

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Analyse protéomique et santé

Intitulé :

Intérêt du dosage de la microalbuminurie dans le diagnostic précoce de la néphropathie diabétique

Présenté et soutenu par :

Le : 28 /06/2015

Houari Kahina et Marouk Asma

Jury d'évaluation :

Président du jury :	NECIB Y.	(Professeur - UFM Constantine).
Rapporteur :	NOUADRI T.	(MCA- UFM Constantine).
Examinatrice :	BEN NAMOUN L.	(MAA- UFM Constantine).
Co-encadreur :	CHERITI N.	(Médecin chef -EHS DAKSI).

Année universitaire
2014 - 2015

REMERCIEMENT

Toute chose, nous tenant à remercier Dieu le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience.

A notre maître et directeur de thèse,

Docteur NOUADRI T. (MCA Université frères Mentouri Constantine)

Cher maître, Nous sommes très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours reçus. Vos conseils et la clarté de vos enseignements font de vous un maître respectable. Veuillez croire cher maître, en l'expression de notre profonde gratitude

A notre maître et président du jury,

Professeur : NÉCIB Y. professeur Université frères Mentouri Constantine

Cher maître, c'est un grand honneur que vous nous faite en acceptant la présidence de ce jury. Nous avons pu apprécier la qualité de vos enseignements et vos qualités intellectuelles font de vous un maître exemplaire. Veuillez accepter cher maître toute notre reconnaissance.

A notre maître et examinatrice,

Madame BENNAMOUN L. ;(MAA université frères Mentouri Constantine)

Cher maître, nous avons été très séduits par votre amabilité, votre gentillesse. Vos qualités intellectuelles et vos capacités pédagogiques sûres font de vous un modèle de maître souhaité par tout étudiant. En témoignage de notre reconnaissance infinie, nous vous prions cher maître, d'accepter l'expression de notre gratitude.

A notre maître et codirectrice de thèse,

Docteur Cheriti N. (médecin-chef EHS Daksi)

Cher maître, nous vous remercions pour la confiance que vous nous faites en nous confiant ce travail. Nous avons pu apprécier pendant cette période dans votre service, vos conseils, votre simplicité, votre modestie surmontée d'un bon sens élevé de sociabilité, cher maître, en cet instant solennel, nous vous prions d'accepter l'expression de notre profonde gratitude.

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail ... ✍

A mes parents,

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

A mes sœurs, Imene et Loubna

A mon frère Abderraouf

A mes grands-mères Yamina et Fatma

A mes grands-pères Lounis et Ali« allah yarahmou»

A toute mes tantes ainsi à tous mes oncles et leurs femmes

A toutes mes cousines et cousins

A toute La famille Houari

A tout la famille hadj Mohand

A mes amies surtout Kenza et Meriem

A mon binôme ASMA

Kahina

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail . . . ✍

*A mes très chers parents **Abdallah** et **Habiba** que j'aime tant, sans lesquels j'e ne serais jamais arrivée là ou j'en suis. Que ce travail soit une prière pour le repos de leurs âmes puisse dieu vous réserver sa bien large misé corde.*

*A mes chères sœurs: **Assia, Wided, Amina.***

*A mes chers frères : **Faiz, Walid.***

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

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

*A mes amis : **Sara** qui nous a aidé par ses précieux conseils, **Kenza, Meriem, Mebarqa.***

*A mon binôme **Kahina.***

A toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

ASMA

Table des matières :

Introduction	1
--------------------	---

Revue bibliographique

1. Le diabète	
1.1 Définition	2
1.2 Dépistage du diabète :	2
1.3 Classification du diabète	3
1.4 Les complications du diabète	3
1.4.1 Complications aiguës à court terme	4
1.4.2 Complications chroniques à long terme	4
2. Le rein	
2.2 Morphologie générale	6
2.3 Fonctions du rein	7
2.4 Structure du néphron	8
2.5 Le glomérule	9
2.6 L'urine	9
2.6.1 Mécanisme général de la formation de l'urine	10
2.6.2 Le débit de filtration glomérulaire (DFG)	11
3 Albumine	
3.1 Définition	12
3.2 Propriétés	12
3.3 Biosynthèse de l'albumine	13
3.4 Catabolisme de l'albumine	14
3.5 Structure de l'albumine	14
3.6 Fonctions d'albumine	15
3.6.1 Maintien de la pression oncotique	15
3.6.2 Transport plasmatique de ligands et détoxification	16
3.6.3 Fonction antioxydantes	16
4. La néphropathie diabétique	
4.1 Introduction	17
4.2 Définition	17
4.3 Dépistage précoce de la ND	18
4.4 Epidémiologie	18
4.5 Facteurs de risque pour développer une néphropathie chez les patients ayant un diabète de type 1 ou 2	18

4.6 Physiopathologie	19
4.6.1 Produits terminaux de glycation avancée (AGE)	19
4.7 L’histoire naturelle et les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique	21
4.8 Rôle de l’hypertension artérielle	22
4.9 Traitement	23
5 La microalbuminurie	
5.1 Définition	24
5.2 Physiopathologie	25
5.3 Dépistage.....	25
5.4 Intérêt	26
5.6 Recueil des urines	26
5.7 Méthodes de dosage	27
5.8 Les valeurs de références	28
5.9 Avantages de la microalbuminurie	28

Matériels et Méthodes

1 Objectifs	29
2 Type et cadre d’étude	29
3 Population d’étude.....	29
4 Caractéristiques de l’échantillon	30
5 Les examens para cliniques	30
5.1 Prélèvement urinaire	30
5.2 Prélèvements sanguin	30
6 Dosage de la glycémie à jeun	31
7 Dosage de l’hémoglobine glyquée	32
8 Dosage de la créatinémie et créatinurie	33
9 Dosage de la microalbuminurie	35
9.1 Le dosage semi-quantitatif par les bandelettes réactives Micral Test	35
9.2 Dosage quantitative de la microalbuminurie par l’analyseur Cobas c111	36
9.2.4 Intérêt de dosage de la microalbuminurie	38
10 Dosage de la protéinurie des 24 heures	38
10.1 Test par les bandelettes réactives	38
10.2 Méthode quantitative	38
11 Analyse des données	39

Résultats et Discussion

1 Epidémiologie	40
2 Etude descriptive et analytique	40
2.1 Répartition des patients diabétiques selon le sexe	40
2.2 Répartition des patients en fonction de leur tranche d'âge et leur sexe	42
2.3 Répartition des patients selon leurs sexes et leurs types de diabète	42
2.4 Répartition des patients en fonction de la prédisposition génétique (familiale)	44
2.5 Répartition des sujets diabétiques en fonction de leur excrétion urinaire de l'albumine	45
2.6 Répartition des sujets selon leur excrétion urinaire d'albumine en fonction du sexe et du type de diabète	46
2.7 Répartition des diabétiques en fonction de leurs EUA et l'évolution du diabète	47
2.8 Répartition des microalbuminuriques selon du type et d'évolution du diabète	48
2.9 Répartition des patients selon leur hémoglobine glyquée	49
2.10 Répartition des patients selon leur glycémie à jeun	50
2.11 Répartition des hommes microalbuminuriques selon de leurs consommations du tabac	51
2.12 Répartition des patients en fonction du rapport microalbuminurie/créatinurie (RAC)	53
2.13 Répartition des patients selon leurs protéinuries des 24h	54
2.14 Répartition des diabétiques en fonction de leurs créatinémie	54
2.15 Répartition des diabétiques hypertendus en fonction de leurs excrétions d'albumine urinaire	55
2.16 Comparaison entre le résultat de la bandelette réactive d'albumine et celui de l'automate lors du dosage de la microalbuminurie.....	56
Conclusion	58
Références bibliographiques	59
Annexe	
Résumé	

Abréviations

μalb : Microalbuminurie

AGE: Advanced Glycation End-product (les produits de glycation avancés)

Ang. II: Angiotensine 2

ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DT1 : Diabète type 1

DT2 : Diabète type2

ENTRED : Echantillon National Représentatif des personnes diabétiques.

EUA : Excrétion Urinaire d'Albumine

HAS : Haute Autorité de Santé

HB1Ac : hémoglobine glyquée

HSA : Human Sérum-albumine (la serum albumin humaine)

HTA : Hypertension Artérielle

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

ND : Néphropathie Diabétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression Artérielle

r : Coefficient de corrélation de bravais-Pearson

RAC : Rapport Albuminurie / Créatinurie

RAGE: le récepteur d'AGEs

SRA : Système-Rénine-Angiotensine

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Tableau 1 : valeur de référence de la microalbuminurie chez l'adulte	28
Tableau 2 : Mode opératoire du dosage de créatinémie et de la créatinurie	34
Tableau 3 : Les valeurs de référence de la créatinémie et de la créatinurie	34
Tableau 4 : Mode opératoire de dosage de la microalbuminurie	37
Tableau 5 : Mode opératoire de dosage de la protéinurie	39
Tableau 6 : Répartition des malades selon leur tranche d'âge et leur sexe.....	42
Tableau 7 : comparaison entre le résultat obtenue par l'automate et celui de la bandelette urinaire	57

Figure 1 : Les différentes complications liées au diabète (Geoffrey ; 2005).	6
Figure 2 : Coupe sagittale d'un rein (Silbernagl <i>et al.</i> , 1985)	7
Figure 3 : Structure du néphron (Godin, 2010)	8
Figure 4 : Représentation schématique d'un glomérule (Godin, 2010)	9
Figure 5 : Schéma des deux étapes successives de la formation de l'urine	11
Figure 6: Séquence peptidique des 50 premiers aa de la préproalbumine chez l'homme et les différents peptides qui vont être clivés au cours de la maturation de l'albumine.....	14.
Figure 7 : Principales étapes de la synthèse de l'albumine (Fine <i>et al.</i> , 1983).	14
Figure 8 : Structure tridimensionnelle de la HSA avec les 3 domaines et les 3 sites de liaisons.	15
Figure 9 : Représentation schématique de produit final avancée glycation « AGE »	20
Figure 10 : Evolution de la glomérulosclérose. Glomérules humains en microscopie optique à différents stades de néphropathie diabétique.	22
Figure 11: la Physiopathologie de la néphropathie diabétique et son Traitements actuels.....	24
Figure 12 : étapes du dosage de la microalbuminurie par les bandelettes réactives.....	36
Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe	41
Figure 14 : répartition des patients selon le sexe et le type de diabète	43
Figure 15 : Répartition des diabétiques en fonction de la prédisposition génétique... ..	44
Figure 16 : répartition des diabétiques en fonction de leurs excrétions urinaires de l'albumine.....	45
Figure 17 : Répartition des sujets selon leurs EUA, sexe et du type de diabète	46
Figure 18 : répartition des diabétiques en fonction de leurs EUA et l'évolution du diabète... ..	47
Figure 19 : répartition des microalbuminuriques selon leurs types et la durée de l'évolution du diabète	48
Figure 20 : La microalbuminurie en fonction des taux d'HbA1c	49
Figure 21 : Répartition des patients selon leur glycémie à jeun.....	50
Figure 22 : Répartition des microalbuminuriques selon leurs consommations du tabac	52
Figure 23 : Répartition des patients en fonction du rapport microalbuminurie / créatinurie....	53
Figure 24 : Répartition des diabétiques selon leurs protéinuries des 24h	54
Figure 25 : répartition des diabétiques en fonction de leurs créatinémie.....	55
Figure 26 : Répartition des diabétiques hypertendus en fonction de leurs excrétions d'albumine urinaire	56

Introduction

Introduction

L'incidence et la prévalence du diabète sont en augmentation progressive depuis plusieurs années, La pathologie présente un caractère épidémique à l'échelle mondiale. Des estimations récemment publiées font état d'une prévalence mondiale en 2010 de 285 millions de diabétiques. Parmi les populations âgées de 20 à 70 ans. Le nombre de diabétiques pourrait atteindre 430 millions à l'horizon 2030 (Jacobs, 2010). A l'échelle nationale, L'Algérie compte en 2010, plus de 3.5 millions de diabétiques et risque d'en comptabiliser plus de 4,2 millions, d'ici 2025, si rien n'est fait pour enrayer l'épidémie. (Couic-M ; 2009) (Boudiba A et al, 2008).

La néphropathie diabétique (ND) est une complication fréquente et dangereuse du diabète. Cette dernière est silencieuse, insidieuse et touche les petits vaisseaux des glomérules des reins. Près de la moitié des patients diabétiques présentent une insuffisance rénale chronique (Vigan, 2014).

Chaque année Il y a un nombre croissant de patients que le diabète conduit à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en raison d'un diagnostic trop tardif. En Algérie, les néphropathies diabétiques sont malheureusement diagnostiquées qu'à un stade tardif compliquant leur prise en charge.

L'objectif de notre étude est de dépister précocement la ND afin de réduire le risque de morbidité et de mortalité rénale par le dosage du biomarqueur spécifique de la ND. C'est la microalbuminurie : un paramètre urinaire qui peut être utilisé et qui permettrait de déceler de manière précoce et à un stade réversible les manifestations de la maladie afin de retarder la progression de la ND et d'évaluer l'efficacité de ce biomarqueur (Microalbuminurie) dans la détection précoce de la néphropathie

Ainsi, notre travail est porté sur une étude épidémiologique descriptive et transversale réalisée au niveau du Service de santé : EHS Daksi en adoptant les méthodes suivantes :

- Dosage de la microalbuminurie
- Dosage de la protéinurie des 24h
- Dosage de la Créatinurie et la créatinémie
- Dosage de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée.

Revue bibliographique

1. Le diabète

1.1 Définition :

Le diabète est une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie chronique (taux de glucose dans le sang trop élevé) liée à une déficience, soit de la sécrétion de l'insuline, soit de l'action de l'insuline, soit des deux. Au cours de son évolution, le diabète peut engendrer de graves complications touchant le cœur, les vaisseaux, les yeux, les reins et les nerfs (Fagot-Campagna *et al.*, 2010).

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

1.2 Dépistage du diabète :

Le dépistage du diabète est recommandé une consultation médicale aux personnes âgées de plus de 45 ans ayant au moins un facteur de risque (migrant, surpoids, hypertension artérielle, dyslipidémie, antécédent familial, antécédent de diabète gestationnel, naissance d'un enfant pesant plus de 4 kg) (Fagot-Campagna *et al.*, 2010).

De nouveaux critères diagnostiques ont été établis en 2010 par l'American Diabetes Association (ADA). Le diagnostic est basé sur une des 4 anomalies suivantes :

- 1) Une valeur d'hémoglobine glyquée (Hb1Ac) $\geq 6.5\%$. Le test doit être effectué dans un laboratoire utilisant la méthode National glycohemoglobin standardization program (NGSP).
- 2) Une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl) (sans apports caloriques depuis au moins 8 heures).
- 3) Une glycémie ≥ 11.1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) après un test oral de tolérance au glucose.
- 4) Les symptômes classiques d'hyperglycémies (polydipsie, polyurie, perte de poids, vision troubles) et une glycémie ≥ 11 mmol/l quel que soit le moment de la journée

En l'absence d'hyperglycémie univoque, les tests 1 à 3 doivent être confirmés par une répétition du même test. Le choix du test utilisé reste à la discrétion du soignant.

(Gariani, 2015). Ce dépistage doit être réalisé tous les trois ans.

1.3 Classification du diabète

L'OMS distinguait deux principaux types de diabètes : le diabète type 1 (DT1) et le diabète type 2 (DT2) ; bien que d'autres types, puissent être inclus. Il s'agit du diabète gestationnel, le diabète lié à la malnutrition, l'intolérance au glucose.

1.3.1 Le diabète de type 1 (DT1)

Le diabète de type 1, anciennement nommé insulino-dépendant, diabète juvénile ou encore diabète maigre représente 5 à 10% de tous les individus avec un diabète. (Gariani, 2015). C'est une maladie auto-immune qui se caractérise initialement par une infiltration des îlots de Langerhans par des macrophages et des lymphocytes ; il en résulte la destruction sélective des cellules β , des îlots de Langerhans du pancréas (cellules sécrétrices de l'insuline) et une carence absolue et définitive d'insuline. (Boitard, 2008).

1.3.2 Le diabète de type 2 (DT2)

Le diabète de type 2, anciennement nommé non-insulino-dépendant, ou diabète de maturité représente entre 90 et 95% des personnes diabétiques. (Gariani, 2015).

Le diabète de type 2 est dû à un déficit de l'insulinosécrétion associée à un déficit variable de la sensibilité à l'insuline caractérisant l'insulinorésistance souvent due à une surcharge pondérale et donc aux cellules adipeuses. (James, 2007), (Simeon *et al.*, 2007).

Finalement cette forme de diabète n'a pas un mécanisme physiologique unique il survient généralement à la quarantaine et son incidence augmente avec l'âge. (Koolman et Rôhm, 2004). De plus, si le diabète type 2 est associé dans 80% des cas à une obésité, l'état de la résistance à l'insuline reste spécifique à l'état du diabète. (Virally *et al.*, 2005).

1.4 Les complications du diabète :

Les complications du diabète ne sont pas fatales mais secondaires à une hyperglycémie chronique durant des années (de 5 à 15 ans). On distingue les complications liées à la microangiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et celles liées à la macroangiopathie (cardio-vasculaires) figure (Duron et Heurtier, 2006).

1.4.1 Complications aiguës à court terme

1.4.1.1 Acidocétose diabétique :

Il s'agit d'un état qui peut être fatal. Lorsque l'organisme manque d'insuline, il remplace le glucose par un autre substrat : les acides gras, cela produit des corps cétoniques qui sont l'acétoacétate, le β -hydroxybutyrate et l'acétone augmentant l'acidité de l'organisme. (Halimi, 2003), (Eustache, 2012).

1.4.1.2 L'hypoglycémie

On définit l'hypoglycémie comme un événement correspondant à la triade de Whipple (Glycémie inférieure à 3,9 mmol/l, symptômes typiques, amélioration des symptômes suite à l'absorption de glucose) (Gariani, 2015). L'hypoglycémie se produit surtout quand le diabète est mal contrôlé et que les doses d'insuline sont mal adaptées (Paule, 2009).

1.4.1.3 La décompensation diabétique hyperosmolaire

La décompensation diabétique hyperosmolaire se voit principalement chez les diabétiques de type 2 lorsque le DT2 n'est pas soigné. Elle se caractérise cliniquement par une élévation majeure du taux de glucose qui peut aller au-delà de 33 mmol/l, une élévation de l'osmolarité plasmatique au-delà de 350 mmol/l (Gariani, 2015). Le traitement repose sur une réhydratation massive et rapide (Grimaldi, 2000).

1.4.2 Complications chroniques à long terme

1.4.2.1 Atteinte des gros vaisseaux (macroangiopathie):

on désigne sous le terme de macroangiopathie diabétique, L'atteinte vasculaire qui concerne les artères musculaires de calibre > 200 microns (Pillon *et al.*, 2014). Le diabète multiplie par deux ou trois le risque d'accidents cardiovasculaires : angine de poitrine, infarctus du myocarde, artériopathie des membres inférieurs, accidents vasculaires cérébraux. Ils sont d'autant plus fréquents et graves que sont présents un ou plusieurs facteurs de risque : obésité, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabagisme. Ils causent les trois quarts des décès chez le diabétique (Caquet, 2012).

1.4.2.2 Atteinte des petits vaisseaux (microangiopathie) :

La Microangiopathie touche les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30 μ 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, 2006). 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).

1.4.2.3 La rétinopathie diabétique

La rétinopathie est la localisation rétinienne de la microangiopathie. Sa fréquence s'accroît avec l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques. Elle est retrouvée dans 50 % des cas après 15 ans d'évolution et plus de 75 % des cas après 20 ans. Le facteur de risque essentiel est la durée d'évolution du diabète. (Duron et Heurtier, 2006).

La rétinopathie diabétique n'est jamais présente au début du diabète de type 1, mais fréquemment lors du diagnostic du diabète de type 2. (Pillon *et al.*, 2014).

1.4.2.4 La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique se traduit par une protéinurie, une tendance à l'hypertension artérielle et enfin une détérioration progressive de la fonction rénale. L'insuffisance rénale chronique atteint à long terme la moitié des diabétiques de type 1.

La présence d'une néphropathie multiplie par dix le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 1 et par trois à quatre chez les individus atteints par le diabète de type 2 (Pillon *et al.*, 2014).

La néphropathie diabétique se révèle par une microalbuminurie (0,03 à 0,3 g/j d'albumine urinaire) qui doit être recherchée systématiquement à intervalles réguliers car elle implique un réglage fin du traitement insulinique et un traitement antihypertenseur bien conduit (Caquet, 2012)

1.4.2.5 La neuropathie diabétique

Une des complications très fréquentes (80% des diabétiques dont la durée de la maladie est supérieure à 15 ans), caractérisée par une atteinte du système nerveux périphérique (Gourdi *et al.*, 2011).

La neuropathie périphérique touche les membres inférieurs ; elle se traduit par des douleurs et des troubles de la sensibilité à la chaleur et à la douleur. La neuropathie se complique d'ostéoarthropathie (pied cubique) et de maux perforants (ulcérations cutanées chroniques). (Caquet, 2012).

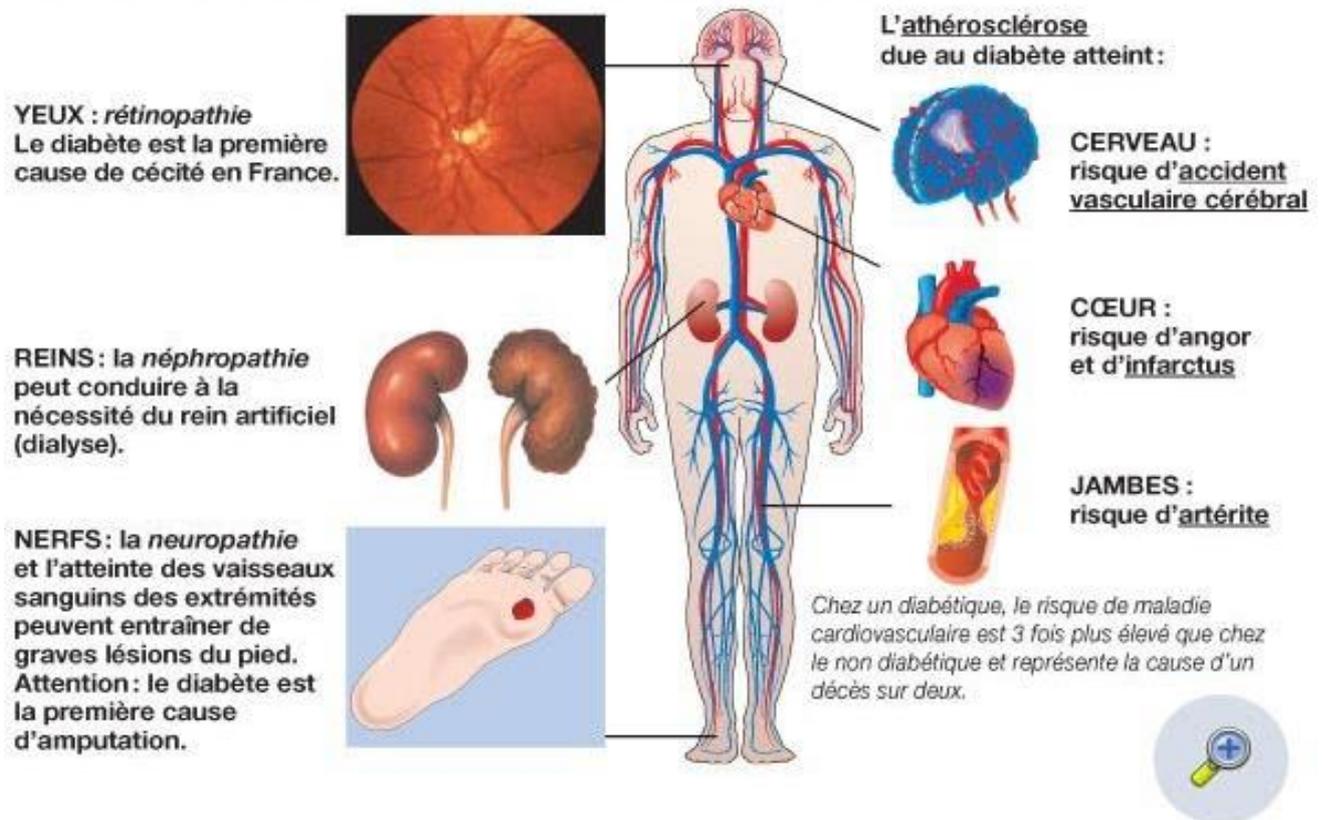


Figure 1 : Les différentes complications liées au diabète (Geoffrey ; 2005).

