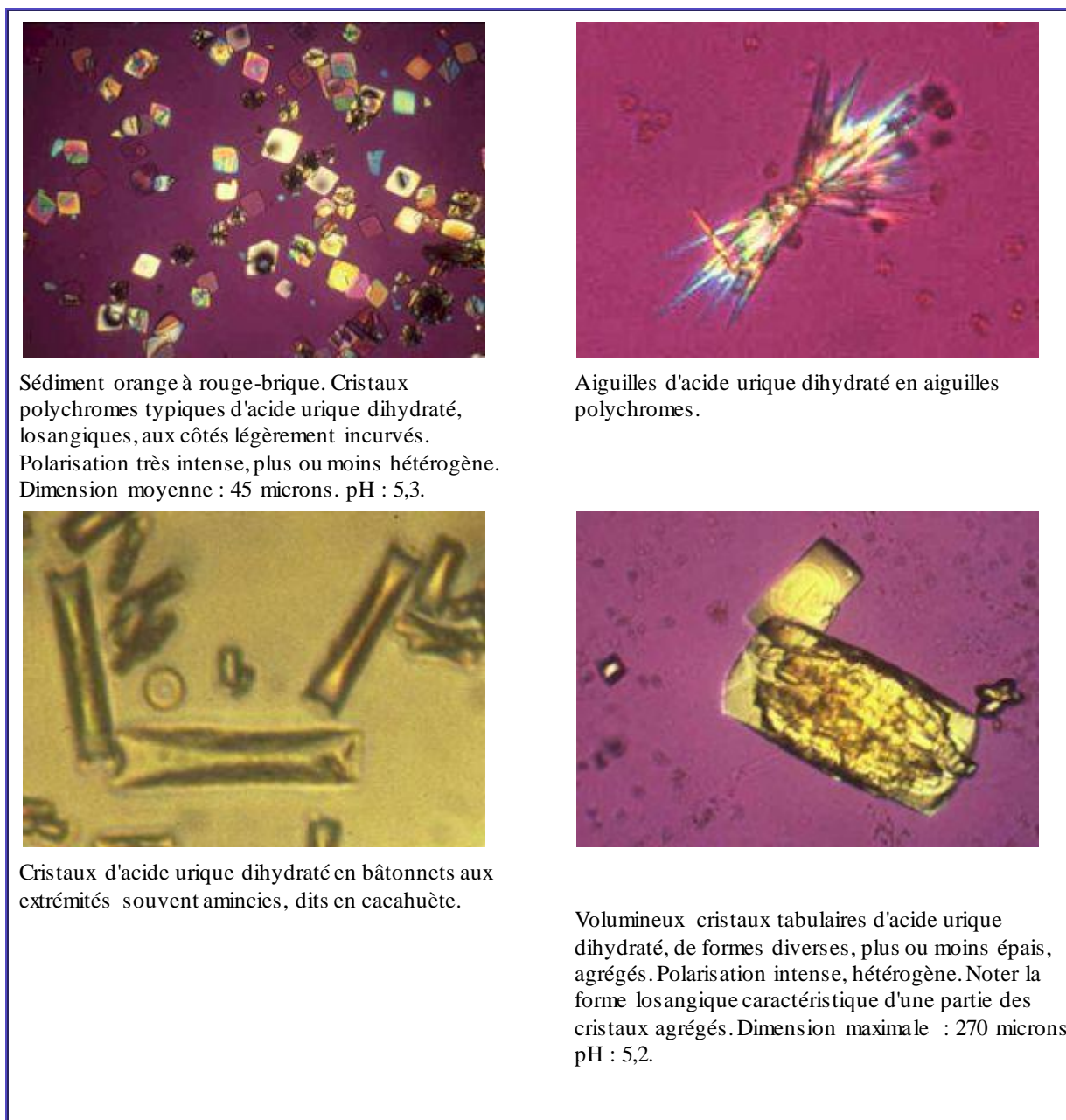


Agrégat de whewellite en "sabler". Dimensions :  
20 à 40 microns. pH : 5,8.

**Figure 5** : Trois faciès de la whewellite (DAUDON, 2003).

- **Acide urique**

L'acide urique peut précipiter dans les urines sous **quatre formes**. Les deux plus fréquentes sont l'acide **urique dihydraté** et une forme pseudo-cristalline de structure non stoechiométrique incluant des proportions variables de plusieurs cations que l'on désigne sous le nom d'**urates amorphes complexes** (UAC). La **forme dihydratée** (AU<sub>2</sub>, figure 6) est essentiellement pH-dépendante et s'observe en urine acide (pH moyen 5,2), généralement sans hyperuricurie. A l'inverse, les UAC sont plutôt urico-dépendants et précipitent à un pH légèrement supérieur, entre pH 5,4 et 5,9. Ils sont associés à des hyperuricuries qui sont d'autant plus fortes que le pH urinaire est lui-même plus élevé (DAUDON, 2003).



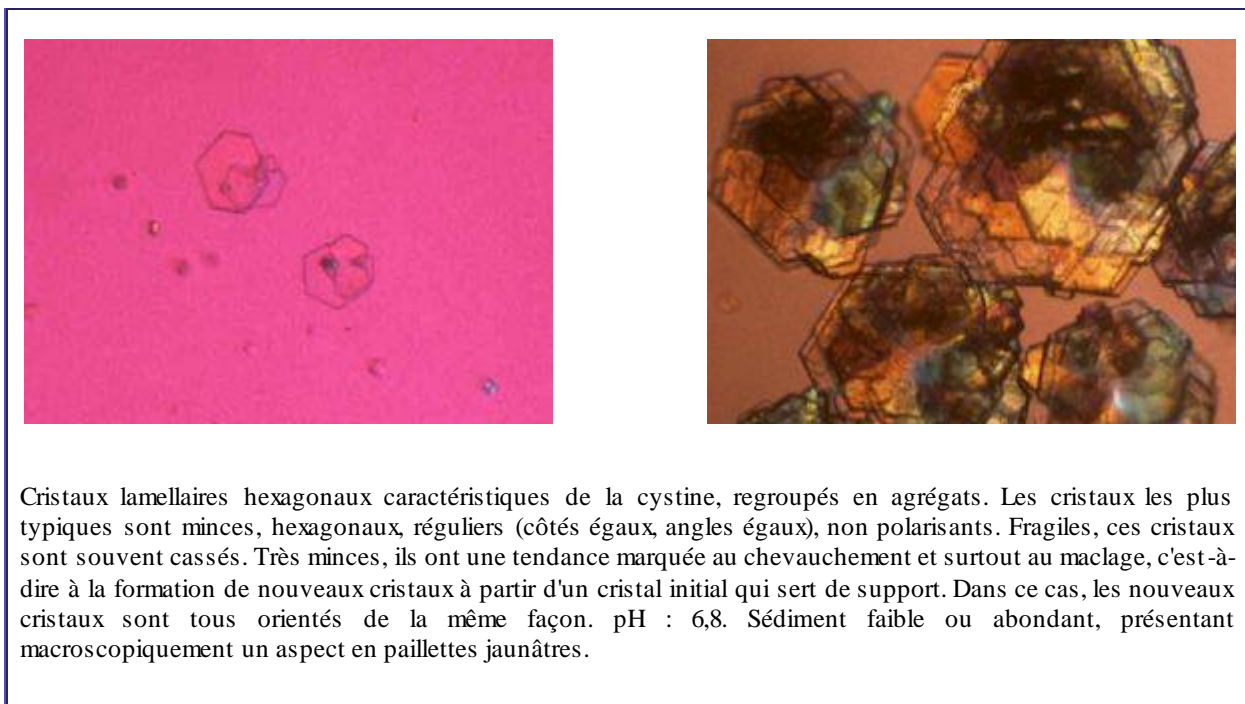
**Figure 6 :** Quatre facies de l'acide urique dihydraté (DAUDON, 2003).

### III.6.2. Cristaux peu fréquents

#### A. Origine métabolique

- Cystine

La présence de ces cristaux très caractéristiques (figure 7) est rare mais signe une cystinurie-lysineurie congénitale.

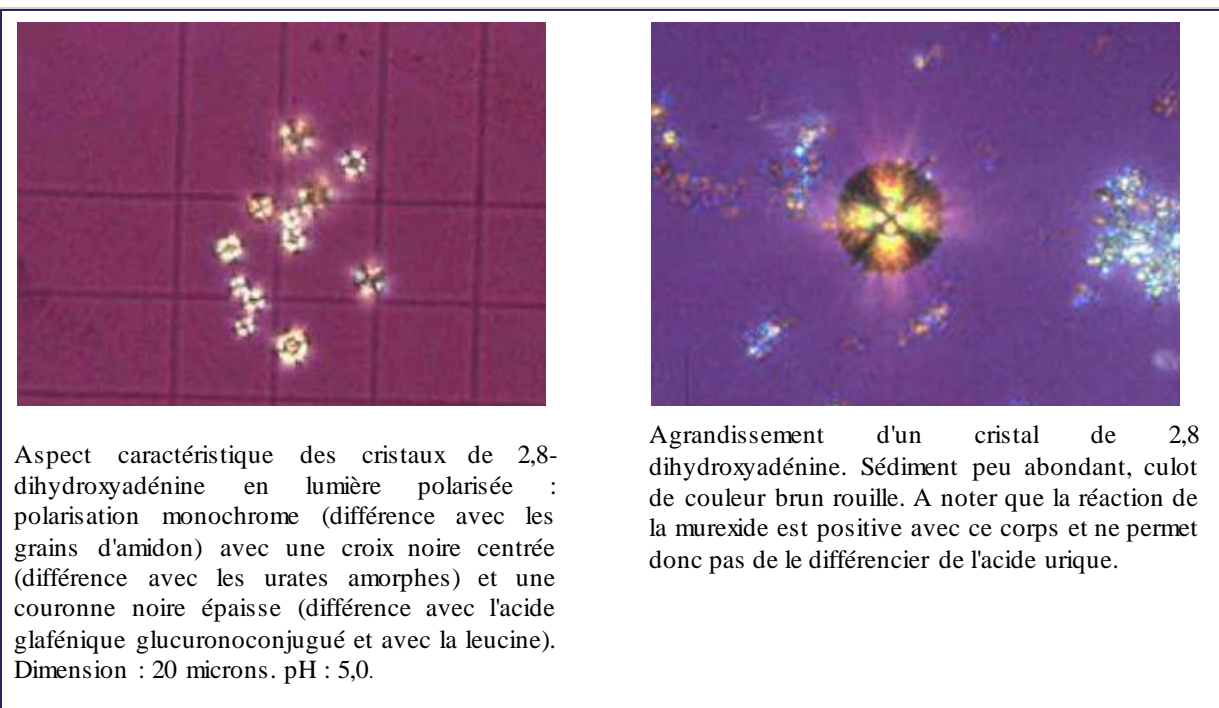


Cristaux lamellaires hexagonaux caractéristiques de la cystine, regroupés en agrégats. Les cristaux les plus typiques sont minces, hexagonaux, réguliers (côtés égaux, angles égaux), non polarisants. Fragiles, ces cristaux sont souvent cassés. Très minces, ils ont une tendance marquée au chevauchement et surtout au maillage, c'est-à-dire à la formation de nouveaux cristaux à partir d'un cristal initial qui sert de support. Dans ce cas, les nouveaux cristaux sont tous orientés de la même façon. pH : 6,8. Sédiment faible ou abondant, présentant macroscopiquement un aspect en paillettes jaunâtres.

**Figure 7** : Cristaux de cystine (DAUDON, 2003).

- **2, 8 Dihydroxyadénine**

La présence de ces cristaux très caractéristiques (figure 8) est très rare mais signe une un déficit homozygote en adénine phosphoribosyltransférase.



Aspect caractéristique des cristaux de 2,8-dihydroxyadénine en lumière polarisée : polarisation monochrome (différence avec les grains d'amidon) avec une croix noire centrée (différence avec les urates amorphes) et une couronne noire épaisse (différence avec l'acide glafénique glucuronoconjugué et avec la leucine). Dimension : 20 microns. pH : 5,0.

