



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tébessi –Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie Appliquée.



MEMOIRE DE MASTER

Domaine: Sciences de la nature et de la vie
Filière: Biologie appliquée
Option: Biochimie et Biologie Moléculaire

Thème:

Corrélation entre l'hyperuricémie et l'insuffisance rénale chez une population diabétique de la région de Tébessa

Présenté par:

M^{lle} Ferhi Hadjira
M^{lle} Lamouri Basma

Devant le jury:

M ^{me} Bouadila S	M A A Université de Tébessa	Présidente
M ^{lle} Hammoume Z	M A A Université de Tébessa	Rapporteur
M ^{lle} ZIANI S	M A A Université de Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance: 31-05-2016

Note :

Mention :

ملخص

مرض السكري هو مشكلة صحية عامة كبيرة, هو مرض في تزايد مستمر لديه عواقب وخيمة, من بين مضاعفات الأوعية الدموية المرتبطة بمرض السكري, اعتلال الكلية الذي يؤدي إلى خطر القصور الكلوي النهائي. كما أن هذا المرض يرتبط بتزايد نسبة الوفيات باعتلال القلب.

هناك شعاع حجة لوجود علاقة بين فرط حمض اليوريك في الدم و مرض السكري نوع 2, هذا العامل البيولوجي يعتبر كعلامة خلل وظيفة الكلى أو بالأحرى يعتبر كعامل خطر لتطور مرض الكلية.

في دراستنا, تم تجنيد 184 مريض بالمستشفى يعانون من مرض السكري نوع 2, تتراوح أعمارهم بين 40 و 78 عاماً, صنفوا إلى مجموعات وفقاً ل: العمر, الجنس, مدة المرض, مرحلة القصور الكلوي.

استغرق عملنا فترة قدرها 3 أشهر لرصد مرضى السكري نوع 2 من كلا الجنسين (رجال, نساء) يعانون أو لا من درجات مختلفة من القصور الكلوي.

استندت دراستنا على تحديد القياسات البيوكيميائية (نسبة السكر في الدم) وعلامات الكلى (اليوريا, الكرياتينين) و بأخذ حمض اليوريك معامل رئيسي.

هدفنا من الدراسة هو تأكيد وجود علاقة بين فرط حمض اليوريك في الدم و القصور الكلوي.

أظهرت نتائجنا ارتفاع نسبة السكر في الدم و معاملات الكلى ترتفع بشكل طردي مع درجة الفشل الكلوي, و بالفعل هناك ارتباط واضح بين فرط حمض اليوريك في الدم و القصور الكلوي, و استنتجنا أيضاً من خلال النتائج المحصل عليها أن التطور نحو مراحل متقدمة من القصور الكلوي يعتمد على مدة المعاناة من مرض السكري.

الكلمات المفتاحية: السكري, اليوريا, الكرياتينين, فرط حمض اليوريك, نسبة السكر في الدم, القصور الكلوي.

Abstract

Diabetes is a major public health problem, a disease in growing and with serious consequences. Among the microvascular complications of diabetes, nephropathy leading to a risk of kidney failure, it is also associated with a significant increase in cardiovascular morbidity and mortality.

There is an argument beam for a causal relationship between hyperuricemia and diabetes type 2. This biological parameter is considered as marker of renal dysfunction rather than a risk factor for progression of renal disease.

In our study, 184 patients with type 2 hospitalized, aged between 40 and 78 years were recruited, they were classified in groups according to: age, sex, diabetes duration, stage of kidney failure.

Our work took a period of 3 months for monitoring of type 2 diabetic patients of both sexes (men, women) with or without renal failure in different degree.

Our study was based on the determination of biochemical parameters (glycemia) and kidney markers (urea, creatinine) whose main parameter is uric acid.

Our objective was to confirm the existence of a correlation between hyperuricemia and kidney failure.

Our results demonstrated glycemie levels are high and kidney markers proportionally increased with the degree of renal impairment. And indeed there is an apparent correlation between hyperuricemia and kidney failure, it was also concluded by our results that the evolution towards different stages of kidney failure depends on the duration of diabetes.

Keywords: Diabetes, Urea, Creatinine, Hyperuricemia, Glycemia, Kidney failure

Résumé

Le diabète est un problème majeur de santé publique, une pathologie en pleine croissance et aux lourdes conséquences. Parmi les complications microvasculaires du diabète, la néphropathie aboutissant à un risque d'insuffisance rénale terminale, elle s'associe aussi à une hausse importante de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Il existe un faisceau d'argument en faveur d'un lien de causalité entre l'hyperuricémie et diabète de type 2. Ce paramètre biologique est considéré comme un marqueur de dysfonctionnement rénal plutôt qu'un facteur de risque de progression de l'atteinte rénale.

Dans notre travail, 184 patients diabétiques de type 2 hospitalisés, âgés de 40 à 78 ans ont été recrutés, ils étaient classés en groupe selon : l'âge, le sexe, la durée du diabète et le stade de l'insuffisance rénale.

Notre travail s'est déroulé sur une période de 3 mois pour un suivi de patients diabétiques de type 2 des deux sexes (Hommes, Femme) souffrant ou non d'insuffisance rénale à différent degré.

Notre étude s'est basée sur la détermination des paramètres biochimiques (glycémie) et les marqueurs rénaux (urée, créatinine) dont le principal paramètre est l'acide urique.

Notre objectif était de confirmer l'existence d'une corrélation entre l'hyperuricémie et l'insuffisance rénale.

Nos résultats ont démontré que le taux glycémique est élevé et les marqueurs rénaux augmentaient proportionnellement avec le degré de l'atteinte rénale. Et effectivement il y a une corrélation apparente entre l'hyperuricémie et l'insuffisance rénale, on a également conclu par nos résultats que l'évolution vers les différents stades d'insuffisance rénale est fonction de la durée de souffrance du diabète.

Mots clefs : Diabète, Urée, Créatinine, Hyperuricémie, Glycémie, Insuffisance rénale.

Dédicace

Je dédie ce humble travail à :

Mes chers parents, vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection, je vous offre ce modeste travail en témoignage de tous dont vous m'avez toujours su me combler. Puisse dieu tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.

Mon beau fiancé : Ouadi Amine

Mes frères : mohammed, Ameer, H'chem, Adem

Ma sœur qu'elle est ma petite fille : H'nda

Les épouses de mes frères : Hafsa et Salwa qui sont comme des sœurs

Ma nièce et neveux : Taima, Dora, Farah, Assineta

Mes Tantes et oncles

Tous mes cousins et cousines spécialement : Ghada, Hanine, Tokwa, Marwa, Hasna

Mon binôme : Lamouri Basma

A tous la famille Ferhi sans exception

A tous mes amis de l'école primaire jusqu'à l'université

HADJIRA

Dédicace

Grace à dieu, le tout puissant; j'ai accomplie ce travail dans l'effort et l'abnégation.

Avec les bons sentiments je dédie ce travail à mes très chers parents :

A mon père

Le soleil de ma vie, le bon cœur de meilleur père, je vous suis redevable à tous les efforts que vous avez fournis pour moi, Papamerci.

A ma mère

Si tu savais combien je t'aime, sans toi il n'y a plus de joie.

A ma petite sœur, je souhaite le plus de succès : Imen.

A mon frère : Md. Lamine.

A tous ma famille.

A ma belle binôme : ferhi hadjira

A tout mes amies

A mes enseignants de l'école primaire jusqu'à l'université.

A tous se qui connue Basma.

Basma

Remerciements

Nous remercions tout d'abord DIEU tout puissant de nous avoir donné santé, courage et surtout patience pour réaliser ce travail.

Nous tenons par le présent travail tout d'abord à témoigner notre reconnaissance envers notre encadreur M^{lle} HAMMOUME Z, Maitre assistante A à l'université de Tébessa, institut de science de la nature et de la vie pour toute son aide, sa disponibilité, sa gentillesse, sa bonne humeur, ses encouragements et ses conseils dans ce projet.

Nous tenons également à remercier M^{me} Bouadila S, Maitre assistante A à l'université de Tébessa, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury.

Nos remerciements s'orientent ensuite vers M^{lle} Ziani S. qui nous a fait l'honneur d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail.

Aussi Nous remercions toute l'équipe, cadres et personnels médical de l'hôpital BOUGUERRA BOULARESS de Bekkaria, surtout Mr. Abdwaheb (Chef de service de laboratoire des analyses médicales) Pour leur accueil chaleureux et leurs conseils pendant notre période de stage.

Enfin, nos remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés à réaliser ce travail.

Table des matières

ملخص

Abstract

Résumé

Dédicace

Remerciement

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des symboles

Introduction

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I.1. Le Diabète.....	03
I.1.1. Classification du diabète	03
A. Le diabète de type 1 (DT1).....	04
B. Le diabète de type 2 (DT2).....	04
I.1.2. Facteurs influençant.....	05
I.1.2.1. Facteurs influençant le diabète de type 1 (DT1).....	05
a. Facteurs génétiques.....	05
b. Facteurs environnementaux.....	05
c. Virus.....	05
d. Régime alimentaire.....	05
e. Stress.....	06
f. Facteurs immunologiques.....	06
g. Autres.....	06
I.1.2.2. Facteurs influençant le diabète de type 2 (DT2).....	07
a. Facteurs génétiques.....	07
b. Facteurs environnementaux.....	07
b.1. Mode de vie.....	07

b.2. Malnutrition in utero.....	07
I.1.3. Complications chroniques du diabète.....	07
I.1. 3.1. La Macroangiopathie diabétique.....	07
I.1.3.2. LMicroangiopathie diabétique.....	08
a. La Rétinopathie diabétique (RD).....	08
b.La Neuropathie diabétique (ND).....	08
c.La néphropathie diabétique (ND).....	09
c.1. Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique.....	09
a. Stade 1 : syndrome hypertrophie – hyperfonction.....	10
b. Stade 2 : néphropathie silencieuse « pré-clinique».....	10
c. Stade 3 : néphropathie débutante, « incipiens ».....	10
d. Stade 4 : néphropathie manifeste « patente».....	10
e. Stade 5 : insuffisance rénale terminale.....	11
c.2. Facteurs de risque de développement d’une néphropathie diabétique.....	12
I.2. L’insuffisance rénale.....	13
I.2.1. Classification d’Insuffisance rénale chronique.....	13
I.2.2. Classification des néphropathies glomérulaires.....	14
a. Néphropathies glomérulaires “primitives” et “secondaires”.....	14
b. Néphropathies glomérulaires“spécifiques” et “non spécifiques”.....	15
I.2.3. Fonction du rein.....	16
I.2.4. Mécanisme général de la formation de l’urine.....	16
a) La filtration glomérulaire.....	16
b) Des ajustements tubulaires.....	16
I.2.5. Facteurs de risque de la maladie rénale chronique.....	16
I.3. Acide urique.....	19
I.3.1. L’hyperuricémie.....	20

Chapitre II : Etude pratique

I. Matériel et Méthodes.....	23
I.1. Matériel.....	23
I.1.1. Matériel biologique.....	23
I.2. Méthodes.....	24
I.2.1. Dosage du Glucose.....	24
a. Méthode de dosage.....	24
b. Le principe.....	24
c. Réactifs utilisés.....	24
I.2.2. Dosage d'urée.....	25
a. Méthode de dosage.....	25
b. Le principe.....	25
c. Réactifs utilisés.....	25
I.2.3. Dosage de la créatinine.....	26
a. Méthode de dosage.....	26
b. Le principe.....	26
c. Réactifs utilisés.....	26
d. valeur usuelles.....	26
I.2.4. Dosage de l'acide urique.....	26
a. Méthode de dosage.....	26
b. Le principe.....	27
c. Réactifs utilisés.....	27
d. valeur usuelles.....	27
I.2.5. Débit de filtration glomérulaire (DFG).....	27
I.2.6. Etude statistique.....	28
II. Résultat.....	30
II.1. Répartition des patients en fonction de l'insuffisance rénale.....	30
II.2. Répartition des patients en fonction du stade d'insuffisance rénale.....	30
II.3. Distribution des diabétiques selon la tranche d'âge et selon le stade d'insuffisance rénale.....	32
II.4. Répartition des patients en fonction de la durée du diabète et selon le stade de l'insuffisance rénale.....	32
II.5. Paramètres biologiques.....	33
II.5.1. L'équilibre glycémique.....	33