2. Le rein

2.1. Introduction

Chaque être humain possède deux reins, sous forme d'haricot, lesquels se situent dans la région de la fosse lombaire de la colonne vertébrale, ils sont protégés par les deux dernières vertèbres dorsales et les deux ou trois premières vertèbres lombaires, le foie, la rate et le système digestif sont placés devant les reins.

2.2 Morphologie générale

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

En coupe sagittale, on distingue deux zones différentes : une zone externe, le Cortex ; et une zone interne, la Médullaire. Cette dernière est divisée en masses coniques constituant les pyramides de Malpighi dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet fait saillie dans les petits calices (figure 2).

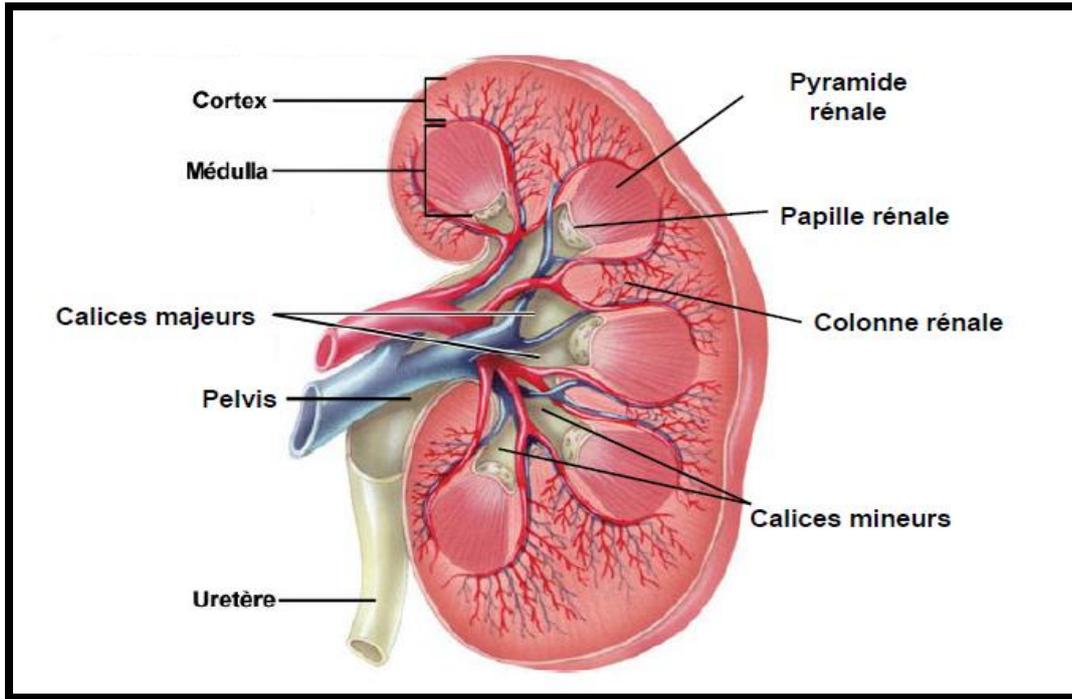


Figure 2 : Coupe sagittale d'un rein (Silbernagl *et al.*, 1985)

Le rein contient de 1 à 1.5 millions d'unités microscopiques de filtration du sang appelé néphron (Lacour 2013, Sherwood, 2006). L'unité structurale et fonctionnelle du rein et qui permet la formation d'urine est le néphron (Marieb, 2008)

2.3 Fonctions du rein

Les reins normaux assurent trois groupes de fonctions:

- une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères par la production d'urine là ou sont excrétés des déchets potentiellement toxiques du métabolisme (créatinine, urée, acide urique, phosphates, sulfates, etc.) (GAW, 2004).
- une fonction de maintien de la composition du milieu intérieur, donc de maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes (régulation de l'équilibre hydroélectrique et acido-basique).
- une fonction endocrine avec la synthèse de la rénine, de l'érythropoïétine, et du calcitrol. (Lacour, 2013).

2.4 Structure du néphron : Le néphron comprend :

- **la capsule de Bowman :** cet élément est appelé proximal car proche du glomérule. Il est en creux et cerne le glomérule. Il a pour fonction de recueillir l'urine primitive.

- **Le tube contourné proximal :** sa fonction sera de réabsorber 80% de l'urine primitive dont l'eau, les sels minéraux, le glucose, plus ou moins l'urée en fonction de la quantité d'eau.

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

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

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

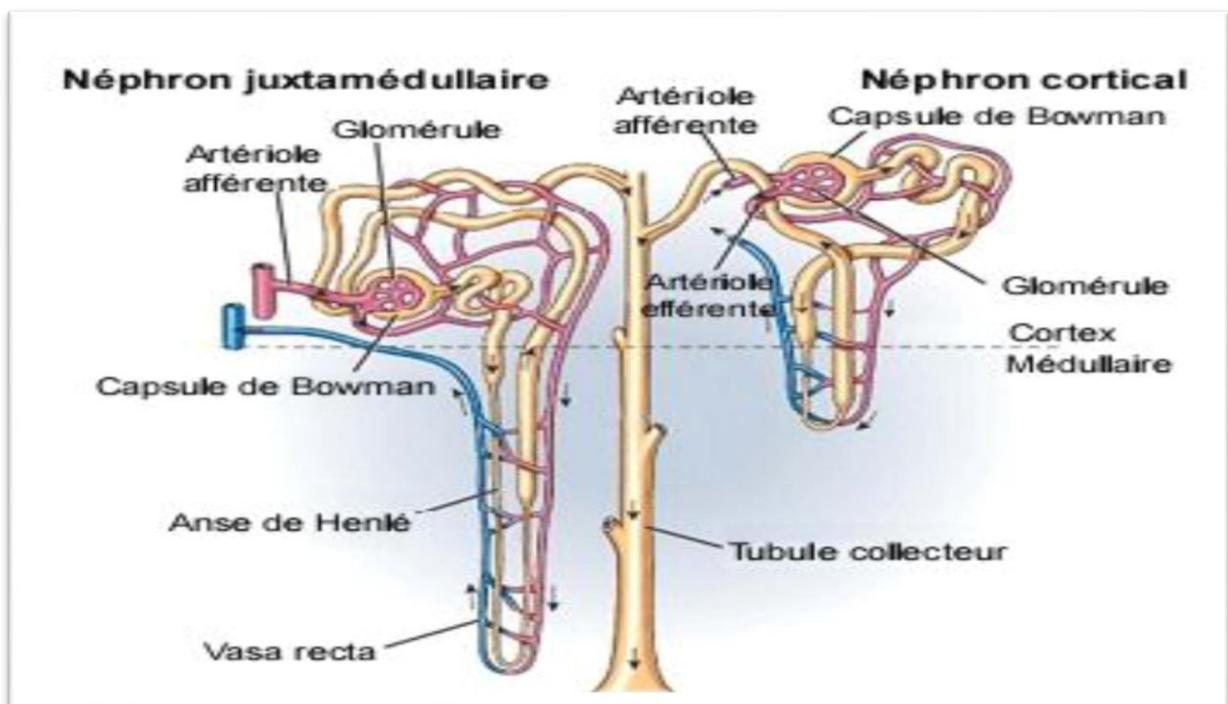


Figure 3 : Structure du néphron (Godin, 2010)

2.5 Le glomérule

Moulin et Peraldi (2005) décrivent les glomérules comme des structures spécialisés qui parcourent un mécanisme de filtration efficace pour débarrasser l'organisme des déchets métaboliques et des substances toxiques.

Le glomérule est un réseau de 4 à 6 capillaires issus de l'artériole afférente qui sont enroulés autour d'une tige mésangiale, elle-même formée de cellules mésangiales qui ont la propriété d'être contractiles. (Lacour, 2013).

Le glomérule contient trois types principaux de cellules ; chacun de ces types de cellules à une structure et une fonction propres (figure 4)

- Les cellules endothéliales glomérulaires
- Les cellules épithéliales glomérulaires (podocytes) ; ou pédicelles
- Les cellules mésangiales

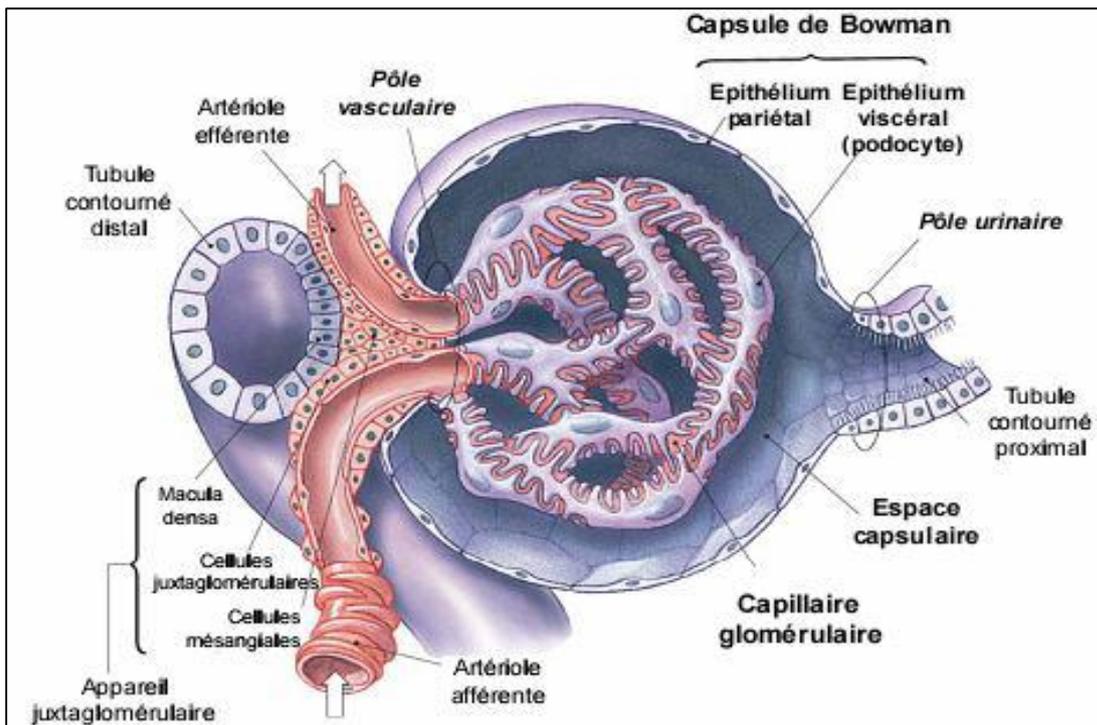


Figure 4 : Représentation schématique d'un glomérule (Godin, 2010)

2.6 L'urine :

L'urine est un liquide jaune pâle, limpide au moment où il est émis, d'odeur safranée et légèrement acide. Elle est constituée d'eau dans laquelle sont dissoutes des substances minérales (sodium, calcium, potassium, ...etc.) et organiques (urée, hormones, vitamines, ...etc.) elle

contient aussi en faible quantité des globules rouges et des globules blanches. (Longombe et Wood, 2003).

A l'état normal, l'urine est dépourvue de glucose, bactérie et protéine généralement entre 0.5 et 2 litre d'urine sont émis chaque jour. Cette quantité varie en fonction de l'âge, de la quantité de boissons absorbées, de l'alimentation,...etc. (Morin, 1998).

2.6.1 Mécanisme général de la formation de l'urine : La formation de l'urine passe par deux étapes successives :

a) **La filtration glomérulaire :**

Chaque minute 600ml de sang arrivent dans chaque rein par l'artère rénal et cela correspond à environ 20% du débit cardiaque (Marieb, 2008). Il se réalise un transfert unidirectionnel par ultrafiltration d'une grande quantité de liquide plasmatique dépourvue de protéine de haut poids moléculaire depuis le compartiment capillaire des glomérules vers leur espace urinaire. L'ultrafiltrat obtenu constitue l'urine primitive.

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

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

- Des capillaires péri-tubulaire vers la lumière tubulaire. Ces transferts sont appelés sécrétion.

Chez l'homme les phénomènes de réabsorption sont nettement plus importants que les phénomènes de sécrétion. www.ifits.fr/IMG/pdf/1_PHYSIOLOGIE_RENALE

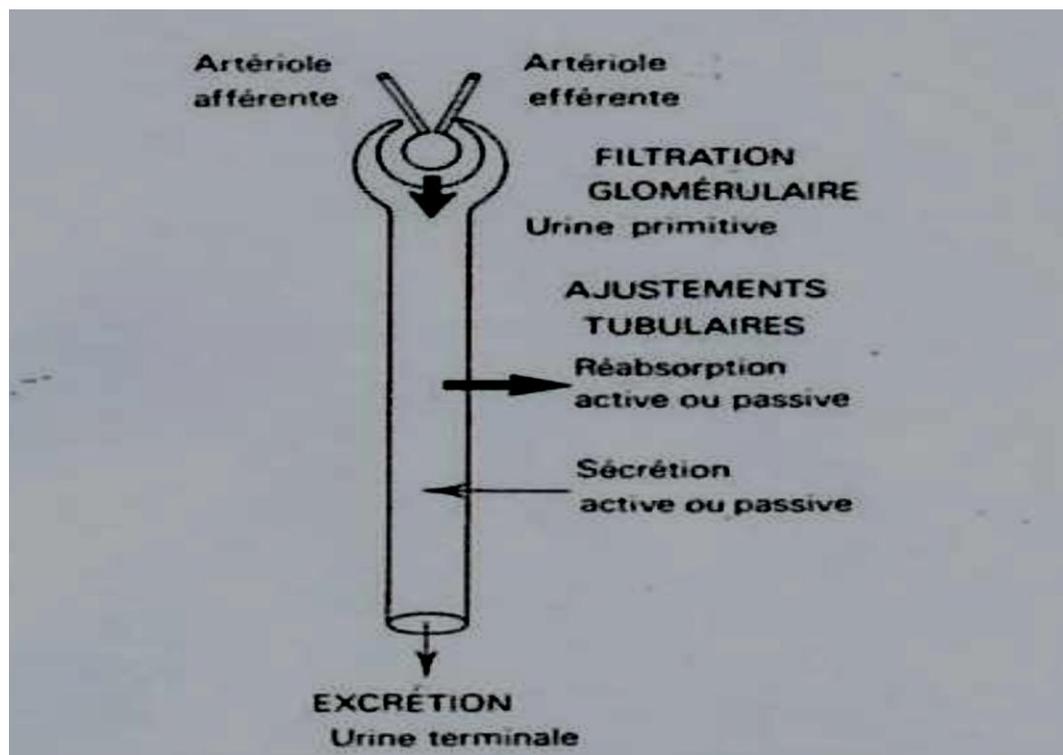


Figure 5 : Schéma des deux étapes successives de la formation de l'urine

2.7 Le débit de filtration glomérulaire (DFG) :

2.7.1 Définition : Le débit de filtration glomérulaire (DFG) correspond au volume de liquide filtré par le rein par unité de temps (Meline, 2006). Il s'agit du meilleur marqueur pour la quantification de l'activité rénale et l'outil de référence de diagnostic et de suivi de l'insuffisance rénale aiguë. (El youssfi, 2011). Chez les humains ayant une pression artérielle normale, le DFG est environ 0,12 l/min (soit 170 l/j).

Le (DFG) est classiquement estimé par la créatinine sérique, le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la récolte des urines de 24h ou par la formule de Cockcroft (Tenant compte des paramètres suivant : l'âge, le sexe et le poids). Pour l'instant, chez l'adulte, 2 formules sont utilisées :

- la formule de Cockcroft et Gault : (1976), la plus classique, elle demeure la référence

$$\text{DFG (mL/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie}] \times k$$

Age en année, poids en Kg, créatininémie en $\mu\text{mol/L}$,

$k = 1,23$ chez l'homme, $k = 1,04$ chez la femme

- la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) : simplifiée et proposée par Levey en 2000 :

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186,3 \times (\text{créatininémie} / 88,4)^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \\ \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si sujet noir})$$

Age en année, poids en Kg, créatininémie en $\mu\text{mol/L}$.

Clairance de la créatinine

$$\text{Clairance} = \frac{\text{U} \times \text{V}}{\text{P}} \text{ (en ml/min)}$$

U = concentration urinaire de créatinine mesurée sur urines de 24h ;

P = concentration plasmatique de créatinine ; V = débit urinaire en ml/min

3. Albumine

3.1 Définition :

C'est une protéine globulaire synthétisée exclusivement par le foie à une vitesse de 1mg / kg poids corporel / 24 h puis dirigée vers la circulation (Hellec *et al.*, 2001), elle existe aussi dans les tissus et les sécrétions corporelles, l'albumine extravasculaire représente 60 % de l'albumine totale. L'albumine est une protéine plasmatique, anionique (Bach-Ngohou, *et al.*, 2005).l'une des protéines les plus étudiées pour ses diverses fonctions dans le cadre de la fonction rénale en physiologie et en pathologie, elle représente 55% des protéines totales du plasma sanguin. Par son abondance, et son transit entre les différents organes, elle est le reflet de l'activité protéique d'un individu à un moment donné. (Bach-Ngohou, *et al.*, 2005).

3.2 Propriétés

L'albumine est la protéine majeure du compartiment circulatoire de l'organisme, son poids moléculaire est de 66 kDa, sa demi-vie est de l'ordre de 19 jours (15-20), et son turnover permanent occupe 10 % de la synthèse protéique totale hépatique. Composée de 585 acides aminés,

elle contient dans sa forme réduite, 17 ponts disulfures et un groupement thiol au niveau de sa cystéine 34 (Mira, 2008).

L'albumine est électronégative elle a un pH voisin de 7,4 stable à 60°C pendant 10h, soluble dans l'eau distillée coagulable sous l'action de la chaleur, des acides minéraux, de l'éther et de l'alcool. Elle précipite dans le sulfate d'ammonium. (Weil, 2005, Vincet, 2007).

Sa concentration varie entre 35 à 50 g/L. (Tamion 2010). Chez le nouveau-né elle est comprise entre 36 à 55g /L, chez l'adulte l'albuminémie varie de 40 à 55 g/L. tandis que chez la femme enceinte il y a une augmentation légère au début, puis une diminution d'environ 25% en raison d'une hémodilution. (Treut, 2001). L'augmentation de l'albumine dans le sang provoque une hyper albuminémie, alors que sa diminution entraîne certaines pathologies telles que : syndrome néphrotique, cirrhose, ictère... (Balcelles, 1993).

3.3 Biosynthèse de l'albumine :

L'albumine est codée par un gène situé sur le grand bras q du chromosome 4 ayant une taille de 17 kilo paires de bases. Dans les conditions physiologiques, l'albumine est synthétisée de façon constante et régulière uniquement au niveau hépatique (10-15 g/j). Elle représente environ 25 % de la synthèse protéique hépatique totale (Murray *et al.*, 2008). Sa biosynthèse est effectuée précisément dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes sous forme de précurseur de grande taille, c'est la préproalbumine (Murray *et al.*, 2008). Cette dernière est très riche en tryptophane. La préproalbumine est clivée par la suite en proalbumine au niveau des citernes dans l'appareil de Golgi par des protéases spécifiques nécessitant des ions Ca^{++} clive la proalbumine en albumine (Figure 7). L'albumine est alors transportée à l'intérieur de vésicules qui circulent le long des microtubules pour, finalement, arriver au niveau de la membrane plasmique et libérer leur contenu (albumine) dans le plasma (Borel *et al.*, 1997). Pour obtenir l'albumine mature, cette chaîne peptidique est précédée d'un pro-peptide de 6 acides aminés à l'extrémité N terminale de la chaîne peptidique, qui est lui-même précédé du peptide signal comportant 18 résidus qui sont ensuite éliminés au cours du processus cytoplasmique de l'hépatocyte (figure 6).



Figure 6: Séquence peptidique des 50 premiers acides aminés de la préproalbumine chez l'homme et les différents peptides qui vont être clivés au cours de la maturation de l'albumine. Peptide signal (vert). Pro-peptide (bleu). Peptides entourant la cystéine 34 (rouge).

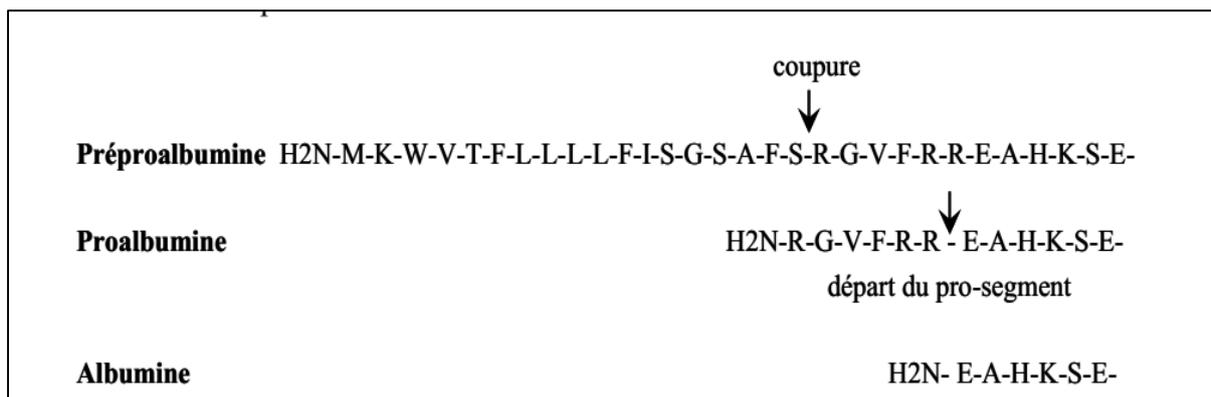


Figure 7 : Principales étapes de la synthèse de l'albumine (Fine *et al.*, 1983).

3.4 Catabolisme de l'albumine

Lors du passage du sang dans le rein. Une faible fraction de L'albumine plasmatique est filtrée par le glomérule, puis réabsorbée par les cellules épithéliales tubulaires (Horn *et al.*, 2005). Au niveau des cellules tubulaires l'albumine peut être réacheminée intacte vers la circulation sanguine Ou bien, elle sera dégradée dans les lysosomes intracellulaires, par pinocytose, par des enzymes protéolytiques (Horn *et al.*, 2005).