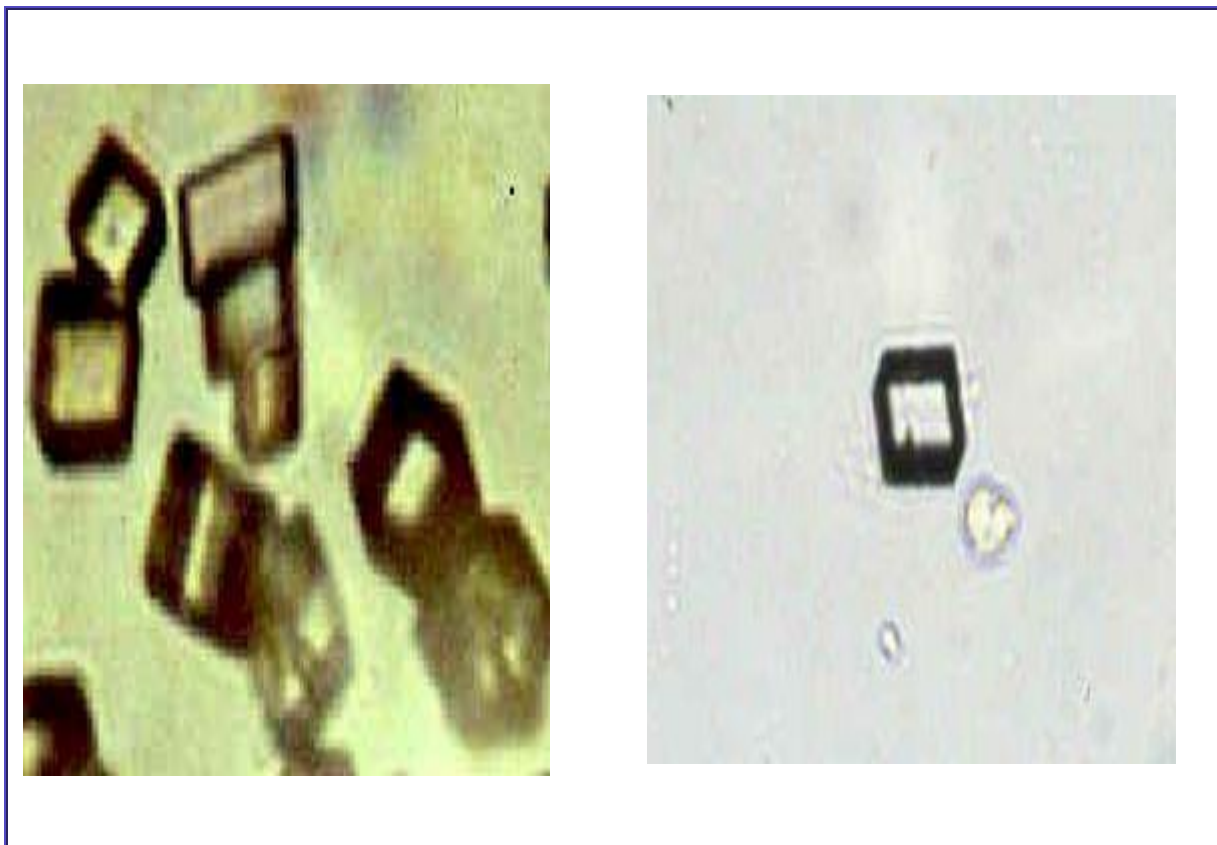
Agrandissement d'un cristal de 2,8 dihydroxyadénine. Sédiment peu abondant, culot de couleur brun rouille. A noter que la réaction de la murexide est positive avec ce corps et ne permet donc pas de le différencier de l'acide urique.

**Figure 8** : 2,8- dihydroxyadénine (DAUDON, 2003).



- **Calcite (carbonate de calcium anhydre)**

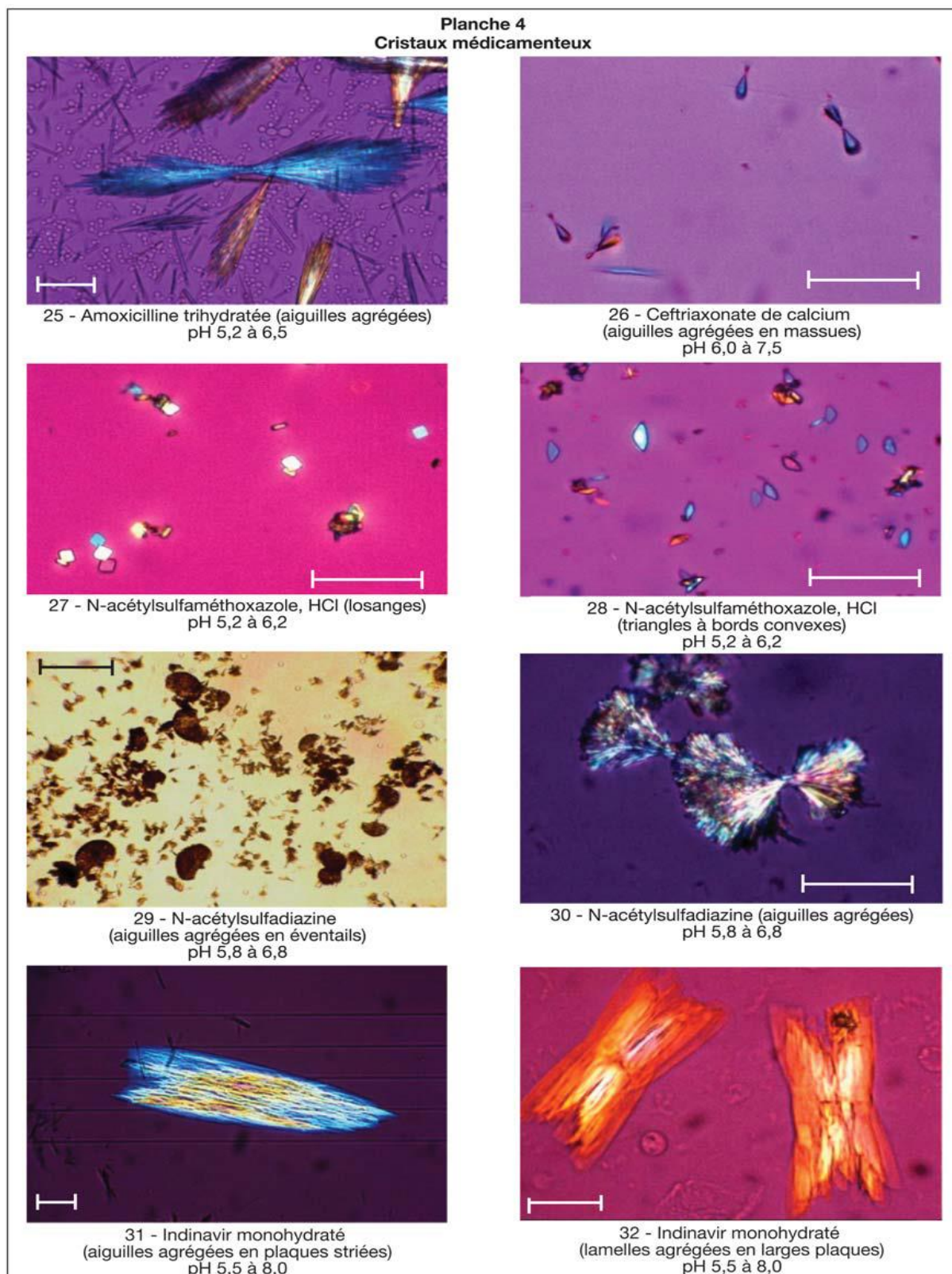
Ces cristaux parallélépipédiques à contours orthogonaux (figure 9) s'observent en urine peu acide contenant de fortes concentrations de bicarbonates (le plus souvent par apport excessif de poudres alcalines) et de calcium.



**Figure 9** : Cristaux de calcite (DAUDON, 2003).

#### **A. Origine médicamenteuse**

Les espèces cristallines d'origine médicamenteuse (figure 10) sont souvent liées à la prise de médicaments antiseptiques utilisés à des posologies élevées et principalement éliminés par le rein (DAUDON, 2003).



**Figure 10** : Cristaux médicamenteux (DAUDON, 2003).



# Matériel et Méthodes

## **I. Méthodologie**

### **I.1. Objectif**

Notre objectif, dans cette partie du travail était de vérifier si les patients diabétiques présentaient une cristallurie particulière, ce qui pourrait permettre de détecter ce risque et de proposer des mesures thérapeutiques pour prévenir la lithiase.

### **I.2. Type et cadre d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive incluant les diabétiques de type 1 et de type 2 en consultation dans le service de Diabétologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire CHU de Constantine. Tandis que les dosages sont réalisés dans le laboratoire de Biochimie au niveau de la clinique d'Urologie-Néphrologie et Transplantation Rénale Daksi-Constantine. L'étude s'est déroulée pendant trois mois (23 Février jusqu'au fin mai 2014).

### **I.3. Echantillonnage**

#### **I.3.1. Critères d'inclusion**

Cette étude a été réalisée sur un échantillon des personnes diabétiques (de type1 et de type2). L'échantillonnage a visé les deux sexes des sujets âgés de 20 à 85 ans.

#### **I.3.2. Critères d'exclusion**

Sont exclus de cette enquête, les patients diabétiques ayant des antécédents de la lithiase rénale ou une maladie rénale.

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

La population échantillonnée est constituée de **24** hommes et **48** femmes pris aléatoirement en tenant compte des différentes informations cherchées (Annexe 01):

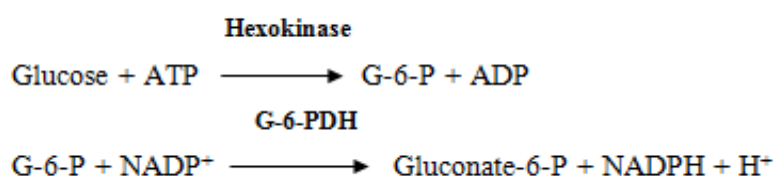
- Données administratives et aspect démographique (nom, prénom, âge, sexe).
- L'antécédent du patient (Type, durée, traitement du diabète).
- Antécédents de lithiase (Date du calcul, type, coté).
- Signes cliniques et physiopathologiques : tension artérielle, Trouble digestif...
- Statut métabolique (Examen biochimique standard sur sérum et urine).

#### I.4. Méthodes de dosage des paramètres biologiques

L'analyse de tous les paramètres biologiques ont été effectuées au laboratoire d'analyses biochimiques au niveau du EHS Daksi en utilisant les automates : **Roche Hitachi 912**, et spectrophotomètre **Mindray BA-88A**, cristallurie par examen au microscope à polarisation **Nikon Eclipse E 400**.

##### I.4.1. Dosage du Glucose

**Principe** : la glycémie a été déterminée par la technique enzymatique UV (méthode à l'hexokinase) Le principe du dosage repose sur les réactions suivantes :



**Mode opératoire** : Le dosage s'effectue pour quantifier le glucose dans le sérum ou le plasma humain. La réaction est déclenchée par l'automate selon les quantités indiquées dans le tableau suivant:

**Tableau 3** : Mode opératoire du dosage de la glycémie par l'automate.

	Blanc	Etalon	Contrôle	Échantillon
Tampon / ATP / NADP (µl)	250	250	250	250
Hexokinase / G-6-PDH (µl)	50	50	50	50
Etalon (µl)	-	3	-	-
contrôle (µl)	-	-	3	-
Echantillon (µl)	-	-	-	3

##### Lecture et interprétation des résultats

La vitesse de l'augmentation du NADPH est directement proportionnelle à la concentration en glucose et mesurée par photométrie à une longueur d'onde de **340 nm**.

#### I.4.2. Dosage de l'hémoglobine glyquée

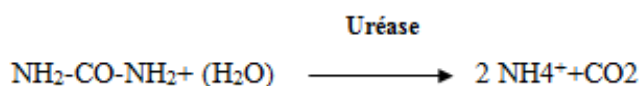
**Principe:** La durée de vie des globules rouges est de 120 jours, et se renouvellent régulièrement. Au moment de leur production, l'hémoglobine glyquée est proportionnelle à la concentration de glucose. L'hémoglobine glycosylée ou glyquée (HbA1c) traduit donc une moyenne de la glycémie dans les 2-3 mois qui précède l'examen. Cet examen est donc important pour estimer l'efficacité des traitements antidiabétiques sur 2-3 mois.

**Mode opératoire:** Le prélèvement sanguin s'effectue par une ponction veineuse en général au pli du coude. L'HbA1c a été dosé par une technique de chromatographie-spectrophotométrique échangeur ionique. Après la préparation d'un hémolysat, dont la fraction labile est éliminée, les hémoglobines sont retenues sur une résine d'échange cationique, puis l'hémoglobine A1c (HbA1c) est éluée de manière spécifique après avoir éliminé par lavage l'hémoglobine A1<sub>a+b</sub> (HbA1<sub>a+b</sub>). L'estimation du pourcentage de la HbA1c est obtenue par lecture de l'absorbance à **415nm**.

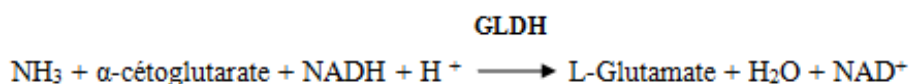
#### I.4.3. Dosage de L'urée

L'urée plasmatique est déterminée quantitativement par un test enzymatique. Le principe du dosage repose sur la réaction suivante :

- Sous l'action de l'uréase l'urée est hydrolysée en Dioxyde de Carbone (CO<sub>2</sub>) et ammoniac :



- L'ammoniac formé réagit ensuite avec l' $\alpha$ -cétoglutarate et le Nicotinamide-Adénine-Dinucleotide-Hydrogène (NADH) en présence de Glutamate déshydrogénase (GLDH) avec formation de glutamate et de Nicotinamide-Adénine-Dinucleotide (NAD):



**Mode opératoire :** La réaction est déclenchée par l'addition du réactif R1 (Tampon pH 9, 65) et du réactif R2 (sodium hypochlorite) par l'automate selon les quantités indiquées dans le tableau suivant :

**Tableau 4** : Mode opératoire du dosage de l'urée par l'automate.

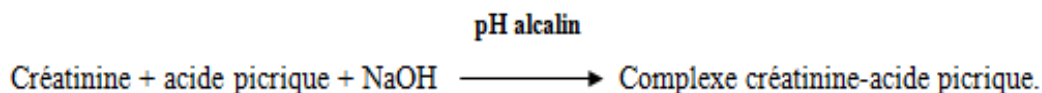
	Blanc	Etalon	contrôle	Échantillon
Tampon (µl)	250	250	250	250
Sodium hypochlorite (µl)	150	150	150	150
Etalon (µl)	-	4	-	-
contrôle (µl)	-	-	4	-
Échantillon (µl)	-	-	-	4

### Lecture et interprétation des résultats

La cinétique de l'absorption est mesurée à **340nm**. La diminution de l'intensité, due à la consommation de NADH ensuite mesurée par une méthode cinétique, elle est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.