II.5.2. Marqueurs rénaux.....	34
. La créatinine.....	34
. L'urée.....	35
. L'acide urique.....	36
Discussion.....	37
Conclusion	
Références Bibliographiques	
Annexes	

Liste des figures

Figure N °	Titre	Page
Figure I.1	Production de l'insuline par le pancréas humain	04
Figure I.2	Evolution des complications du diabète vers l'IRCT	11
Figure I.3	Histoire naturelle de la néphropathie diabétique	11
Figure I.4	Schéma des deux étapes successives de la formation de l'urine	17
Figure I.5	Structure de l'acide urique et de l'ion urate	19
Figure I.6	Catabolisme des nucléotides puriques	20
Figure I.7	Schéma général de la synthèse de l'acide urique	22
Figure II.1	Répartition des deux sexes en fonction du stade de l'insuffisance rénale	31
Figure II.2	Répartition des patients diabétiques en fonction du stade de l'IR	31

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau I.1	Différents stades de l'insuffisance rénale chronique	14
Tableau I.2	Facteurs de risque des pathologies du rein	18
Tableau II.1	Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique	29
Tableau II.2	Répartition des patients selon l'atteinte rénale	30
Tableau II.3	Distribution de différente tranche d'âge selon le stade d'insuffisance rénale.	32
Tableau II.4	Répartition des patients selon la complication rénale et selon la durée du diabète	33
Tableau II.5	Moyenne de la glycémie chez les sujets diabétique sans complication rénale et les diabétiques en différents stades de l'insuffisance rénale.	33
Tableau II.6	Moyenne de la créatininémie chez les sujets diabétique sans complication rénale et les diabétiques en différents stades de l'insuffisance rénale.	34
Tableau II.7	Moyennes d'urémie chez les sujets diabétique sans complication rénale et les diabétiques en différents stades de l'insuffisance rénale.	35
Tableau II.8	Moyennes de l'uricémie chez les sujets diabétique sans complication rénale et les diabétiques avec différent stades de l'insuffisance rénale.	36

Liste des symboles

AF : Aminophénazone

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

AVC : Accident vasculaire cérébral

ClONa : Hypochlorite de sodium

CO₂ : Anhydride carbonique

DAIRC : Diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale chronique

DCPS : Diclorophénolsulphonate

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DID : Diabète insulino-dépendant

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DSCR : Diabétiques de type 2 sans complication rénale

DSID2 : Diabète sucré insulino-dépendant 2

EDTA : Acide éthylènediamine tétra-acétique

GOD : Glucose-oxydase

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HLA : en anglais Human Leucocyte Antigen

IDDM2 : en anglais Insulin-dependent diabetes mellitus 2

IgA : Immunoglobulines A

IRC : Insuffisance rénale chronique

MBG : Membrane basale glomérulaire

Moy : La moyenne

MRC : Maladie rénale chronique

ND : Néphropathie diabétique

NH₃ : Ammoniac

OMS : Organisation mondiale de la santé

PKa : Constante d'acidité

POD : Peroxydase

R : coefficient de corrélation

RD : Rétinopathie diabétique

S: Ecart type

SAB: Sérumalbuminebovine

α : Alfa

β : Béta

Introduction

Introduction

Le diabète est une maladie mondialement répandue, dont la prévalence est importante et en augmentation. En 2011 L'OMS estimait 220 millions de diabétiques dans le monde et que leur nombre pourrait bien doubler en 2030. L'essentiel de cette augmentation se produira dans les pays en développement et sera dû à l'accroissement démographique, au vieillissement de la population, à des régimes alimentaires déséquilibrés, à l'obésité et à un mode de vie sédentaire. **(Redouane, 2011)(L'OMS, 2011).**

L'atteinte rénale liée au diabète est une complication grave et coûteuse nécessitant une prise en charge spécifique. Le nombre de personnes diabétiques de type 1 traitées pour insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) semble se stabiliser, voire diminuer, dans le monde, le nombre de personnes diabétiques de type 2 en IRCT ne cesse d'augmenter (Van D.P, et al 2005). Au stade précoce, des moyens thérapeutiques permettant de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique peuvent être proposés. À un stade avancé (dit terminal), la survie des personnes est assurée par un traitement de suppléance de type dialyse ou greffe rénale **(Cécile et al, 2006).**

L'hyperuricémie est un facteur de risque entraînant une insuffisance rénale chez les diabétiques de type 2 en vieillissement.

En raison de l'association de l'hyperuricémie avec les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, il est difficile de déterminer si l'acide urique est un facteur de risque indépendant pour la survenue d'une insuffisance rénale. Des études expérimentales et humaines, épidémiologiques et cliniques, suggèrent un rôle pathogène de l'acide urique dans l'insuffisance rénale. Des essais cliniques récents ont rapporté une amélioration de la fonction rénale faisant suite à l'abaissement des taux plasmatiques d'acide urique. Cependant, des études randomisées à grande échelle sont nécessaires pour déterminer si la diminution du taux d'acide urique entraîne un bénéfice clinique dans la prévention ou le traitement des maladies rénales. **(Hassan I, Gilbert D .2011).**

A travers ce travail, Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à donner un aperçu sur le diabète, l'insuffisance rénale et l'hyperuricémie.

Dans un second temps et de façon plus approfondie, on s'est penché à l'évaluation de certains paramètres biochimiques, physiologiques pouvant s'avérer des facteurs prédictifs de l'évolution du diabète vers les complications rénales.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I.1. Le diabète

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque l'organisme est incapable de produire suffisamment d'insuline ou d'utiliser l'insuline de manière efficace. L'insuline est une hormone fabriquée dans le pancréas, qui permet au glucose contenu dans les aliments de pénétrer dans les cellules de l'organisme, où il est transformé en énergie nécessaire au bon fonctionnement des muscles et des tissus. Chez une personne atteinte de diabète, le glucose n'est pas absorbé correctement et continue de circuler dans le sang (un trouble connu sous le nom d'hyperglycémie), endommageant ainsi peu à peu les tissus. Ces dommages peuvent entraîner des complications invalidantes mettant la vie de la personne en danger. **(Harris M, Zimmet P, 1997)(Fédération Internationale du Diabète, 2013).**

Il existe trois grands types de diabète :

- Le diabète de type 1 (connu auparavant sous le nom de diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile) se caractérise par une production d'insuline insuffisante.
- Le diabète de type 2 (appelé jadis diabète non insulino-dépendant ou diabète adulte) résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme. Il est souvent la conséquence d'un excès pondéral et de l'inactivité physique.
- Le diabète gestationnel est l'hyperglycémie qui est détectée pendant la grossesse **(OMS, 2016).**

I.1.1. Classification du diabète

Dans ses rapports (1980/1985), l'OMS distinguait deux principaux types de diabètes : le diabète insulino-dépendant (DID) et le diabète non insulino-dépendant (DNID) ; bien que d'autres types, peuvent être inclus. Il s'agit du diabète gestationnel, le diabète lié à la malnutrition, l'intolérance au glucose.

La nouvelle classification proposée repose sur l'étiologie de la maladie et non sur le degré d'hyperglycémie ou son traitement. Cette classification étiologique comporte de nombreux types de diabète, dont les plus fréquents sont le diabète de type 1 et le diabète de type 2 **(Redouane, 2011).**

A. Le diabète de type 1 (DT1)

Ce type 1 connue auparavant comme diabète juvénile, diabète dépendent de l'insuline, il est caractérisé par la destruction auto-immunitaire des cellules productrice de l'insuline suite de l'infiltration des macrophages dans les îlots de Langerhans (**figure I.1**), 10% des cas diabétiques sont affectés par ce type (**Hamadi, 2010**).

Le taux de destruction des cellules β varie de patient à l'autre, mais tend à être plus agressive chez les enfants. Alors la maladie souvent présente pendant l'enfance et l'adolescence, cependant il peut se développer à un âge plus avancé de différents déterminants génétique et environnementaux. (**Hamadi, 2010**)

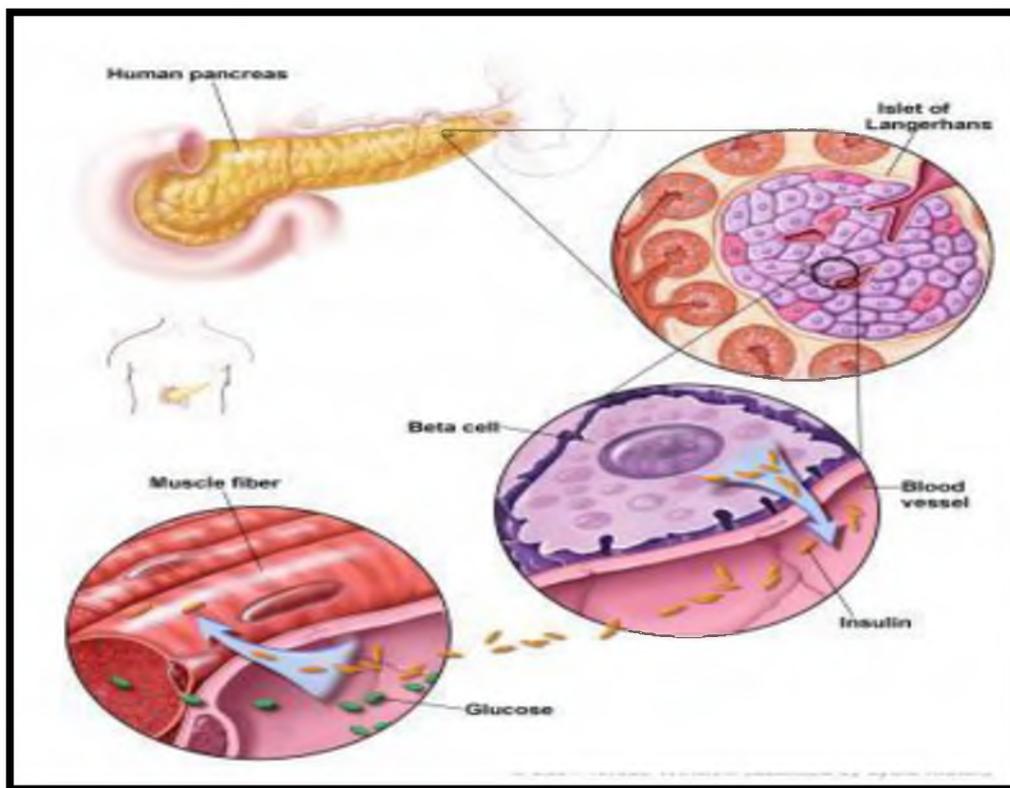


Figure I.1 : Production de l'insuline par le pancréas humain (**Pattison, 2001**).

B. Le diabète de type 2 (DT2)

Le diabète de type-2 ou non insulino-dépendant survient lorsque l'organisme développe une résistance à l'insuline au niveau des tissus périphériques et perd sa capacité à absorber et à métaboliser le glucose. Pour compenser, les cellules β pancréatiques sécrètent davantage

d'insuline. Cependant, elles finissent par s'épuiser et en sécréter de moins en moins jusqu'à ne plus en produire, conduisant à une production excessive de glucose hépatique. La diminution de la sensibilité tissulaire à l'action de l'insuline ou résistance à l'insuline précède souvent le diabète de type-2 de plusieurs années. (Schwarz *et al.*, 2014).