3.5 Structure de l'albumine

La structure de L'albumine est monomérique (forme du cœur). L'utilisation des protéases permet de diviser l'albumine en trois domaines ayant des fonctions différentes (Murray *et al.*, 2008) , constitué de 68% d'hélices α . (Ben haddou, 2013).

Chaque domaine est constitué de 10 hélices qui forment des sous domaines A et B. (Fanali *et al.*, 2012).Le sous domaine A contient 6 hélices et le sous domaine B en contient 4. Le domaine I allant de l'acide aminé 5 à 195, le domaine II de l'acide aminé 196 à 383 et le domaine III de l'acide aminé 384 à 582.

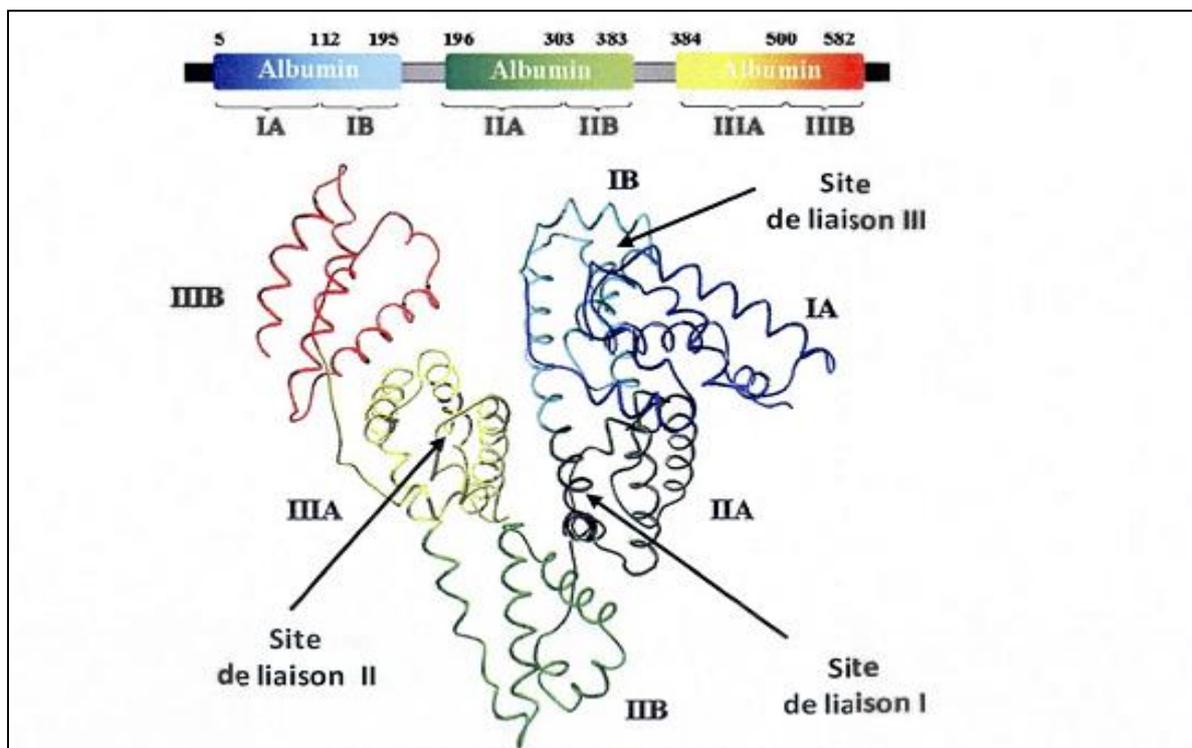


Figure 8 : Structure tridimensionnelle de la HSA avec les 3 domaines et les 3 sites de liaisons. Couleurs (domaine: I A (bleu), I B (bleu ciel), II A (vert foncé), II B (vert clair), III A (jaune), III B (rouge)).

La figure 8 identifie la localisation de ces 3 sites de liaisons (sites de liaisons I à III) sur l'albumine humaine, deux d'entre eux sont des sites potentiels d'association à un grand nombre de substances naturelles ou étrangères tels que les médicaments (Ghuman *et al.*, 2005). Les liaisons qui se forment sont des liaisons de types ioniques avec des interactions électrostatiques dû à l'albumine chargée négativement et aux molécules transportées chargées positivement ou sous forme de complexe positif.

3.6 Fonctions d'albumine :

Diverses fonctions physiologiques sont attribuées à l'albumine, comme la nutrition, par la source d'acides aminés qu'elle représente pour les cellules qui l'ont phagocytée, ou le maintien de la pression oncotique, qui régule les échanges entre les différents compartiments de l'organisme. Néanmoins, la fonction la plus importante de cette protéine consiste en sa capacité à fixer et à transporter une multitude de ligands et à débarrasser l'organisme de produits toxiques. (Rochu, 1986).

3.6.1 Maintien de la pression oncotique :

Comme l'albumine diffuse peu, sa concentration intravasculaire est très supérieure à sa concentration extravasculaire. Ce différentiel de concentration engendre un effet oncotique qui

retient l'eau dans le compartiment sanguin. Un gramme d'albumine retenant environ 15 ml d'eau, l'albumine totale retient ainsi 600 ml d'eau par litre de plasma. (Rochu, 1986).

L'albumine, avec son poids moléculaire faible (66KDa) est responsable de la régulation de près de 75% de la pression oncotique du plasma de l'organisme. (Aussel et Cynober, 2013). La pression oncotique contribue donc de façon très importante aux mouvements et aux changes d'eau au niveau des capillaires du réseau vasculaire dans l'organisme et va permettre le contrôle des échanges d'eau entre secteur vasculaire et secteur interstitiel en favorisant l'extravasation de l'eau et de sel vers le milieu interstitiel. Autrement dit au maintien de l'hydratation du corps. (Vincet, 2007).

3.6.2 Transport plasmatique de ligands et détoxification :

L'albumine joue un rôle important dans le transport d'une très grande variété de substances endogènes et exogènes [pour éviter leur fuite rénale (Dartois, 2011).] dont certaines peuvent être toxiques pour l'organisme lorsqu'elles sont à l'état libre. L'albumine contribue ainsi à la détoxification de l'organisme en se liant avec certains métabolites. (El kadi, 2007).

3.6.2.1 Ligands endogènes:

La structure de l'albumine est telle qu'elle peut s'associer à un grand nombre de substances, d'origine endogène (les acides gras, les hormones (la thyroxine, l'œstradiol), la bilirubine, le calcium. Elle peut lier également des métaux toxiques comme le cuivre, le nickel et le mercure). Il existe plusieurs sites de fixation (Vincet, 2007). La fixation aux ligands est en général solide mais non covalente, ceci permet à la fixation d'être réversible.

3.6.2.2 Ligands exogènes:

L'albumine assure le transport des substances exogènes, comme les médicaments particulièrement les sulfonamides, les pénicillines, l'aspirine et des colorants (Murray *et al.*, 2008). Les molécules exogènes vont se lier de manière covalente à l'albumine, pour former un adduit protéine-petite molécule. L'albumine est constituée d'une cystéine au niveau de son site actif en position 34, comportant un groupement thiol libre connu pour être le lieu de réaction. La formation d'adduits entre le métabolite réactif (MR) et l'albumine entraîne une modification de l'albumine de manière irréversible, ce qui peut induire de la toxicité dû au médicament si cette albumine modifiée n'est pas éliminée par le corps. (Ben haddou, 2013).

3.6.3 Fonctions antioxydantes :

De par sa composition en acides aminés l'albumine possède un pouvoir antioxydant constitutionnel. En effet, l'albumine possède un groupement thiol libre sous forme réduite porté par

la cystéine 34 qui, par l'effet quantitatif de l'albumine dans le plasma, représente 80 % des thiols plasmatiques. Le groupe thiol réduit peut capter les radicaux libres de l'oxygène et aboutir à une oxydation massive de l'albumine détectée in-vivo (Musante *et al.*, 2006). L'albumine peut également, après avoir capté le peroxyde d'hydrogène et le peroxy-nitrite se régénérer sous forme réduite dans un cycle d'oxydoréduction passant par des formes disulfides. (Carballal *et al.*, 2003). L'albumine peut aussi exister dans le plasma sous forme disulfide avec des résidus eux-mêmes thiolés tels que la cystéine et le glutathion aux propriétés également antioxydantes.

En plus de ses capacités à capter les radicaux libres, l'albumine est capable de se lier via un groupe peptidique N-terminal (DAHK), aux métaux oxydants tels que le nickel, le cobalt ou le vanadium en cas d'intoxication et surtout le cuivre et le fer. En effet, le cuivre participe à l'oxydation des catécholamines en adrénochromes inactifs et toxiques, phénomène qui peut être atténué par le fragment DAHK de l'albumine. (Roberts *et al.*, 2003).

4. La néphropathie diabétique

4.1 Introduction :

La néphropathie diabétique est une des complications microangiopathiques majeures du diabète, elle touche aussi bien les diabétiques de type 1 et 2 (Gariani, 2015). Elle expose au double risque : d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ; dont elle est la première cause au monde ; et de mortalité cardiovasculaire.

L'application de mesures préventives pour freiner l'apparition de la néphropathie, un dépistage systématique et une prise en charge précoce s'avèrent donc d'une importance capitale dans le suivi des patients atteints de diabète (Jodoin et Karazivan, 2010).

4.2 Définition :

La néphropathie diabétique également connu comme le syndrome de Wilson-Kimmelstiel et la glomérulonéphrite intercapillaire, le syndrome a été découvert par le médecin britannique Clifford Wilson (1906-1997) et l'américain d'origine allemande médecin Paul Kimmelstiel (1900-1970) et a été publié pour la première fois en 1936.

C'est une maladie rénale progressive causée par angiopathie des capillaires dans les glomérules rénaux. ; Une atteinte des petits vaisseaux des glomérules du rein par l'excès de glucose dans le sang. Le rein forme l'urine en filtrant le sang, à cause du diabète, le filtre rénal s'encrasse, il n'élimine plus certains déchets et laisse passer dans les urines des molécules qui ne le devraient pas tels l'albumine. Les déchets s'accumulent dans l'organisme, il s'ensuit une augmentation de la

pression artérielle. Le développement de la Néphropathie diabétique initie silencieusement mais il faut cependant repérer les premiers signes pour prévenir les formes les plus graves de cette complication. (Marre, 2007).

Parmi ces signes, une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg par 24 heures, soit par l'association d'une protéinurie permanente et d'une altération de la fonction rénale marquée par une réduction du débit de filtration glomérulaire. (Canaud *et al.*, 2014).

4.3 Dépistage précoce de la néphropathie diabétique :

On procède au dépistage de la néphropathie diabétique parce que lorsqu'elle est décelée tôt et qu'un traitement efficace est amorcé rapidement, on peut retarder ou prévenir la perte de la fonction rénale et prendre en charge les complications. (Mc.Farlane *et al.*, 2003). La néphropathie diabétique commence très tôt, classiquement dès la 5^{ème} année chez le diabétique de type 1 et sa recherche devrait commencer dès la découverte de diabète chez le diabétique de type 2. Le dépistage précoce de cette complication se fait par la recherche de microalbuminurie au laboratoire au moins une fois par an sur un échantillon des urines de 24h ou sur échantillon prélevé au hasard, il s'effectue également par la détermination du rapport albuminurie/créatinurie (RAC), ou plus simplement par la recherche d'une albumine par la bandelette urinaire (Vigan *et al.*, 2014).

4.4 Epidémiologie :

La néphropathie diabétique est la première cause de néphropathie glomérulaire dans le monde (Peraldi, 2014). Elle est également la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale aux Etats-Unis et en Europe, et de façon préoccupante elle va le devenir en Afrique et dans les pays en voie de développement. (Fonfrede ,2013).

Elle se développe classiquement chez 30 % des patients diabétiques de type 1, après 10 à 25 ans d'évolution, sa prévalence est supérieure à celle des sujets ayant un DT 2 ; 5 à 10% mais du fait de la prévalence supérieure du DT2, plus de patients souffrent d'insuffisance rénale chronique terminale. Dans le diabète de type 2 la prévalence de la néphropathie diabétique est évaluée à 20 % mais l'incidence dépend de l'âge du sujet au moment de la survenue du diabète. La prévalence de la microalbuminurie dans le DT2 est estimée à 34 % mais n'est pas spécifiques de la néphropathie diabétique que dans leDT1.

En Algérie sur environ 13500 dialysés en 2009, il est estimé que 25% d'entre eux sont des diabétiques (Ramache, 2010).

4.5 Facteurs de risque pour développer une néphropathie chez les patients ayant un diabète de type 1 ou 2 :

Plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement de la néphropathie diabétique. Ils agissent de façon synergique pour assurer la gravité des lésions rénales

- 1) Une microalbuminurie
- 2) Le sexe : les hommes développent plus de néphropathie que les femmes
- 3) Prédisposition familiale à développer une néphropathie diabétique.
- 4) L'hypertension artérielle : facteur de dégradation de la fonction rénale des diabétiques.
- 5) L'origine ethnique et les conditions sociales : l'incidence de l'IRCT dans le diabète est 2,6 fois plus importante dans la population noire que blanche,
- 6) Age d'apparition du diabète : Un DT1 apparu avant l'âge de 20 ans est un facteur de risque d'apparition d'une ND.
- 7) Contrôle glycémique : prévention primaire pour éviter l'apparition d'une ND.
- 8) Le tabac : L'intoxication tabagique est un facteur aggravant l'évolution de la ND.
- 9) L'hypercholestérolémie : L'hypercholestérolémie est un facteur indépendant de progression de l'insuffisance rénale mais le traitement par statine dans le diabète de type 1 et 2 avec microalbuminurie et macroalbuminurie a une efficacité variable. (Bonnet *et al.*, 2010) .

4.6 Physiopathologie :

Les études cliniques ont montré une relation étroite entre l'hyperglycémie et les complications microvasculaires du diabète .L'hyperglycémie chronique induit des altérations protéiques, lipidiques et des acides nucléiques qui sont à l'origine de la cascade d'évènements responsables d'une augmentation du stress oxydant, et du développement des lésions de la ND (Allard, 2010).

Pour comprendre les mécanismes physiopathologiques qui sont évoqués pour expliquer la toxicité cellulaire au glucose ; plusieurs études ont montré que la voie de la glycation des protéines est la voie impliquée essentiellement dans la néphropathie diabétique qui a un rôle délétère par la liaison du glucose aux protéines tissulaires et circulantes de façon tantôt réversible, et tantôt irréversible. Il forme dans ce cas des produits de glycation avancés (Raccach, 2004), (Canaud *et al.*, 2014).

4.6.1 Produits terminaux de glycation avancée (AGE)

La formation de produits avancés de glycation « AGEs », (Advanced Glycation End Product) est l'une des conséquences importantes de l'hyperglycémie chronique (Gariani, 2015) (figure 9).Les AGEs sont actuellement regroupés sous le terme de glycotoxines trouvées en excès

dans le plasma et les tissus au cours du vieillissement, du diabète et de l'insuffisance rénale. Leur présence en excès chez le patient insuffisant rénal permet de placer les AGEs parmi les toxines urémiques (Boulanger *et al.*, 2002).

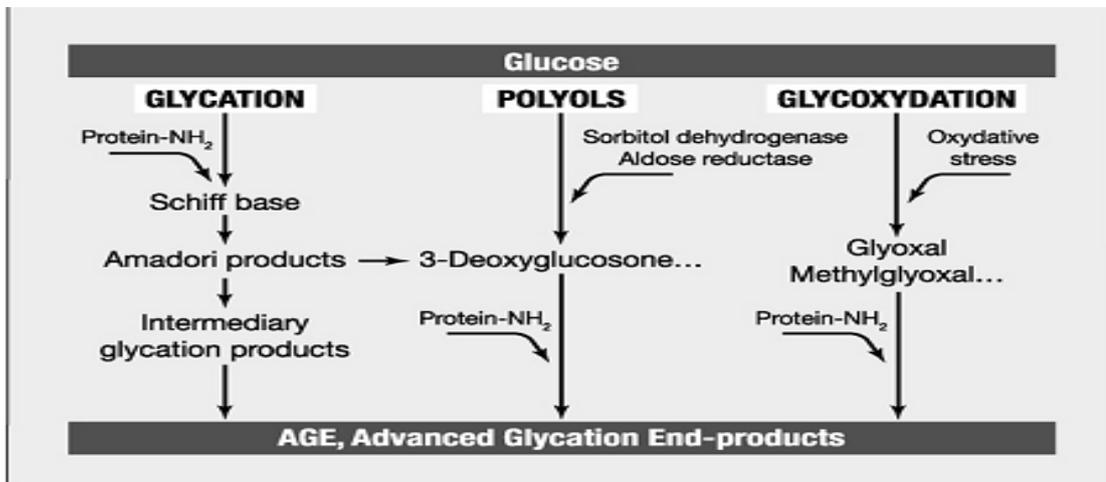


Figure 9 : Représentation schématique de produit final avancée glycation « AGE » (Daroux *et al.*, 2010)

Ces AGEs réagissent avec des récepteurs présents à la surface des podocytes et des cellules endothéliales. Le récepteur des AGEs, appelé RAGE, c'est un récepteur membranaire multiligand de la superfamille des immunoglobulines. L'activation des RAGE dans les podocytes conduit à l'apoptose (Guillet, 2010) ainsi capables de stimuler la prolifération des cellules mésangiales glomérulaires, des cellules musculaires lisses, d'augmenter la synthèse glomérulaire du collagène (Racciah, 2004), dans les cellules tubulaires, qui va entraîner une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine et une transformation de ces cellules en myofibroblastes, qui vont libérer des facteurs de croissance et de facteurs inflammatoires et fibrosants telles que le VEGF (Vascular endothelial growth factor), le TGF- β (Transforming growth factor beta), interleukine 1, insulin growth factor 1, tumor necrosis factor) qui sont responsables de la fibrose rénale (Gueutin, 2014), (Gariani *et al.*, 2012).

Sur le plan vasculaire, on observe une hyperfiltration avec dysfonction endothéliale en lien avec la production d'oxyde nitrique (NO) par son enzyme constitutive, l'endothelial nitric oxide synthase (eNOS). Il existe également une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) qui va causer une élévation de la pression intraglomérulaire et participer ainsi au développement de la ND. La production de radicaux libres par les voies du stress oxydatif est élevée par l'hyperglycémie et va causer un excès de cytokines et de facteurs de croissances et donc entretenir le phénomène inflammatoire de la ND et causer une expansion de la matrice mésangiale et un état profibrotique.

La physiopathologie de la ND semble donc complexe et est constituée de divers facteurs se stimulant les uns avec les autres et entretenant ainsi le processus physiopathologique. (Gariani, 2015).

4.7 L'histoire naturelle et les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique :

Mogensen a proposé vers la fin des années 80 une classification anatomo-fonctionnelle des stades d'évolution de la ND chez les diabétiques de type 1 et 2. Il a ainsi défini cinq stades de la néphropathie diabétique qui sont résumées comme suit :

Stade 1 : correspond à une hypertrophie rénale et hyper filtration. Il est caractérisé par une hyper filtration glomérulaire présente dès la découverte du diabète et une augmentation de la taille des deux reins (Najafian et Mauer, 2009).

Stade 2 : correspond, dans la majorité des cas à une phase latente ou silencieuse, elle débute après quelques années de l'évolution du diabète et peut durer plusieurs décennies.

Elle est caractérisée par l'apparition de lésions histologiques rénales, minimales sans traduction clinique (Chastang et Fonfrède, 2010).

Stade 3 : caractérisée par l'apparition de signes de néphropathie débutante (incipiens) après au minimum cinq ans d'évolution du diabète, mais le plus souvent après 10 à 20 ans.

Elle concerne alors 30 à 40 % des diabétiques de type 1. Il finit par la présence d'une microalbuminurie supérieure à 30 mg/24h mais inférieure à 300 mg/24h (ou supérieure à 20 mg/l mais inférieure à 200 mg/l) (Chastang et Fonfrède, 2010).

Stade 4 : est celui de la néphropathie diabétique patente clinique, on retrouve la néphropathie clinique proprement dite, avec une protéinurie macroscopique supérieure à 300 mg/24h (mis en évidence par les bandelettes réactives urinaires) et une IRC avec diminution du débit de filtration glomérulaire et hypertension artérielle (Chastang et Fonfrède, 2010).

Stade 5 : correspond à l'insuffisance rénale très préterminale ou terminale (IRT) est irréversible aboutissant à un traitement substitutif par dialyse impérative et/ou transplantation.

La protéinurie diminue et la fonction rénale s'effondre. En l'absence de prise en charge, ce stade survient 10 à 15 ans après l'apparition du stade 3. Une manière plus simplifiée l'évolution de la ND consiste à distinguer seulement deux phases successives (Buleon, 2008).

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

-Une phase clinique : (stade 3 et 5) caractérisée par la présence d'une albuminurie. Le DFG est d'abord normal, puis tend à diminuer progressivement (Mogensen, 1983).

L'aspect histologique des stades de la ND sont présentés par la (figure 10).

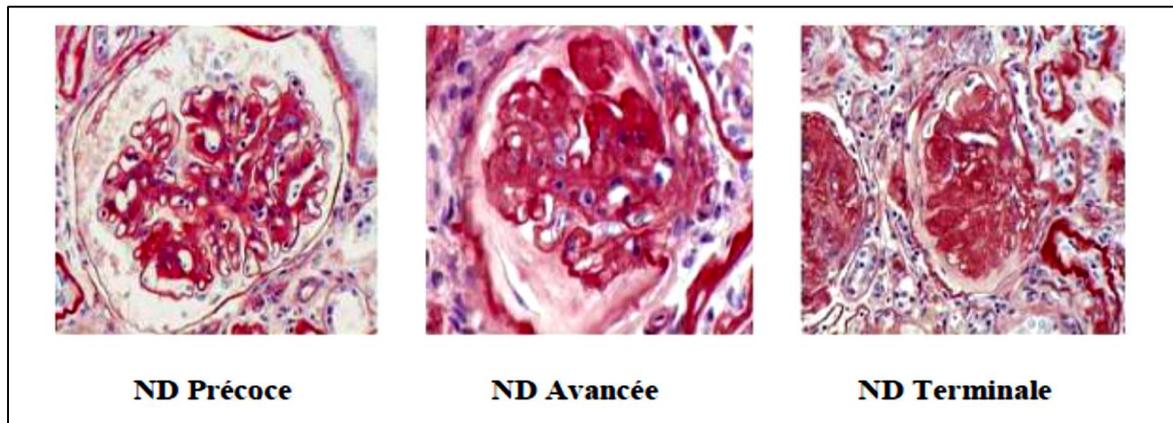


Figure 10 : Evolution de la glomérulosclérose. Glomérules humains en microscopie optique à différents stades de néphropathie diabétique (coloration à l'acide de Schiff, PAS, X400) (Buleon, 2008).

4.8 Rôle de L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est une Comorbidité très fréquente du diabète puisqu'elle touche 20 à 60% des sujets diabétiques. Elle est également un facteur de risque majeur de morbidité cardiovasculaire (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) et de complications microvasculaires telle que la rétinopathie et la néphropathie. (Chibane , 2006)

La néphropathie diabétique, comme la plupart des affections rénales conduisant à une IRCT, est fréquemment compliquée d'hypertension artérielle. Une augmentation de la pression artérielle est fréquemment observée dans les deux types de diabète, mais il semble y avoir plusieurs différences en ce qui concerne l'étiologie de cette maladie lorsque l'on compare les patients de type 1 aux patients de type 2. Quel que soit le niveau de l'hyperglycémie ou l'ancienneté du diabète, les patients diabétiques souffrant d'hypertension ont un taux d'excrétion de l'albumine dans l'urine plus élevé.