#### I.4.4. Dosage de la créatinine

**Principe** : C'est un test colorimétrique cinétique, qui permet la détermination quantitative de la créatinine. Le principe repose sur la réaction suivante :



**Mode opératoire** : Cette réaction est déclenchée par l'addition des 2 réactifs : R1 (NaOH) et R2 (Acide picrique) à l'échantillon selon les quantités portées dans le tableau suivant :

**Tableau 5** : Mode opératoire du dosage de la créatinine par l'automate.

	Blanc	Etalon	contrôle	Échantillon
NaOH (µl)	250	250	250	250
Acide picrique (µl)	50	50	50	50
Etalon (µl)	-	15	-	-
contrôle (µl)	-	-	15	-
Échantillon (µl)	-	-	-	15

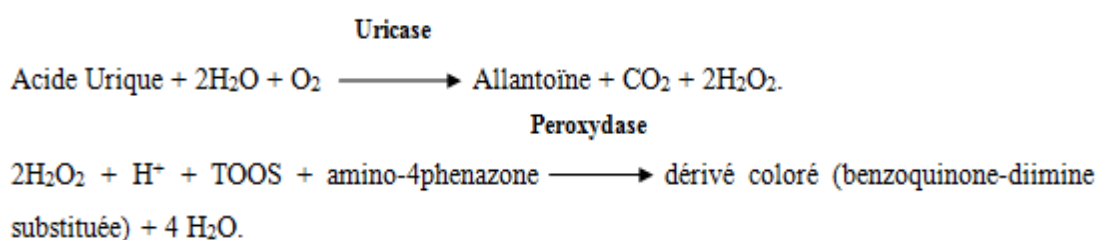
## Lecture et interprétation des résultats

En milieu alcalin la créatinine forme avec le picrate un complexe jaune orangé. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration de la créatinine. Cette intensité est mesurée par photométrie à une longueur d'onde de **512 nm**.

### I.4.5. Dosage de l'Acide urique

**Principe** (Méthode enzymatique Uricase-PAP) :

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



**Mode opératoire** : Cette réaction est déclenchée par l'addition des 2 réactifs : R1 (Tampon / enzyme / Toos) et R2 (Tampon / enzyme / amino-4 phenazone) par l'automate selon les quantités portées dans le tableau suivant:

**Tableau 6** : Mode opératoire du dosage de l'acide urique par l'automate

	Blanc	Etalon	contrôle	Échantillon
R1 (µl)	250	250	250	250
R2 (µl)	50	50	50	50
Etalon (µl)	-	7	-	-
contrôle (µl)	-	-	7	-
Échantillon (µl)	-	-	-	7

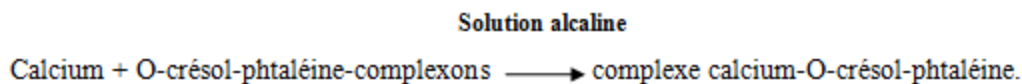
## Lecture et interprétation des résultats

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

#### I.4.6. Dosage du Calcium

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

La détermination du calcium par la méthode enzymatique se fait selon la réaction suivante :



**Mode opératoire** : Cette réaction est déclenchée par l'addition des 2 réactifs : R1 (solution tampon) et R2 (solution homogène) à l'échantillon selon les quantités portées dans le tableau suivant :

**Tableau 7** : Mode opératoire du dosage du calcium

	Blanc	Etalon	contrôle	Échantillon
R1 (µl)	500	500	500	500
R2 (µl)	500	500	500	500
Etalon (µl)	-	20	-	-
contrôle (µl)	-	-	20	-
Échantillon (µl)	-	-	-	20

Nous avons mélangé et incubé la solution pendant 5 min à température ambiante.

#### Lecture et interprétation des résultats

En milieu alcalin le calcium forme avec le complexant crésol phtaléine un composé coloré en violet. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en calcium. Cette intensité est mesurée par photométrie à une longueur d'onde de **570 nm**.

#### I.4.7. Dosage du Phosphore

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

Le phosphore inorganique présent dans l'échantillon réagit avec le molybdate d'ammonium en milieu acide pour former un complexe coloré ; le phosphomolybdate d'ammonium est quantifié par spectrophotométrie.

**Mode opératoire :** Cette réaction est déclenchée par l'addition des 2 réactifs : R1 (Acide sulfurique) et R2 (Molybdate d'ammonium) par l'automate selon les quantités portées dans le tableau suivant:

**Tableau 8 :** Mode opératoire du dosage du phosphore par l'automate.

	Blanc	Etalon	contrôle	Échantillon
R1 (µl)	250	250	250	250
R2 (µl)	110	110	110	110
Etalon (µl)	-	5	-	-
contrôle (µl)	-	-	5	-
Échantillon (µl)	-	-	-	5

**Lecture et interprétation des résultats** La mesure de l'absorbance à **340 nm** est proportionnelle à la concentration en ions phosphates de l'échantillon.

### I.5. Etude de la cristallurie

À réception de l'urine, le pH est mesuré à 0,1 unité près. La mesure du pH à l'émission n'a aucun intérêt car le pH urinaire est très stable si le malade n'est pas porteur d'une infection urinaire par un germe uréasique, seule situation où le pH peut varier dans les heures qui suivent la miction.

La densité et les nitrites sont déterminés à l'aide d'une bandelette multiréactive. La densité est corrigée en fonction du pH réel de l'urine. L'urine est homogénéisée par retournement, puis un prélèvement est immédiatement effectué à l'aide d'une pipette Pasteur plongée au fond du récipient et déposé sur une cellule de Malassez pour l'examen en microscopie optique à polarisation.

Les cristaux étant souvent plus lourds que les éléments cellulaires, le prélèvement s'effectue de la manière suivante: la pipette, dont l'extrémité supérieure est obturée par un doigt, est plongée rapidement au fond du récipient dont l'urine vient d'être homogénéisée. L'urine est alors prélevée en retirant le doigt tout en remontant l'extrémité de la pipette vers le milieu du flacon. De cette manière, les cristaux sont aspirés dans la pipette par capillarité. L'urine est alors transférée dans la cellule en veillant à incliner la pipette perpendiculairement au bord de la cellule pour éviter de créer des courants latéraux et permettre aux cristaux de se répartir à peu près uniformément sur l'ensemble de la cellule. On peut utiliser différents types



de cellules permettant une numération des éléments par unité de volume, mais la cellule de Malassez, grâce à son quadrillage couvrant un millimètre cube, est particulièrement propice au comptage et à la détermination des tailles des cristaux observés.

Les paramètres qualitatifs (nature des cristaux, faciès cristallins) et quantitatifs de la cristallurie (nombre de cristaux/mm<sup>3</sup>, tailles moyenne et maximale en microns pour chaque espèce cristalline, nombre d'agrégats par mm<sup>3</sup>, tailles moyenne et maximale des agrégats en microns) sont déterminés grâce au quadrillage de la cellule et, pour être plus précis lorsque les cristaux sont petits, en utilisant un réticule disposé dans l'un des oculaires du microscope.

La recherche des cristaux se fait généralement au grossissement x 200 tandis que le dénombrement des cristaux ainsi que l'évaluation des tailles moyenne et maximale sont réalisées au grossissement x 400. La polarisation est indispensable pour caractériser certaines espèces ou les différencier en cas de confusion avec d'autres cristaux de morphologie comparable. Lorsque les cristaux sont peu nombreux, il est nécessaire de les rechercher en balayant toute la lame (et pas seulement le quadrillage). La recherche du cristal et de l'agrégat de plus grande dimension nécessite aussi d'examiner toute la lame. Le volume d'urine contenu dans les cellules de Malassez standard est d'environ 10 mm<sup>3</sup>.

## I.6. Analyse des données

L'analyse statistique est effectuée par : calcul des moyennes et les écarts types par le logiciel **XL-stat 2013**, Les valeurs de probabilités inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

$$\bar{X} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^k n_i x_i \text{ avec } N = \sum_{i=1}^k n_i$$

$$\sigma_X = \sqrt{\text{Var } X}$$

- >  $\bar{X}$  : la moyenne arithmétique.
- >  $N$  : le nombre d'individus.
- >  $\text{Var } X$  : la variance.
- >  $\sigma_X$  : l'écart-type.

# Résultats et Discussion

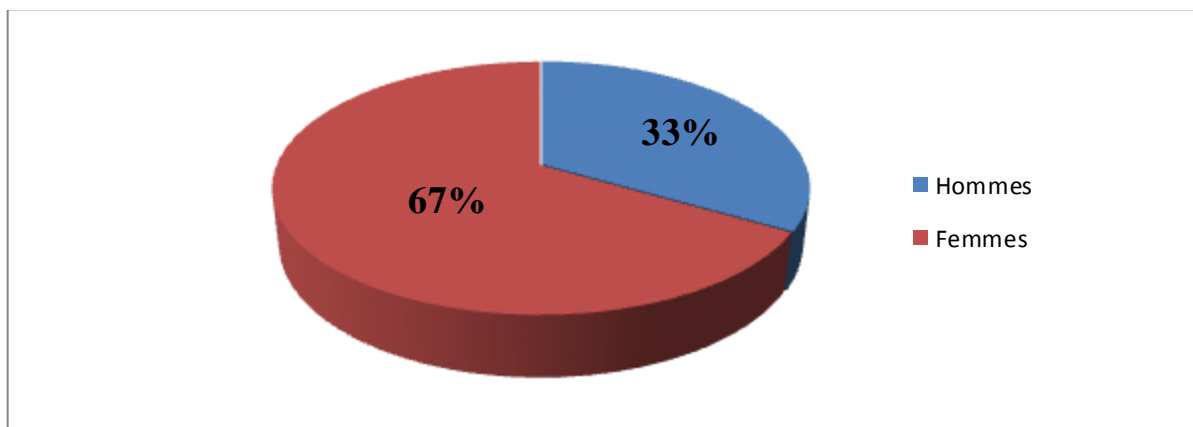
## 1. Etude épidémiologique

Une étude de cristallurie sur les premières urines du réveil collectées à l'occasion de consultations dans le service de Diabétologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire CHU de Constantine chez **72** patients diabétiques dont **48** femmes et **24** hommes âgés de 20 à 85 ans suivis entre 23 février jusqu'au fin mai 2014 pour diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant de la région de Constantine.

### 1.1. Répartition de la population selon le sexe

La répartition des patients selon le sexe portée sur la figure 11 montre que notre population, qui regroupe **72** patients, est distribuée comme suit : **48** femmes soit **66,67%** et **24** hommes soit **33,33%** ; avec un sexe ratio (H/F) de **0,50**.

Ces valeurs sont comparables à ceux établis par **TAYLOR et al.**, 2005 qui ont observé que les femmes ont une plus forte association du diabète avec le risque de calculs rénaux répandues que les hommes, et une incidence plus élevée d'épisodes de calculs chez les femmes au cours du suivi chez les patients atteints de diabète.



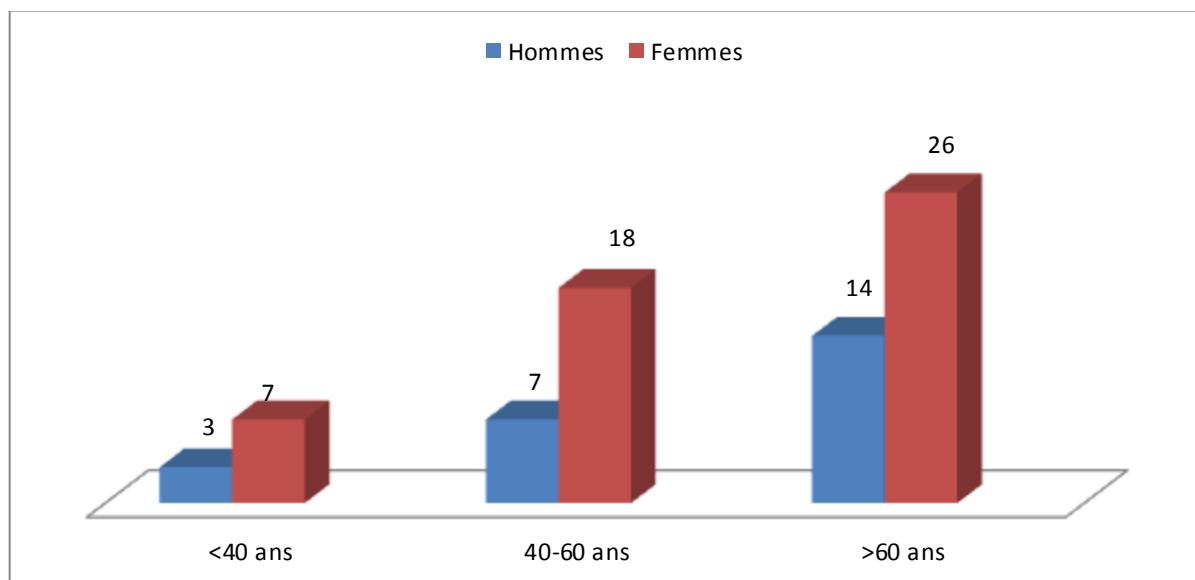
**Figure 11** : Répartition des patients en fonction du sexe.