I.1.2.Facteurs influençant

I.1.2.1.Facteurs influençant le diabète de type I

a. Facteurs génétiques

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

b. Facteurs environnementaux

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

c. Virus

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

d. Régime alimentaire

Des facteurs diététiques peuvent dans certaines circonstances influencer le développement du diabète de type 1. Le Sérum Albumine Bovine (SAB) a été impliqué dans le déclenchement du

diabète de type 1; Il a été montré que des enfants nourris au lait de vache au début de leur vie risquent plus de développer un diabète de type 1, que ceux nourris au sein. Le SAB peut franchir la paroi intestinale du nouveau-né et faire apparaître des anticorps qui peuvent présenter des réactions croisées avec des constituants des cellules β et les lésurer. (Stuebe, 2007)(Williams, 2009).

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

e. Stress

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

f. Facteurs immunologiques

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

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

g. Autres

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

I.1.2.2. Facteurs influençant le diabète de type 2 (DT2)

a. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques sont plus importants dans l'étiologie du diabète de type 2 que dans celles du diabète de type 1. La majorité des cas de diabète de type 2 sont multifactoriels ; avec interaction de facteurs environnementaux et facteurs génétiques. La contribution génétique est largement inconnue. Mais il est évident que plusieurs gènes sont impliqués (Gourdiet *al.*, 2008).

b. Facteurs environnementaux

b.1. Mode de vie

La suralimentation, en particulier en association à l'obésité et à la sous activité, est associée au développement du diabète de type 2. L'obésité agit probablement comme facteur diabétogène. Les adipocytes secrètent un certain nombre de produits biologiques (leptine, facteurs de nécrose tumorale α , acide gras libres) qui modulent les processus, comme la sécrétion d'insuline. L'action de l'insuline et le poids du corps peuvent contribuer à la résistance à l'insuline (Brawnwaldet *al.*, 2002)(Hasslettet *al.*, 2005).

b.2. Malnutrition in utero

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

I.1.3. Complications chroniques du diabète

Les complications sont liées à l'hyperglycémie chronique et aux facteurs de risques cardiovasculaires associés (Strattonet *al.*, 2001). Elles sont nombreuses et touchent plusieurs organes, suite à une micro ou macro-angiopathie. Cependant, certains patients sont protégés malgré un mauvais contrôle glycémique (Redouane, 2011).

I.1.3.1. La Macroangiopathie diabétique

L'athérosclérose est devenue la première cause de décès des diabétiques, Il s'agit de complications macrovasculaires ; une atteinte des artères de calibre supérieur à 200 μ m. Le diabète est associé à une athérosclérose apparaissant généralement de manière précoce. La macroangiopathie s'aggrave quand le diabète est associé à une hypertension artérielle et une

dyslipidémie. Elle concerne le cœur (infarctus du myocarde), le cerveau (AVC Ischémique qui est 2 à 5 fois plus fréquents que dans la population non diabétique) et les membres inférieurs avec l'artérite **(Chevenne, 2001)**.

I.1.3.2. La Microangiopathie diabétique

La Microangiopathie touche les petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires de diamètre inférieur à 30 μm). 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, 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)(Duron et Heurtier, 2005)**.

a. La Rétinopathie diabétique (RD)

Elle est caractérisée par une hyperperméabilité et une fragilité capillaire (cause d'hémorragies prérétiniennes ou intravitréennes). Après 20 ans de diabète, la rétinopathie est présente chez 90% des diabétiques, elle est proliférative chez 50 à 60 % des diabétiques de type 1 ; et moins fréquente, selon les enquêtes, chez les diabétiques de type 2. Les chiffres vont de 5% à 25% **(Redouane, 2011)**.

Dans les pays développés, la rétinopathie diabétique reste la première cause de cécité chez les sujets de 20 à 60 ans. Un total de 2 % des diabétiques devient aveugle et 10% deviennent mal voyants. Aux Etats-Unis d'Amérique, 7% des patients diabétiques sont aveugles après 20 ans de diabète **(Redouane, 2011)**.

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

b. La Neuropathie diabétique (ND)

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

prédomine aux niveaux des membres inférieurs en raison de la plus grande fragilité des fibres longues sensibles peu myélinisées. La prévalence de la neuropathie augmente avec la durée d'évolution du diabète : 7% lorsque la découverte du diabète remonte à moins de 1 an et 50% après 20 ans d'évolution du diabète (**Gourdi et al, 2008**).

Cependant, environ 50% des patients ne développent pas de neuropathies cliniques même après 20 ans d'évolution. Par ailleurs, des patients ayant un bon contrôle métabolique peuvent présenter une neuropathie invalidante précocement après le diagnostic du diabète. Cela suggère l'existence de facteurs indépendants de l'état d'hyperglycémie. Ces derniers pourraient être génétiques mais également liés à l'environnement et notamment nutritionnels. Enfin, la prévalence de la neuropathie est importante dans certaines populations (Indiens, Nord-africains...) (**Redouane, 2011**).

c. La néphropathie diabétique (ND)

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

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

En général, le premier signe de la néphropathie diabétique est la Microalbuminurie. Celle-ci est définie par l'excrétion de 30 à 300 mg g⁻¹ d'albumine dans un échantillon; une valeur inférieure à ces limites indique une normoalbuminurie, une valeur supérieure indique une macroalbuminurie, ou plus simplement une protéinurie. La microalbuminurie considérée chez les diabétiques comme le signe d'une néphropathie débutante et la progression vers une protéinurie comme celui d'une néphropathie clinique ou manifeste, la néphropathie se

développe plus rapidement en présence d'une micro- ou d'une macroalbuminurie (ADA, 2000) (McFarlane *et al.*, 2003) (Adler *et al.*, 2003) (Chastang et Fonfrède, 2010).

c.1. Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique

a. Stade 1 : syndrome hypertrophie – hyperfonction

La filtration glomérulaire est augmentée de 30 à 40%. Le flux sanguin rénal l'est dans de moindres proportions ou ne l'est pas. Simultanément on constate que la taille et le poids des reins sont augmentés d'environ 20%. Ces augmentations sont partiellement mais significativement réversibles après trois mois de contrôle strict de la glycémie par l'insuline (Figure I.2). A ce stade il n'y a pas de microalbuminurie. Ce stade peut exister dès les premiers jours de l'hyperglycémie du diabète de type 1 et régresser après plusieurs années (Najafian et Mauer, 2009).

b. Stade 2 : néphropathie silencieuse « pré-clinique »

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

c. Stade 3 : néphropathie débutante, « incipiens »

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

d. Stade 4 : néphropathie manifeste « patente »

A ce stade, on constate une présence des dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus, une hyalinose artériolaire (touchant les artères glomérulaires afférente et efférente) et une diminution de la filtration glomérulaire (figure I.2). Le débit de l'albuminurie est à ce stade $>$

à 300 mg/24 h, détectable par bandelettes et confirmée par le dosage pondéral. La tension artérielle est de modérément à franchement élevée (> 140/90 mmHg). La fonction rénale peut être encore normale, ou modérément altérée (**Chastang et Fonfrede, 2010**).

e. Stade 5 : insuffisance rénale terminale

Ce stade est principalement caractérisé par la fréquente diminution de la protéinurie, une filtration glomérulaire inférieure à 10 ml/min et de l'effondrement de la fonction rénale (**figure I.2 et I.3**).

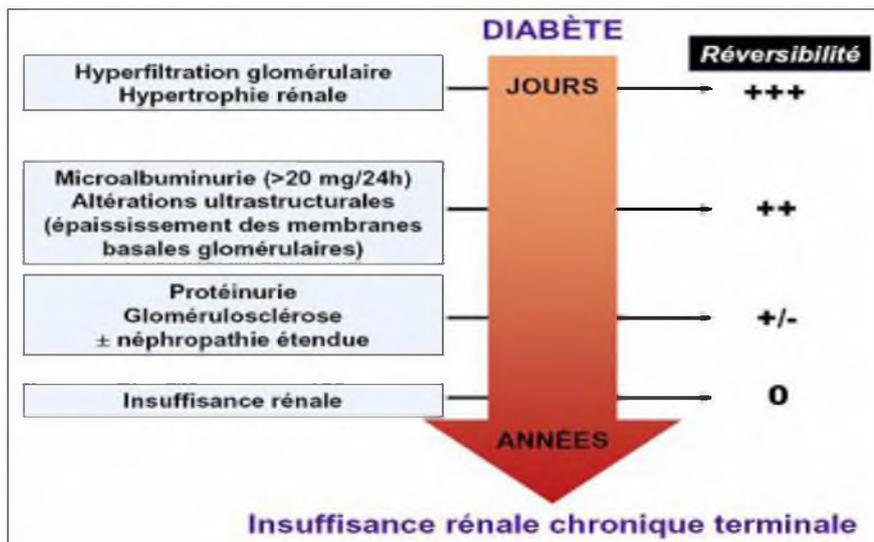


Figure. I.2 : Evolution des complications du diabète vers l'IRCT (**Buleon, 2008**)

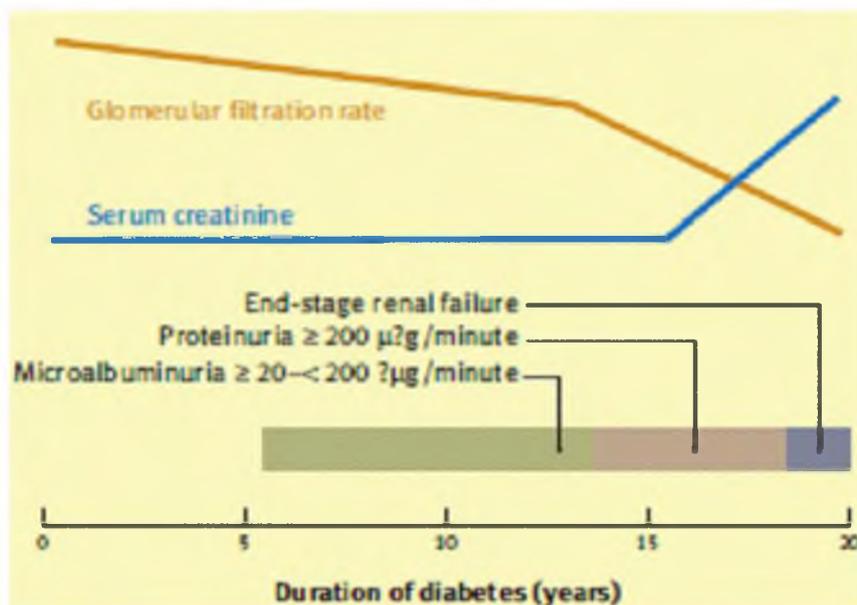


Figure I.3 : Histoire naturelle de la néphropathie diabétique (**Thomas, 2010**).

c.2. Facteurs de risque de développement d'une néphropathie diabétique

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

I.2.L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale chronique est la résultante de la perte progressive de fonction des reins. Elle se définit par une diminution prolongée, souvent définitive, des fonctions rénales exocrines et endocrines. Elle est la conséquence commune de la destruction irréversible du parenchyme rénal au cours de maladies très diverses affectant les reins ou les voies excrétrices.

Le rein peut assurer ses capacités excrétrices pendant très longtemps puisqu'il lui suffit de 20% de ses néphrons pour fonctionner. Lorsque les lésions touchent plus de 80% des néphrons, les troubles commencent à apparaître, l'insuffisance rénale chronique débute.

L'IRC se traduit par un ensemble d'altérations biologiques et de troubles cliniques. Elle s'exprime essentiellement par une augmentation de la créatinémie et de l'urémie suite à la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). Au stade terminal, l'insuffisance rénale nécessite un traitement de suppléance par dialyse ou par transplantation rénale (Nguyen, 2009).