Chez les diabétiques de type 1, l'augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle est le plus souvent rencontrée parmi les patients qui ont développé une protéinurie persistante, et dans cette population, l'incidence de l'hypertension est quasiment identique à celle de la protéinurie. Aussi bien dans le DT1 que de DT 2, le niveau d'HTA est étroitement corrélé à la diminution de la filtration glomérulaire et à l'aggravation des lésions rénales.

L'augmentation de la PA est reliée de façon nette à l'altération de la fonction rénale, et cette relation semble commencer précocement au cours de l'évolution de la néphropathie. Les diabétiques présentant une microalbuminurie ont une PA supérieure à celle des sujets normoalbuminuriques et plusieurs études (mais pas toutes) suggèrent que l'élévation de la PA

précède ou se développe parallèlement à l'apparition de la microalbuminurie. Il est à noter qu'il existe une prédisposition familiale à l'hypertension chez les diabétiques qui sont susceptibles de développer une maladie rénale (Canaud, 2014).

4.9 Traitement :

La prise en charge thérapeutique d'une néphropathie diabétique est complexe. Différents moyens sont utilisables et répondent à la physiopathologie de la ND visant à contrôler au mieux l'équilibre glycémique, à optimiser le contrôle de la pression artérielle, à minimiser la protéinurie et à corriger les facteurs associés.

4.9.1 Le contrôle glycémique : est la pierre angulaire du traitement visant à prévenir ou à corriger la ND par une amélioration de l'hygiène alimentaire visant à équilibrer les prises alimentaires, à réduire les apports en glucose, à développer l'activité physique régulière et de contrôler l'hémoglobine glyquée et soit grâce à des injections répétées d'insuline, soit par un antidiabétique oral comme le biguanide, la metformine.(Peraldi, 2014), (Canaud et al.,2014).

4.9.2 Le contrôle tensionnel : Le contrôle tensionnel dans la ND a montré un effet positif en ralentissant la progression de l'albuminurie, du déclin du DFG pour une valeur inférieure à 135/75 mm Hg. Les traitements anti-hypertenseur de premiers choix sont les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (RAA) (Canaud, 2014).

Chez la plupart des patients, au moins deux médicaments sont nécessaires au contrôle de l'hypertension ; chez les diabétiques de type 1, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont indiqués en première intention (recommandation Anaes 2004) et Ils doivent être prescrits dès le stade de microalbuminurie, même si la pression artérielle est normale.

- chez les diabétiques de type 2, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) tels que le Losartan et L'irbésartan doivent être prescrits en première intention chez ces patients (recommandation Anaes 2004).

Il existe également un autre traitement pour la ND est bien que Pyridoxamine (PM)qui bloque la formation d'AGE en formant un produit d'addition avec l'intermédiaire d'Amadori et est plus efficace que le pyridoxal (PL) ou pyridoxine (PN) (Meng, 2015) et on peut résumer la Physiopathologie de la néphropathie diabétique et son Traitements actuels par le schéma suivant : (Gariani, 2015).

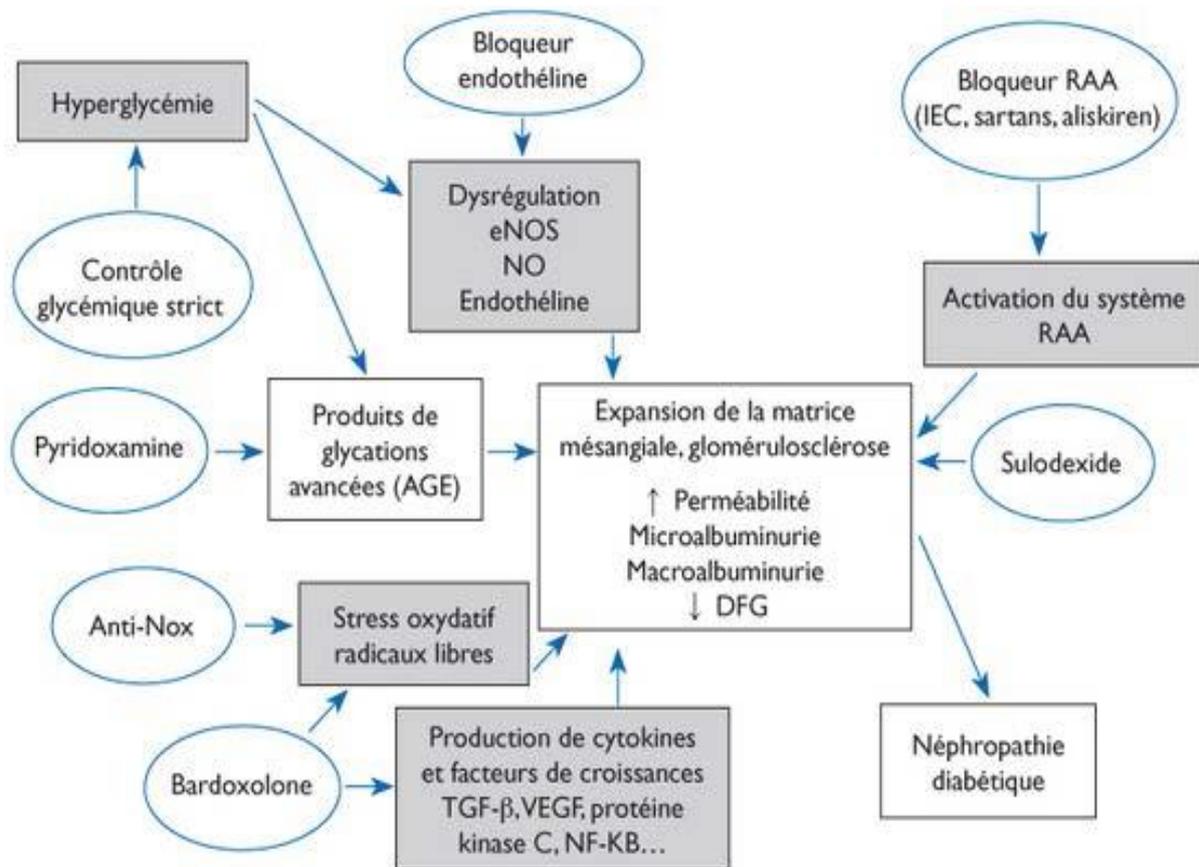


Figure 11: la Physiopathologie de la néphropathie diabétique et son Traitements actuels (Gariani, 2015)

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; NFκB: nuclear factor-kappa B ;

RAA : rénine angiotensine-aldostérone ; TGF-β: transforming growth factor-beta ;

VEGF : vascularendothelialgrowth factor

5. La microalbuminurie

5.1 Définition :

La microalbuminurie est le tournant capital de la néphropathie diabétique C'est le stade 3 décrit par Mogensen, souvent réversible qui est une élévation supra-physiologique de l'excrétion urinaire d'albumine. Elle est donc considérée comme pathologique (Halimi, 2008), (Fonfrède, 2010).

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

L'excrétion urinaire d'albumine qui est, entre autres, due aux conditions de prélèvements : exercice physique, fièvre, insuffisance cardiaque notamment, peuvent modifier sensiblement les résultats, mais il existe également une variabilité intra-individuelle.

5.2 Physiopathologie :

La barrière de filtration glomérulaire s'oppose au passage des molécules dont le rayon est supérieur à 2,6 nm et au passage des molécules chargées négativement. Ainsi le passage des protéines (grosse molécules) et en majorité chargées négativement, est fortement gêné.

Moins de 1% de l'albumine plasmatique (40 g/l, rayon voisin de 3,6nm) traverse cette barrière puis se retrouve dans l'urine primitive (5 mg/l). Ensuite, avant d'être excrété, 99% de l'albumine filtrée seront réabsorbés par le tubule proximal. En cas d'atteinte glomérulaire, l'albumine est l'une des premières protéines à passer dans les urines. (Moro, 2010).

La microalbuminurie serait ainsi la conséquence d'une majoration de la filtration glomérulaire d'albumine due à une hausse de la pression capillaire glomérulaire associée à une diminution de la réabsorption d'albumine dans le tube proximal. Cette augmentation de la filtration glomérulaire de l'albumine est en rapport avec une modification de l'hémodynamique rénal ainsi que des lésions structurelles glomérulaires et vasculaires (Iakhdhar *et al.*, 2009).

5.3 Dépistage :

Le dosage de la microalbuminurie est devenue le paramètre de référence pour le dépistage précoce d'une atteinte rénale à un stade encore réversible chez les personnes à risque sur lequel se fonde maintenant l'évaluation (Raymond, 2002).

Ce dosage se fait annuellement dès la cinquième année suivant le diagnostic de diabète de type 1. Dans le cas du diabète de type 2, l'examen doit être demandé dès la première année puisque le résultat serait déjà positif chez 7 % des patients (Jodoin et Karazivan, 2010).

L'ensemble des recommandations nationales et internationales concorde pour proposer une recherche annuelle de la microalbuminurie chez tout patient diabétique : (Halimi *et al.*, 2008).

- dans le diabète de type 1, la microalbuminurie est présente chez plus de 50 % des patients après 20 ans d'évolution de la maladie

- dans le diabète de type 2, la microalbuminurie est présente dans 25 % des cas de diabète nouvellement diagnostiqué ou ancien. 40 % des diabétiques de type 2 vont développer une néphropathie ;

- la présence d'une microalbuminurie chez le sujet diabétique de type 1 ou 2 constitue un marqueur de risque cardiovasculaire indépendant. Sa réduction au cours d'un traitement adapté permet une

diminution du risque cardio-vasculaire ; ce qui en fait donc un objectif thérapeutique (Moro, 2010). Il est important de dépister précocement une microalbuminurie, qui a une valeur prédictive de la survenue de lésions microangiopathiques (avec atteintes rénales, oculaires, nerveuses). www.doctissimo.com 20-05-2015.

5.4 Intérêt :

La microalbuminurie est un marqueur idéal de forte valeur clinique pour le dépistage précoce de la néphropathie chez les diabétiques et les hypertendus. (Szymanowicz *et al.*, 2008). Sa présence chez le diabétique semble relever du mauvais contrôle glycémique et des chiffres élevés de pression artérielle. La microalbuminurie peut être considérée, sur le plan rénal, comme :

- Une aide au diagnostic, puisque témoin d'une atteinte glomérulaire.
- Un marqueur pronostique dans le cadre de l'évolution de l'IRC : puisque sa présence chez les sujets diabétiques de type 1 ou 2 constitue un marqueur de risque rénal. Sa réduction au cours d'un traitement adapté permet une diminution du risque de dégradation de la fonction rénale et du risque ultérieur d'IRCT.
- Une cible thérapeutique : la présence d'une microalbuminurie résiduelle malgré un traitement adapté est de mauvais pronostic alors que la réduction de la microalbuminurie au cours d'un traitement adapté est corrélée à la diminution de l'atteinte rénale (Moro, 2010).

5.6 Recueil des urines :

Classiquement, l'albuminurie est évaluée à partir des urines des 24 heures. Cette méthode est considérée comme étant la « GOLD STANDARD » car elle permet de tenir compte des variations de l'excrétion urinaire d'albumine en fonction du rythme circadien (Moro, 2010). Toutefois, du fait de sa réalisation parfois difficile (activité professionnelle, recueil par excès ou par défaut pouvant fausser les résultats), des solutions de substitution ont été envisagées. Le dosage sur simple échantillon est bien sûr la solution la plus pratique pour le recueil. Malheureusement la fiabilité de la concentration d'albumine en mg/l est un reflet très imparfait du fait de la variation du débit urinaire (diurèse) dépendant du volume d'eau ingérée. Les urines du matin par exemple sont toujours plus concentrées, donnant ainsi des résultats par excès, un résultat négatif excluant la néphropathie diabétique, une détermination un an plus tard est suffisante pour un dépistage, et un résultat positif nécessitant un contrôle sur urines de 24 h. Enfin, la possibilité d'utiliser le rapport microalbuminurie/créatinurie sur échantillon a également été proposé (l'excrétion urinaire de créatinine dépendant principalement du débit de filtration glomérulaire). Il s'agit probablement du

meilleur compromis entre simplicité de réalisation et fiabilité diagnostique, Le seuil de normalité est < 2 (en mg/mmol ou <30 en mg/g).

Pour diminuer au maximum l'incertitude liée aux facteurs pré-analytiques, il conviendra néanmoins de réaliser le prélèvement à distance d'un épisode infectieux, d'un exercice physique ou d'un orthostatisme prolongé. En raison des fortes variations individuelles, il faudra effectuer 3 dosages pendant une période de 1 à 6 mois et constater des valeurs supérieures au seuil à au moins 2 reprises pour affirmer l'existence d'une microalbuminurie pathologique.
<http://www.labovialle.com/index.php/espace-patients>

5.7 Méthodes de dosage :

Différentes méthodes ont été décrites pour le dosage de la μ alb .les méthodes radioimmunologiques occupaient la première place et sont par la suite remplacées par celles immunoenzymatiques .parallèlement à ces mesures quantitatives, sont apparus des tests semi-quantitatifs à moindre cout et d'utilisation facile.

5.7.1 Méthode semi-quantitatives : Test au Latex /Micral test :

Ces méthodes ont révolutionné le dosage de la μ alb. Ce sont des méthodes d'urgences (après 2 mn de contact pour le test au latex, 5 mn pour le Micral test, il s'agit des bandelettes réactives faciles à utiliser au lit du malade comme en ambulatoire par le malade lui –même (Halimi, 2006).

L'utilisation de ces méthodes est simple et fiable avec seuil de positivité est fixé à 20 mg/L, identique à celui du dosage. La sensibilité annoncée est comprise entre 90 et 99 %. Sa spécificité est de 70 à 90 % (Szymanowicz *et al.*, 2008).

Toutefois si le test est positif, le recours aux méthodes quantitatives s'avère obligatoire.

5.7.2 Méthodes quantitatives :

La plupart des méthodes de dosage de l'albumine urinaire utilisent un immunodosage, que ce soit l'Immunonéphélométrie, l'immunoturbidimétrie, les méthodes ELISA ou la radioimmunologie. Elles ont toutes fait leurs preuves en termes de sensibilité analytique et de reproductibilité.

7.8 Les valeurs de références :

Tableau 1 : valeur de référence de la microalbuminurie chez l'adulte

	Echantillon minuté (µg/min)	Urine des 24h (mg/24h)
Normoalbuminurie	< 20	< 30
Microalbuminurie	20-200	30-300
Macroalbuminurie	>200	>300

7.9 Avantages de la microalbuminurie :

- son dosage peut se faire sur simple échantillon : l'estimation de l'albuminurie à partir d'un échantillon urinaire est aussi fiable qu'un dosage à partir d'un recueil sur 24 heures ;
- son dosage peut se faire sur échantillon à tout moment de la journée : on note une précision acceptable de la mesure du rapport albuminurie/créatinurie sur un échantillon urinaire à tout moment de la journée par rapport à une mesure sur un échantillon du matin au lever.
- les méthodes de dosage donnent des résultats précis, de l'ordre de 1 mg/L, et pour des taux d'albuminurie très faibles ; ce qui permet de détecter une atteinte rénale très précocement par rapport à un dépistage fait par une protéinurie des 24 heures ou sur échantillon ou une bandelette urinaire (Moro, 2010).
- son faible coût, il s'agit d'un examen biologique facturé à 600 DA.

Donc La microalbuminurie est un marqueur précoce de la progression de la ND. Son dépistage précoce permet d'instaurer des mesures de néphroprotection pour retarder cette progression.

Matériels
&
Méthodes

1 Objectifs :

Notre objectif de travail vise à la prévention donc le dépistage pour éviter d'arriver au stade complication." Prévenir mieux que guérir".

Dans ce sens on a choisi un paramètre urinaire qui permet de dépister, prévenir et retarder l'atteinte rénale avant qu'elle s'installe : C'est la Microalbuminurie dont la détection précoce permettrait chez les diabétiques non seulement de prévenir mais de guérir l'atteinte rénale à son début. Donc Contribuer à la réduction de la mortalité de la maladie rénale chronique par la prise en charge précoce de cette maladie chez les diabétiques.

2 Type et cadre d'étude

Une étude épidémiologique descriptive et transversale a été réalisée au niveau de trois Services de santé : EHS Daksi et service de médecine interne CHU Constantine et centre de diabétologie : bab el kantra à Constantine.

L'étude est déroulée pendant deux mois Avril et Mai pour l'année 2015

3 Population d'étude :

3.1 Critères d'inclusion :

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

3.2 Critères d'exclusion

On a exclus Les patients diabétiques atteints d'une insuffisance rénale ou atteints d'un autre type de néphropathie que la néphropathie étudiée (diabétique). Les patients qui avaient une endocrinopathie (thyroïdie, maladie de Kuching...) ou une des maladies intercurrentes (hémopathie, cancer, ou infection virale...) aussi les femmes en période de menstruation et les femmes enceintes et les enfants diabétiques sont exclus de cette étude

4. Caractéristiques de l'échantillon :

La population échantillonnée est constituée de **21** hommes et **29** femmes, chaque sujet a fait l'objet d'un questionnaire établis, chez tous les malades nous avons procédé à Un interrogatoire (**voir l'annexe**) incluant :

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

5 Les examens para cliniques :

Il a été demandé systématiquement chez tous les patients :
Une créatinémie, une créatinurie, une glycémie à jeun, une protéinurie de 24h, une microalbuminurie et une hémoglobine glyqué.

5.1 Prélèvement urinaire :

Les prélèvements urinaires ont été réalisés sur les urines des 24 heures parce que l'urine a une composition très variable suivant l'heure du jour, l'activité et l'état du sujet. Les urines ont été collectées dans des tubes spéciaux (tube à vis).Puis mis dans des tubes pour les centrifugés à 3000 tour/min pendant 15 minutes dans une centrifugeuse (NF1200) afin d'éliminer les impuretés.

5.2 Prélèvements sanguin :

Les prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau de la veine du pli du coude, à jeun (Pendant au moins 12 h) de 8heure à9heure du matin. Le sang a été collecté dans des tubes héparines codifiés préalablement. Les tubes ont été centrifugés après chaque

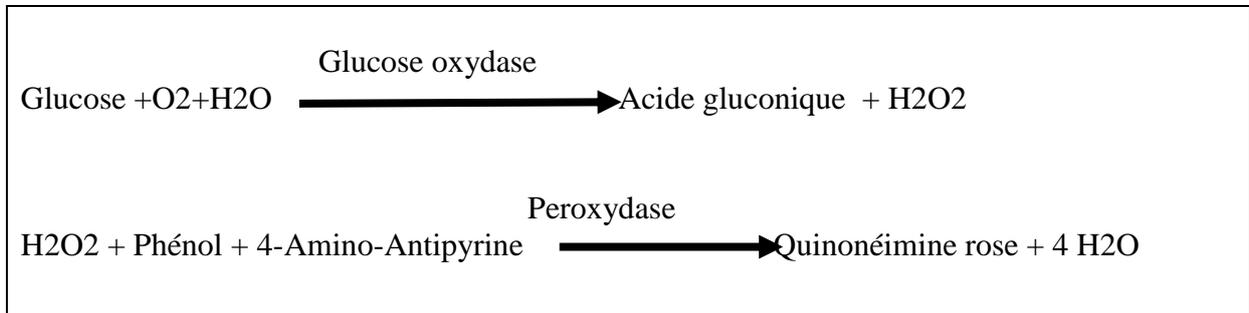
prélèvement à 3000 tour/min .pendant 15 minutes et les surnageants ont été transférés dans des tubes Eppendorff.

6. Dosage de la glycémie à jeun :

Le dépistage du diabète se fait par la glycémie qui est déterminé par des techniques enzymatiques, 99 % d'entre elles utilisent une hexokinase ou glucose oxydase. Le reste utilise la glucose déshydrogénase (Dorian, 2014).

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

En présence de glucose oxydase (GOD), le glucose en solution aqueuse est oxydé par le dioxygène dissout, en acide gluconique avec formation de peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène incolore en couleur rouge à structure quinonéimine selon l'équation Suivante :



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

La glycémie varie en fonction de l'activité de l'individu, de l'apport alimentaire, lors du jeun, et pendant la grossesse.

6.2 Les valeurs de référence :

De 0,7-1,05 g/L, 3,89 - 5,84 mmol/L dans le sérum et le plasma respectivement.

7 Dosage de l'hémoglobine glyquée :

Le dosage de l'HbA1c est nécessaire pour évaluer l'équilibre diabétique et l'efficacité du traitement diabétique. En électrophorèse l'hémoglobine A se dissocie en hémoglobine A0 (94 %) et l'hémoglobine A1 (6 %) qui se dissocie en 3 composantes : A1a, A1b, A1c. on peut doser l'hémoglobine A1 totale, et l'hémoglobine A1c, après élimination des immunoglobulines A1a, A1b et la pré-hémoglobine A1c. les techniques de dosage de l'hémoglobine A1c sont chromatographiques, électrophorétiques ou immunologiques (Lubetzki *et al.*, 1991).

La durée de vie des globules rouges est de 120 jours ces dernier se renouvellent régulièrement. Au moment de leur production L'hémoglobine glyquée est proportionnelle à la concentration de glucose donc elle interprète une moyenne de la glycémie dans les 2-3 mois qui précède le dosage c'est pour ça que son dosage est souhaitable tous les 3 à 6 mois.

Ainsi qu'un bon contrôle doit fournir un résultat $\leq 6,5$ % d'HbA1c.

7.1 Mode opératoire

L'HbA1c est dosée par une technique de chromatographie-spectrophotométrie interchangeur ionique. Après la préparation d'un hémolysât, et l'élimination de la fraction labile(A0), les hémoglobines sont retenues sur une résine d'interchangeur cationique, puis l'hémoglobine A1c est éluée de manière spécifique après avoir éliminé par lavage l'hémoglobine A1_{a+b}, la détermination du pourcentage de l'HbA1c est obtenue par lecture de l'absorbance à 415nm.

7.2 Interet de dosage de l'HbA1c :

L'hémoglobine glyquée représente un marqueur indispensable au suivi des diabètes de types 1 et 2. Ce marqueur permet de suivre l'efficacité des traitements mis en place (médicaments, règles hygiéno-diététiques) et de Prédire le risque de développer les complications du diabète . Plus l'HbA1c est élevée, plus le risque de développer des complications est important.(Dei, 2009).

8 Dosage de la créatinémie et créatinurie :

La créatinine est une substance constituée d'azote provenant de la dégradation non enzymatique de la créatine du tissu musculaire, (Formule brute : $C_4H_7N_3O$, PM : 113 Da). Elle est considérée comme un déchet métabolique qui est éliminé par le rein dans l'urine. Dès que son taux augmente anormalement dans le sang, cela signifie que la fonction rénale n'est plus suffisante. Son taux dans le sang ne doit pas dépasser $115\mu\text{mol/l}$, soit 7 à 13mg/l. Le pourcentage d'élimination de la créatinine se détériore progressivement jusqu'à ce que le malade présente une insuffisance rénale (Andrew *et al.*, 2008).