## 1.2. Répartition selon l'âge

Notre échantillon est composé de 72 individus s'étale entre un âge minimal de 20 ans et un âge maximal de 85 ans. En se basant sur l'âge, on remarque que la majorité des cas se trouve dans la tranche d'âge **61-85 ans** (Figure 12) avec une moyenne comprise dans l'intervalle de confiance de **68,64±6,91**.

**Tableau 9** : Distribution de l'échantillon selon la tranche d'âge et le sexe du patient.

Tranche d'âge	<40 ans		40-60 ans		> 60 ans	
	H	F	H	F	H	F
Nombre	3	4	7	18	14	26
Total	7		25		40	
% total	9,72%		34,72%		55,56%	
Moyenne±écartype	27,05±6,50		52,67±5,96		68,64±6,91	



**Figure 12** : Répartition de l'échantillon selon la tranche d'âge et le sexe du patient.

### 1.3. Répartition des cristallurie selon l'âge et le sexe des patients

Des différences importantes dans la fréquence des espèces cristallines majoritaires ont été observées en fonction du sexe et de l'âge des patients.

Dans notre étude, l'examen de la fréquence de cristallurie en fonction de l'âge des patients montre un pic dans la tranche d'âge **61-85 ans** aussi bien chez l'homme que chez la femme (Tableaux 10 et 11), mais la prépondérance de telle ou telle espèce cristalline varie selon le sexe.

On a trouvé que l'oxalate de calcium dihydraté (weddellite) était le composant majoritaire aussi bien chez l'homme (**100%**) que chez la femme (**87,5%**). En plus de la forme weddellite chez la femme, il était suivi par l'acide urique sous ses deux formes (**6,25%**).

On pourrait expliquer la prédominance de ce type de cristaux (weddellite) dans notre population par l'influence de l'alimentation, d'une insuffisance d'apport hydrique qui concourent à une saturation en sels minéraux puis à l'apparition de cristaux dans les urines et ainsi, certaines conditions médicales ou l'administration de certains médicaments favorise aussi l'apparition des cristaux.

**DAUDON *et al.*, 1993** ils ont trouvé que l'espèce cristalline la plus fréquemment observée était weddellite, détectée dans **66,2%** des urines.

Dans les études de **MBARKI** et son équipe en 2005 où ils ont enregistré que la cristallurie était plus fréquente dans la tranche d'âge **40-60 ans**, et ils ont trouvé chez l'homme que l'oxalate de calcium était le composant le plus fréquent, partagé entre whewellite et weddellite. Il était suivi par l'acide urique sous ses deux formes (**33,3%**) et par les phosphates calciques (**13,3%**). Alors chez la femme, l'acide urique était de loin l'espèce cristalline prépondérante (**66%**), suivi par les phosphates de calcium (**14,9%**) puis par l'oxalate de calcium (**12,8%**).

**Tableau 10** : Répartition des constitutions majoritaires des cristalluries selon l'âge chez l'homme.

Classes d'âges (ans)	Nombre de cristallurie	Oxalate de calcium		Acide urique et urates		Phosphate calcique	
		Wh	Wd	AcUr	UAC	Br	PACC
< 40	2/3 <b>66,33%</b>	-	2 <b>100%</b>	-	-	-	-
40-60	6/7 <b>85,71%</b>	-	4 <b>66,67%</b>	1 <b>16,67%</b>	1 <b>16,67%</b>	-	-
> 60	12/14 <b>85,71%</b>	-	12 <b>100%</b>	-	-	-	-
Total	20/24 <b>83,33%</b>	-	18 <b>90%</b>	1 <b>5%</b>	1 <b>5%</b>	-	-
Total famille chimique	-	<b>19</b>		<b>2</b>		-	-
Famille chimique %		<b>90</b>		<b>10</b>		-	-

**Wd:** Weddellite.      **AcUr:** Acide urique dihydraté.      **Br:** Brushite.      **UAC:** Urates Amorphes Complexes.

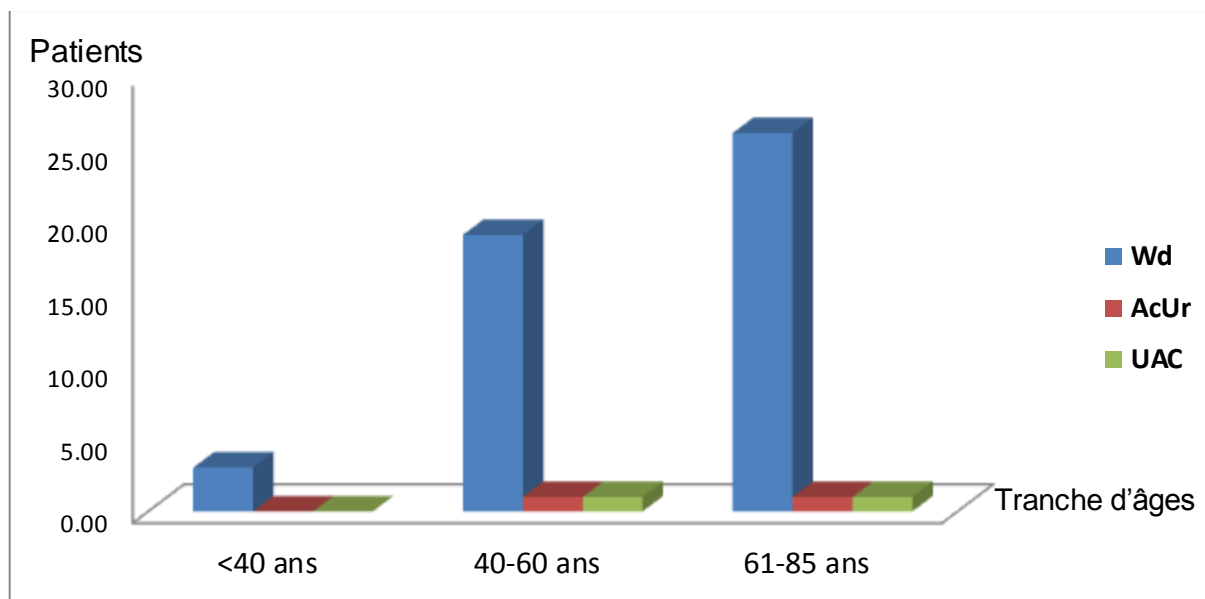
**Wh:** Whewellite.      **UrAm:** Urate d'ammonium.      **PACC:** Phosphate Amorphe de Calcium Carbonaté.

**Tableau 11** : Répartition des constituants majoritaires des cristalluries selon l'âge chez la femme.

Classes d'âges (ans)	Nombre de cristallurie	Oxalate de calcium		Acide urique et urates		Phosphate calcique	
		Wh	Wd	AcUr	UAC	Br	PACC
< 40	1/4 <b>25%</b>	-	1 <b>100%</b>	-	-	-	-
40-60	13/18 <b>72,22%</b>	-	11 <b>84,61%</b>	2 <b>15,38%</b>	-	-	-
> 60	16/26 <b>61,53%</b>	-	14 <b>87,5%</b>	1 <b>6,25%</b>	1 <b>6,25%</b>	-	-
Total	30/48 <b>62,5%</b>	-	26 <b>86,67%</b>	3 <b>10%</b>	1 <b>3,33%</b>	-	-
Total par famille chimique	-	26		3		-	-
Famille chimique %	-	<b>90</b>		<b>10</b>		-	-

**Wd:** Weddellite.      **AcUr:** Acide urique dihydraté.      **Br:** Brushite.      **UAC:** Urates Amorphes Complexes.

**Wh:** Whewellite.      **UrAm:** Urate d'ammonium.      **PACC:** Phosphate Amorphe de Calcium Carbonaté.



**Figure 13:** Répartition des constitutions majoritaires de cristallurie chez les deux sexes.

#### 1.4. Répartition des deux types de diabète en fonction de l'âge

Dans notre étude en se basant sur l'âge, on remarque que la majorité des cas se trouve dans la tranche d'âge **61-85 ans (56%)** et que les patients jeunes représentent **10%** (Figure 14). On note aussi que le diabète de type 2 est plus fréquent chez sujets âgés contrairement au diabète type 1. Cependant cette répartition a montré que le diabète type 1 représente **16,67%** (12cas), par contre le diabète type 2 représente **83,33%** (60 cas).

Deux études récemment fourni des arguments à l'appui d'une relation privilégiée entre le diabète de type 2 et la formation de calculs. **SAKHAEE *et al.*, 2002 ; MEYDAN *et al.*, 2003.**

Aujourd'hui, il est admis que 80 à 85% des formes de diabète observées dans la population sont des diabètes non insulino-dépendants et qu'au moins 85% des patients qui en souffrent présentent les signes cliniques et biologiques d'un syndrome métabolique.

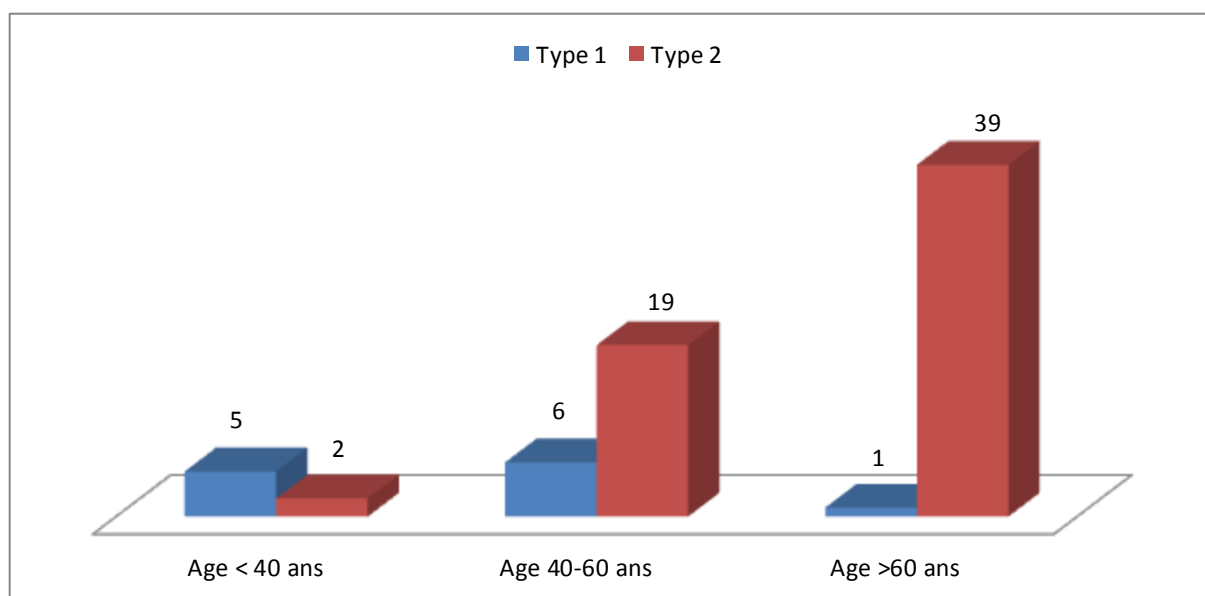
Ce syndrome est provoqué par la conjonction de deux situations, d'une part une alimentation hypercalorique simultanément trop riche en glucides d'absorption rapide et en lipides, d'autre part une diminution de l'activité physique des individus. Ce syndrome, qui a considérablement progressé au cours des 20 dernières années, est la principale cause de



diabète non insulino-dépendant (SATTAR *et al.*, 2003 ; CORDAIN *et al.*, 2005 NIELSEN *et al.*, 2005).

**Tableau 12** : Répartition des deux types de diabète en fonction de l'âge.

Class d'âge	Type 1	Type 2	Total	%
Age < 40 ans	5	2	7	9,72
Age 40-60 ans	6	19	25	34,72
Age >60 ans	1	39	40	55,56



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

### 1.5. Evolution du pH des urines avec l'âge des sujets.

Les résultats de notre étude montrent (Tableau 13) que le pH moyen des urines des 72 patients diabétiques était de **5,45±0,48**.