I.2.1. Classification d'Insuffisance rénale chronique

La classification des maladies rénales chroniques selon les recommandations internationales est définie en 05 stades (sur la base de la filtration glomérulaire estimée à partir de la clearance calculée) (Tableau I.1) :

- L'insuffisance rénale est terminale pour une clearance rénale inférieure à 15 ml/min (stade 5).
- L'insuffisance rénale est dite sévère pour une clearance calculée de 15 à 29 ml/min (stade 4).
- L'insuffisance rénale chronique est dite modérée pour une clearance calculée comprise entre 30 et 59 ml/min (stade 3).
- L'insuffisance rénale chronique est dite débutante pour une clearance calculée comprise entre 60 et 89 ml/min, en association avec une maladie rénale connue (stade 2).
- L'insuffisance rénale est considérée comme absente pour des clearances calculées supérieures à 90 ml/min, mais dans ce cas, la présence d'anomalies rénales définit une néphropathie chronique sans insuffisance rénale (stade 1) (Dussol, 2010).

Tableau I.1 : Différents stades de l'insuffisance rénale chronique (Redouane, 2011).

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

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

I.2.2. Classification des néphropathies glomérulaires

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

a. Néphropathies glomérulaires "primitives" et "secondaires"

La classification histologique classique sépare les formes "primitives" et "secondaires" de néphropathies glomérulaires. On parle de néphropathie glomérulaire primitive lorsqu'une cause précise n'est pas retrouvée à une atteinte rénale glomérulaire bien caractérisée. A l'inverse, on parle de néphropathie glomérulaire secondaire lorsque cette atteinte rénale s'inscrit dans le cadre d'une maladie plus générale bien identifiée (Redouane, 2011).

b. Néphropathies glomérulaires “spécifiques” et “non spécifiques”

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

- Les lésions glomérulaires minimes
- La hyalinose segmentaire et focale
- La glomérulonéphrite extra membraneuse
- La glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique
- La glomérulonéphrite membrano-proliférative type 1.

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

- La néphropathie diabétique
 - La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d’IgA (maladie de Berger)
 - Les glomérulonéphrites extra capillaires (microvascularites associées aux ANCA, purpura rhumatoïde ou syndrome de Good pasture)
 - La néphropathie lupique
 - L’amylose rénale
 - Les basalopathies héréditaires (syndrome d’Alport et néphropathie des membranes basales minces)
 - La glomérulonéphrite membrano-proliférative de type 2 (maladie des dépôts denses)
- (Redouane, 2011).**

I.2.3.Fonction du rein

Le rein assure de nombreuses fonctions :

- Maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, donc du volume, de la tonicité et de la composition électrolytique des liquides de l'organisme.
- Elimination des déchets de l'organisme (urée, créatinine, acide urique) et des substances chimiques exogènes (toxiques – médicaments).
- Production de rénine, d'érythropoïétine de 1.25 dihydroxycholecalciferol, de prostaglandines et de kinine.
- Participation à la néoglucogénèse à partir d'acide aminés et d'acide lactique.

Le rein a pour fonction essentielle la formation de l'urine constituée principalement d'éléments d'origine plasmatique et accessoirement d'éléments produits par l'activité métabolique des cellules rénales (**Pallot, 2014**).

I.2.4.Mécanisme général de la formation de l'urine

La formation de l'urine passe par deux étapes successives (**figure I.4**)

a) La filtration glomérulaire

Réalise un transfert 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 urinifère 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-tubulaires : ces transferts sont appelés réabsorption.
 - Des capillaires péri-tubulaires 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 (**Pallot, 2014**).

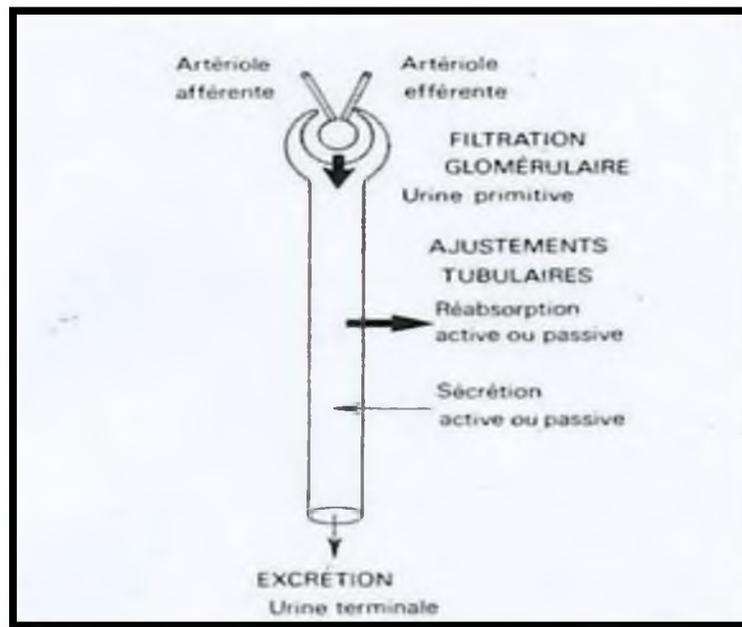


Figure I.4 : Schéma des deux étapes successives de la formation de l'urine([pallot,2014](#)).

I.2.5. Facteurs de risque de la maladie rénale chronique

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

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

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

I.3. Acide urique

Molécule issue du catabolisme des purines, est très bien connue de nos jours et reste complexe (Marion, 2014).

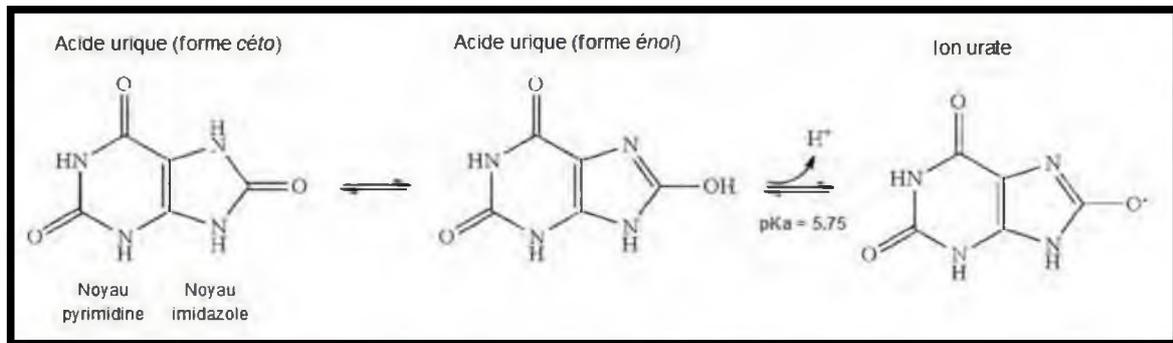


Figure. I.7 : Structure de l'acide urique et de l'ion urate (Vaubourdolle, 2007).

L'acide urique est constitué d'un noyau pyrimidine et d'un noyau imidazole. C'est un acide faible ($pK_a = 5.75$) pouvant être présent dans l'organisme sous deux formes : la forme non ionisée ou la forme ionisée nommée « ion urate ». L'acide urique, substance très diffusible, est principalement retrouvé dans les liquides extracellulaires dont le plasma. Il est peu soluble dans l'eau. L'ion urate, quant à lui, est hydrosoluble et est formé d'autant plus que les liquides biologiques sont alcalinisés. A l'inverse, une acidose peut conduire à une insolubilisation d'acide urique via une formation accrue de forme non ionisée (Faver, 2009).

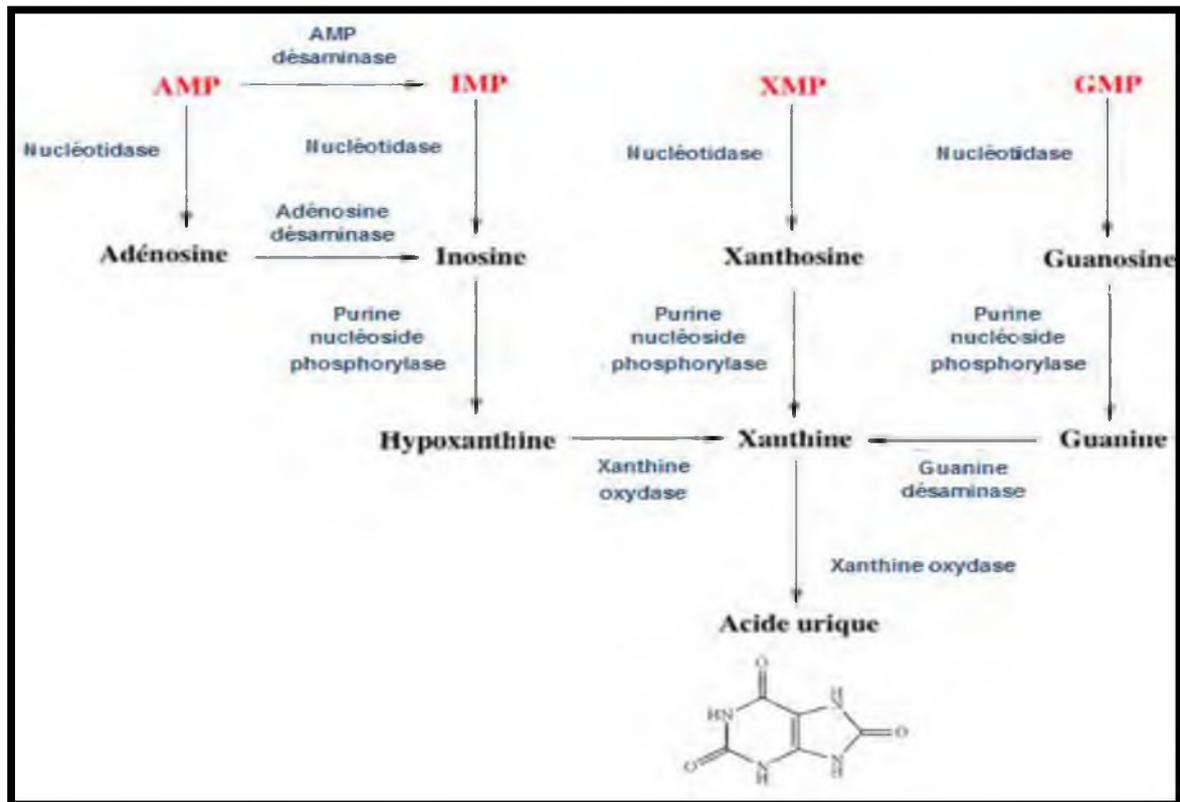


Figure I.8 :Catabolisme des nucléotides puriques (Jaspard, 2014).

I.3.1. L'hyperuricémie

Les valeurs de référence de l'uricémie sont (Ea, 2011 ;vaubourdolle, 2007)

- 180 à 420 $\mu\text{mol/L}$ (soit 30 à 70 mg/L) chez l'homme
- 150 à 360 $\mu\text{mol/L}$ (soit 25 à 60 mg/L) chez la femme

Pour autant, l'hyperuricémie est habituellement définie par une concentration plasmatique d'acide urique supérieure à 420 $\mu\text{mol/L}$ (soit 70 mg/L) (Chalès, 2011). Cette valeur correspond au seuil de solubilisation de l'urate monosodique dans les conditions physiologiques de pH et de natrémie (Ea, 2011).

Dans l'immense majorité des cas, les hyperuricémies sont dites primitives : elles sont rattachées à un terrain génétique familial et au mode de vie caractérisé notamment par des excès alimentaires. Cette hyperuricémie peut être à l'origine de gouttes dites primitives. Il s'agit de la goutte typique apparaissant chez l'homme de 40-50 ans bon vivant.

A l'inverse, des hyperuricémies secondaires peuvent survenir suite à une pathologie particulière ou à la prise de certains médicaments et peuvent être responsables de gouttes dites : secondaires. Qu'elle soit primitive ou secondaire, l'hyperuricémie résulte d'un déséquilibre entre formation et élimination d'acide urique. Elle peut résulter d'une hyperproduction d'acide urique, d'une hypoexcrétion urinaire d'acide urique ou bien de l'association de ces deux processus (**Marion, 2014**).