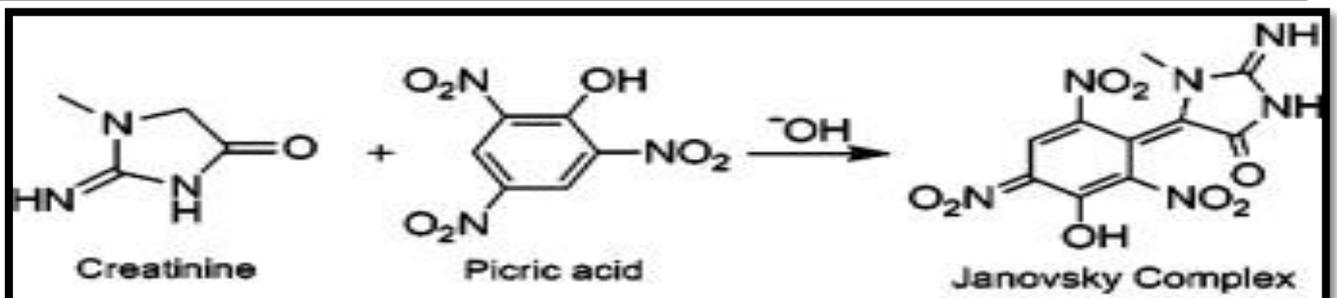
Le dosage de la créatinémie s'effectue pour quantifier la créatinine dans le sérum humain. Cependant le dosage de la créatinurie se réalise pour la détermination quantitative de la créatinine dans les urines. Pour la réalisation du dosage, le patient doit éviter tout effort important avant le recueil.

Le principe du dosage de la Créatinine ainsi le mode opératoire est le même pour la créatinémie et créatinurie. Seulement l'échantillon urinaire doit être dilué à 1/21 avec de l'eau distillée et bien agiter. Multiplier le résultat obtenu par 21 (facteur de dilution).

8.1 Principe de la méthode : (Méthode colorimétrique – cinétique de Jaffé) :

Le test de la créatinine est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate sodium décrit par Jaffé. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe de couleur rouge. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé (Murray, 1984)

Créatinine + acide picrique + NaOH $\xrightarrow{\text{pH alcalin}}$ Complexe créatinine-acide picrique (rouge).



8.2 Mode opératoire :

1. Conditions de test:

Longueur d'ondes: 492 nm (490-510)

Cuvette: 1 cm d'éclairage

Température 15-25°C

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

3. Pipeter dans une cuvette:

Tableau 2 : Mode opératoire du dosage de créatinémie et de la créatinurie

	Blanc	Standard	Echantillon
RT (ml) 500µL R1 + 500 µL R2	1,0	1,0	1,0
Standard ^(Remarque 1,2) (µL)	--	100	--
Echantillon (µL)	--	--	100

4. Agiter et activer le chronomètre

5. Consulter l'absorbation (A1) au bout de 30 secondes puis de 90 secondes (A2) après avoir ajouté l'échantillon de test.

6. Calculer: $\Delta A = A2 - A1$

Calculs :

$$\frac{\Delta A \text{ Echantillon} - \Delta A \text{ blanc}}{\Delta A \text{ standard} - \Delta A \text{ blanc}} \times 2 (\text{conc. standard}) = \text{mg/dL de créatinine dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion: mg/dL x 88,4 = µmol/L.

8.3 Les valeurs de référence :

Tableau 3 : Les valeurs de référence de la créatinémie et de la créatinurie

Sérum ou plasma	Hommes	0,7 - 1,4 mg/dL	61,8 - 123,7 µmol/L
	Femmes	0,6 - 1,1 mg/dL	53,0 - 97,2 µmol/L
Urine	Hommes	10 - 20 mg/Kg/24 h	88 - 177 µmol/Kg/24 h
	Femmes	8 - 18 mg/Kg/24 h	71 - 177 µmol/Kg/24 h

9 Dosage de la microalbuminurie :

9.1 Le dosage semi-quantitatif par les bandelettes réactives Micral Test :

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

9.1.1 Mode opératoire :

Immerger la bandelette réactive dans l'urine de manière à ce que le niveau liquide se trouve entre les deux lignes noires (figure 12 a) .veiller à ne pas toucher la paroi du récipient pendant l'opération. Au bout de 5 secondes, retirer la bandelette et la placer horizontalement sur le récipient contenant l'urine.

Au bout d'une minute (figure12 b), comparer la couleur de la zone réactive au-dessus de l'inscription « Micral» avec l'échelle colorimétrique figurant sur l'étiquette du tube de bandelette réactive. (Figure 12 c). Si la couleur n'est pas toute à fait uniforme prendre la couleur moyenne comme référence. La lecture du résultat peut être effectué au cours de 5 minutes suivantes ; temps durant lequel la couleur reste stable.

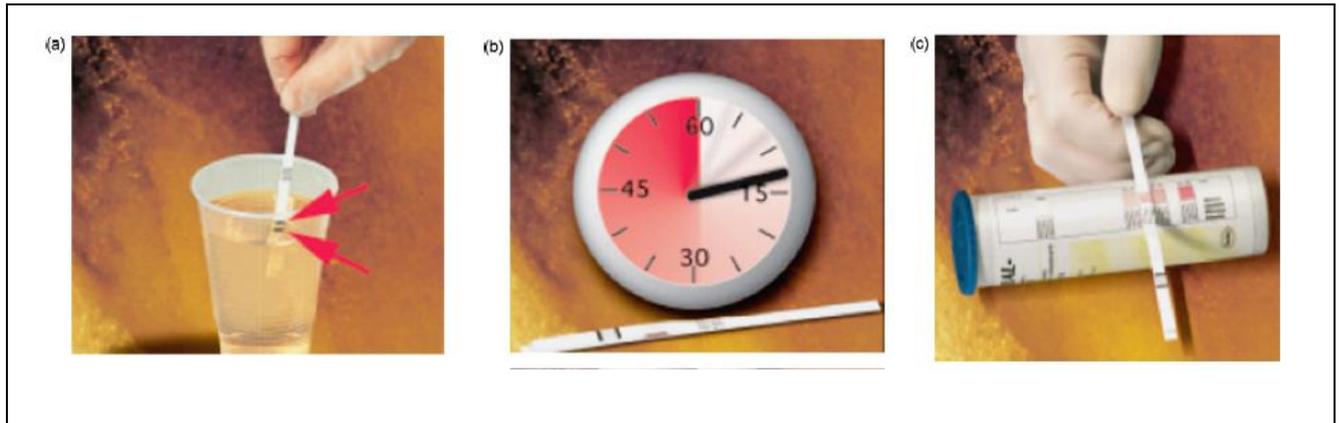


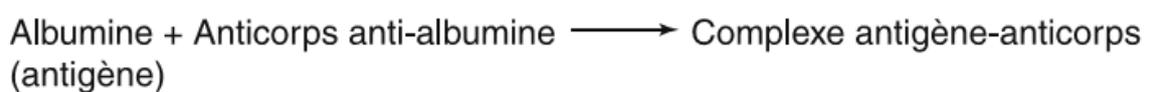
Figure 12 : étapes du dosage de la microalbuminurie par les bandelettes réactives

9.2 Dosage quantitative de la microalbuminurie par l'analyseur Cobas c11 :

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

9.2.1 Principe :

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



9.2.2 Mode opératoire :

Mode de mesure : absorbance

Mode de calcul : point finale

Sens de la réaction : croissante

Longueur d'onde A /B : 340/659 nm

Unité : mg /l

Mode réactionnel : R1/R2-S-SR

Paramètre de pipetage :

Tableau 4 : Mode opératoire de dosage de la microalbuminurie

	Diluant (H ₂ O)	
R1	100 µL	80 µL
Echantillon	6 µL	10 µL
R2	20 µL	
SR	6 µL	10 µL
Volume totale	232 µL	

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

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

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

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

L'automate Cobas c 111 distribue automatiquement les volumes de réactif et d'échantillon appropriés dans la cuvette. Le rapport utilisé est un volume d'échantillon dilué pour 24 volumes de réactif. L'automate contrôle le changement d'absorbance à 380 nanomètres. Ce changement d'absorbance est directement proportionnel à la concentration de l'albumine dans l'échantillon et est utilisé par l'automate pour calculer et exprimer la concentration de l'albumine à partir d'une courbe d'étalonnage non linéaire à points multiples.

9.2.3 Valeurs de références :

< 20mg/L soit 0,304 µmol

< 30 mg/L soit 0,456 µmol/24h

9.2.4 Intérêt de dosage de la microalbuminurie :

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

10 Dosage de la protéinurie des 24 heures :

Le dosage repose d'abord sur le test par les bandelettes réactives qui réagissent avec les protéines (réaction colorimétrique) puis le dosage est complété par un dosage quantitatif à l'aide de la solution d'acide trichloracétique au spectrophotomètre.

10.1 Test par les bandelettes réactives :

La bandelette est immergée brièvement dans les urines pendant une à deux seconde ,de manière que toutes les zones réactives soient en contact avec l'urine, puis elle est égouttée et maintenue en position horizontale pendant 1minute . La lecture est faite en rapprochant la bandelette de l'échelle colorimétrique visuellement les résultats sont ensuite notés soit (Trace, +1, +2, +3)

normal ou non significatif	absence de protéinurie, traces
	+1 (< 0,3 g/L), à interpréter en fonction de la concentration des urines
Résultats anormaux	+2 (environ 1 g/L)
	+3 (environ 3 g/L)

10.2 Méthode quantitative :

Le dosage des protéines doit être effectué sur une urine claire, fraîche et centrifuger La méthode repose sur la réaction qui s'effectue entre l'agent précipitant : l'acide trichloracétique et les protéines présentes dans les urines. L'acide trichloracétique utilisé pour la précipitation des protéines.

10.3 Mode opératoire :

Tableau 5 : Mode opératoire de dosage de la protéinurie

	Blanc	standard	Echantillon
Etalon	--	500 ml	--
Echantillon	--	--	500 ml
Réactif de travail	2ml	2 ml	2 ml

Dans un portoir, on prépare des tubes dont un est préparée pour le blanc (qui contient que l'acide trichloracétique) et les autres pour les malades.

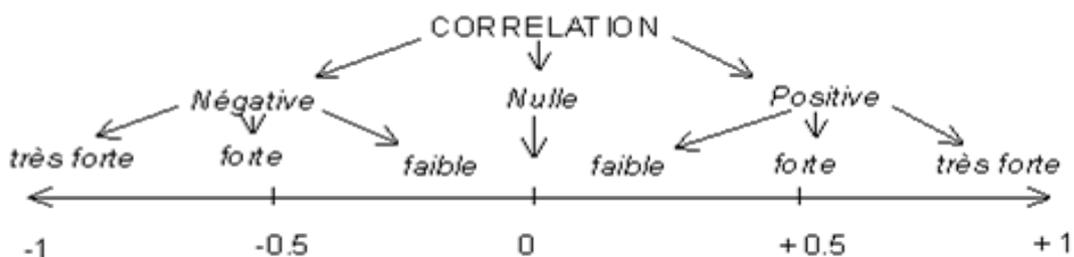
2 ml d'acide trichloracétique est mise dans chaque tube ensuite 500 µL d'urine est ajoutée à chaque tube numéroté par le numéro qui correspond au malade qui a émis l'urine.

Les composés de chaque tube sont agités par le vortex, incubés pendant 5minutes à température ambiante puis les résultats sont lus au spectrophotomètre à 630nm étalonnée

Le zéro de l'appareil est fait par l'eau distillée premièrement puis par le blanc qui contient le réactif (acide trichloracétique), ensuite mesurer l'absorbance des autres tubes des malades à 450 nm.

11. Analyse des données :

L'analyse statistique est effectuée par : calcul des moyennes et les écarts types par l'EXCEL 2010, La valeur du coefficient de corrélations de bravais-Pearson est utilisé pour savoir le degré de corrélation entre la microalbuminurie et les autres paramètres biochimiques



Résultats
&
Discussion

1 Epidémiologie

L'étude présente est portée sur des sujets hospitalisés au niveau du service de médecine interne du CHU de Constantine, et les diabétiques en consultation dans le Centre de Diabétologie de Bab el kantra à Constantine.

On a exclus, ceux qui ne remplissaient pas les critères biologiques, notamment ceux dont l'infection urinaire est bactériologiquement prouvée. Une analyse globale de l'ensemble de la population d'étude est faite avant de se focaliser sur le groupe des sujets microalbuminuriques sur lequel repose toute notre étude.

Pour cela, nous nous proposons la démarche suivante:

- ✓ la répartition de la population globale se fera en fonction du sexe, de l'âge, type de diabète et l'EUA.
- ✓ Pour les sujets microalbuminuriques, la répartition selon le sexe, le type et la durée de diabète et aussi la concentration moyenne des différents paramètres ont été étudiés.
- ✓ Pour la bonne interprétation de nos résultats, nous avons établi une analyse de corrélation de la microalbuminurie et les différents paramètres à savoir : bilan glucidique (glycémie à jeun et HbA1c), bilan rénal : (microalbuminurie, créatinurie, créatinémie et protéinurie des 24h), ainsi que d'autres facteurs : le tabagisme et l'hypertension artérielle.

2 Etude descriptive et analytique :

2.1 Répartition des patients diabétiques selon le sexe :

La répartition des patients selon le sexe porté sur la figure 13 montre que notre population constituée de 50 patients, est répartie comme suit 21 homme soit 42% et de 29 femme soit 58 %, avec un sexe ratio (H /F) de 0,7. Le risque des atteintes diabétiques est plus élevé chez les femmes que les hommes. Cette différence peut être expliquée par l'effet hormonal, l'obésité, l'exercice physique, certain médicaments tel les pilules etc. Ces valeurs sont comparables à ceux établis par (Bouattar *et al.*, 2008) qui ont observé que les femmes ont une plus forte association au diabète que les hommes .

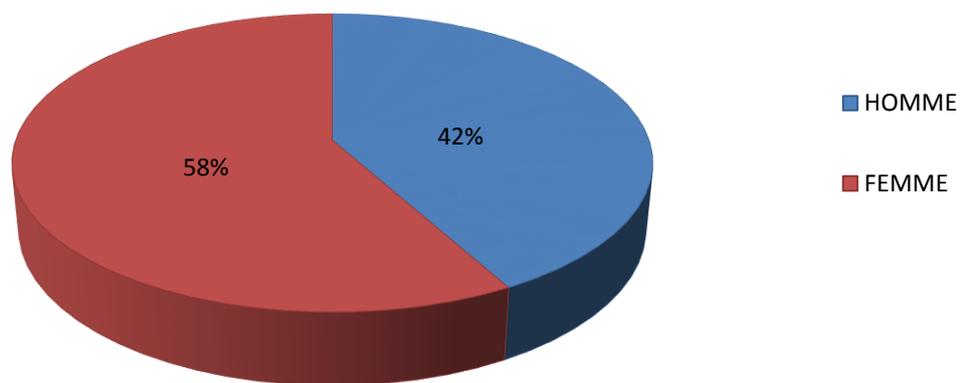


Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe

2.2 Répartition des patients selon leurs tranches d'âge et leurs sexes:

Notre population s'étale sur une étendue de 21 à 83 ans comme âge maximal avec une moyenne d'âge de 57,62 ans. Indépendamment du sexe ratio; les sujets âgés entre 40 et 60 ans sont majoritaires (54%) avec une moyenne $54,59 \pm 4,87$ (tableau 6), ses valeurs sont comparables aux celle de l'étude de (kllii *et al.* 2012) et reflètent une activité métabolique perturbée sous l'effet des facteurs cités. Par contre la première tranche est celle de <40 ans qui a marqué un taux inférieur (8%) avec une moyenne de $26,25 \pm 6,85$ est moins touchée par rapport à celle de la deuxième et la troisième tranche, cette dernière qui est représenté par un taux de 38% avec une moyenne $68,53 \pm 6,82$ et qui englobe les patients dont leurs âge est >60 ans.

Tableau 6 : Répartition des malades selon leurs tranches d'âge et leurs sexes

Tranche d'âge	<40 ans		Entre 40 et 60 ans		>60 ans	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
Sexe						
Nombre	2	2	9	18	10	9
Totale	4		27		19	
% totale	8		54		38	
Moyenne \pm écart type	$26,25 \pm 6,85$		$54,59 \pm 4,87$		$68,53 \pm 6,82$	

2.3 Répartition des patients selon leurs sexes et leurs types de diabète:

Parmi la population étudiée nous avons mentionnés 19 cas de diabète de type 1 soit 38 % et de 31 cas diabétique de type 2 c'est-à-dire 62 %. Les résultats de cette étude révèle un nombre de diabétiques de type 2 plus élevé à celui de diabète de type 1. (Figure 14) Ces valeurs sont comparables à ceux établis par (Layazid *et al.*, 2014) cela est expliqué par les facteurs génétiques qui sont plus importants dans l'étiologie du diabète de type2 que dans celles du diabète de type1 Et on voit que les femmes sont plus nombreuses que les hommes dans les deux types de diabète (38% dans le DT2 et 20% dans le DT1 contre 24% dans le DT2 et 18% dans la DT1). Ce qui explique la gravité de cette maladie et ces complications surtout chez les femmes, comme c'est indiqué par les études cliniques.

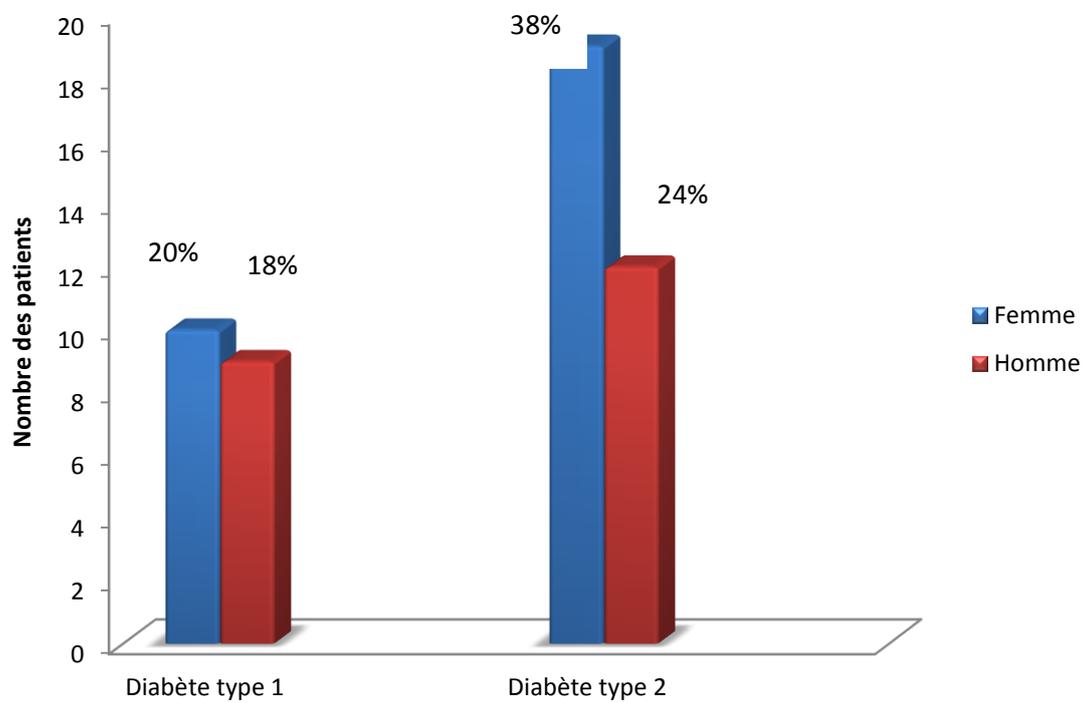


Figure 14 : répartition des patients selon le sexe et le type de diabète

2.4 Répartition des patients en fonction de la prédisposition génétique (familiale) :

D'après les résultats d'un questionnaire proposé à des patients (annexe), 58% des diabétiques possèdent au moins un de leurs membres de familles qui est diabétique, alors que 42% n'ont aucun lien familial affecté par le diabète (Figure 15). L'existence de ce lien qui est un facteur héréditaire majeur dans les atteintes diabétiques permet un diagnostic théoriquement confirmé.

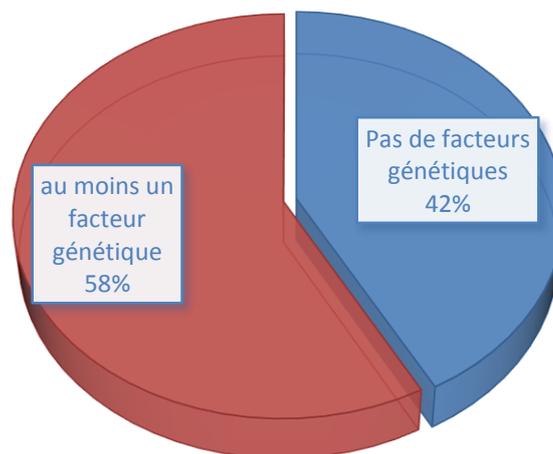


Figure 15 : Répartition des diabétiques en fonction de la prédisposition génétique (familiale)

2.5 Répartition des sujets diabétiques en fonction de leur excrétion urinaire de l'albumine :

Le dosage de la microalbuminurie révèle les résultats suivants : 37 personnes soit 74% dont leurs microalbuminurie sont inférieure à 30mg/l (la moyenne de la μ alb est égale à $8,53 \pm 7,89$ mg/l) sont donc des normoalbuminuriques, 10 diabétiques soit 20% ont un résultat entre 30 et 300 mg/l (la moyenne de la μ alb = $68,85 \pm 41,25$ mg/l) sont des microalbuminuriques et que 3 patients soit 6% de la population avec une moyenne de microalbuminurie de $1236,5 \pm 552,42$ mg/l sont macroalbuminuriques (Figure 16).

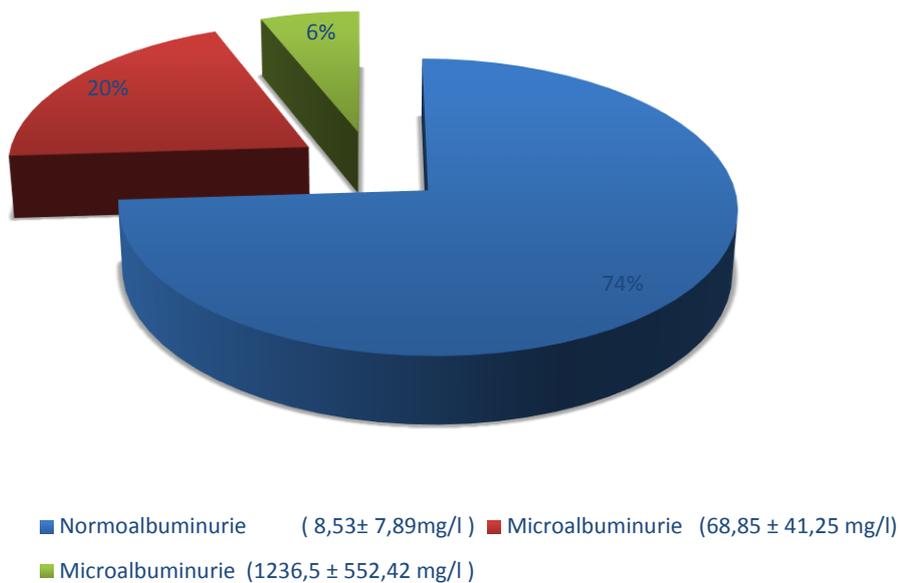


Figure 16 : répartition des diabétiques en fonction de leurs excrétions urinaires de l'albumine

2.6 Répartition des sujets selon leurs excrétions urinaire d'albumine en fonction du type de diabète et du sexe :

La lecture de la (figure 17) indique que les valeurs de l'albuminurie enregistrés dans cette étude ne sont pas associé au sexe ni au type de diabète, toutefois les hommes présentent une macroalbuminurie plus importante que les femmes avec une moyenne $1236,5 \pm 552,42$ mg/l, Cela peut être expliqué par la notion d'une activité hormonale différente et du tabagisme qui possèdent aussi un rôle néfaste sur la vitesse d'évolution de l'IRC (Fourcade, 2006).