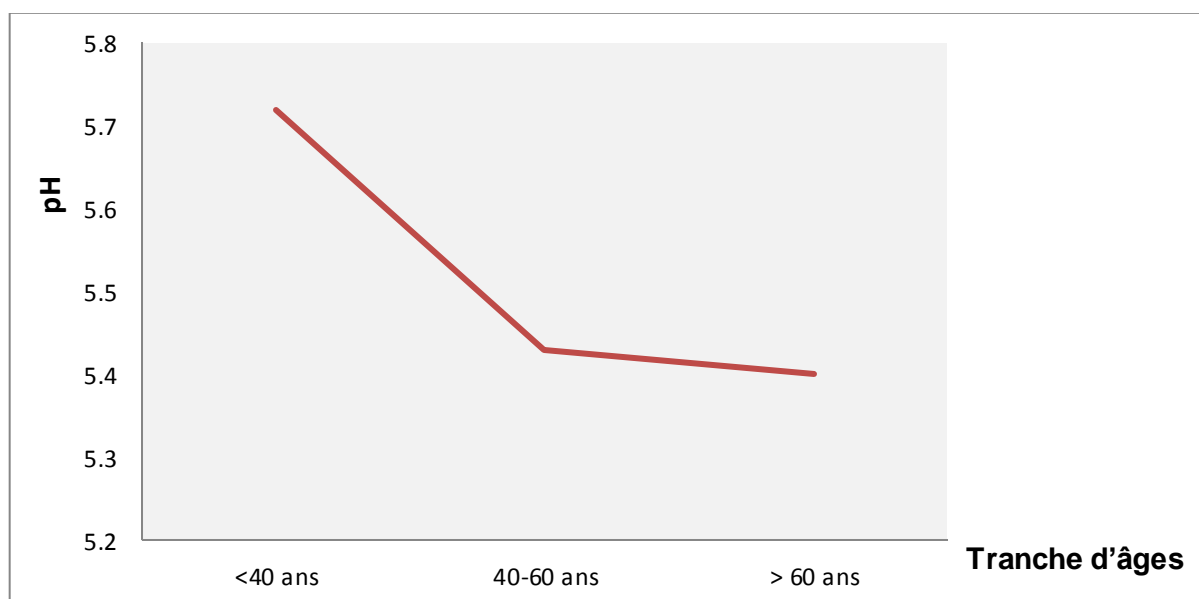
Le pH des urines diminuait significativement avec l'âge des patients, passant de **5,72** avant 40 ans à **5,40** après 60 ans (Figure 15).

Ce pH urinaire acide s'explique par une ammoniogenèse rénale insuffisante pour éliminer la production acide, ce qui est responsable d'une baisse du pH urinaire avec augmentation de l'acidité titrable. Ce bassement du pH dû aussi à l'influence de la nature de l'alimentation.

Ces résultats sont en accord avec ceux établis par **SAKHAEE et al.**, 2002, **ABATE et al.**, 2004, **JABRANE et al.**, 2005, **NORMAND**, 2013 qui ont retrouvé que le pH diminuait significativement avec l'âge des patients.

**Tableau 13** : pH urinaire en fonction de l'âge.

Class d'âge	Nombre	pH moyen
Age < 40 ans	7	5,72±0,24
Age 40-60 ans	25	5,43±0,50
Age > 60 ans	40	5,40±0,49



**Figure 15** : pH urinaire en fonction de l'âge.

### 1.7. Fréquence des espèces cristallines et pH urinaire

La fréquence globale de cristallurie était de **69,44%** avec différence entre les sexes : 20/24 urines, soit **83,33%** chez l'homme et 30/48 urines, soit **62,5%** chez les femmes.

Dans notre étude la fréquence des espèces cristallines majoritaires est indiquée dans le Tableau 14 avec le pH moyen auquel elles ont été observées.

Les résultats de notre étude montrent que le pH moyen des urines des **72** patients diabétiques était de pH **5,45±0,48** c'est-à-dire significativement acide.

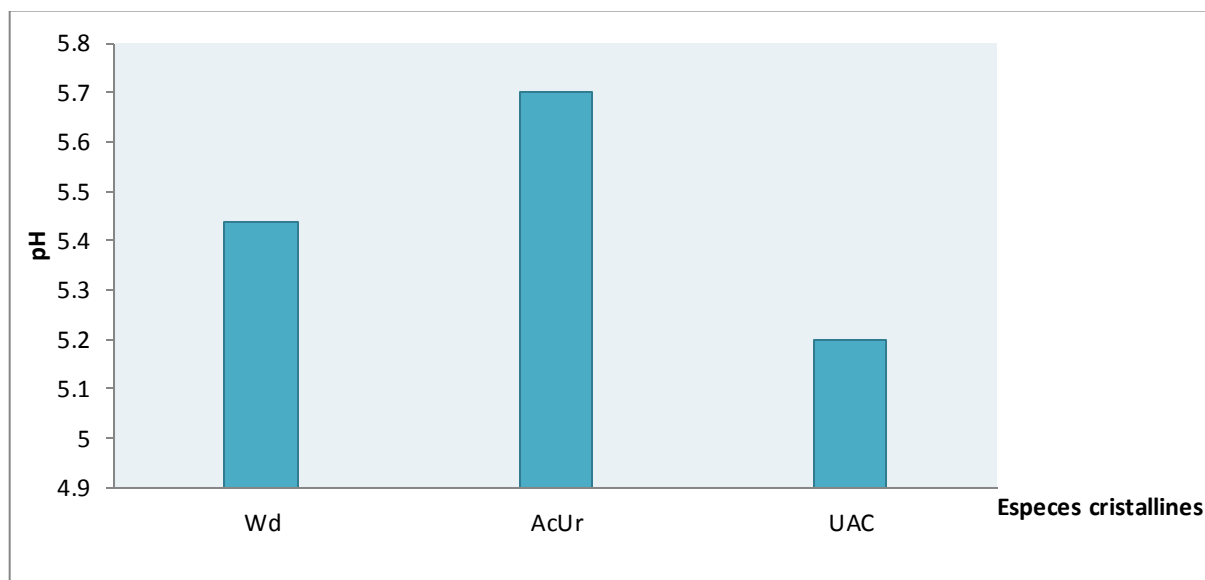
Chez nos patients diabétiques, l'hyperacidité des urines était plus marquée avec une différence significativement plus basse entre les urines contenant des cristaux (pH **5,4±0,46**) et celles qui n'en contenaient pas (pH **5,5±0,50**). Ceci est dû à l'influence de certains aliments qui peuvent entraîner une acidité urinaire propre à encourager certains calculs à se former.

Cette hyperacidité résulte de l'insulinorésistance induite par le syndrome métabolique, est un déficit de la production et de l'excrétion des ions ammonium qui entraîne la baisse du pH urinaire.

Nos résultats sont en accord avec ceux trouvés par **PAK *et al.*, 2001**, **OUSSAMA *et al.*, 2005**, **CAMERON *et al.*, 2006**, **BOUZIDI *et al.*, 2007** et **NORMAND. 2013**. qui ont pu constater que le mécanisme de l'hyperacidité des urines dans le syndrome métabolique et dans le diabète est lié à un défaut de l'ammoniogenèse rénale, lié à la résistance des cellules tubulaires proximales à l'insuline (**BELL, 2012**).

**Tableau 14** : Fréquence (%) des cristaux en composant majoritaire dans les urines et leurs pH moyen.

<b>Espèce cristalline</b>	<b>Hommes n= 24</b>	<b>Femmes n=48</b>	<b>Nombre de cristallurie</b>	<b>Fréquence %</b>	<b>pH moyen</b>
<b>Cristallurie positif</b>	20	30	50	<b>69,44</b>	-
<b>Weddellite</b>	19	26	45	<b>90</b>	<b>5,44</b>
<b>Whewellite</b>	-	-	-	-	-
<b>Urates amorphes complexes</b>	1	1	2	<b>4</b>	<b>5,20</b>
<b>Acide urique dihydraté</b>	-	3	3	<b>6</b>	<b>5,70</b>



**Figure 16** : Répartition des espèces cristallines en fonction du pH.

## 2. Variation des différents paramètres au cours de la cristallurie

### 2.1. Distribution de l'échantillon selon le degré de complication

Dans notre population on observe que les valeurs de la glycémie et l'hémoglobine glyquée HbA1c sont significativement plus élevées.

Un pourcentage d'HbA1c supérieur à 6% est retrouvé chez **90,28%** des sujets diabétiques (Figure 16), c'est à dire que notre population diabétique étudiée était mal équilibrée. Cette élévation pourrait provoquer l'apparition des cristaux.

Les études épidémiologiques menées au cours des dix dernières années montrent une augmentation alarmante du diabète, qui est le résultat d'un processus pathologique connu sous le nom de syndrome métabolique. Ce trouble métabolique est caractérisé par une hyperglycémie due à une diminution de la sécrétion d'insuline (**BEER-BORST et al., 2000 ; FORD et al., 2002**).

L'élévation du glucose plasmatique observée chez les diabétiques peut affecter le métabolisme du calcium ; en effet, il a été démontré que l'excrétion urinaire du calcium

augmente avec celle des apports en sucres raffinés. Or, l'hypercalciurie est l'un des principaux facteurs de risque de lithiase oxalocalcique (SIENER *et al.*, 2004).

**Tableau 15** : Moyenne, écartype d'HbA1c des patients.

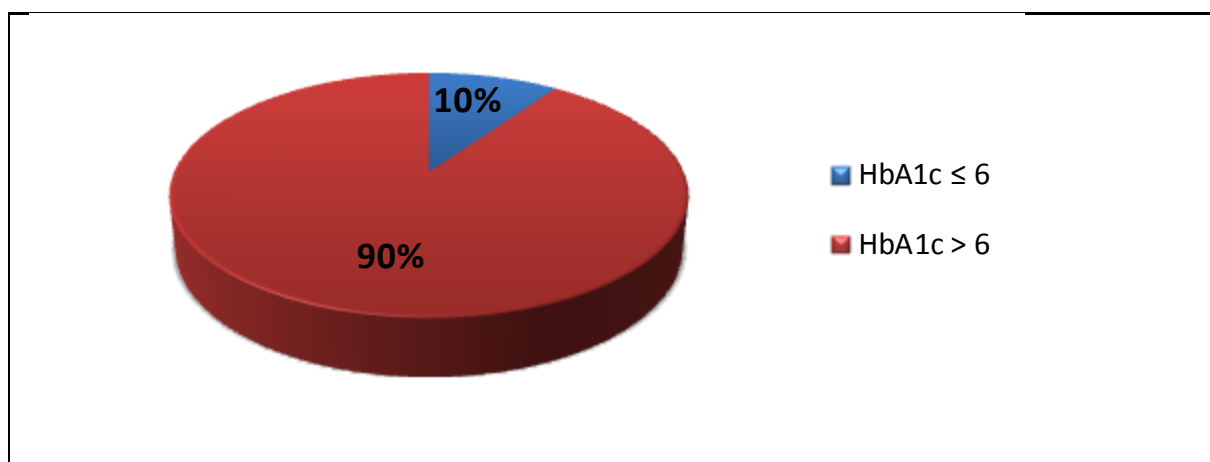
HbA1c	Hommes	Femmes
Moyenne $\pm$ écartype	8,87 $\pm$ 1,95	8,74 $\pm$ 1,93

Valeurs idéales HbA1c  $\leq$  6%.

**Tableau 16** : Moyenne, écartype de la glycémie.

Glycémie	Hommes	Femmes
Moyenne $\pm$ écartype	1,71 $\pm$ 0,60	1,64 $\pm$ 0,59

Valeurs normales : 0,80-1,10g /l.



**Figure 17** : Répartition des patients selon le pourcentage d'HbA1c.

## 2.2. Variation de calciurie

D'après nos résultats on observe dans la tranche d'âge 61-85 (Tableau 17, 18) une hypercalciurie chez les deux sexes avec une moyenne comprise dans l'intervalle de confiance de **378,54±127,73** chez l'homme et **362,47±74,97** chez la femme.

L'oxalate de calcium dihydraté est une espèce calcium-dépendante. Elle se forme sous l'effet d'un excès de concentration urinaire en calcium. La cause principale de l'hypercalciurie est l'excès d'apport alimentaire de calcium.

TSCHÖPE en 1981 a montré l'existence d'une hypercalciurie chez 339 diabétiques, mais ils n'ont pas trouvé de différence significative par rapport à un groupe contrôle.

Il existe des liens étroits entre les apports alimentaires spontanés (de calcium, de sodium, de protéines, de glucides, d'alcool, de potassium) et l'excrétion urinaire de calcium. Un régime déséquilibré, riche en viande, en sel, en sucres et en alcool favorise l'hypercalciurie et la lithiase. L'influence de ces facteurs diététiques est présente chez les sujets normaux et plus importante encore chez les patients diabétiques (**LEGRAND *et al.*, 2008**). L'ingestion de sucres ou d'alcool est responsable d'une élévation transitoire de l'insulinémie qui diminue la réabsorption tubulaire du calcium et provoque une hypercalciurie (**LEGRAND *et al.*, 2008**).

**Tableau 17** : Distribution de l'échantillon selon la calciurie chez l'homme.

Classes d'âges (ans)	Nombre de cristallurie	Calciurie
Age < 40 ans	2	252,00±11,31
Age 40-60 ans	6	175,80±41,17
Age > 60 ans	12	378,54±127,73

Valeurs normales : Calciurie 180-300 mg/l.