Il existe un lien entre hyperuricémie et diabète de type 2 : le diabète de type 2 est fréquent chez les patients goutteux. Auparavant, on pensait que l'hyperinsulinisme observé chez le diabétique de type 2 était responsable d'un déficit d'excrétion d'acide urique occasionnant une hyperuricémie mais des études épidémiologiques récentes longitudinales ont montré que l'hyperuricémie précédait l'apparition du diabète de type 2. De plus, des études animales ont montré que des rats rendus hyperuricémiques par une alimentation riche en fructose pouvait développer un diabète et qu'en traitant l'hyperuricémie, on pouvait empêcher le diabète d'apparaître. Tout ceci constitue un faisceau d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre hyperuricémie et diabète de type 2 (**Marion, 2014**).

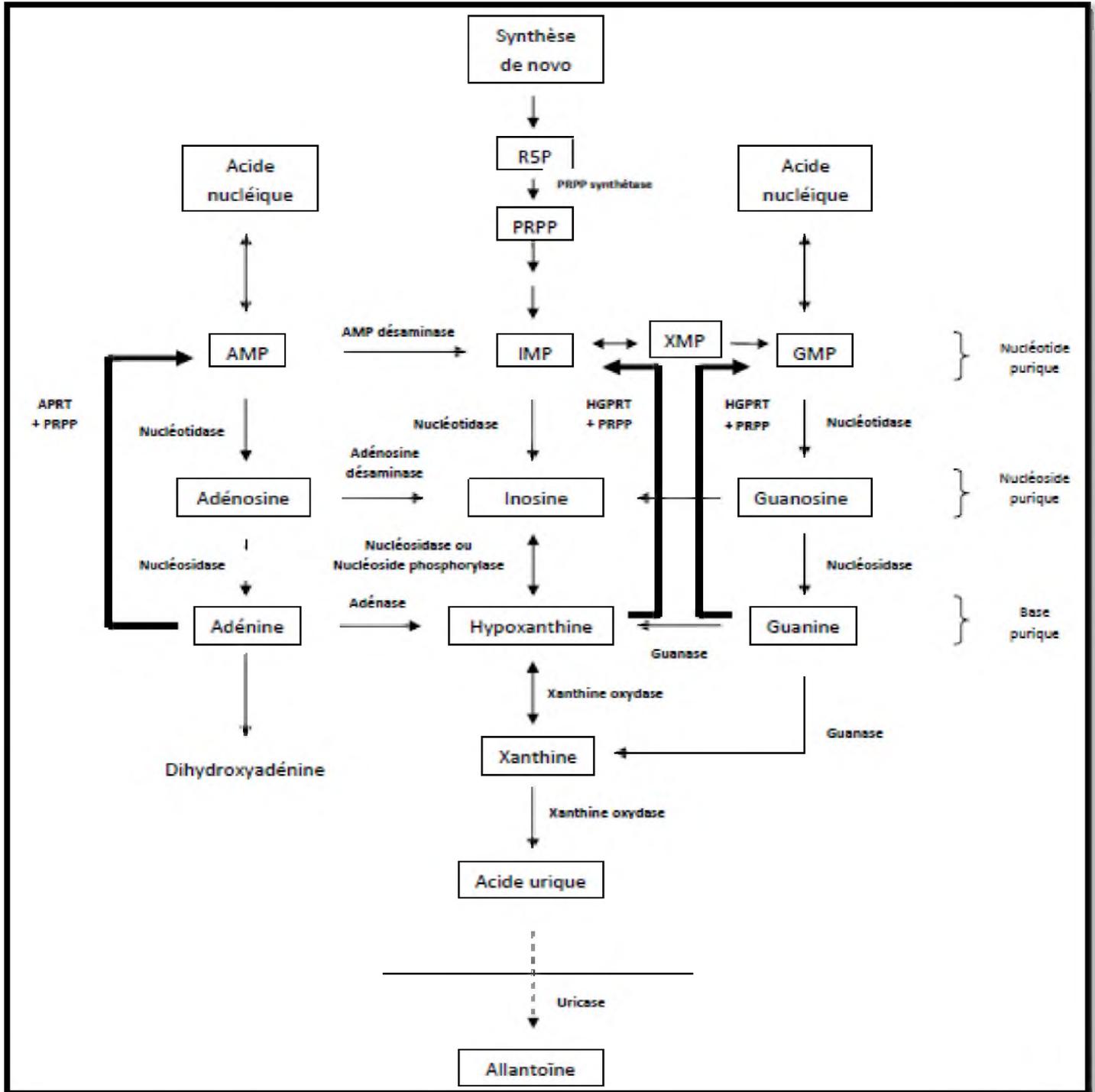


Figure. I.5: Schéma général de la synthèse de l'acide urique(Sylvain, 2013).

Chapitre II : Etude pratique

Matériel et Méthodes

I. Matériel et Méthodes

Le but de ce travail est de démontrer l'existence d'une corrélation entre le taux d'acide urique et l'insuffisance rénale chez les diabétiques de type 2 et voire également si cette corrélation varie avec la durée de souffrance du diabète et l'insuffisance rénale.

I.1. Matériel

I.1.1. Matériel biologique

Une enquête épidémiologique descriptive a été réalisée au niveau de l'établissement hospitalier de Bouguerra Boulaares situé à Bekkaria (wilaya de Tébessa) plus précisément au niveau du service Médecine interne (H et F) et au sein du laboratoire d'analyses médicales. L'étude se déroule pendant une période de 3 mois (29/01/2016 au 29/04/2016).

L'étude descriptive et analytique a porté sur 184 patients atteints de diabète de type II. Les deux sexes sont inclus (93 femme) et (91 homme), Pris aléatoirement en tenant compte des différentes informations recherchées :

- + Données administratives et aspect sociodémographique (nom, prénom, âge, sexe, et d'autres paramètres).
- + Histoire de la maladie : années de souffrance de la maladie, aspect familiale, diagnostic du diabète.
- + Signes cliniques et physiopathologiques : insuffisance rénale
- + Statut métabolique (Examen biochimique standard sur sérum).
- + Traitements entrepris (Antidiabétiques...).

Pour réaliser un dosage des paramètres biochimique des patients, nous avons procédé à des prélèvements sanguins des patients enquêtés.

Nos patients classés selon l'insuffisance rénale en 2 groupes :

-Diabétiques de type 2 sans complication rénale (DSCR) : 60 patients.

-Diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale chronique (DAIRC) : 124 patients.

40 sujets sains pour la comparaison.

I.2.Méthodes

I.2.1. Dosage du Glucose

Le glucose est un aliment énergétique très important pour les cellules. Son taux dans le sang est maintenu stable grâce à une régulation en fonction des besoins. Des perturbations dans cette régulation, liées principalement à l'insuline, sont responsables du diabète. L'intérêt principal de ce dosage réside donc dans le dépistage et le suivi du diabète afin de limiter les complications liées au diabète.

a.Méthode de dosage(Méthode enzymatique colorimétrique du glucose oxydase).

b. Le principe

La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4-aminophénazone (4- AF), en présence de la peroxydase (POD):

GOD



POD



L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé.

c. Réactifs utilisés

Réactifs R :	- TRIS pH 7,4	92 mmol/L
	- Phénol	0,3 mmol/L
	- Glucose oxydase (GOD)	15000 U/L
	- Peroxydase (POD)	1000 U/L
	- 4 – Aminophénazone (4-AF)	2,6 mmol/L

Glucose Cal : -Étalon primaire aqueux de Glucose 100 mg/dL

Les valeurs dites normales si les résultats sont dans l'intervalle suivant : **70 – 150 mg/dl**

I .2.2.Dosage d'Urée

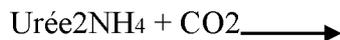
Le taux d'urée dépend de la fonction rénale, des apports alimentaires en protéines, de l'état d'hydratation. L'augmentation de son taux dans le sang est généralement liée à une altération rénale.

a. Méthode de dosage (Méthode Enzymatique colorimétrique de Berthelot)

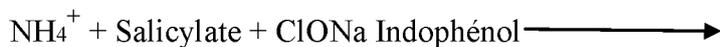
b. Le principe

L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH₃) et en anhydride carbonique (CO₂). Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypochlorithe (ClONa), en présence du catalyseur nitroprusiute, pour former un indophénol vert :

Uréase



Nitroprusiute



c. Réactifs utilisés

R1 (Tampon) Tampon phosphates pH 6,7 50 mmol/L

EDTA 2 mmol/L

Salicylate de sodium 400 mmol/L

Nitroprusiute de sodium 10 mmol/L

R2(ClONa)

Hypochlorite de sodium (ClONa) 140 mmol/L

Hydroxyde de sodium 150 mmol/L

R3(Enzyme) Uréase 30000 U/L

Urea Cal Patron primaire de détection d'urée 50 mg/dL

Les valeurs dites normales si les résultats sont dans l'intervalle suivant : **15 – 45mg/dl(2,49-7,49 mmol/L).**

I.2.3.Dosage de la Créatinine

La concentration de la créatinine dans le sang dépend de la capacité d'élimination du rein et de la masse musculaire. Son évaluation permet d'apprécier un dysfonctionnement de la filtration rénale.

a. Méthode de dosage(Méthode colorimétrique de Jaffe-cinétique)

b. Le principe

L'essai est basé sur la réaction de la créatinine avec du sodium picrate comme décrit par Jaffé. Picrate créatinine réagit avec alcaline picrate formant un complexe rouge.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon.

c. Réactifs utilisés

R1 (picrique réactif) L'acide picrique 17.5 mmol/L

R2(Alcaline réactif) Hydroxyde de sodium 0.29 mol/L

d.Valeur usuelle

Femmes 0.6–1.1mg/dL53,0 – 97,2µmol/L

Hommes 0.7- 1,4 mg/dL61,8 – 123,7µmol/L

I.2.4.Dosage de l'Acide urique

Dans le sang, l'acide urique est sous forme de sel soluble (urate) ; lorsque son taux s'élève trop, l'acide urique en excès redevient insoluble et peut précipiter, en particulier au niveau articulaire. Il peut alors entraîner des crises de goutte.

a. Méthode de dosage(Méthode enzymatique colorimétrique d'Uricase- POD)

La fiabilité des méthodes utilisées et celle des techniques de dosage de la créatinine ont été évaluées par la HAS. L'équation CKD-EPI pour estimer le DFG.

Tableau II.1 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

Nos patients sont classés selon le DFG en trois stades :

- 24 Sujets dans un stade modéré
- 24 Sujets dans un stade sévère
- 76 Sujets dans le dernier stade (terminale).

I.2.6. Etude Statistique

Nous avons réalisé une étude descriptive et statistique de quelques données épidémiologiques et des paramètres biologiques de la maladie et ces complications selon le test t de Student pour calculer la moyenne ± l'écart type, en utilisant logiciel Minitab et l'office Excel 2010

Les différences sont :

- Non significative à $P > 0,05$
- Significative à * $0,01 < P < 0,05$
- Hautement significative à ** $0,001 < P < 0,01$
- Très hautement significative à *** $P < 0,001$

Et pour déterminer est ce qu'il y a une corrélation entre les paramètres biochimique et les différents stades de l'insuffisance rénale, en utilise le coefficient de corrélation de Pearson.

Interprétation :

- $-1 < r < -0,5$ ou $0,5 < r < 1$: corrélation forte.

- $-0,5 < r < -0,3$ ou $0,3 < r < 0,5$: corrélation modérée.
- $-0,3 < r < -0,1$ ou $0,1 < r < 0,3$: corrélation faible.
- $r \leq -0,1$ ou $r \leq 1$: absence d'une corrélation ou corrélation très faible.

Résultats et Discussions

II. Résultats

II.1. Répartition des patients en fonction de l'insuffisance rénale

Nos patients sont classés selon l'atteinte rénale en deux classes :

- .Patients diabétiques de type 2 sans insuffisance rénale
- .Patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale

D'après nos résultats nous remarquons une répartition de 67,39% pour les diabétiques de type 2 avec atteinte rénale, et une répartition de 32,61% pour les diabétiques de type 2 sans complication rénale (Tableau II.2).