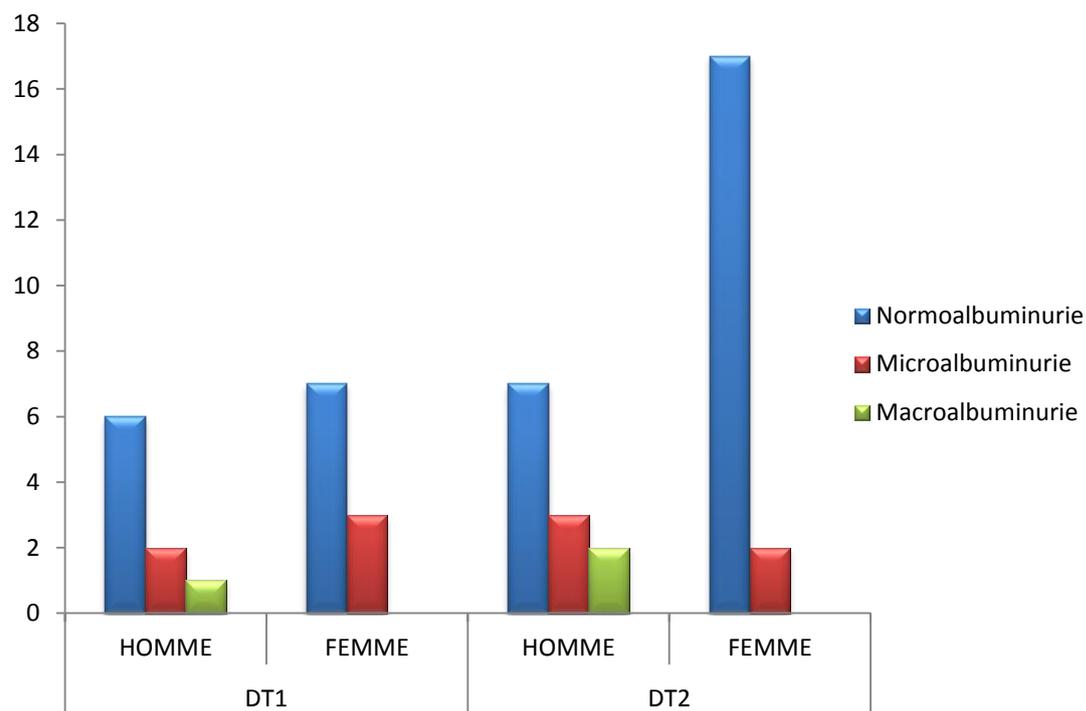


Figure 17 : Répartition des sujets selon leurs excrétions urinaires d'albumine en fonction du type de diabète et du sexe.

Ce résultat correspond aux études préalables où des chercheurs ont démontré que la fréquence de la néphropathie diabétique marqué par une microalbuminurie entre 30 et 300mg/l et l'insuffisance rénale chronique sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes (Djrolo *et al.*, 2001 ; Perucca *et al.*, 2008).et il montre aussi un équilibre entre la microalbuminurie dans les deux types de diabète et même les deux sexes donc la néphropathie diabétique (ND) touche aussi bien les diabétiques de type 1 et 2 (Gariani, 2015).

2.7 Répartition des diabétiques en fonction de leurs EUA et l'évolution du diabète :

Les valeurs de nos résultats, montrent que la microalbuminurie augmente avec l'évolution du diabète pour les deux types, d'un taux de 3,6 mg/l jusqu'à 131,21 mg/l dans le DT1 et de 16,38 mg/l jusqu'à 385,45 mg/l dans le DT2. Chez les DT1 la μ alb n'apparaît qu'après 5 ans d'évolution du diabète et qu'une grande tranche des anciens diabétiques (de plus de 15ans) présente une valeur de microalbuminurie très importante (131,21 mg/l dans le DT1 et 385,45 mg/l dans le DT2). Ces résultats correspondent à l'étude de (El fadl, 2010) dont l'ancienneté du diabète conditionne l'apparition des complications tel la ND. Cette dernière représente la complication à long terme la plus grave du diabète et son incidence augmente. Cette augmentation est attribuée au vieillissement de la population, à des facteurs socioculturels (Obésité et fast-food) et à la diminution de la mortalité cardio-vasculaire permettant à la néphropathie diabétique de s'exprimer cliniquement.

Microalbuminurie

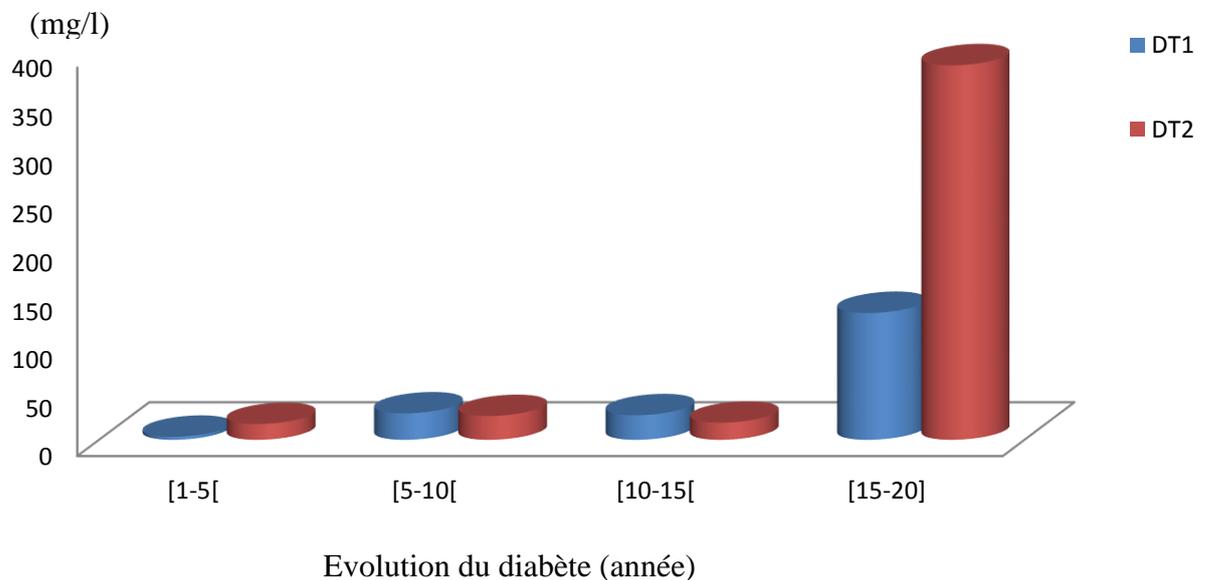


Figure 18 : répartition des diabétiques en fonction de leurs EUA et l'évolution du diabète

2.8 Répartition des microalbuminuriques selon le type et d'évolution du diabète :

La répartition des diabétiques en fonction de leur durée d'évolution du diabète (figure 19) découvre que la microalbuminurie chez les DT2 dès l'apparition du diabète (après le premier diagnostic) et même dans les années qui suivent cette évolution. Tandis que chez les DT1 cette microalbuminurie n'apparaît qu'après 5 ans d'évolution du diabète. Ces résultats sont similaires à ceux de (Bonnet *et al.*, 2010).

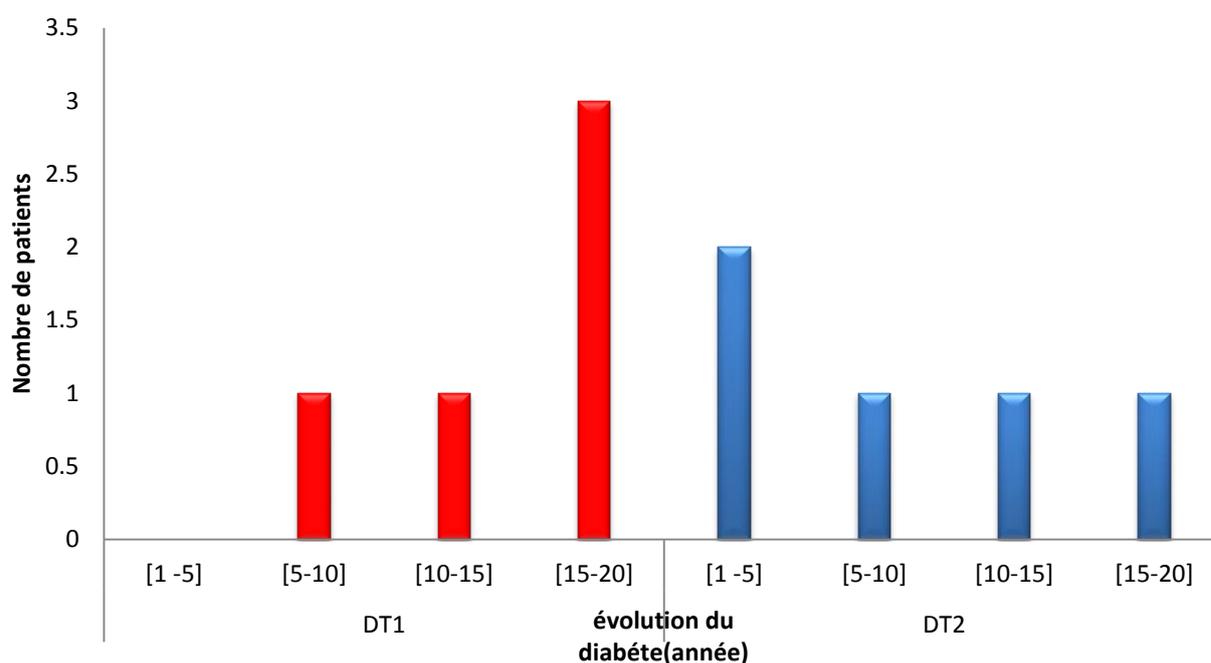


Figure 19 : répartition des microalbuminuriques selon leur type et leur durée d'évolution du diabète

L'excrétion urinaire d'albumine semble influencé par La durée d'évolution du diabète, En effet, on remarque que chez 40% des diabétiques de type 2 qui ont moins de 5 ans de cette maladie présentant une microalbuminurie. Ces résultats sont comparables à ceux de Nelson et coll (1989) et d'Usitupa et coll. (1987), qui ont trouvé une forte prévalence de la μ alb dès le de diagnostic. Alors que chez la plupart des diabétiques de type 1 ont un diabète dans la tranche d'âge [15-20] ayant une μ alb. Plusieurs études ont montré qu'il existe une augmentation de la prévalence de la μ alb au fur à mesure des années de l'évolution du diabète.

Certainement les complications de diabète apparaissent après un certain délai de diabète, Le type 1 apparait plus agressif que le type 2 ; la carence en insuline est absolue et la découverte d'un déséquilibre glycémique semble aussi plus compliqué .Les études approfondies ont montré que les complications apparaissent après 5 ans (duré de diabète). Quant au type 2 est de découverte fortuite et tardive car la carence en insuline est relative avec une insulino-résistance et la symptomatologie est latente de ce fait le délai entre le début du diabète et sa découverte peut aller Jusqu'à 8 à 10 ans ce qui explique l'apparition rapide des complications .De ce fait la recherche de la microangiopathie y compris la néphropathie se fait par le dosage de la microalbuminurie est systématique dans le DT2 alors que c'est à partir de 5 ans de diabète pour le DT1.

2.9 Répartition des patients selon leur hémoglobine glyquée :

La figure 20 montre que 21% des microalbuminuriques ont une hémoglobine glyquée [$< 7\%$], 27% de ces derniers ont une HbA1c entre [7et 8 %] et 52% d'entre eux l'équilibre glycémique était médiocre avec une moyenne d' HbA1c $> 8\%$.

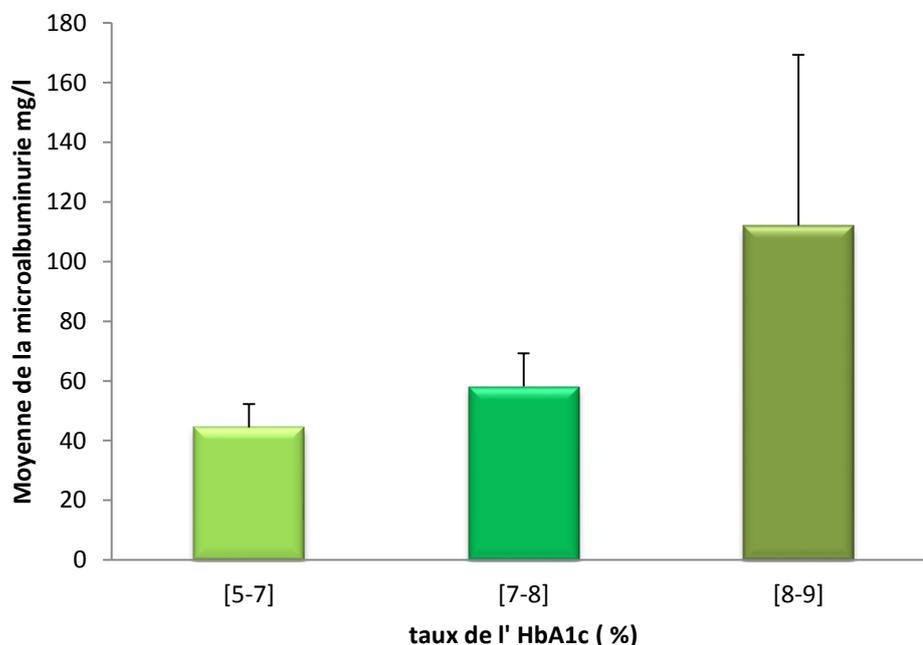


Figure 20 : La microalbuminurie en fonction des taux d'HbA1c

En parallèle, l'excrétion urinaire d'albumine est en corrélation avec le taux de l'HbA1c : plus le taux de l'HbA1c augmente et plus la valeur moyenne de la microalbuminurie augmente pour atteindre une valeur maximale de 110 mg/l lorsque le taux d'hémoglobine glyquée dépasse 8-9 % de l'hémoglobine totale (Figure 20). On peut expliquer cette augmentation chez les microalbuminuriques et les macroalbuminuriques par un mauvais équilibre glycémique de ces malades qui est objectivé par une élévation des hémoglobines glyquées (> 7%) qui conduit à la formation des AGEs responsables du développement des lésions rénales.

D'après les résultats de notre travail, nous avons trouvé une forte corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la microalbuminurie avec un coefficient des corrélations de Bravais-Pearson ($r=0.65$). Ce résultat est similaire à celui établi par (Diouf *et al.*, 2015). Qui ont montré qu'une élévation de 1% d'hémoglobine glyquée correspond approximativement à une augmentation de 39,7 mg/l de la microalbuminurie.

2.10 Répartition des patients microalbuminuriques selon leurs glycémies à jeun :

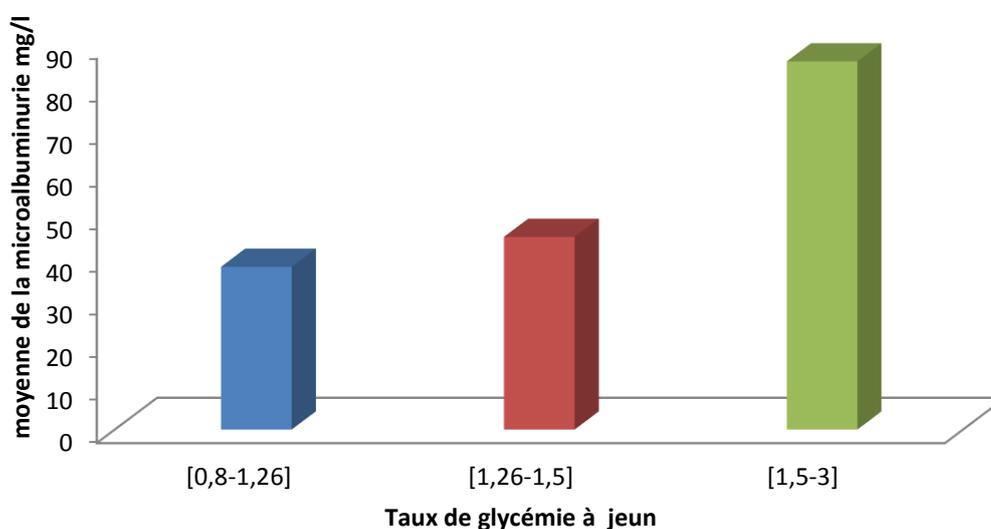


Figure 21 : Répartition des patients microalbuminuriques selon leurs glycémies à jeun

Chez la majorité des patients diabétiques le taux moyen de la glycémie est repérée dans un intervalle de [0,8 et 1,26 g/l], alors que la valeur de la microalbuminurie est de 38,15mg/l. Cette dernière augmente en fonction de la concentration de glucose sanguin (glycémie), lorsqu'elle est située dans l'intervalle de [1,26-1,5] une augmentation de la μ alb

est également élevé à 49,1mg/l pour atteindre une valeur pathologique maximale (microalbuminurie) de 70,88 mg/l lorsque la glycémie à jeun est entre 1.5 et 3 g/l (Figure 21). Cela est dû probablement à un effet d'un traitement mal adapté ou au régime alimentaire non respecté par les patients. Physiologiquement l'apparition de la μ alb est en rapport avec une perte des charges négatives membranaire par diminution de la concentration de l'acide sialique et l'héparine de sulfate. Ces derniers, jouent un rôle dans le maintien des sites anioniques et de la taille des pores de la membrane basale glomérulaire, s'opposant ainsi au passage de l'albumine chargée négativement.

Les résultats de la glycémie à jeun ont permis de constater une corrélation positive égale à $r=0,57$ entre la μ alb et la glycémie à jeun. Chez les sujets diabétiques ce résultat est similaire à celui de (Diallo, 1998) que montre qu'il existe une corrélation entre la microalbuminurie et la glycémie à jeun des diabétiques.

Remarque :

Une corrélation fortement positive a été enregistré entre la μ alb et les paramètres de l'équilibre glycémique dans le diabète ($r=0.65$ pour μ alb - HbA1c et $r = 0,57$ pour μ alb glycémie à jeun).

2.11 Répartition des patients microalbuminuriques en fonction de leurs consommations du tabac :

Le tabagisme, qu'est un facteur important et qui influence négativement la régulation métabolique a été l'un de nos facteurs dans cette étude. Les statistiques ont montré que 67 % de notre population non-fumeurs (femmes) et 19% fumeurs (hommes) (figure 22). La comparaison entre les deux groupes d'hommes microalbuminuriques représentés par (la figure 22) indique que La moyenne de la μ alb chez les consommateurs du tabac est $73,033 \pm 11,081$ mg/l et chez les non consommateurs du tabac est de $51,5 \pm 22,627$ mg/l. Ce résultat se concorde avec l'étude de (Khohtali *et al.*, 2010) qui observent que la microalbuminurie est statistiquement plus fréquente chez les fumeurs diabétiques.

De plus, plusieurs études chez des personnes atteintes de diabète ont clairement montré les effets négatifs du tabagisme sur la fonction rénale. Il a été démontré que le taux de sécrétion d'albumine était plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, entraînant la microalbuminurie (El fadl, 2010).

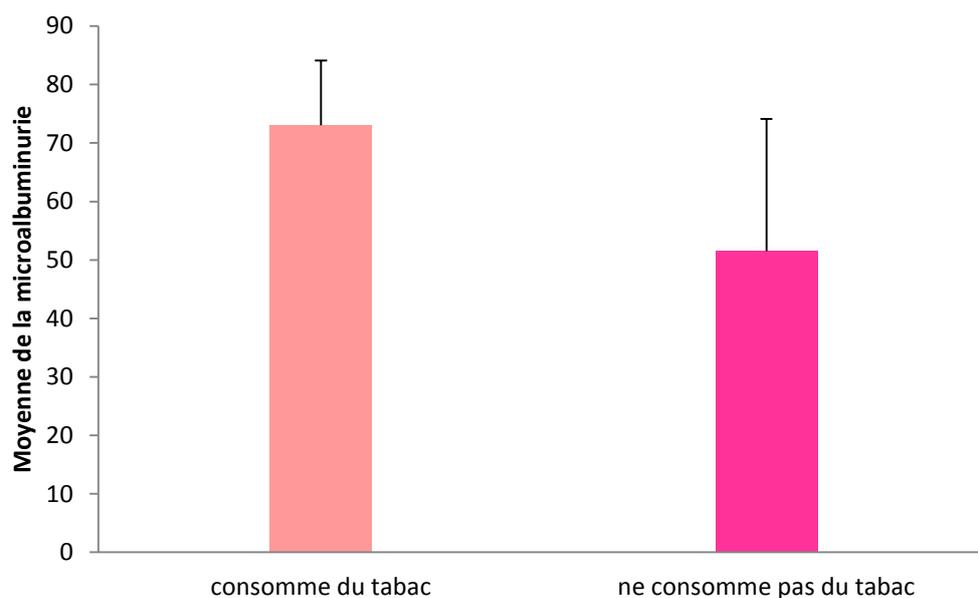
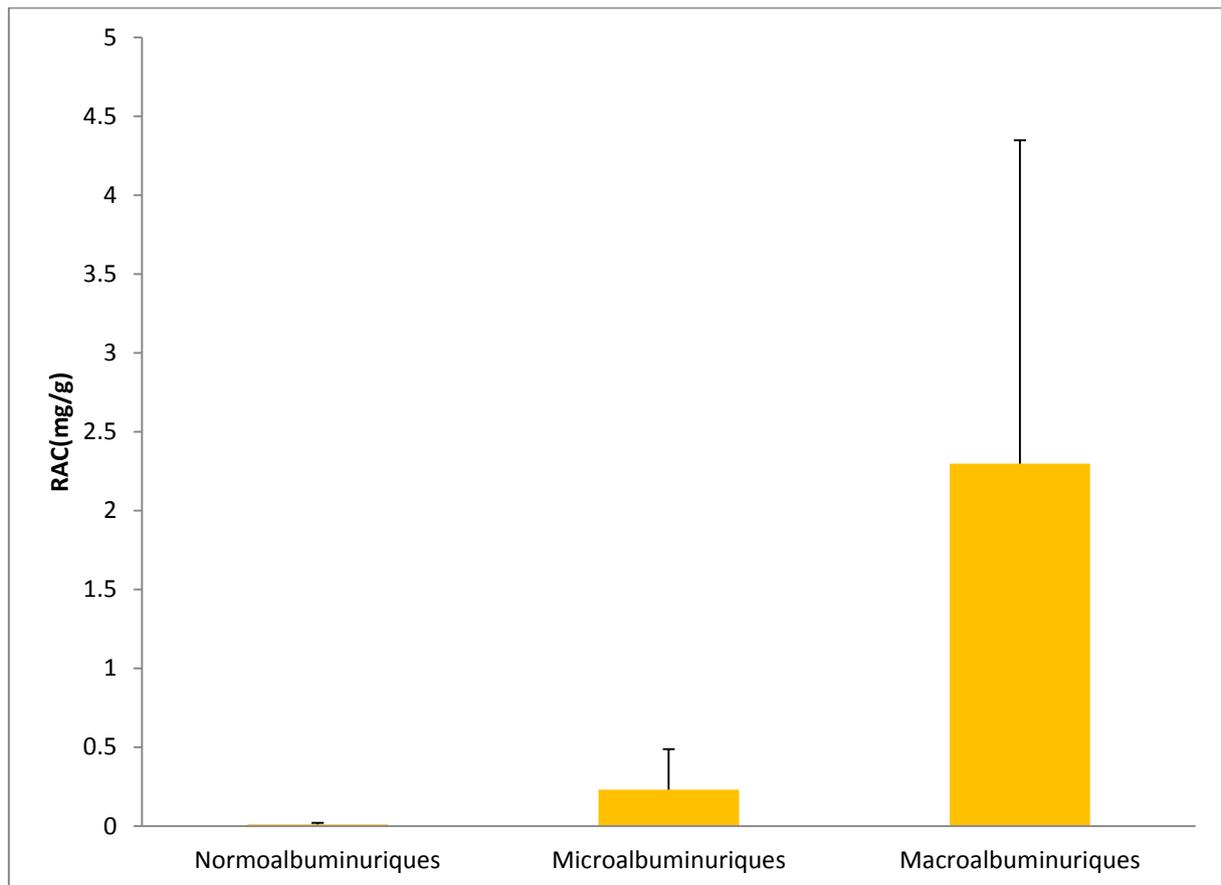


Figure 22 : Répartition des microalbuminuriques en fonction de leur consommation du tabac

2.12 Répartition des patients en fonction du rapport microalbuminurie/créatinurie (RAC):

La répartition des patients en fonction du rapport microalbuminurie / créatinurie (figure 23) montre que les normoalbuminuriques ont un RAC < **30 mg/g** cela confirme l'absence de la maladie, les microalbuminuriques ont un résultat entre **30-300 mg/g** cela signifie que ses patients ont commencés à présenter la ND. Tandis que les macroalbuminuriques ont un résultat égale à 229,826 mg/g de créatinine ce qui témoigne la présence d'une protéinurie.