**Tableau 18** : Distribution de l'échantillon selon la calciurie chez la femme.

Classes d'âges (ans)	Nombre de cristallurie	Calciurie
Age < 40 ans	1	117,00±36,37
Age 40-60 ans	13	258,17±98,56
Age > 60 ans	16	362,47±74,97

Valeurs normales : Calciurie 180-300 mg/l.



# Conclusion

## **Conclusion**

La cristallurie c'est l'étape intermédiaire entre les anomalies biochimiques urinaires et la formation des calculs. Elle peut donc aider à identifier les facteurs de risque lithogènes ou les anomalies métaboliques, génétiques ou non, qui favorisent la lithiase.

Cette étude est portée sur une population de **72** patients diabétiques en consultation dans le service de Diabétologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire CHU de Constantine. Elle est répartie en **66,67%** femmes et **33,33%** hommes avec un sexe ratio (H/F) de **0,50** ; dont les gens les plus touchés par la cristallurie ont un âge supérieur à 60 ans.

La cristallurie examinée sur l'urine du réveil conservé à 37°C ou à température ambiante, apparaît comme un examen simple, facile à réaliser et intéressant au plan clinique pour orienter le clinicien sur la nature des calculs, lui permettant ainsi d'optimiser le choix du traitement à mettre en œuvre. Cet examen, nécessite simplement un microscope équipé de la polarisation.

Les diabétiques ont un pH urinaire acide qui s'abaisse encore avec l'âge, ce qui favorise la cristallurie d'oxalate de calcium dihydraté, particulièrement fréquente chez l'homme. L'étude de la cristallurie pourrait être utile pour détecter ce risque et proposer des mesures préventives.

Le dosage de la glycémie et l'hémoglobine glyquée a révélé que notre population diabétique étudiée était mal équilibrée avec une moyenne de l'HbA1c **8,87±1,95** chez l'homme et **8,74±1,93** chez la femme.

Le diagnostic de la cristallurie repose non seulement sur des critères cliniques mais également sur des critères biochimiques, essentiellement la calciurie. Le dosage de ce paramètre donne une moyenne de **378,54± 127,73** mg/l chez l'homme et **362,47±74,97** mg/l chez la femme.

L'étude de la cristallurie représente une source essentielle d'informations pour le diagnostic étiologique et la prise en charge médicale. Elle devrait donc pouvoir être pratiquée dans tous les laboratoires afin de permettre une meilleure détection des facteurs de risque et un suivi plus efficace des patients diabétiques lithiasiques.

# Références bibliographiques

Références bibliographiques

- ABATE N., CHANDALIA M., CABO-CHAN A. V., MOE O. W., SAKHAEI., K (2004).** The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.* 65:386–392.
- ADE-DAMILANO M. (2005).** Rein et voies urinaires. Université de Fribourg, département de médecine, division d'histologie. [www.unifr.ch/home/welcomeF.php](http://www.unifr.ch/home/welcomeF.php). Fevrier. 2014.
- ALAIN M. (1990).** Infection du haut et du bas appareil urinaire. Revu, Payot Lausanne, Paris, 411-14.
- ALEBIOSU G. (2003).** Clinical diabetic nephropathy in a tropical African population. *West African journal of medicine*, 22:15-25.
- AMMAR S. (1984).** Médecins et Médecine de l'islam : de l'aube de l'islam à l'âge d'or. Tunis; 280:22-4.
- ARFA L., ABID A., KEFI R., NOUIRA S. (2008).** Base génétique du diabète. XI<sup>ème</sup> congrès de la Société Tunisienne de médecine interne. [www.stmi.org.tn](http://www.stmi.org.tn). Janvier 2011.
- BADER C. A., CHEVALIER A., HENNEQUIN C., JUNGERS P., DAUDON M. (1994).** Methodological aspects of spontaneous crystalluria studies in calcium stone formers. *Scanning Microsc*, 8:215-31.
- BELL DS. (2012).** Beware the low urine pH. The major urine of the increased prevalence of nephrolithiasis in the patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 14:299–311.
- BIRD G. (1844).** Urinary deposits. Their diagnostic value, pathology, and therapeutic indications. Churchill, London, Vol. 2.
- BOISTELLE R. (1985).** Concepts de la cristallisation en solution. In: Crosnier J, Funck-Brentano JL, Back JF, Grünfeld JP. Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, Flammarion Médecine Sciences, Paris, P. 159-202.
- BOULTON A. (2005).** Le pied diabétique : épidémiologie, facteurs de risque et état des soins. *Diabetes voice*, 50:5-7.
- BOULTON A. (2006).** The global burden of diabetic microvascular complications today. *Jan-feb*, 50:23-25.
- BOUZIDI H., JUNGERS P., LACOUR B., DAUDON M. (2007).** Facteurs de risque prédisposant à la lithiase urique chez les diabétiques type 2. *Act Pharm Bio Clin*, 14:117-120.

- BRANDI G., NAKADA S. Y., PENNISTON K. L. (2008).** Practical approach to metabolic evaluation and treatment of the recurrent stone patient. *W. M. J.*, 1072; 91-100.
- BRAUNWALD E., FAUSSI A., KASPER D. HANSER S., et al. (2002).** Harrison. Principe de médecine interne. 15<sup>ème</sup> Ed. Flammarion Médecine-Sciences. ISBN : 2-257-17549-2.
- BUYSSCHAERT M., HERMANS M. P. (1998).** Critères révisés et nouvelle classification des diabètes sucrés. *Louvain Med*, 117:1-6.
- CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C. (2008).** Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson; 3<sup>ème</sup> Ed. Masson Paris, 417-427.
- CAMERON M. A., MAALOUF N. M., ADAMS-HUET B., MOE O. W., SAKHAEI K. (2006).** Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*, 17:1422-8.
- CARNEIRO M., DUMONT C. (2009).** Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archive de Pédiatrie*, Vol. 16 (4):357-59.
- COCHAT P., HULTON S. A., ACQUAVIVA C., et al. (2012).** And on behalf of OxalEurope. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 27(5):1729-36.
- COLAGIURI R. (2002).** Est-il possible de prévenir le diabète de type 2 ? Ce que disent les directives factuelles. *Diabetes voice*, 47:18-20.
- CORDAIN L., EATON S. B., SEBASTIAN A., MANN N., LINDEBERG S., WATKINS B. A., O'KEEFE J. H., BRAND-MILLER J. (2005).** Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century. *Am J Clin Nut*, 81:341–354.
- DANPURE C. J. (2004).** Molecular aetiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephron Exp Nephrol*, 98(2):39-44.
- DAUDON M., REVEILLAUD R. J., JUNGERS P. (1985).** Piridoxilate-associated calcium oxalate urinary calculi: a new metabolic drug-induced nephrolithiasis. *Lancet*, 1(8441):1338.
- DAUDON M. (1989).** Méthodes d'analyse des calculs et des cristaux urinaires. Classification morpho-constitutionnelle des calculs. In: Jungers P, Daudon M, Le Duc A. Lithiase urinaire. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, P. 35-113.
- DAUDON M., MARIE F. G. (2001).** La lithiase urinaire de l'enfant L'Euro biologiste, 35 (254):13.
- DAUDON M. (2003).** Caractéristiques biologiques et signification clinique de la cristallurie. In: site internet [http://www.corata.org/bibliotheque/poly\\_copies](http://www.corata.org/bibliotheque/poly_copies).

- DAUDON M., JUNGERS P. (2004).** Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *Nephron Physiol*, 98:31-36.
- DAUDON M., JUNGERS P., LACOUR B. (2004).** Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Ann Biol Clin*, 62(4):379-93.
- DAUDON M., HENNEQUIN C., BOUJELBEN G., LACOUR B., JUNGERS P. (2005).** Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int*, 67(5):1934-43.
- DAUDON M., TRAXER O., LECHEVALLIER E., SAUSSINE C. (2008).** La lithogénèse. *Prog Urol*, 18:815-27.
- DAUDON M., BOUZIDI H., BAZIN D. (2010).** Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology. *Urol Res*, 38(6):459-67.
- DAUDON M. (2012).** Lithiases uriques, lithiases radio-transparentes: place de la cristallurie et de l'analyse morpho-constitutionnelle des calculs. Séminaires universitaires de néphrologie, 38:142-51.
- DAUDON M., TRAXER O., JUNGERS P. (2012).** Lithiase urinaire. 2<sup>ème</sup> édition. Médecine Sciences, Lavoisier, Paris, P. 672.
- DEKKAR O. (2012).** L'éducation thérapeutique du patient diabétique. Thèse de doctorat, université de paris, France, 188.
- DODDAMETIKURK E., RAMEGOWD A., BASAVARA J., et al. (2007).** "The role of the urinary kidney stone inhibitors in pathogenesis of calcium containing renal stones" EAU-EBU uptake series, 5:126-36.
- DORE B. (2004).** Les lithiases rénales, Edition, Springer, paris, P. 49-77.
- DUBOIS L. D., TIMSIT J. (2000).** Diabète de type 1 et environnement. Médecine/Sciences, 16:1045-50.
- DUBOIS L. D. (2010).** Progrès physiopathologiques dans le diabète de type1. Revue du praticien, 60:165-69.
- DUCLOS M., GANTIER J. (2009).** Activité physique et diabète de type 2. *Médecine des maladies métaboliques*, 3:31-38.
- DUSSOL B., LECHEVALLIERE E., BERLAND Y. (1993).** Particularités des lithiases en dehors des lithiases calciques : Lithiase infectieuse. *Encycl Méd Chir Néphrologie-Urologie*, 77:86-9.
- EWOS BOMBA J. G. (2004).** Lithiase vésicale de l'enfant de 0-12 ans dans le service d'urologie de l'Hôpital du Point G. In thèse de médecine. Bamako, P. 4.

- FAN J., CHANDHOKE P. S. (1999).** Examination of crystalluria in freshly voided urines of recurrent calcium stone formers and normal individuals using a new filter technique. *J Urol*, 161:1685-8.
- FIRATLI E. (1997).** The relationship between clinical periodontal status and insulin dependent diabetes mellitus results after 5 years. *J periodontal*, 68:136-140.
- FOGAZZI G. B., CAMERON J. S., RITZ E., et al. (1994).** The history of urinary microscopy to the end of the 19th century. *Am J Nephrol*, 14:452-457.
- FRIEDMAN S., VILLA G., CHRISTINE M. (1996).** Diabète insulinodépendant, stress et troubles psychiatrique. *Encycl. Med Chir EMC. Psychiatrie*, 37-665.
- GOT I., CRETON C., GUERCI B., ZIEGLER A., DROUIN P. (1996).** Artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez le diabétique. *Sang thromb vaiss*, 8:221-228.
- GOURDI P., HANAIRE H., MATHIS A., MARTINI J. (2008).** Le diabète et ses complications, Diabétologie. Module 14. Decm.3. Faculté de Médecine Université Paul Sabatier. Toulouse France. [www.medecine.ups-tlse.fr](http://www.medecine.ups-tlse.fr). Février. 2014.
- GRIMALDI A. (2000).** Diabétologie. *Louvain médical*, 25:1-142.
- HALIMI S. (2011).** Contrôler la glycémie chez les diabétiques atteints de la maladie rénale jusqu'au stade de la dialyse. *Medicine des maladies métaboliques*, 5.11:S19-S26.
- HALLSON P. C., ROSE G. A. (1978).** A new urinary test for stone "activity". *Br J Urol*, 50:4428.
- HASSLETT C., EDWIN R., BOON N., COLLEDJ N. R., HUNTER J. A. A. (2005).** Davidson, Médecine Interne, principe et pratique, traduit de la 19<sup>ème</sup> édition anglaise. Edition Malouine. ISBN, 2-224-02789-3. 578-682.
- HENRY N., SEBE P. (2008).** Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. *Encyclopédie Médicale Chirurgicale. Néphrologie*, 18-001-C-10.
- HOOKE R. (1665).** Micrographia: or some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses with observations and inquiries thereupon. Martin and Allestry, London, plate VII, P. 81-82.
- IZZEDINE H., M'RAD M. B., BARDIER A., et al. (2007).** Atazanavir crystal nephropathy. *AIDS*, 21(17):2357-8.
- JOHANSTON S. L., OPENSHAW P. J. M. (2001).** The protective effect of childhood infections. *B.M.J*, 322 (7283):376-77.
- JONSON B. (2002).** Revealing the cost of type 2 diabetes in Europe. *Diabetologia*, 45:5-12.