Tableau II.2 : Répartition des patients selon l'atteinte rénale

Patient	N	%
DSCR	60	32,61%
DAIRC	124	67,39%
Total	184	100%

DSCR : Diabétiques de type 2 sans complication rénale

DAIRC : Diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale chronique

II.2. Répartition des patients en fonction du stade d'insuffisance rénale

Tous les sujets de la population d'étude sont des diabétiques de type 2 atteints ou non de l'insuffisance rénale.

Selon le stade de l'insuffisance rénale les patients sont répartis comme suit :

- .patients possédant IRC stade modéré (3)
- .patients possédant IRC stade sévère (4)
- .patients possédant IRC stade terminal (5)

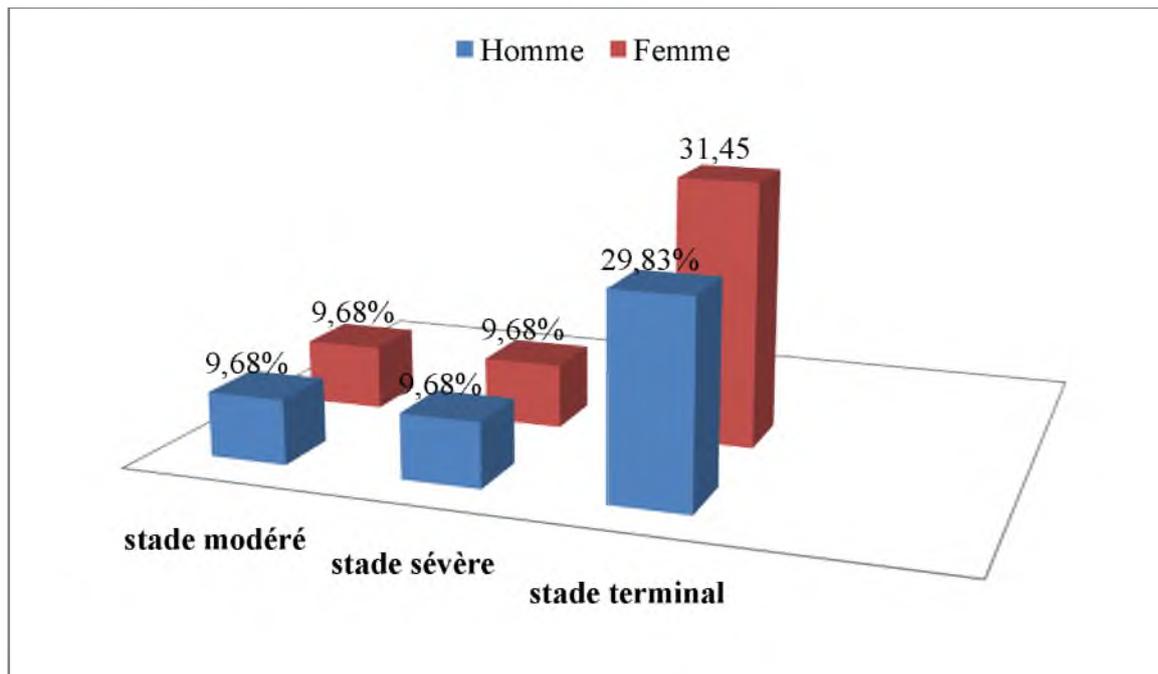


Figure II.1 : Répartition des deux sexes en fonction du stade de l'insuffisance rénale

La répartition selon le stade de l'insuffisance rénale chronique montre que 31,45% des femmes sont dans un stade terminal, ainsi qu'une proportion de 29,83% pour les hommes au même stade, et pour les stades sévère et modéré on a les mêmes proportions 9,68% pour les deux sexes.

Nos résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux sexes (Figure II.2).

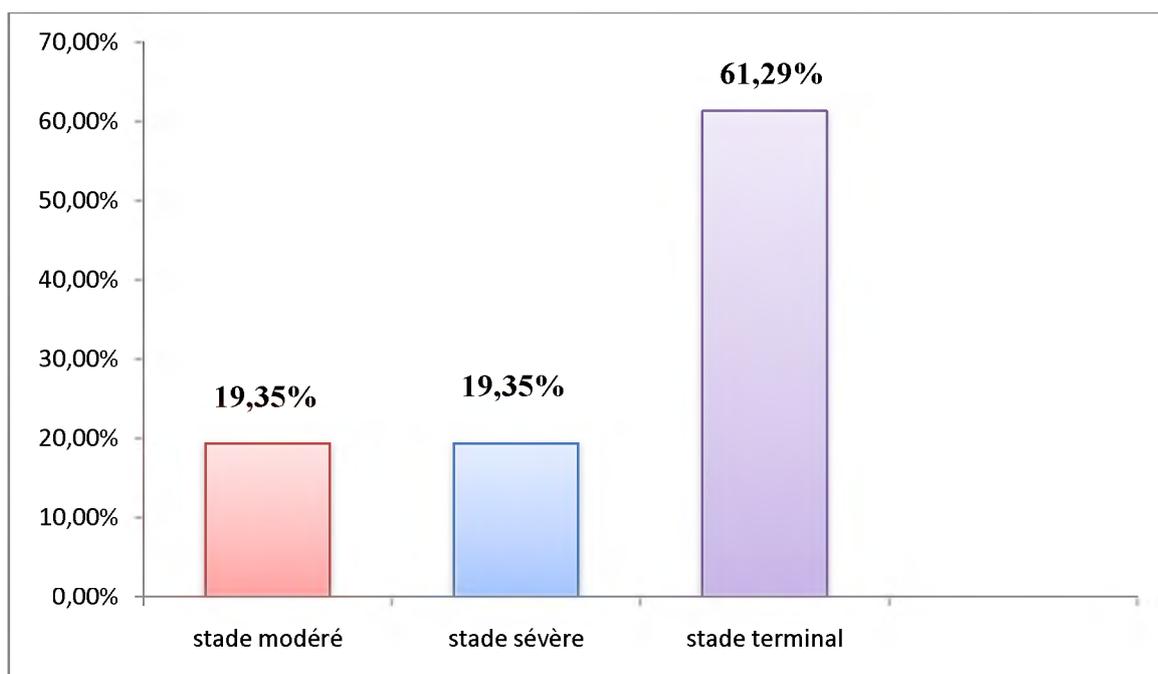


Figure II.2 : Répartition des patients diabétiques en fonction du stade de l'IR

II.3. Distribution des diabétiques selon la tranche d'âge et selon le stade d'insuffisance rénale

Notre population présente un pourcentage de 19,35% pour les patients entre 40 et 50 ans souffrant d'une insuffisance rénale modérée, et cette même fréquence est observé chez les patients entre 50 et 60 ans dans une phase sévère de l'insuffisance rénale, une proportion de 37,10% pour les patients entre 60 et 70 ans, et 24,20% pour les patients au-delà de 70 ans, à savoir que ces patients-là sont en stade terminale d'insuffisance rénale (Tableau II.3).

Tableau II.3: Distribution de différente tranche d'âge selon le stade d'insuffisance rénale.

Tranche d'âge	stade de l'insuffisance rénale			%
	3	4	5	
40-50	24	0	0	19,35%
50-60	0	24	0	19,35%
60-70	0	0	46	37,10%
>70	0	0	30	24,20%

II.4. Répartition des patients en fonction de ladurée du diabète et selon l'insuffisance rénale

Nos patients sont partagés en 3 groupes selon la durée du diabète et aussi selon le stade de l'insuffisance rénale.

La répartition selon la durée du diabète est représentée comme suit :

- des patients souffrant de diabète pendant une durée comprise entre 10 et 15ans
- des patients souffrant de diabète pendant une durée comprise entre 15 et 20ans
- des patients souffrant de diabète plus de 20 ans

Nos résultatsdémontrent une corrélation entre la durée du diabète et le degré de la complication rénale (Tableau II.4).

Tableau II.4 : Répartition des patients selon la durée du diabète et selon la complication rénale

Durée du diabète	stade de l'insuffisance rénale			%
	3	4	5	
10-15	24	0	0	19,35%
15-20	0	24	0	19,35%
>20	0	0	76	61,29%

II.5. Paramètres biologiques

II.5. 1. L'équilibre glycémique

D'après les résultats de l'analyse glycémique chez les patients, on a noté une glycémie non équilibrée chez tous les patients (184 cas), une moyenne de glycémie ($m \pm S = 1,96 \pm 0,66$ g/L) chez les patients diabétique sans complication rénale. On observe une différence hautement significative chez nos patients.

Un taux plus élevé est observé chez les patients dans une phase sévère de l'insuffisance rénale par rapport aux autres groupes (Tableau II.5).

Tableau II.5 : Moyenne de la glycémie chez les sujets diabétique sans complication rénale et les diabétiques en différents stades de l'insuffisance rénale.

groupes des patients	Sujets sains	sujets DSCR	sujets DAIRC		
			stade3	stade4	stade5
taux de glycémie (mg/L) $m \pm S$	0,93 \pm 0,06	1,96 \pm 0,66*** P= 0.000	1,75 \pm 0,46*** P= 0.000	2,05 \pm 1,00*** P= 0.000	1,97 \pm 0,93*** P= 0.000

$m \pm S$: Moyenne \pm Ecart Type. (Taux moyen de la glycémie à jeun : 0,70-1,20g/L)

DSCR : Diabétique sans complication rénale

DAIRC : Diabétique avec insuffisance rénale chronique

(*** ; Représente une différence très hautement significative)

II.5.2. Marqueurs rénaux

□ La créatinine

Les résultats de la créatinine plasmatique ont permis de constater une corrélation claire entre le taux de la créatinine plasmatique et le degré de la complication rénale $r = 0,786$. Chez les sujets sains, la créatininémie est toujours dans les normes physiologiques; équivalente à ($m \pm S = 8,61 \pm 2,04$ mg/L). Chez les patients diabétiques sans insuffisance rénale, nous avons observé un taux moyen de créatinine de ($m \pm S = 8,37 \pm 2,08$). Cela signifie l'absence d'une différence significative.

Chez le groupe des patients atteints d'insuffisance rénale modéré, nous avons observé un taux moyen de ($m \pm S = 16,78 \pm 1,60$ mg/L) cela traduit selon les médecins traitants, une évolution de l'altération de la fonction rénale. Chez les patients atteints de quatrième stade d'insuffisance rénale le taux de créatinine est ($m \pm S = 24,75 \pm 5,51$ mg/L). Chez les patients de stade terminal, le taux est presque le triple de celui trouvé dans les trois précédentes populations, on observe aussi qu'il y a une différence très hautement significative chez les patients diabétique avec insuffisance rénale (Tableau II.6).

Tableau II.6 : Moyenne de la créatininémie chez les sujets diabétique sans complication rénale et les diabétiques en différents stades de l'insuffisance rénale.

Groupes des patients		Taux de créatinine (mg/L) $m \pm S$
sujets sains		8,61 \pm 2,04
sujets DSCR		8,37 \pm 2,08 NS P = 0,580
sujets DAIRC	stade3	16,78 \pm 1,60 *** P = 0,000
	stade4	24,75 \pm 5,51 *** P = 0,000
	stade5	75,9 \pm 23,5 *** P = 0,000

(Valeur idéale de la créatininémie : 6 – 14 mg/L)

(*** : Représente une différence très hautement significative)

NS : l'absence d'une différence significative

□ L'urée

Chez les sujets sains, l'urée est toujours dans les normes physiologiques ($m \pm S = 0,24 \pm 0,05$ g/L). Les diabétiques sans insuffisance rénale présente une différence hautement significative de taux d'urémie mais ce dernier est toujours dans les normes ($m \pm S = 0,29 \pm 0,09$ g/L). chez les sujets diabétiques avec une insuffisance rénale dans un stade modéré, le taux moyen d'urémie est de ($m \pm S = 0,79 \pm 0,23$ g/L) et la moyenne de l'urée des patients dans le stade sévère est ($m \pm S = 0,87 \pm 0,25$ g/L) chez les sujets dans une phase terminale de l'insuffisance rénale le taux moyen de l'urémie est ($m \pm S = 1,28 \pm 0,39$ g/L) les résultats des patients avec insuffisance rénale démontre la présence d'une différence très hautement significative (Tableau II.7).