Notre résultat montre les performances du ratio microalbuminurie /créatinurie à prévoir une albuminurie supérieure à 300 mg/l et supérieure à 30mg/l, cela est confirmé par un coefficient de corrélation $r=0,94$ qui traduit une signification positive corrélation entre le résultat obtenue par le dosage de la microalbuminurie et celui obtenue par le calcul du RAC cela correspond au recommandations HAS 2011 dont ils déclarent la bonne corrélation entre le calcul du RAC et la mesure de la microalbuminurie sur 24h



Normoalbuminurie → RAC < **30 mg/g**,

Microalbuminurie → RAC entre **30-300 mg/g**

Macroalbuminurie → RAC >**300mg/g**. Protéinurie clinique

Figure 23 : Répartition des patients en fonction du rapport microalbuminurie / créatinurie

2.13 Répartition des patients selon leurs protéinuries des 24h :

La répartition des patients selon leurs protéinuries (figure 24) montre que les normoalbuminuriques et les microalbuminuriques ont un résultat satisfaisant classé comme valeur de référence ($< 0,5$ g/l) avec des moyennes : $0,14 \pm 0,12$ g/l et $0,21 \pm 0,10$ g/l respectivement et comme on a pronostiqué les macroalbuminuriques ont des valeurs élevés $2,03 \pm 1,28$ g/l. tant que les macroalbuminurique marquent un taux élevé de la μ alb en présence d'une protéinurie le risque de développer une insuffisance rénale soit donc multiplie. La corrélation positive enregistré avec la microalbuminurie et ceux de la protéinurie $r=0,96$ et exprime la relation physiopathologique entre ses deux biomarqueurs, (Frouget, 2010) a constaté aussi l'existence de cette corrélation.

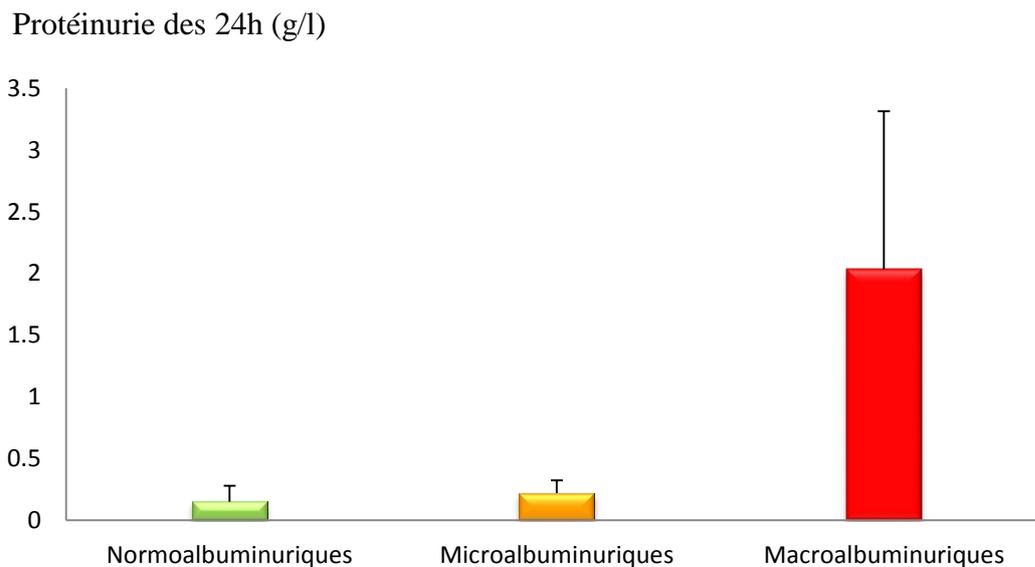


Figure 24 : Répartition des diabétiques selon leurs protéinuries des 24h

2.14 Répartition des diabétiques en fonction de leurs créatinémie :

L'analyse de la créatinémie chez des sujets diabétiques (Figure 25) a montré que les types normoalbuminuriques ($8,15 \pm 2,13$ mg/l) et les microalbuminuriques ($13,99 \pm 3,31$ mg/l) ont une valeur moyenne de créatinine sanguine varie entre 6 et 14mg/l, tandis que les macroalbuminuriques ont une moyenne un peu élevé ($15 \pm 6,08$ mg/l) cette augmentation peut être expliquée par un début d'insuffisance rénale chez ces macroalbuminuriques qui ont présenté une excrétion massive d'albumine urinaire d'une part et une protéinurie déclaré d'autre part, ce test est positivement signifié avec un taux de corrélation de $r=0,39$.

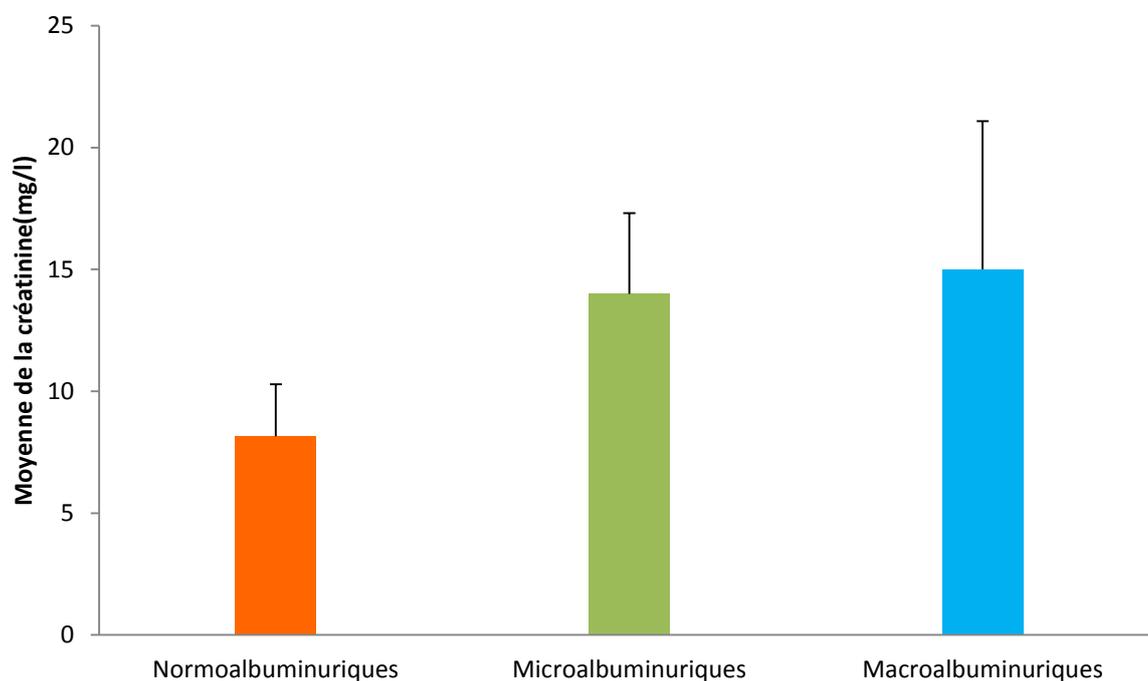


Figure 25 : répartition des diabétiques en fonction de leurs créatinémie

2.15 Répartition des diabétiques hypertendus en fonction de leurs excrétions d'albumine urinaire :

La majorité des sujets diabétiques hypertendus sont normoalbuminuriques et 25% seulement des diabétiques hypertendus représentent les sujets micro et macroalbuminuriques avec des pourcentages 17 % et 8% respectivement (figure 26).

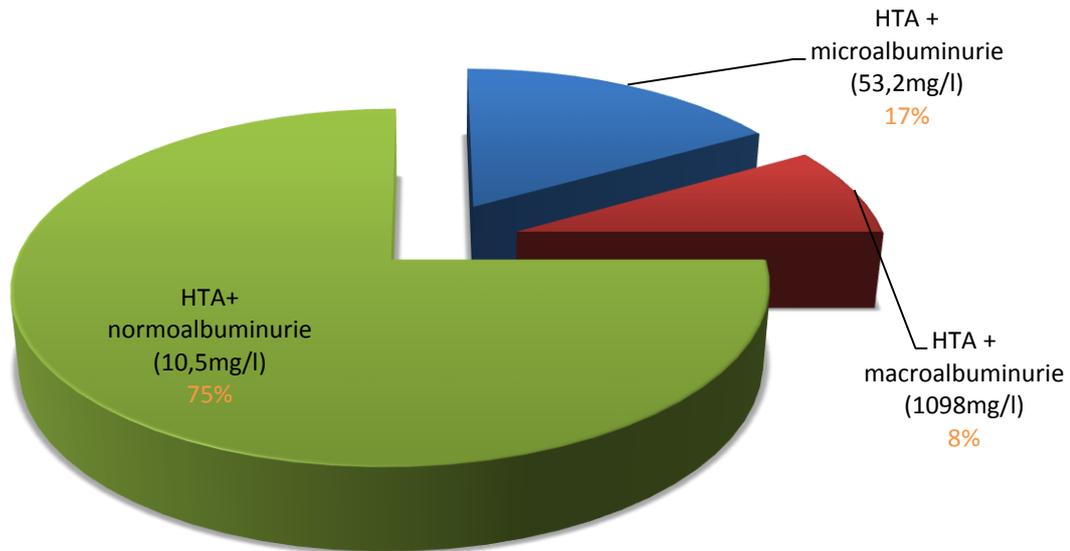


Figure 26 : Répartition des diabétiques hypertendus en fonction de leurs excrétions d'albumine urinaire

En effet, les diabétiques présentant une microalbuminurie ont une PA supérieure à celle des sujets normoalbuminuriques et plusieurs études suggèrent que l'élévation de la PA précède ou se développe parallèlement à l'apparition de la microalbuminurie. Il est à noter qu'il existe une prédisposition familiale à l'hypertension chez les diabétiques qui sont susceptibles de développer une maladie rénale (Peraldi, 2014).

2.16 Comparaison entre le résultat de la bandelette réactive d'albumine et celui de l'automate lors du dosage de la microalbuminurie :

D'après le tableau 7, on remarque que le résultat obtenu par les bandelettes réactives donne des valeurs qualitatives qui nous orientent vers le diagnostic, tandis que celui donné par l'automate Cobas c111 est plus fiable, présenté d'une manière quantitative et précise. Pour cela le test par bandelettes réactives doit être effectué comme premier essai dans le but de dépister une microalbuminurie, si le test est positif un deuxième test quantitative est recommandée afin de confirmer la présence de de la microalbuminurie donc avoir une valeur certaine et connaitre le stade de la maladie.

Tableau 7 : comparaison entre le résultat obtenue par l'automate et celui de la bandelette urinaire

Bandelette	Bandelette (couleur)	Résultat de l'automate (mg/l)
	Négatif couleur jaune	2,3 mg/l
	Négatif couleur rose claire	19 mg/l
	Positif couleur rose foncé	40,8 mg/l
	Positif couleur rose incarnat	766 mg/l

Remarque :

D'après les résultats obtenues nous avons constaté que le facteur d'âge et la durée d'évolution du diabète sont des éléments déterminants de la ND sur lesquelles on ne peut pas agir en revanche que l'équilibre glycémique, le contrôle tensionnel et la microalbuminurie sont des paramètres à dépister et à contrôler rapidement dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire.

Conclusion

Les résultats obtenus dans notre travail ont permis de confirmer que la microalbuminurie est un biomarqueur efficace pour pronostiquer et dépister et suivre la néphropathie diabétique donc il est important de le doser de façon systématique chez tous les patients diabétiques, afin d'objectiver précocement une atteinte rénale débutante. La ND est diagnostiquée par une microalbuminurie entre 30 et 300 mg/l.

L'étude de ce biomarqueur est complétée par d'autres tests biochimiques a permis de retirer quelques conclusions

- ✓ Dans une population de 50 diabétiques, 20% présentent une microalbuminurie, 6% sont des macroalbuminuriques et 74% sont des normoalbuminuriques.
- ✓ Les deux sexes sont atteints d'une ND de manière équivalente, aussi les deux types de diabète.
- ✓ On a montré l'influence de la durée du diabète, et de l'équilibre glycémique sur l'albuminurie.
- ✓ On a montré aussi qu'il existe une corrélation entre la microalbuminurie et les autres tests biologiques classiques tels que les dosages d'hémoglobine glyquée, la glycémie, la protéinurie des 24h, la créatinémie.

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

Cette étude reste préliminaire et superficielle, elle nécessite d'autres études approfondies.

Dans ce contexte, et comme perspectives de notre travail, il serait intéressant de poursuivre la recherche en entreprenant un travail sur une population plus large avec les différents stades de la ND.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Allard J., (2010). Bradykinine et œstradiol : médiateurs endogènes d'intérêt pour la Néphroprotection au cours du diabète expérimental, Physiopathologie expérimentale, Doctorat de l'université de Toulouse, P. 10.

Andrew T., Bernard K., (2008). Programme d'actions insuffisances rénales chronique. Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, P. 123.

Arfa L., Abid A., Kéfi R., Nouira S., (2008). Base génétique du diabète. XIème congrès de la Société Tunisienne de médecine interne .www.stmi.org.tn. Mars 2015.

Aussel Christian et Cynober Luc , (2013). Is serum albumin a marker of nutritional status?, Nutrition Clinique et Métabolisme, Volume 27, Issue 1, Elsevier ED., P. 28–33.

Bach -Ngohou K., Schmitt S., Le Carrer D., Masson D., Denis M., (2005). Les dysalbuminémies. Ann. Biol. Clin., 63 (2), P.127-34.

Balcelles A., (1993). Examens de laboratoire pour le praticien Masson-Salvat Avada ED., Espagne, P. 72-73.

Ben haddou Souade, (2013). Développement de méthode d'analyse d'un biomarqueur de toxicité à partir de sérum albumine modifiée. Université du Québec, Montréal, P. 6-8.

Braunwald E., Faussi A., Kasper D., Hanser S., et al., (2002). Harrison. Principe de médecine interne. 15ème. édition. Flammarion Médecine-Sciences. ISBN : 2-257-17549-2.

Benzakour Kenza, (2012). Facteurs de risque de la néphropathie diabétique dans le diabète de type 2, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie, Fès, Royaume du Maroc, P.9.

Boitard J., (2008). Diabète sucré de type 2. CEBAM. 20, P.5-27.

Braunwald E., Faussi A., Kasper D., Hanser S., et al., (2002). Principe de médecine interne. 15ème. édition. Harrison. Flammarion Médecine-Sciences. ISBN : 2-257-17549-2.

Bonnet F. et al., (2010). Prise en charge du patient diabétique présentant une atteinte de la fonction rénale, Sociétés de Néphrologie (S.N.) et de Diabétologie (S.F.D.), P.5-6.

Borel J.P., Ramdoux A., Marquet F.X. et Gillery P., (1997). Biochimie dynamique, De Boeck ED. France, P.534.

Boulangier E., Dequiedt Ph., Wautier J.-L., (2002). Les produits de glycation avancée (AGE): de nouvelles toxines?, Néphrologie Vol. 23 n° 7 2002, P. 349-357.

- Buleon M., (2008).** Physiologie rénale du récepteur β_2 de la Bradykinine de la néphropathie diabétique au choc septique. Thèse de Doctorat en physiologie expérimentale. Université Toulouse III. Paul Sabastier. France.
- Canaud B., Leray-Moraguès H., Renaud S., Chenine L., (2014).** Néphropathie diabétique : Point de vue du néphrologue, chapitre 11, Diabétologie, Elsevier Masson SAS ED.
- Caquet R. (2012).** Analyses De Laboratoire en Odontostomatologie, Elsevier Masson, 18, P. 157-170.
- Carneiro M., Dumont C., (2009).** Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. Archive de Pediatrie. Vol.16 (4). P. 357-59.
- Carballal S, Radi, R., Kirk, MC., Barnes, S., Freeman, BA., Alvarez B., (2003).** Sulfenic acid formation in human serum albumin by hydrogen peroxide and peroxynitrite. Biochemistry, 42 (33), P. 9906-9914.
- Chastang N., Fonfrède M., (2010).**Néphropathie diabétique et dosage de la microalbuminurie. Revue des connaissances en diabétologie, P. 28 -30. www.biotribune.com. Mai 2010.
- Chibane A., (2006).** Prise en charge de l'hypertension artérielle chez le diabétique. Le Fascicule de la Santé - N° 5, P. 31.
- Coughlan M.T., Thorburn D.R., Penfold S.A., Laskowski A., et al., (2009).** Rage induced ROS, promote mitochondrial superoxide generation in diabetes. J.Am.Soc.Nephrol. 4, P. 742-52.
- Couic-Marinier, (2009).** Du nouveau dans le traitement du diabète non insulino-dépendant avant le passage à l'insuline. Actualités pharmaceutiques 48, P. 34-37.
- Dartois Hubert et René Albert, (2011).** Thèse contribution à la mise en œuvre d'une méthode d'analyse des protéines sériques par électrophorèse en gel d'agarose à L'ENVA. École nationale vétérinaire d'ALFORT. La faculté de médecine de Créteil. P.16-17.
- Daroux M., Prévost G., Maillard-Lefebvre H., Gaxatte C., D'Agati V.D., Schmidt A.M., Boulanger É., (2010).** Advanced glycation end-products: Implications for diabetic and non-diabetic nephropathies, Diabetes & Metabolism 36, Elsevier Masson ED.,P. 2.
- Dei léa, (2009).** Comment expliquer aux patients le concept d'hémoglobine glyquée : analyse des représentations des patients et des soignants et création d'outils pédagogiques interactifs, Pharmaceutical sciences, Université Joseph Fourier , Faculté de Pharmacie de Grenoble,P.18.
- Diallo Fatou, (1998).** Intérêt du dosage de la microalbuminurie chez le diabétique, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine, Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie, P.2-3.

Djrolo F., Attolon V.G., Avode D.G., Hougbe F., et al., (2001). Néphropathie diabétique : une étude épidémiologique fondé sur la protéinurie dans une population de diabétiques noirs africains à Cotonou, Bénin. Cahier d'étude et de recherche francophones / Santé Vol.11 No.2, P.105-109.

Dorian H., (2014). Mise en place d'une méthode d'évolution de l'insulinosécrétion chez les diabétiques de type 2 non insulines dans une perspective d'adaptation thérapeutique, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, UFR de médecine-pharmacie de Rouen, P. 34.

Duron F., Heurtier A., (2006). Complications du diabète en dehors des accidents métaboliques aigus. Faculté de Médecine, Pierre et Marie Curie. Paris, France. www.chups.jussieu.fr . Avril 2010.

Elaine M.N., (2008). Biologie humain : principe d'anatomie et de physiologie 8^{ème} édition .Person éducation ED. , France, P. 631.

El kadi Najwa, (2007). Etude des modifications de structure induites dans une protéine cargo : Le sérum albumine, Ecole doctorale Médicament ED. 436, Université PARIS V - Rêne Descartes, P. 22-25.

Elyoussfi Soumia, (2011). Néphropathie diabétique lors de la première consultation en néphrologie (apropos de 104 cas). Université Sidi Mohammed Ben Abdellah , Faculté de Médecine et de Pharmacie , FES , P .29.

Entred.2007-2010, (2010). (Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques).

Eustache I., (2012). Les différentes complications du diabète encore plus redoutable, la rétinopathie diabétique proliférante. Sources : Haute autorité de santé (HAS), diabète de type 2, complications oculaires, juillet 2007, www.has-sante.fr.

Fagot-Campagna A., Romon I., Fosse S., Roudier C., (2010). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, P. 12. Disponible sur : www.invs.sante.fr.

Fanali G., et al., (2012). Human serum albumin: From Hench at bedside. Molecular Aspects of Medicine, 2012.33(3), P. 209-290.

Fine J.M., Abdo Y., Rochu D., Rousseaux J. M., (1983). Identification of the human albumin variant “Gainesville” with proalbumin “Christchurch” transfusion et immuno-hématologie, 26, P.341-346.

Fonfrede Michèle, (2013). Diabète et rein, Rein et pathologies, Revue Francophone des laboratoires N°455, Elsevier Masson SAS ED. P 45.

Fourcade J., (2006). Néphrologie, Insuffisance rénale chronique, Faculté de médecine, Montpellier, Nimes, P.1-35.

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

Frouget T., (2010). Comment mesurer la protéinurie : sur les urines des 24 heures ou sur un échantillon par le rapport protéinurie/créatinurie?, La Revue de médecine interne 31, Elsevier ED. , P.799–803.

Gariani K., (2015). Complications liées au diabète et évaluation du risque de futur événement cardio-vasculaire chez des patients diabétiques de type 2, revue de la littérature et revue des cas suivis aux Hôpitaux Universitaires de Genève. Thèse de doctorat : Univ. Genève, no. Méd. 10749, P. 8-9.

Gariani K., Seigneux S., Pechere-Bertschi A., Philippe J., Martin PY., (2012). Diabetic Nephropathy: an update, Revue médicale suisse ; 8(330), P. 473-9.

Gaw A., Murphy M-J., Cowan R-A., O'reilly D., Stewart M., et Shepered J., (2004). Biochimie Clinique. Elsevier Ed, P. 26-28.

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

Ghuman J. et al., (2005). Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin. Journal of Molecular Biology. 353(1), P. 38-52.

Godin R.D., (2010). La filtration glomérulaire et sa régulation, Physiologie rénale. Université Joseph Fourier .Grenoble France. www.medatice-grenoble.fr. Février.2011.

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

Grimaldi., (2000). Questions d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre Marie Curie, Paris, France. P. 17-18 -19-22-23-58-60-87-93-133.

Gueutin V., Gauthier M., Cazenave M., Izzedine H., (2014). Diabetic nephropathy : Emerging treatments, Néphrologie& Thérapeutique, 10, Elsevier Masson SAS ED., P. 210–215.