- JUNGERS P., DAUDON M., CONORT P. (1999).** Lithiase rénale : diagnostic et traitement, Edition Flammarion, Paris, Vol. 5. P. 240.
- KHAN S. R., HACKETT R. L. (1993).** Role of organic matrix in urinary stone formation: an ultra structural study of crystal matrix interface of calcium oxalate monohydrate stones. *J Urol*, 150:239-45.
- KNIP M., VIRTANEN S., SEPPA K., LLONEN J., et al. (2010).** Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity. *N Engl J Med*, 363:1900-8.
- KOK D. J., PAPAPOULOS S. E., BIJVOET O. L. (1986).** Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet*, 1(8489):1056-8.
- KOK D. J., PAPAPOULOS S. E., BIJVOET O. L. (1990).** Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int*, 37(1):51-6.
- KUKREJA A., MACLAREN N. K. (2002).** NKT Cells and Type-1 diabetes and the "Hygiene Hypothesis" to explain the rising incidence rates diabetes. *Technology & Therapeutics*, 4(3):323-33.
- LANGLOIS A. (2008).** Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation, approche génétique ou pharmacologique ? Thèse Doctorat en sciences de la vie et santé. Université Louis Pasteur. Strasbourg. France.
- LEGRAND E., BOUVARD B., AUDRAN M. (2008).** Hypercalciurie : quel bilan? quel traitement? *Rev Rhum*, 343:40-41.
- LEIBIGER I., BERGGREN P. (2002).** Insulin feedback action on pancreatic beta cell function. *FEBS Lett*, 53:1-6.
- MARANGELLA M., BAGNIS C., BRUNO M., VITALE C., PERTRARULO M., RAMELLO A. (2004).** Crystallization inhibitors in pathophysiology and treatment of nephrolithiasis. *Urologic internationalism*, 72-1:6-10.
- NIELSEN S. J., POPKIN B. M. (2005).** Patterns and trends in food portion sizes, 1977–1998. *JAMA*, 289:450–453.
- NORMAND M. (2013).** Le traitement médical de la lithiase urique. *Progrès en Urologie–FMC*, 1-7.
- ORBAN J., LENA D., BOUCIU M., GRIMAND D., ICHAI C. (2007).** Complications métaboliques du diabète. *Urgence pratique*, 20:12-15.
- ORBAN J. C., ICHAI C. (2008).** Complications métaboliques aiguës du diabète. *Reanimation*, 17:761-767.



- PAK C. Y. C., SAKHAE K., PETERSON R. D., POINDEXTER J. R., FRAWLEY W. H. (2001).** Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int*, 60:757-761.
- PERLEMUTER L., COLLIN DE L'HORTET G., SELAM J. L. (2003).** Diabète et maladies métaboliques. [www.books.google.fr](http://www.books.google.fr). Février. 2014.
- POLLAK F., KHERROUBI M., BUYSSCHAERT M. (2007).** Dyslipidémie et diabète sucré de type 2. *Louvain médical*, 127:121-127.
- RACCAH D. (2004).** Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinology*, 1:29-42.
- REINA R. C., ARRABAL M., CAMPOY M. P., BLASIO H. P. B., CAMACHO M. E., GARCIA P. M. (1995).** CEP/LTS-X : Une classification clinique simple des lithiases urinaires. *Urol*, 29:325-32.
- ROBINSON R. (2001).** The fetal origins of adult disease. *MBJ*, 322 (7283):375-76.
- RODIER M. (2001).** Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 25 (2):5-18.
- RUTTER G. (2001).** Nutrient secretion coupling in the pancreatic islet beta cell: recent advances. *Mol aspects med*, 22:247-284.
- SAKHAEE K., ADAMS-HUET B., MOE O. W., PAK C. Y. (2002).** Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int*, 62:971-979.
- SAKHAEE K., MAALOUF N. M. (2008).** Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin Nephrol*, 28(2):174-80.
- SATTAR N., et al. (2003).** Metabolic syndrome with and without C reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 108:414-419.
- SHARMA S. B., BALOMAJUMDER C., ROY P. (2008).** Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46:2376-2383.
- SIENER R., GLATZ S., NICOLAY C., HESSE A. (2004).** The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res*, 12:106-13.
- SOULA M. (2009).** Rôle des règles hygiéno-diététiques dans la prévention secondaire de la maladie lithiasique urinaire chez le personnel navigant des forces armées. Faculté de médecine paris Descartes. Thèse de doctorat en médecine.
- STUEBE A. (2007).** Allaitement et diabète; bienfaits et besoins spécifiques. *Diabetes voice*, Vol. 52. No.1:26-29.

- TAYLOR E. N., STAMPFER M. J., CURHAN G. C. (2005).** Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int*, 68:1230–1235.
- TYSON J. (1880).** A guide to the examination of urine for the use of physicians and students. 3rd edn, Lindsay and Blakiston, Philadelphia, Vol. 35 P. 578.
- VADIM A., FINKIELSTEI N., DAVID S. (2006).** Goldfar «Strategies for preventing calcium oxalate stones» *C.M.A.J.* May. 9, 174(10); 1407.
- VIALETES B., ATLAN C., CONTE-D., RACCAH D., SIMONIN G. (2006).** Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. Endocrinologie nutrition. Faculté de médecine de Marseille, 1-45.
- VIGNESH J. P., MOHAN V. (2007).** Polycystic ovary syndrome: a component of metabolic syndrome? *J Postgrad Med*, 53(2):128-34.
- WERNES P. G., BERGERT J. H., SMITH L. H. (1981).** Crystalluria. *J. Crystal Growth*. 5:166-81.
- WHITING D. R., GUARIGUATA L., WEIL C., SHAW J. (2011).** IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94:311-321.
- WILLIAMS B. D. (2009).** Can cow's milk increase your diabetic risk? Top external factor that can cause diabetes. [www.ezinearticles.com](http://www.ezinearticles.com). Mars. 2014.
- YANG C., LI H., WANG Z., ZHANG W., ZHOU K., MENG J., ZHAO Y., PAN J., LV X., LIANG H., JIANG X. (2012).** Glycated albumin is a potential diagnostic tool for diabetes mellitus. *Clinical Medicine*, 12 (6):568–571.
- ZANA DEMBELE. (2003).** Lithiase de l'appareil urinaire. Thèse de médecine. 13(5):25-28.
- [http://www.agora.crosemont.qc.ca/urinesediments/docfr/doc\\_024.html](http://www.agora.crosemont.qc.ca/urinesediments/docfr/doc_024.html)

# Annexes

## Annexe 01 : Questionnaire

**Fiche de renseignements cliniques cristallurie**

Nom : .....	Prénom : .....
Date de naissance : .....	
Profession : .....	Adresse : .....
Sexe : M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>

**Antécédents personnels:**

- Diabète : 
  - ✓ Type 1  Type 2
  - ✓ Durée :
  - ✓ Traitement : Sous insuline  Oral
- HTA
- Trouble digestif
- Maladies métaboliques
- Autres pathologies

**Antécédents de lithiase:** Non  Oui  (Date du calcul et type : )

**Antécédents lithiasiques familiaux:** Non   
Oui

**Eau de boisson consommée :**

Robinet  Eau de source  Eau minérale

**Sous régime :** Non  Oui

**Régime protéique :** Non  Oui

**Régime glucidique :** Non  Oui

**Produits laitiers** Non  Oui

**Bilan biologique:**

Glycémie  Phosphaturie  Uraturie  Urée urinaire

HbA1c  Créatinurie  Calciurie

**Annexe 02****1. Réactifs utilisés pour le dosage de la glycémie**

**R1** Tampon TRIS : 100 mmol/l, pH 7,8 ; Mg : 4 mmol/l ; ATP :  $\geq 1,7$  mmol/l ; NADP :  $\geq 1,0$  mmol/l ; conservateur.

**R2** Tampon HEPES : 30 mmol/l, pH 7,0 ; Mg : 4 mmol/l ; HK (de levure) :  $\geq 8,3$  U/ml ; G-6-PDH (de E. coli) :  $\geq 15$  U/ml ; conservateur.

a) TRIS = Tris (hydroxyméthyl) aminométhane.

b) HEPES = acide [(hydrxy-2 éthyl)-4 pipérazino-1]-2 éthanesulfonique.

**2. Réactifs utilisés pour le dosage de l'hémoglobine glyquée**

**R1** Phtalate de potassium 50 mmol/l, 5 g/l, azide de sodium 0,95 g/l, pH 5,0.

**R2** Tampon phosphate 30 mmol/l, pH 6,5, azide de sodium 0,95 g/l.

**R3** Tampon phosphate 72 mmol/l, pH 6,5, azide de sodium 0,95 g/l.

**R4 Microcolonnes.** Elles contiennent de la résine d'échange ionique équilibrée avec le tampon phosphate 72 mmol/l, pH 6,5, azide de sodium 0,95 g/l.

**3. Réactifs utilisés pour le dosage de l'urée**

**R1** Tampon CAPSO : 5 mmol/L, pH 9,65 ; NADH (de levure)  $\geq 0,23$  mmol/L ; conservateur.

**R2** Tampon BICINE : 1000 mmol/L, pH 7,6 ; uréase (Canavalia ensiformis) :  $\geq 120$   $\mu$ kat/L ; GLDH (de foie de bovin) :  $\geq 150$   $\mu$ kat/L ;  $\alpha$ -cétoglutarate :  $\geq 8,3$  mmol/L ; conservateur.

a) CAPSO = acide cyclohexylamino-3 hydroxy-2 propanesulfonique-1.

b) BICINE = N,N-bis(hydroxy-2 éthyl) glycine.

**4. Réactifs utilisés pour le dosage de la créatinine**

**R1** Hydroxyde de sodium : 0,80 mol/L.

**R2** Acide picrique : 25 mmol/L.

**5. Réactifs utilisés pour le dosage de l'acide urique**

**R1** Tampon phosphate : 0,05 mol/l, pH 7,8 ; acide hydroxy-2 [N-éthyl N-(m-tolyl)-amino]-3propanesulfonique-1 : 7 mmol/l ; monoéther d'alcool gras de polyéthyléneglycol : 4,8% ; ascorbate-oxydase (de courgette, EC 1. 10. 3. 3, 25°C)  $\geq 5$  U/ml.

**R2** Tampon phosphate : 0,1 mol/l, pH 7,8 ; ferrocyanure de potassium : 0,30 mmol/l ; amino-4 phénazone  $\geq 3$  mmol/l ; uriaase (d'Arthro-bacter protophormiae, EC 1. 7. 3. 3, 25°C)  $\geq 0,5$  U/ml ; peroxydase (de raifort, EC 1. 11. 1. 7, 25°C)  $\geq 1$  U/ml.

#### **6. Réactifs utilisés pour le dosage du calcium**

**R1** Tampon alcalin : 500 mmol/l.

**R2** Complexant crésolphtaléine : 0.62 mmol/l ; hydroxy-8 quinoléine : 69mmol/l.

#### **7. Réactifs utilisés pour le dosage du phosphore**

**R1** Acide sulfurique : 0,36 mol/l ; détergent.

**R2** Molybdate d'ammonium : 3,5 mmol/l ; acide sulfurique : 0,36 mol/l.; chlorure de sodium : 150 mmol/l.

#### **8. Réactifs utilisés pour le dosage du magnésium**

**R1** Tampon TRIS/acide amino-6 caproïque : 500 mmol/l, pH 11.25 ; EGTA : 129  $\mu$ mol/l ; conservateur.

**R2** Bleu de xyldlyle : 0,28 mmol/l ; détergent ; conservateur.

TRIS = Tris (hydroxyméthyl) aminométhane.

**Résultats de dosage des paramètres biologiques chez les diabétiques hommes.**

Patients	Age ans	Glycémie g/l	HbA1c %	Créatine mg/l	Urée g/l	AU mg/l	Phosphat urique mg/l	Calcium mg/l
01	72	<b>1,48</b>	6,1	999	24	408	167	439
02	26	<b>1,85</b>	<b>8,5</b>	1158	13,88	373	905	298
03	67	<b>2,36</b>	<b>9,9</b>	431	6,31	250	178	370
04	42	<b>2,50</b>	<b>11,9</b>	409	4,72	150	181	181
05	60	1,04	<b>10,1</b>	736	10,67	335	333	101
06	66	<b>1,39</b>	<b>7</b>	838	11,11	448	476	420
07	64	<b>1,36</b>	<b>8,5</b>	1443	13,42	945	614	230
08	79	<b>1,33</b>	<b>7,6</b>	920	10,41	966	276	370
09	60	<b>1,20</b>	<b>11</b>	395	4,80	222	184	170
10	42	<b>2,76</b>	<b>7</b>	1308	16,17	440	402	160
11	74	<b>1,87</b>	<b>9</b>	929	4,60	301	179	271
12	54	<b>1,24</b>	<b>7</b>	1812	22,98	563	742	149
13	62	<b>2,63</b>	<b>10,5</b>	1578	13,33	504	445	362
14	53	<b>2,09</b>	<b>10</b>	1473	5,60	480	449	248
15	64	<b>2,67</b>	<b>11</b>	1197	9,87	395	517	336
16	65	<b>1,44</b>	<b>7</b>	1374	13,9	412	485	240
17	64	<b>1,43</b>	<b>7,1</b>	754	2,4	203	302	250
18	20	<b>2,42</b>	<b>10,7</b>	1395	6,2	443	968	244
19	63	<b>2,21</b>	<b>11,2</b>	1089	7,9	467	175	648
20	61	1,04	<b>8,5</b>	730	3,9	307	352	358
21	57	1,02	<b>10,7</b>	545	7,5	317	289	152
22	27	1,07	6	673	16,5	504	867	260
23	61	<b>1,17</b>	4,96	388	3,02	273	68	360
24	76	<b>1,39</b>	5,6	1431	10,17	440	537	561