Le taux de l'urée est proportionnelle avec le degré de l'atteinte rénale $r = 0,525$.

Tableau II.7 : Moyennes d'urémie chez les sujets diabétique sans complication rénale et les

Groupes des patients		Taux d'urée (g/L) $m \pm S$
sujets sains		0.24±0,05
sujets DSCR		0,29±0,09** P =0,002
sujets DAIRC	stade3	0,79±0,23*** P =0,000
	stade4	0,87±0,25*** P =0,000
	stade5	1,28±0,39*** P =0,000

diabétiques en différents stades de l'insuffisance rénale.

(Valeur idéale d'urée : 0,15 – 0,45 g/L)

(** : Représente une différence hautement significative)

(*** : Représente une différence très hautement significative)

□ L'acide urique

Par la présente étude, une accumulation croissante remarquable de l'acide urique a été observée chez nos patients en fonction du degré de l'atteinte rénale :

Une moyenne de ($m \pm S = 86,8 \pm 20,2 \text{ mg/L}$) est notée chez patients atteints de l'insuffisance rénale de stade terminal contrairement au sujets sains ($m \pm S = 40,4 \pm 12,2 \text{ mg/L}$) et sujets diabétiques sans insuffisance rénale, on observe aussi une différence très hautement significative chez tous les patients (Tableau II.8).

Nos résultats montrent qu'il y a une corrélation faible entre l'acide urique et l'atteinte rénale $r = 0.194$.

Tableau II.8: Moyennes de l'uricémie chez les sujets diabétiques sans complication rénale et les diabétiques avec différents stades de l'insuffisance rénale.

groupes des patients	sujets sains	sujets DSCR	sujets DAIRC		
taux de glycémie (mg/L) $m \pm S$	40,4 ± 12,2 P = 0,000	53 ± 12,7*** P = 0,000	stade3	stade4	stade5
			77,1 ± 15,2*** P = 0,000	83,5 ± 17,6*** P = 0,000	86,8 ± 20,2*** P = 0,000

(Valeur idéale d'uricémie : 25 – 77 mg/L)

(*** : Représente une différence très hautement significative)

Discussions

Nos résultats ont démontré que les patients diabétiques de type 2 souffrant ou non d'une insuffisance rénale ont un taux glycémique élevé. Cela montre que tous les patients sont mal adaptés à un équilibre glycémique, ces résultats concordent avec ceux de certains auteurs (**Roussel, 2011**), l'auteur montre que l'hyperglycémie parmi les facteurs de risque d'évolution vers la néphropathie diabétique.

Pour la créatinine plasmatique nos résultats démontrent une corrélation claire entre le taux de la créatinine plasmatique et le degré de la complication rénale (**Tsinaliset Binet, 2006**). Nos résultats sont en concordance avec ceux de (**Redouane, 2011**), le chercheur démontre une corrélation entre la créatinémie et l'atteinte rénale chez les diabétiques de type 1 et 2

La créatinine est considérée depuis longtemps comme le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire (**Tsinaliset Binet, 2006**) Cependant, ce paramètre a comme principal défaut de ne pas détecter l'insuffisance rénale débutante (**Dussol, 2011**).

Les résultats pour le taux d'urée démontrent une augmentation proportionnelle de ce paramètre avec le degré de l'atteinte rénale. Ces résultats concordent avec ceux de certains auteurs (**Redouane, 2011**).

Il est évident qu'une augmentation de l'urée sanguine traduit un déficit de la fonction d'excrétion des reins (**Richet, 2005**). Plus la fonction rénale est altérée plus l'urée s'accumule dans le sang et devient un facteur toxique (**Vanholder, 2003**).

En outre, le dosage de l'urée sanguine est moins précis pour évaluer la fonction rénale que celui de la créatinine (**Dussol, 2011**).

L'acide urique est un paramètre important dans l'évolution vers l'insuffisance rénale principalement chez les diabétiques de type 2. L'uricémie croissante est expliquée par l'incapacité d'éliminer les déchets issus du catabolisme et donc la progression linéaire de l'insuffisance rénale. Nos résultats sont en concordance avec ceux de (**Redouane, 2011**).

L'hyperuricémie est considérée comme un marqueur de dysfonctionnement rénal plutôt qu'un facteur de risque de progression de l'atteinte rénale (**Kang et al., 2002**).

Nos résultats pour ce paramètre démontrent l'existence d'une corrélation entre l'hyperuricémie et l'insuffisance rénale, ce qui concorde en tout point avec les travaux de certains auteurs (**Damouneet al., 2014**).

Nos résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux sexes pour les patients diabétiques avec insuffisance rénale, ces résultats ne concordent pas avec (**Djroloet al., 2001 ; Peruccaet al., 2008**). Les chercheurs ont démontré que la fréquence de la néphropathie diabétique et l'insuffisance rénale chronique sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes.

Nos résultats démontre une corrélation entre la durée du diabète et les complications rénales, plus la durée de souffrance du diabète augmente plus la fonction rénale est gravement altérée. Donc l'évolution vers les différents stades d'insuffisance rénale et fonction de la durée du diabète.

Conclusion

L'étude des paramètres associés aux complications rénales liées au diabète montre que les premières causes de l'atteinte rénale sont une glycémie mal équilibrée et la durée d'évolution du diabète.

Les résultats obtenus à travers notre travail, montrent que la créatinine est utilisée comme un biomarqueur du dysfonctionnement rénal dans le milieu hospitalier algérien, c'est un test simple et efficace mais doit être associé à d'autres tests biologiques comme l'urée et l'acide urique ce dernier est un paramètre indicateur de la dégradation de la fonction rénale

L'hyperuricémie est un facteur de risque de la progression rénale, notre travail montre qu'il y a une corrélation entre l'hyperuricémie et l'insuffisance rénale chez nos patients.

Notant finalement que le mauvais contrôle d'hygiène de vie ainsi que le manque de connaissances des risques liés au diabète sont responsables de l'état de santé de nos diabétiques. Un contrôle régulier et permanent de la glycémie, du régime alimentaire ainsi qu'une prise en charge thérapeutique adéquate est une solution pour mieux vivre avec le diabète pour retarder l'évolution vers les complications rénales.

Références bibliographiques

1. **ADA**.2010. American Diabetes Association. www.diabetes.org. Mars. 2010.
2. **Adler A., Stevens R.J., Manley S.E,Bilous R.W, Cull C.A, Holman R.R.**2003.Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes. The United Kingdom Prospective Diabetes Study. (UKPDS 64). *KidneyInternational*. 63: 225-232.
- 3.**Arfa L, Abid A, Kéfi R, Nouira S.**2008.Base génétique du diabète. XI^{ème} congrès de la Société Tunisienne de médecine interne .www.stmi.org.tn. Janvier 2011.
4. **Atlas du diabète de la FID** (Fédération Internationale du Diabète). 2013.6^e éditions. 22p. *BMJ*.Vol.322 (7283) : 77-376 p.
5. **Boudera Z.**2008.Le diabète de type 1 chez l'enfant, généralités diagnostic et traitement. 5^{ème} Cours régional de FMC, Diabète et maladies métaboliques. Sétif. Algérie.
6. **Braunwald E, Faussi A, Kasper D, Hanser S, et al.** 2002.Harrison. Principe de médecine interne. 15^{ème} édition. Flammarion Médecine-Sciences. ISBN : 2-257-17549-2.
7. **Buleon M.**2008.Physiologie rénale du récepteur B2 de la Bradykinine : de la néphropathie diabétique au choc septique. Thèse de Doctorat en physiologie expérimentale. Université Toulouse III .Paul Sabatier France.
8. **Carneiro M, Dumont C.**2009.Maladie de Biermer chez une adolescente diabétique. *Archive de Pédiatrie*. Vol.16 (4): 357-59.
9. **Cécile C, Emmanuel V, Luc F, Anne F.C, Bénédicte S.**2006.L'insuffisance rénale chronique terminale associée à un diabète : fréquenceet conditions d'initiation du traitement de suppléance, France.414 p.
10. **Chalès G.** 2011 : De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte. *Revue du rhumatisme* Ed. Française. 78, 109-115.
11. **Chastang N., Fonfrède M.**2010 .Néphropathie diabétique et dosage de la microalbuminurie. *Revue des connaissances en diabétologie* : 28 -30. www.biotribune.com, Mai 2010.
12. **Chevenne D, Fonfrède M.**2001.Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 16 : 215-229.
13. **Colombat M., Delenze S., Callard P.** 2008: Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte, *Néphrologie et thérapeutique*. 4, 617 -627.
- 14.**Damoune I., Lahlou A., El Ouahabi H., Ajdi F, Sy O., Nejjari C.** 2014 : Acide urique et diabète type 2. *Diabetes&Metabolism*. 40 : A83.

- 15. Djrolo F., Attolon V.G., Avode D.G., Hougbe F., Akpona S., Addra B., Kodjoh N.** 2001 : Néphropathie diabétique : une étude épidémiologique fondée sur la protéinurie dans une population de diabétiques noirs africains à Cotonou, Bénin. Cahier d'étude et de recherche francophones / Santé Vol.11 No.2 : 105-109.
- 16. Dubois L.D., Timsit J.** 2000. Diabète de type 1 et environnement. Médecine/Sciences; 16: 50-1045.
- 17. Dubois L.D.** 2010. Progrès physiopathologiques dans le diabète de type 1. Revue du praticien. Vol.60 : 69-165 p.
- 18. Duron F, Heurtier A.** 2005. Complications du diabète en dehors des accidents métaboliques aigus. Faculté de Médecine, Pierre et Marie Curie. Paris, France. www.chusa.jussieu.fr. Avril.2010.
- 19. Dussol B.** 2010 : Equilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie, Néphrologie et
- 20. Dussol B.** 2011 : Methodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 26. 6-12p.
- 21. EA .H.K.** 2011. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. Revue du rhumatisme Ed. Française 2011 ; 78 : 103-108p.
- 22. Favre G.** 2009. Cours de biochimie métabolique de deuxième année de pharmacie – Toulouse.
- 23. Friedman S, Villa G, Christine M.** 1996. Diabète insulino-dépendant, stress et troubles psychiatrique. Encycl. Med. Chir. EMC. Psychiatrie. 37-665: A10.
- 24. Geoffrey K.** 2005 : Rôle des sphingolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse au produit avancés de glycation (AGE) : implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse Doctorat en biochimie, Université Paris VII. Denis Didero. 31-97.
- 25. GOURDI P., HANAIRE H., MATHIS A., MARTINI J.** 2008. Le diabète et ses complications, Diabétologie. Module 14. Decm.3. Faculté de Médecine Université Paul Sabatier. Toulouse France. www.medecine.ups-tlse.fr. Mars.2010.
- 26. Grimaldi A.** 2000: Questions d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre Marie Curie Paris. France. p: 15-19
- 27. Hamadi N.** 2010. Effet du resveratrol sur les défenses antioxydants chez les rats rendus diabétiques par l'injection de la streptozotocine. 2-3 p.