Halimi J.M., Hadjadj S., Aboyans V., Allaert F.A., Artigou J.Y .Beaufils M., Berrut G., Fauvel J.P., Gin H., Nitenberg A., Renversez J.C., Rusch E., Valensi P., Cordonnier D., (2008). Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine : recommandations pour la pratique clinique. Ann Biol Clin ; 66 (3), P. 277-84.

Halimi Sergent, (2006).Mesure de la microalbuminurie chez les patients diabétiques : Plaidoyer pour une pratique harmonisée, P.2.

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

Hellec F., Kragh-Hansen U., de Foresta B., Maire M., and Miller J. V., (2001). Detergents as probes of hydrophobic binding cavities in serum albumin and other water-soluble proteins», biophysical journal, Vol. 80, P. 2898-2911.

Horn F., Lindenmeier G., et Moc, I., (2005). Biochimie humaine ,10^{ème}médecine-sciences ED. , P .596.

Ichai C., Giunti C., (2005). Sur quels paramètres hémodynamiques rénaux ou de la fonction rénale doit-on agir pour protéger le rein ?, Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation. 24, P.148 -160.

Jacobs C., (2010). Comprendre, prévenir et traiter la néphropathie diabétique, Méditor ED.

James R.W., (2007). Particularités de la dyslipidémie du diabète. Revue Médicale Suisse. No -225, Article No 8775.

Jodoin, V. et Karazivan, Ph., (2010). La néphropathie diabétique : une sucrée de complication, Le Médecin du Québec, volume 45, numéro 9.

Johanston S.L., Openshaw P.J.M., (2001).The protective effect of childhood infections.BMJ.Vol.322 (7283), P. 376-77.

Khochtali I., Baba A., Marmouche H., Kacem M., mahjoub S., (2010).Tabac et microalbuminurie chez le DT2, Diabète et métabolisme; 36(31), P. A55.

Komers R., Anderson S., (2003). Paradoxes of nitric oxide in the diabetic kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 284, P. 1121-37.

Koolman J., Rôhn KH., (2004). Atlas de poche de biochimie. 3ème édition. Médecine. Sciences, P. 160-174.

Lacour B., (2013). Physiologie du rein et bases physiologique des maladies rénales. *Revue Francophone Des Laboratoires N°451*, P. 25-37.

Lakhdhar R., Jarraya F., Drissa H., Hachicha J. et kammoun S., (2009). Microalbuminurie et géométrie ventriculaire gauche dans l'hypertension artérielle essentielle. *La Tunisie médical* .87, P. 111- 114.

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.

Layazid M., Crignon X., Esteve H., Ferrah B., Labidi M., Ouraou R., Plocq G., Robin P. Teixeira A., Triniol V., Zair Y., (2014). Enquête sur la prise en charge des diabètes en EHPAD : enquête multicentrique, Université Descartes, Paris.

Longombe Ahuka et Wood Philip, (2003). Anatomie-physiologie. 8^{ème} partie : l'appareil urinaire. Edition Abrégé. Vol 2, P. 39.

Lubetzki J., Chanson P., Guillausseau PJ., (1991). Endocrinologie et maladies métabolique. Flammarion Médecine-sciences, P.332-355.

Marieb Elaine, (2008). Biologie humaine : Principe d'anatomie et de physiologie. Pearson éducation Ed : Paris, P. 369-547.

Marre Michel, (2007). Conférence : Complications rénales, fréquence, prévention, traitement. samedi 17 novembre 2007, Paris.

Mc.Farlane P., Sheldon T., Houlden R., Harris S.B., (2003). Néphropathie, Association Canadienne du diabète, Lignes directrices de pratique clinique. P. S73-S79.

Meline Feige, (2006). Evaluation de la fonction rénale au service d'accueil des urgences. Expérience à l'hôpital de Verdun.-123p.Th. : Med.: Nancy.

Meng L., Zhuo C., Gaoyun H., Qianbin L., (2015). Therapeutic strategies of diabetic nephropathy: recent progress and future perspectives, the pathogenesis of diabetic nephropathy (DN) and current anti-DN agents are summarized, providing potential guidance for the future design and discovery of novel anti-DN agents .*Drug Discovery Today*, Volume 20, P.3.

- Mira Jean-Paul, (2008).** L'albumine endogène : un pouvoir anti-oxydant majeur. Réanimation. Vol. 17-N6S.Elsevier Masson ED. , P. 7-9.
- Morin Yues, (1998).** Larousse médicale de la famille «les maladies des appareils digestif et urinaires ». Edition club France loisir .Paris. P. 22, 61, 95, 96.
- Moro Céline, (2010).** Place de la bandelette urinaire en médecine générale dans le cadre du dépistage de la protéinurie chez les sujets à risque, à propos de 128 cas. Thèse de doctorat : Université Henri Poicare, Nancy. 181.
- Moulin B. et Peraldi M-N., (2005).** Néphrologie. Ellipse Marketing S.A Ed., P.13-16- 20-101-104-105-132-133-142-143.
- Murray R.K., Grannes D. K. et Rodmell V.W., (2008).** Biochimie de Harper .3^{ème}. De Boeck ED., France, P. 697.
- Murray R., Creatinine L. Kaplan A. et al., (1984).** Clin Chem the C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton, P.1261-1266- 418.
- Musante L., Bruschi M., Candiano G., Petretto A., Dimasi N., Del Boccio P., Urbani A., Rialdi G., Ghiggeri G.M., (2006).**Characterization of oxidation end product of plasma albumin 'in vivo', Biochem Biophys Res Commun., vol. 349, P.668-673.
- Najafian B. et Mauer M., (2009).** Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patient .Diabetes Research and Clinical Practice.83, P. 1-8.
- Nelson R.G., Kuzlman C.L., Pettitt J.et al., (1989).** Albuminuria in type II (non insulino dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians, Diabetologia, P.870-876.
- Paule Nayrat, (2009).** Diabète type 1 insulino dépendant :L'hypoglycémie.
- Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., Frullani, Y. (2014).** Actualités pharmaceutiques, Elsevier Masson ED., page : 20 n° 541, P. 20.
- Peraldi M.N., (2014).** Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques : Néphropathie diabétique. Glomérulosclérose. Elsevier Masson ED., P. 2.
- Perucca J., Bouby N., Valeix P., et al., (2008) .**Différence de concentration urinaire selon le sexe ou l'origine ethnique : implications possible dans la susceptibilité variable à différentes pathologies rénales et cardiovasculaires : Néphrologie et Thérapeutique. 4, P. 160-72.
- Raccah, D., (2004).** Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. Elsevier Masson ED., P. 30-40.

- Ramache A., (2010).** Néphropathie diabétique et microalbuminurie, Service néphrologie Lamine Debaghine, BEO, Alger, P. 02-52.
- Raymond Martine, (2002).** Le Médecin du Québec : La néphropathie diabétique cause première d'insuffisance rénale chronique volume 37.
- Roberts A., Bar-Or D., Winkler J.V., Rael L.T., (2003).** Doi: 10.1016/S0006-291X (03) 00667-3, Biochem. Biophys. Res. Commun. vol. 304, P. 755-757.
- Rochu Daniel, (1986).** L'albumine humaine Structure, synthèse et fonctions. Laboratoire d'Immunochimie des Protéines, Centre National de Transfusion Sanguine-Institut, Revue Française de Transfusion et Immuno-hématologie, Tome XXIX -N ° 1, P. 28.
- Sherwood Lauralee, (2006).** Physiologie Humaine 2^{ème} édition P. 406-10.
- Silbernagl S., Destopoulos A., (1985).** Atlas de poche de physiologie .Edition française préface par : D. Laurent, Paris
- Siméon P.C. et al., (2007).** Les particularités du diabète chez le sujet originaire d'Afrique noire. JL.STV. 10 : P. 513-8.
- Szymanowicz A., Blanc-Bernard E., Roche C., Neyron M.J., Perrin M., Nouridine K., (2008).** Évaluation du Micral Test® en vue du dépistage de la microalbuminurie en biologie délocalisée. Elsevier Masson SAS ED.P.2.
- Tamion F., (2010).** Albumine dans l'état infectieux grave .Annales françaises d'anesthésie et de réanimation ; 29, P. 629-634.
- Treut, (2001).** Les protéines plasmatiques. Sémiologie biochimique.
- Uusitupa M., Siitunen O., Penttila 1. et al., (1987).** Proteinuria in newly diagnosed type II diabetic patients. Diabetes care, 10, P.191-194.
- Vigan J., Adja E., Zannou J., Agboton Bruno L., Kérékou C., Amoussou-Guenou D., Marcel D., Djrolo F., (2014).** Means of communication for an early detection of diabetic nephropathy among the diabetics followed in the academic hospital of Cotonou, Néphrologie &Thérapeutique 10, Elsevier Masson ED., P. 165–169.
- Vincet, J.L., (2007).** Physiologie de l'albumine. Arnette ED., Belgique, P. 533-536.
- Virally M., et al., (2005).** Diabète de type 2 et insulinothérapie : situations transitoires et définitives. JL. STV. 9, P. 525-32
- Weil J.H., (2005).** Biochimie générale, Dunod ED., P. 46-48.

Annexe

Fiche de renseignement

Date : .. / .. /2015

Service N dossier :

Nom du patient :

Date de naissance ou Age

Sexe : F M Profession :

Adresse

Tel

Tabac à chiquer oui Non Fumeur Durée..... Nombre de cigarette par jour Activité physique : oui Nombre d'heures /semaine..... Non

ATCD : Personnels

Familiaux (cardiovasculaire).....

Poids Taille.....

Diabétique : oui depuis Non Type du diabète : type 1 type 2 Maladie cardiovasculaire oui non

Autre pathologie associée (multipliant le risque) :

Hypercholestérolémie Prise actuelle de médicament OUI NON

-Hypolipémiants.....

- Anti diabétiques

-Antihypertenseurs

-Autres (préciser).....

Bilan biologique :

Microalbuminurie créatinurie protéinurie des 24h.....

Créatinine HbA1c..... Glycémie à jeun

-Observation

.....

.....

.....

.....

.....

Matériels utilisés :

		
Micropipettes (500µl, 100 µl, 1000 µl)	Des embouts	Agitateur vortex
		
Centrifugeuse NF1200	Spectrophotomètre destiné au dosage des protéinuries des 24h	Spectrophotomètre destiné au dosage de la créatinine
		
Analyseur Cobas C111	Tubes à essais + portoir	Pissette eau distillée

La composition des réactifs :**Dosage de créatinine :****Réactifs**

R 1 Réactif picrique	Acide picrique	17,5 mmol/L
R 2 Réactif alcalinisant	Hydroxyde de sodium	0,29 mol/L
CREATININE CAL	Patron premier de détection de la créatinine 2 mg/dL	

Dosage de l'hémoglobine glyquée :

R1 phtalate de potassium 50 mmol/l, Détergent 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 Microcolones, Elle contient de la résine d'échange ionique équilibre avec le tampon phosphate, 72mmol/l Ph 6,5 azide de sodium 0,95 g/l.

Réactifs utilisés pour le dosage de la glycémie à jeun :

R1 Tampon tris pH = 7 :100mmol/l
solution tampon ; phénol : 0,3 mmol/l

R2 Glucose oxydase : 10000 U/l
Enzyme ; peroxydase : 10000 U/l
Amino 4-Antipyrine : 2,6mmol/l

R3 Glucose : 100 mg/dl

Standard : 1g/l ; 5,56 mmol/l

Dosage de la protéinurie des 24 h :

Solution d'acide trichloracétique (CCl_3COOH) à 3% :

.Dans un récipient en verre ou en plastique peser 15 grammes de CCl_3COOH cristallisé

.Verser dans un récipient jaugé à 500 ml

.Dissoudre dans 500 ml d'eau. Agiter.

Conservation : dans un flacon en verre bouché, à température ambiante

Réactif pour le dosage de la microalbuminurie ; composition et concentration :**ALBT2 Tina-quant albumin urine Gen. 2**

R1	Tampon TRIS : 50mmol/l, pH 8,0 ; PEG : 4,2 ; EDTA : 2,0 mmol/l ; conservateur
R2	Anticorps (polyclonaux de mouton) anti albumine humaine : dépend du titre de l'anti sérum ; tampon TRIS : 100mmol/l, Ph 7,2 ; conservateur
R3	Réactif pour la vérification de l'excès d'antigène. Albumine dans le sérum humain dilué ; NaCl : 150 mmol/l ; Tampon phosphate : 50 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur

Résultats des patients :

N°	sex e	âge	DT1 depu is	DT2 depu is	HTA	Diures e (L)	µalb mg/l	Créatinurie mg/24h	Protéinurie des 24h (g/l)	rapport µalb/créa -tinurie (RAC)	Créatinin e (g/l)	Glycémie à jeun (g/l)	HbA1c (%)	tabac	F. G.
1	H	60		20	6MOIS	2	83,3	830	0,3	0,1	7	2,43	8,01	A CHIQUER	N
2	H	58		20	6MOIS	2,5	1098	714	1,47	1,53	8	2,64	9	A CHIQUER	N
3	H	60		2		2	61,1	78	0,27	0,78	9	2,2	7,6	A CHIQUER	N
4	H	68		15		2	3,1	929	0,19	0,003	10,9	1,42	5,9		P
5	H	62		1	2 ans	3	35,5	399	0,16	0,088	16	0,9	6,8		N
6	H	57		18		2,75	1845	399	3,5	4,62	18	1,92	8		N
7	H	40		8		3	2	483	0,025	0,0041	7	1,34	6,33	A FUMER	N
8	H	67		24		2,5	6,8	441	0,01	0,01	7,37	0,98	5,95		N
9	H	70		10	20ans	1	22,3	2562	3	0,0087	12,96	2,07	7,3		N
10	H	73		15		2,5	18	846	0,3	0,02	6,5	1,8	7	A CHIQUER	P
11	H	54		7	4ans	3	4,5	900	0,17	0,005	7	1,3	6,5	A FUMER	P
12	H	57		20		1	29	567	0,33	0,05	5	1,3	7,5		N
13	H	63	5			2	2,6	651	0	0,0039	7,2	1,19	6,11		P
14	H	65	17			1,75	67,5	777	0,24	0,08	16,5	2,3	7,75		P
15	H	67	30			1	20,1	1554	0,22	0,012	13,58	2,18	7,8		P
16	H	54	12			2,5	12,4	252	0,32	0,04	7,3	1,61	6,9		P
17	H	22	3,5			0,5	75	1640	0,35	0,04	14,71	2,4	8	a fumer	N
18	H	21	10			2,25	10,5	567	0,132	0,018	7,9	2,08	7,6		N
19	H	62	19			1,5	766,5	1029	1,134	0,7448	19	2,9	8		P
20	H	83	17		6ans	1	19,5	819	0,166	0,02	10	1,67	7,43		N
21	H	44	13			1,5	12,4	1617	0,18	0,0076	11	1,6	7,9		P
22	F	64		10		3	4	330	0,02	0,01	5	1,36	6,15		P
23	F	55		7		2,5	178	525	0,36	0,33	15	2,22	8,6		P
24	F	57		7		2	3,8	504	0,12	0,007	9	0,9	6,5		N
25	F	56		2	7ans	3	4	273	0,1	0,01	8	0,99	5,9		N
26	F	54		8		1	2,6	693	0	0,0037	7,32	1	6		P
27	F	63		13		1,75	4,6	525	3,36	0,0087	7,5	1,27	6,5		P
28	F	58		3		0,75	19,8	1071	0,14	0,018	13,01	1,74	7		P
29	F	80		15		1,15	52,6	567	0,2	0,09	14	1,63	6,3		N
30	F	59		18		1,5	9,3	609	0,19	0,015	8	1,17	5,3		N
31	F	84		20		1	7,6	735	0,25	0,01	8,1	1,22	5,7		P
32	F	59		14	14ans	1,5	7,3	540	0,177	0,013	8,031	2	7		N

Annexe

33	F	69		15	7ans	1,75	2,8	460	0	0,006	9,38	0,84	5		P
34	F	53		4		1,5	3,3	450	0,26	0,0073	7,46	0,97	5,2		P
35	F	53		1		3	1,3	200	0	0,0065	10,13	1,09	5,6		P
36	F	59		5		2	2,8	310	0,056	0,009	8,01	1,24	6		N
37	F	58		8		0,75	2,3	672	0,043	0,0034	7,52	1,09	5		P
38	F	51		11	4ans	2	2,3	294	0,058	0,0078	7,04	1,43	7		N
39	F	56		55		1	4,6	966	0,161	0,0047	8,16	1,1	7,3		P
40	F	66		4		1,5	3,3	378	0,084	0,0087	7,85	1,54	6,5		N
41	F	68	22			2	2,8	462	0	0,006	8	1,74	6,8		P
42	F	65	20		30ans	2,5	40,8	483	0,03	0,08	15,75	1,2	6,9		P
43	F	56	20			1,75	1,3	2268	0,04	0,0005 7	10,3	1,86	7,1		P
44	F	51	13			1,5	7,8	1764	0,46	0,0044	7,81	1,58	6,7		P
45	F	58	6			0,5	26,6	966	0,27	0,02	6	1,29	5,6		N
46	F	63	10			3	3,5	504	0,01	0,0069	6	1,57	6,25		P
47	F	26	11			1,5	49	399	0,143	0,12	17	1,5	5		P
48	F	49	6		2 ans	2,75	21,3	1037	0,4	0,02	6	2,12	8		P
49	F	36	3			2	3,73	877	0,01	0,0042	4,5	1,2	6		P
50	F	48	13			1,75	45,7	333	0,13	0,6	15	1,45	7,09		P

Résumé

La microalbuminurie est une excrétion faible mais anormale d'albumine dans les urines, et qui constitue chez le diabétique un témoin d'apparition de la néphropathie diabétique; qui est l'une des complications les plus fréquentes des deux types de diabète.

Le but de notre travail est de dépister la néphropathie diabétique chez les diabétiques de la wilaya de Constantine à fin de retarder voire éviter cette complication par le biais de marqueurs précoces d'effets glomérulaires.

Méthodes : étude transversale, analytique, descriptive menée entre avril et Mai 2015 incluant 50 patients diabétiques. Les paramètres biologiques suivants ont été réalisés: la microalbuminurie, la créatinurie, la protéinurie des 24h, la créatinine, la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée.

A l'issue de cette étude, il apparaît clairement que la microalbuminurie est un facteur biologique dont le dosage a une importance capitale dans la prévention de la néphropathie diabétique, Nous avons trouvé également une corrélation positive entre la microalbuminurie et les paramètres glucidiques (l'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun), ainsi que l'influence de la durée du diabète sur le taux d'excrétion d'albumine dans les urines chez les diabétiques.

Nous pouvons par conséquent proposer la microalbuminurie dans le programme de prévention et de surveillance des diabétiques.

Mots clés : Microalbuminurie, néphropathie diabétique, hémoglobine glyquée, protéinurie des 24h, créatinurie.

Abstract:

Microalbuminuria is a small and abnormal albumin excretion in the urine, which is a witness in the diabetic onset of diabetic nephropathy; which is one of the most frequent complications of diabetes.

The aim of our work is to detect diabetic nephropathy in diabetics in the wilaya of Constantine to end delay or avoid this complication through early markers of glomerular effects.

Methods: Cross-sectional study, analytical, descriptive conducted between April and May 2015 including 50 diabetic patients. The following biological parameters were carried out: microalbuminuria, creatinuria, 24h proteinuria, creatinine, fasting glucose and glycated hemoglobin.

After this study, it is clear that microalbuminuria is a biological factor whose dosage is of paramount importance in the prevention of diabetic nephropathy, we also found a positive correlation between microalbuminuria and glucose parameters (the glycated hemoglobin and fasting glucose) as well as the influence of diabetes duration on the rate of albumin excretion in the urine in diabetes.

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

Keywords: Microalbuminuria, diabetic nephropathy, glycated hemoglobin, proteinuria 24h, creatinuria

الملخص

يعتبر الزلال البولي الدقيق إفراز ضئيل وغير طبيعي للزلال في البول و هو الشاهد لظهور اعتلال الكلوي السكري عند مريض السكري و التي تعد واحدة من أكثر المضاعفات المتكررة لمرض السكري. الهدف من عملنا هو الكشف عن اعتلال الكلية لدى مرضى السكري من ولاية قسنطينة لأجل تأخير او تجنب هذه المضاعفات من خلال مؤشرات مبكرة من آثار الكبيبي.

الأساليب : دراسة مستعرضة، تحليلية، وصفية ل 50 شخص من مرضى السكري أقيمت بين شهر افريل و ماي 2015.

دراستنا اشتملت على إجراء تقييم بيولوجي حول المكونات التالية : الزلال البولي الدقيق ، بيلة كرياتينية ، بيلة بروتينية 24 ساعة ، الكرياتينين، الجلوكوز أثناء الصوم ، الهيموجلوبين الغليكوزيلاتي.

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

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

الكلمات المفتاحية :

الزلال البولي الدقيق، اعتلال الكلية السكري، الهيموجلوبين الغليكوزيلاتي، بيلة كرياتينية، بيلة بروتينية 24 ساعة.

Nom et Prénom : Houari Kahina Marouk Asma	Date de soutenance : 28 /06/2015
<p style="text-align: center;">Thème :</p> <p style="text-align: center;">Intérêt de dosage de la microalbuminurie dans le diagnostic précoce de la néphropathie diabétique</p>	
<p style="text-align: center;">Nature du diplôme : Master Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie Filière : Biochimie fondamentale Spécialité : Analyse protéomique et santé</p>	
<p>Résumé :</p> <p>La microalbuminurie est une excrétion faible mais anormale d'albumine dans les urines, et qui constitue chez le diabétique un témoin d'apparition de la néphropathie diabétique; qui est l'une des complications les plus fréquentes des deux types de diabète.</p> <p>Le but de notre travail est de dépister la néphropathie diabétique chez les diabétiques de la wilaya de Constantine à fin de retarder voire éviter cette complication par le biais de marqueurs précoces d'effets glomérulaires.</p> <p>Méthodes : étude transversale, analytique, descriptive menée entre avril et Mai 2015 incluant 50 patients diabétiques. Les paramètres biologiques suivants ont été réalisés: la microalbuminurie, la créatinurie, la protéinurie des 24h, la créatinine, la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée.</p> <p>A l'issue de cette étude, il apparaît clairement que la microalbuminurie est un facteur biologique dont le dosage a une importance capitale dans la prévention de la néphropathie diabétique, Nous avons trouvé également une corrélation positive entre la microalbuminurie et les paramètres glucidiques (l'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun), ainsi que l'influence de la durée du diabète sur le taux d'excrétion d'albumine dans les urines chez les diabétiques.</p> <p>Nous pouvons par conséquent proposer la microalbuminurie dans le programme de prévention et de surveillance des diabétiques.</p>	
<p>Mot clé : Microalbuminurie, néphropathie diabétique, hémoglobine glyquée, protéinurie des 24h, créatinurie.</p>	
<p style="text-align: center;">Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biochimie : Clinique d'Urologie-Néphrologie et Transplantation Rénale Daksi-Constantine.</p>	
<p>Jury :</p> <p>Président du jury : NECIB Y. (Professeur - UFM Constantine). Rapporteur : NOUADRI T. (MCA- UFM Constantine). Examinatrice : BEN NAMOUN L. (MAA- UFM Constantine). Co-encadreur : CHERITI N. (Médecin chef -EHS DAKSI).</p>	
<p style="text-align: center;">Année universitaire 2014-2015</p>	