Patients (Femmes)	Age ans	Glycémie g/l	HbA1c %	Créatine mg/l	Urée g/l	AU mg/l	Phosphaturie mg/l	Calciurie mg/l
01	73	<b>0,68</b>	5,57	377	3,21	494	344	399
02	47	<b>1,33</b>	<b>7</b>	1582	25,3	501	332	339
03	60	<b>1,30</b>	<b>7</b>	1323	12,33	646	960	141
04	74	<b>1,71</b>	<b>11</b>	315	2,91	160	137	390
05	61	<b>1,30</b>	<b>7,1</b>	1176	6,56	441	239	447
06	61	<b>1,24</b>	6	942	24,22	403	1296	479
07	59	<b>1,40</b>	<b>7,4</b>	431	6,31	250	478	338
08	51	<b>1,38</b>	<b>6,5</b>	624	9,02	294	117	242
09	73	<b>1,45</b>	<b>7,1</b>	598	11,99	1071	169	254
10	43	<b>1,78</b>	<b>7</b>	297	4,50	195	117	353
11	66	0,98	<b>7,4</b>	358	5,14	168	350	412
12	79	0,86	<b>7,8</b>	307	5,55	218	237	388
13	53	<b>2,35</b>	<b>8</b>	431	11,23	300	532	216
14	61	0,88	<b>8,1</b>	677	8,91	651	129	390
15	78	<b>1,35</b>	<b>8</b>	1113	7,66	294	477	432
16	57	<b>1,47</b>	<b>11,12</b>	530	4,5	198	157	275
17	78	0,82	6	832	14,7	339	471	397
18	61	1,04	<b>10,29</b>	901	24,87	440	1290	280
19	62	<b>1,51</b>	<b>7,4</b>	884	10,63	328	215	115
20	66	<b>1,66</b>	<b>9,3</b>	505	8,48	328	404	333
21	54	<b>2,58</b>	<b>9,6</b>	202	4,36	127	147	240
22	70	<b>1,69</b>	<b>7</b>	252	4,66	117	165	285
23	44	<b>3,59</b>	<b>12,6</b>	349	7,25	271	449	219
24	23	0,90	6,2	717	8,40	321	439	165
25	71	<b>1,68</b>	<b>7</b>	470	4,36	337	479	260
26	27	<b>1,63</b>	<b>7,9</b>	531	6,13	292	508	278
27	78	<b>2,89</b>	<b>11,2</b>	892	11,7	549	142	265
28	39	<b>2,61</b>	<b>9,5</b>	414	10,4	196	490	150
29	40	<b>2,35</b>	<b>7</b>	1383	7,82	312	471	242
30	72	<b>1,14</b>	<b>8,2</b>	712	3,30	228	161	108
31	50	<b>1,94</b>	<b>10,8</b>	921	8,69	554	501	432
32	54	<b>1,61</b>	<b>8</b>	1392	17,92	404	308	368
33	63	<b>1,90</b>	<b>10,3</b>	2265	10,89	551	1215	298
34	72	<b>2,20</b>	<b>9,4</b>	519	3,04	346	228	265
35	63	<b>2,02</b>	<b>9,4</b>	1050	11,5	402	471	298
36	83	<b>1,55</b>	<b>9</b>	437	5,54	211	228	480
37	50	<b>1,16</b>	<b>12,2</b>	430	3,14	225	491	106
38	64	<b>1,73</b>	<b>11,7</b>	276	4,8	180	154	106
39	56	<b>1,38</b>	<b>7,7</b>	871	3,0	313	319	168
40	29	<b>1,78</b>	<b>11,2</b>	747	9,22	413	576	123
41	57	<b>2,15</b>	<b>11</b>	329	5,1	292	150	132
42	85	1,00	<b>7,4</b>	703	7,2	356	315	330
43	65	<b>2,45</b>	<b>12</b>	475	4,3	258	270	210
44	49	<b>1,69</b>	<b>9,3</b>	364	5,1	149	160	240
45	58	<b>1,41</b>	5,89	2730	7,02	404	430	120
46	65	<b>0,79</b>	<b>11,80</b>	361	3,8	198	355	180
47	56	<b>1,54</b>	<b>7,3</b>	715	3,4	305	142	124
48	67	<b>2,56</b>	<b>10,8</b>	494	5,1	756	351	164



# Résumé

## Résumé

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un désordre révélé au niveau du métabolisme des glucides entraînant une hyperglycémie à l'origine des complications surtout rénales.

Les diabétiques ont un pH urinaire acide qui s'abaisse encore avec l'âge, ce qui favorise la cristallurie d'oxalate de calcium dihydraté, particulièrement fréquente chez l'homme. L'étude de la cristallurie pourrait être utile pour détecter ce risque et proposer des mesures préventives.

Cette étude est portée sur une population de **72** patients diabétiques en consultation dans le service de Diabétologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire CHU de Constantine. Elle est répartie en **66,67%** femmes et **33,33%** hommes avec un sexe ratio (H/F) de **0,50** ; dont les gens les plus touchés par la cristallurie ont un âge supérieur à 60 ans.

La cristallurie examinée sur l'urine du réveil conservée à 37°C ou à température ambiante, apparaît comme un examen simple, facile à réaliser et intéressant au plan clinique pour orienter le clinicien sur la nature des calculs, lui permettant ainsi d'optimiser le choix du traitement à mettre en œuvre. Cet examen, nécessite simplement un microscope équipé de la polarisation.

Le dosage de la glycémie et l'hémoglobine glyquée a révélé que notre population diabétique étudiée était mal équilibrée avec une moyenne de l'HbA1c **8,87±1,95** chez l'homme et **8,74±1,93** chez la femme.

Le diagnostic de la cristallurie repose non seulement sur des critères cliniques mais également sur des critères biochimiques, essentiellement la calciurie. Le dosage de ce paramètre donne une moyenne de **378,54± 127,73** mg/l chez l'homme et **362,47±74,97** mg/l chez la femme.

**Mots clés :** Cristallurie, lithiase urinaire, oxalate de calcium, diabète.

## Abstract

Diabetes is a metabolic disease characterized by a disorder found in carbohydrate metabolism causing hyperglycemia especially at the origin of renal complications.

Diabetics have acidic urine which further reduces with age, and that promotes crystalluria calcium oxalate dihydrate, particularly common in humans. The study of crystalluria could be useful to detect this risk and propose preventive measures.

This study is focused on a population of **72** diabetic patients in consultation in the Division of Diabetes at the University Hospital (CHU) of Constantine. It is divided into **66,67%** women and **33,33%** men with a sex ratio (M / W) of **0,50** ; that people most affected by crystalluria have over **60** years old.

Crystalluria examined on the first morning urine stored at 37°C or at ambient temperature, appears as a simple exam, easy to achieve and interesting clinically in order to guide the clinician on the nature of the calculations, allowing him to optimize the choice of treatment to implement. This examination requires simply a microscope equipped with the polarization.

The blood glucose and glycated hemoglobin showed that our diabetic study population was unbalanced with an average of **8,87±1,95** HbA1c in men and **8,74±1,93** in women.

The diagnosis of crystalluria is based not only on clinical criteria but also on biochemical criteria, mainly calcium excretion. The dosage of this parameter gives an average of **378,54 ± 127.73** mg / l in males and **362,47 ± 74,97** mg / l in women.

**Key words:** Crystalluria, urolithiasis, calcium oxalate, diabetes.

## الملخص

السكري هو مرض أيضي يتميز باضطراب في التمثيل الغذائي للكربوهيدرات مما يؤدي الى ارتفاع نسبة السكر في الدم والمتسببة في مضاعفات خاصة على مستوى الكلى .

يتميز مرضى السكري ببول ذي pH حامضي يتناقص مع التقدم في السن، وهو ما يعزز البلورات البولية لأوكسالات الكالسيوم المتواجدة بكثرة و بصفة خاصة لدى البشر. دراسة هذه البلورات يمكن ان تكون مفيدة للكشف عن هذا الخطر واقتراح تدابير وقائية.

انجزت هذه الدراسة على مجموعة تتكون من 72 من مرضى السكري المتواجدين للفحص بمصلحة الأمراض السكرية بالمستشفى الجامعي بقسنطينة. وتقدر بنسبة % 66,67 نساء و %33,33 رجال مع نسبة الجنس (ر / ن) مقدرة ب 0,5 والملاحظ أن الأشخاص الأكثر عرضة للبلورات البولية هم الذين تتجاوز أعمارهم الـ 60 عاما.

ان فحص البلورات المتواجدة بالبول المستخلصة عند الاستيقاظ والمحافظة في درجة حرارة 37 °م يظهر على أنه فحص بسيط سهل التنفيذ ومهم على المستوى السريري لتحديد طبيعة الحصيات المتواجدة حيث يمكن الأخصائي من اختيار العلاج الأمثل لهذه الحالات. هذا الفحص يتطلب جهاز ميكروسكوب مزود باستقطاب.

أظهرت نتائج فحص نسبة السكر في الدم والهيموغلوبين السكري أن الفئة التي تمت عليها الدراسة كانت غير متوازنة بمتوسط HbA1c قدره  $1,95 \pm 8,87$  لدى الرجال و  $1,93 \pm 8,74$  عند النساء.

لايستند تشخيص البلورات البولية فقط على المعايير السريرية وانما على معايير الكيمياء الحيوية وأساسا إفرازات الكالسيوم. تقديرات فحص هذا الأخير تعطى بمتوسط  $127,73 \pm 378,54$  ملغ / لتر في الذكور و  $74,97 \pm 362,47$  ملجم / لتر في النساء.

كلمات مفتاح : البلورات، تحصن بولي، أكسالات الكالسيوم، مرض السكري

<b>Non et Prénom : BOULACEL SARA KHEDECHE ASMA</b>	<b>Date de soutenance : 26/06/ 2014</b>								
<b>Thème : Etude de la cristallurie chez les sujets diabétiques</b>									
<p style="text-align: center;"><b>Résumé</b></p> <p>Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un désordre révélé au niveau du métabolisme des glucides entraînant une hyperglycémie à l'origine des complications surtout rénales.</p> <p>Les diabétiques ont un pH urinaire acide qui s'abaisse encore avec l'âge, ce qui favorise la cristallurie d'oxalate de calcium dihydraté, particulièrement fréquente chez l'homme. L'étude de la cristallurie pourrait être utile pour détecter ce risque et proposer des mesures préventives.</p> <p>Cette étude est portée sur une population de <b>72</b> patients diabétiques en consultation dans le service de Diabétologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire CHU de Constantine. Elle est répartie en <b>66,67%</b> femmes et <b>33,33%</b> hommes avec un sexe ratio (H/F) de <b>0,50</b> ; dont les gens les plus touchés par la cristallurie ont un âge supérieur à 60 ans.</p> <p>La cristallurie examinée sur l'urine du réveil conservée à 37°C ou à température ambiante, apparaît comme un examen simple, facile à réaliser et intéressant au plan clinique pour orienter le clinicien sur la nature des calculs, lui permettant ainsi d'optimiser le choix du traitement à mettre en œuvre. Cet examen, nécessite simplement un microscope équipé de la polarisation.</p> <p>Le dosage de la glycémie et l'hémoglobine glyquée a révélé que notre population diabétique étudiée était mal équilibrée avec une moyenne de l'HbA1c <b>8,87±1,95</b> chez l'homme et <b>8,74±1,93</b> chez la femme.</p>									
<b>Mots clés :</b> Cristallurie, lithiase urinaire, oxalate de calcium, diabète.									
<b>Laboratoire de recherche :</b> Laboratoire de Biochimie : Clinique d'Urologie-Néphrologie et Transplantation Rénale Daksi-Constantine. Service de diabétologie CHU Constantine.									
<p><b><u>Jury de soutenance</u> :</b></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="261 1767 746 1798"><b>Présidente : Mme. MECHAKRA A.</b></td> <td data-bbox="943 1767 1345 1798"><b>Prof. Université Constantine 1</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="261 1816 788 1848"><b>Examineur : Mme. BEN NAMOUN L.</b></td> <td data-bbox="938 1816 1374 1848"><b>M.A.A. Université Constantine 1</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="261 1865 671 1897"><b>Encadreur : Mr. NOUADRI T.</b></td> <td data-bbox="932 1865 1369 1897"><b>M.C.A. Université Constantine 1</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="261 1915 678 1946"><b>Co-encadreur : Mme. ZEKRI S.</b></td> <td data-bbox="932 1915 1485 1946"><b>M.A. Hôpital Daksi Abed Kader Boucherit</b></td> </tr> </table>		<b>Présidente : Mme. MECHAKRA A.</b>	<b>Prof. Université Constantine 1</b>	<b>Examineur : Mme. BEN NAMOUN L.</b>	<b>M.A.A. Université Constantine 1</b>	<b>Encadreur : Mr. NOUADRI T.</b>	<b>M.C.A. Université Constantine 1</b>	<b>Co-encadreur : Mme. ZEKRI S.</b>	<b>M.A. Hôpital Daksi Abed Kader Boucherit</b>
<b>Présidente : Mme. MECHAKRA A.</b>	<b>Prof. Université Constantine 1</b>								
<b>Examineur : Mme. BEN NAMOUN L.</b>	<b>M.A.A. Université Constantine 1</b>								
<b>Encadreur : Mr. NOUADRI T.</b>	<b>M.C.A. Université Constantine 1</b>								
<b>Co-encadreur : Mme. ZEKRI S.</b>	<b>M.A. Hôpital Daksi Abed Kader Boucherit</b>								