- 28. Harris M, Zimmet P.** 1997. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Alberti K, Zimmet P, Defronzo R, editors. International textbook of diabetes mellitus. Second Edition. Chichester: John Wiley and Sons Ltd. 9-23 p.
- 29. Hassan I, Gilbert D.** 2011. Acide urique et fonction rénale. *Revue du Rhumatisme*, 78, 134
- 30. Hasslett C., Edwin R., Boon N., Colledj N.R., Hunter J.A.A.** 2005. Davidson, Médecine interne, principe et pratique, traduit de la 19e édition anglaise. Edition Maloine. ISBN.2-224-02789-3. 578-682 p.
- 31. Jaspard E.** 2014 : Métabolisme des bases puriques, des bases pyrimidiques et des nucléotides. Disponible sur le site de l'université d'Angers - <http://biochimej.univ-angers.fr>. Consulté le 02.06.2014.
- 32. Johanston S.L, Openshaw P.J.M.** 2001. The protective effect of childhood infections. *BMJ*. Vol.322 (7283) : 376-77.
- 33. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L., Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson R.J.** 2002: A role for uric acid in the progression of renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13. 2888-97.
- 34. Knip M., Virtanen S, Seppa K., Llonen J, et al.** 2010. Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity. *N Engl J Med*; 363:1900-8p.
- 35. Kukreja A, Maclaren N.K.** 2002. NKT Cells and Type-1 diabetes and the "Hygiene hypothesis" to explain the rising incidence rates. *4(3):323-33*
- 36. 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.
- 37. Marion R.** 2014 : La goutte en 2014 : La pathologie et ses traitements, rôle du pharmacien d'officine. Thèse Doctorat en pharmacie. Université Toulouse III .Paul Sabatier.p.35-63
- 38. McFarlane P, Sheldon T, Houlden R, Harris S B.** 2003. Néphropathie, Association Canadienne du diabète, Lignes directrices de pratique clinique. S73-S79.
- 39. McIsaac R, Jerums G.** 2003. Gestion de la néphropathie diabétique. *Diabetesvoice*. Vol.48 : 15-18p.
- 40. Najafian B, Mauer M.** 2009. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patient. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 83: 1-8p.
- 41. Nguyen, T Q H.** 2009 : Insuffisance rénale chronique : épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant à l'Hôpital National Pédiatrique de Hanoi et analyse histologique

de l'expression du récepteur B1 de la bradykinine sur des biopsies de transplants rénaux. Thèse Doctorat en physiopathologie expérimentale. Université Toulouse III .Paul Sabatier.p.19-20.

42. Pallot JL. 2014 :physiologie rénale :Service de réanimation Polyvalente CHI ANDRE GREGOIRE(MONTREUIL). Consulter le site

web:<https://www.yumpu.com/fr/document/view/16921914/1-physiologie-renale>

43. Pattison S. 2001 :fiche descriptive consulter le site web :

<http://www.eurostemcell.org/fr/factsheet/le-diab%C3%A8te-de-type-1-comment-les-cellules-souches-pourraient-elles-aider>

44. Perlemuter L, Collin de l'Hortet G, Sélam J.L.2003.Diabète et maladies métaboliques. www.books.google.fr. Avril .2010.

45.Perucca J., Bouby N., Valeix P.Jungers P., Bankir L. 2008 : Différence de concentration urinaire selon le sexe ou l'origine ethnique : implications possible dans la susceptibilité variable à différentes pathologies rénales et cardiovasculaires : Néphrologie et Thérapeutique. 4 : 160-72.

46.Programme d'OMS .2016 . http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/.

47.RedouaneS.A.2011.Etude de quelques paramètres biologiques et physiologiques de la Néphropathie Diabétique. Thème Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire. Université Mentouri Constantine.4-61p.

48. Richet G. 2005 : Introduction du dosage de l'urée sanguine en pathologie rénale. Néphrologie et thérapeutique. 1, 265- 268.

49.Robinson R.2001.The fetalorigins of adultdisease. MBJ. 322 (7283) 375-76.

50. Roland M., Guiard E., Kerras A., Jacquot C. 2011: Pourquoi la clairance de la créatinine

51.Roussel R. 2011. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. Médecine des maladiesmétaboliques. 5 : 8-13.

52.Schwarz K, Siddiqi N, Singh S, Neil C.J, Dawson D.K, Frenneaux M.P. 2014.The breathing heart - mitochondrial respiratory chain dysfunction in cardiac disease.Int J Cardiol.1; 171(2):134-43 p.

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

54. Stuebe A.2007.Allaitement et diabète; bienfaits et besoins spécifiques. Diabetesvoice. Vol.52. No.1 : 26-29.

55. Sumaili E.K.2009.Epidémiologie de la maladie rénale chronique à Kinshasa. (RDC).

Thérapeutique. 6 : 180-199. Thèse doctorat en sciences médicales, université de Liège, Belgique. 4p.

56. Sylvain S. 2013. L'acide urique : une molécule physiologique pouvant être pathologique. Thèse doctorat en pharmacie, Université de Limoges, France. p28.

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

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

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

60. Vaubourdolle M. 2007 : Biochimie, hématologie 3ème édition. Collection Le Moniteur internat. Editions Wolters Kluwer.

61. Vialettes B, Atlan C, Conte-D, Raccah D, Simonin G. 2006. Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. Endocrinologie nutrition. Faculté de médecine de Marseille. 1-45p.

62. Williams B.D. 2009. Can cow's milk increase your diabetic risk? Top external factor that can cause diabetes. www.ezinearticles.com. Mai. 2011.

Annexes

Fiche de questionnaire pour les patients diabétique de type 2

N° Enquête :

Nom.....

Prénom :.....

Lieu d'habitation :.....

Mesures anthropométriques

Poids (Kg) :.....

Taille(m) :.....

Age :

Sexe : F M

Traitement :

Insuline : Ou Non Dose / J

Médicaments lequel : 1).....Dose / J

2).....Dose / J

3).....Dose / J

Depuis quand vous prenez ces médicaments :

- Insuline

- Médicaments :1).....

2).....

3).....

Durée de diabète :.....ans

Antécédents personnels

-Diabète

-Obésité

-maladies des reins

-Autre maladie a précisé.....

Antécédents familiaux

-Diabète Oui Non

-Obésité Oui Non

- maladies des reins Oui Non

-Autre maladie a précisé

Histoire pondérales

-Début.....

-Cause déclenchant.....

-Phase de l'obésité.....

Activité physique

-Moyen de déplacement.....

-Temps de marche par jour.....

-Activité sportives.....

Glycémie (g/l)	Urée (g/l)	Créatinine (mg/l)	Acide urique (mg/l)

Taux d'acide urique chez les patients

Témoins	DSIR	DAIR (stade3)	DAIR (stade4)	DAIR (stade5)
26,14	6446	72,00	70,0	92,0075,00
29,33	5048	72,00	117,0	28,0074,28
26,47	6055	107,00	82,0	100,0094,00
28,68	4564	57,00	67,0	98,0082,00
40,00	4060	61,00	35,0	106,0083,00
33,16	6348	107,00	70,0	80,0089,00
27,89	5549	68,00	61,0	87,0089,00
40,79	5148	82,00	79,0	87,0081,00
35,53	6455	105,00	100,0	82,0085,00
26,36	4549	69,00	105,0	82,0086,00
63,16	4341	73,00	93,0	80,2993,00
48,16	2844	60,00	84,0	98,0089,00
40,26	8045	55,00	79,0	184,00146,00
30,48	3527	100,00	82,0	137,00128,00
29,24	3730	80,00	79,0	83,0092,00
66,32	4536	65,00	92,0	75,0074,00
28,42	6551	75,00	89,0	78,0071,00
39,47	3248	79,00	96,0	90,0075,00
41,62	4035	80,00	119,0	75,8472,00
39,21	6076	71,00	80,0	90,0074,00
30,00	6250	81,00	81,0	73,0073,41
29,84	5157	69,05	79,0	70,0096,00
47,11	5562	71,30	86,0	69,0090,00
29,00	4145	91,00	79,5	72,0096,00
47,00	6364			69,00100,00
61,00	5167			79,00125,00
51,00	7264			100,0073,00
36,00	6969			78,0068,27
42,00	7066			71,0069,80
46,00	7073			116,0078,00
64,47				79,00116,00
61,32				80,0079,30
41,58				88,0081,50
40,26				81,0079,90
27,63				85,0082,00
45,79				81,1779,97
28,68				100,0079,43
30,41				79,4673,66
50,62				
64,00				

Taux de créatinine chez les patients

Témoins	DSIR	DAIR (stade 3)	DAIR (stade4)	DAIR (stade5)
7,12	5,269,77	16,00	21,00	55,00110,00
7,15	5,758,25	18,00	21,33	62,0092,00
6,69	7,256,94	15,66	19,55	85,0043,00
6,85	7,7012,00	15,70	20,00	51,0159,00
6,58	9,007,00	15,30	21,02	51,0053,00
9,80	12,00 6,94	15,66	19,85	68,0052,00
9,78	5,955,99	17,00	19,00	57,0061,00
8,65	7,218,27	17,28	18,50	65,0066,00
6,78	8,918,00	13,39	19,02	84,00101,00
7,89	12,009,00	17,00	20,96	73,0050,00
9,85	10,006,00	16,25	21,30	52,0040,00
9,25	6,0012,00	14,90	22,00	57,0029,00
9,45	10,06,87	20,00	25,00	57,0063,00
7,89	7,006,00	20,00	30,00	56,0080,00
6,14	5,007,00	16,00	33,00	104,00108,00
8,16	7,709,00	15,83	27,00	91,0049,00
7,18	5,6711,00	15,90	32,00	88,0060,00
7,33	6,008,00	16,03	33,00	70,0071,00
7,15	6,007,00	19,00	26,00	75,00100,00
7,04	8,007,00	19,04	35,00	65,0089,00
6,45	9,009,00	18,00	31,00	59,00106,00
7,25	5,1310,00	16,50	32,40	107,00116,00
6,85	10,008,00	17,00	25,66	75,00155,00
7,02	8,0012,00	17,34	20,31	90,0072,00
6,59	7,008,00			84,0076,00
7,76	7,0011,00			74,0084,00
8,11	10,0011,52			74,0099,00
8,02	12,01 7,68			90,00123,00
6,98	9,2410,00			105,0077,00
7,21	12,0011,46			55,0050,00
13,14				51,00107,00
10,15				116,0056,00
12,69				84,00118,00
11,00				97,0054,00
12,63				60,0089,00
10,50				88,0043,00
11,12				79,0055,00
10,39				81,0077,00
10,29				
13,44				

Taux de glycémie chez les patients

Témoins	DSIR	DAIR (stade3)	DAIR (stade4)	DAIR (stade5)
0,90	1,691,86	2,05	3,20	1,363,38
0,87	1,611,96	2,94	5,22	3,411,70
0,87	1,891,601,881,851,562,08	1,24	3,71	1,732,78
0,78	1,861,96	1,69	1,75	5,271,79
0,95	1,931,60	1,85	1,27	2,242,38
0,96	1,301,61	2,20	1,69	1,411,83
0,86	1,621,21	1,24	1,55	1,401,32
0,90	1,261,52	2,43	1,28	1,591,46
0,95	1,311,69	1,30	1,28	1,823,12
0,97	2,804,25	2,46	1,29	1,861,52
0,78	3,231,45	1,60	1,74	1,884,89
0,99	1,852,76	2,10	3,16	1,681,69
0,84	1,221,38	1,22	1,70	1,271,32
0,97	2,282,14	1,43	3,20	1,461,32
0,91	2,212,90	2,00	2,05	1,241,60
0,97	2,944,15	1,54	3,00	1,271,45
0,96	1,282,38	1,60	1,98	1,601,56
0,89	2,762,78	1,68	1,50	1,511,23
0,87	1,631,63	1,90	1,45	1,321,28
0,84	2,221,96	2,05	1,28	1,271,41
0,83	1,341,22	1,30	1,30	1,281,97
0,92	1,702,87	1,34	1,64	2,011,79
0,92	2,181,44	1,45	1,53	1,461,59
0,93	1,311,51	1,28	1,50	1,811,36
0,86	2,042,08			1,751,22
1,00	1,581,28			1,436,15
1,02	2,381,99			1,791,22
1,03	1,981,40			2,501,88
0,91				1,302,05
0,90				1,643,34
0,95				1,321,45
0,96				2,082,85
0,96				2,462,39
0,97				3,591,86
0,98				2,242,45
0,96				1,222,48
0,97				1,781,611,633,26