

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE 1998

N° 15

INTERET DU DOSAGE DE LA MICROALBUMINURIE CHEZ LE DIABETIQUE

THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 21 mars 1998

PAR

Fatou DIALLO
Née le 13 janvier 1965
A Saint-Louis

MEMBRES DU JURY

| | | | |
|------------------------------|----------|---------------------------------|-------------------------------------|
| PRESIDENT | : | Mme Thérèse Moreira DIOP | Professeur |
| MEMBRES | : | M. Saïd Nourou DIOP | Maître de Conférences Agrégé |
| | | M. Meïssa TOURE | Maître de Conférences Agrégé |
| | | M. Niama Diop SALL | Maître de Conférences Agrégé |
| DIRECTEUR DE THESE | : | M. Meïssa TOURE | Maître de Conférences Agrégé |
| Co-DIRECTEUR DE THESE | : | M. Niama Diop SALL | Maître de Conférences Agrégé |

**UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR
FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTOLOGIE STOMATOLOGIE**

PERSONNEL DE LA FACULTE

| | | | |
|-------------------|----|------------|--------|
| DOYEN | Pr | RENE | NDOYE |
| 1° ASSENSSEUR | Pr | DOUDOU | BA |
| 2° ASSENSSEUR | Pr | PAPA DEMBA | NDIAYE |
| CHEF DES SERVICES | M | ASSANE | CISSE |

**SECTION MEDECINE
PROFESSEURS TITULAIRES**

| | | | |
|-----|-----------------|----------|---------------------------|
| M | José Marie | AFOUTOU | Histologie – Embryologie |
| M | Mamadou | BA | Pédiatrie |
| M | Salif | BADIANE | Maladies Infectieuses |
| M | Fallou | CISSE | Physiologie |
| M | Fadel | DIADHIOU | Gynécologie – Obstétrique |
| M | Baye Assane | DIAGNE | Urologie |
| M | Lamine | DIAKHATE | Hématologie |
| M | Samba | DIALLO | Parasitologie |
| * M | El Hadj Malick | DIOP | ORL |
| Mme | Thérèse MOREIRA | DIOP | Médecine Interne I |
| M | Sémou | DIOUF | Cardiologie |
| M | Mohamadou | FALL | Pédiatrie |
| M | Mamadou | GUEYE | Neuro-Chirurgie |
| M | Momar | GUEYE | Psychiatrie |
| M | Nicolas | KUAKUVI | Pédiatrie |
| M | Bassirou | NDIAYE | Dermatologie |
| M | Ibrahima Piere | NDIAYE | Neurologie |
| * M | Madoune Robert | NDIAYE | Ophthalmologie |

* Associé

| | | | |
|-------|--------------------|---------|--------------------------|
| M | Mouhamadou Mansour | NDIAYE | Neurologie |
| M | Papa Demba | NDIAYE | Anatomie-Pathologique |
| M | Mamadou | NDOYE | Chirurgie Infantile |
| M | René | NDOYE | Biophysique |
| M | Abibou | SAMB | Bactériologie-virologie |
| § M | Abdou | SANOKHO | Pédiatrie |
| M | Mamadou | SARR | Pédiatrie |
| § Mme | Awa Coll | SECK | Maladies infectieuses |
| M | Seydina Issa Laye | SEYE | Orthopédie-Traumatologie |
| M | Dédéou | SIMAGA | Chirurgie Générale |
| M | Abdourahmane | SOW | Médecine Préventive |
| M | Housseyn Dembel | SOW | Pédiatrie |
| M | Moussa Lamine | SOW | Anatomie Chirurgie |
| * M | Cheikh Tidiane | TOURE | Chirurgie Générale |
| M | Papa | TOURE | Cancérologie |
| M | Alassane | WADE | Ophtalmologie |

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | | | |
|-----|------------------|---------|-----------------------------|
| M | Mamadou | BA | Urologie |
| M | Sérigne Abdou | BA | Cardiologie |
| M | Moussa | BADINE | Radiologie |
| M | Seydou Boubakar | BADIANE | Neuro-Chirurgie |
| M | Mohamed Diawo | BAH | Gynécologie-Obstétrique |
| § M | Mamadou Diakhate | BALL | Dermatologie |
| M | Moussa Fafa | CISSE | Bactériologie-Virologie |
| M | Abdourahmane | DIA | Anatomie-Chirurgie-générale |
| M | Amadou Gallo | DIOP | Neurologie |
| M | Babacar | DIOP | Psychiatrie |
| M | El Hadj Ibrahima | DIOP | Orthopédie-Traumatologie |
| M | Saïd Nourou | DIOP | Médecine Interne II |
| M | Raymond | DIOUF | ORL |

* Associé

§ Détachement

| | | | |
|-----|------------------|---------|--------------------------------|
| M | Souvasin | DIOUF | Orthopédie- Traumatologie |
| M | Babacar | FALL | Chirurgie infantile |
| M | Ibrahima | FALL | Chirurgie Infantile |
| Mme | Mame Awa | FAYE | Maladies Infectieuses |
| Mme | Sylvie Seck | GASSAMA | Biophysique |
| M | Oumar | GAYE | Parasitologie |
| * M | Serigne Maguèye | GUEYE | Urologie |
| M | Abdoul Almamy | HANE | Pneumophtisiologie |
| § M | Salvy Léandre | Martin | Pédiatrie |
| M | Jean Charles | MOREAU | Gynécologie-obstétrique |
| Mme | Mbayang NIANG | NDIAYE | Physiologie-Neurologie |
| & M | Mohamet Fadel | NDIAYE | Gastro-Entérologie |
| M | Mouhamadou | NDIAYE | Chirurgie thoraciqueet cardio- |
| M | Papa Amadou | NDIAYE | Ophtalmologie |
| * M | Youssoupha | SAKHO | Neuro-chirurgie |
| M | Niama DIOP | SALL | Biochimie médicale |
| Mme | Bineta KA | SALL | Anesthésic-Réanimation |
| M | Mohamadou Galaye | SALL | Pédiatrie |
| M | Moustapha | SARR | Cardiologie |
| M | Birama | SECK | Pédopsychiatrie |
| M | Mamadou Lamine | SOW | Médecine légale |
| * M | Papa Salif | SOW | Maladies Infectieuses |
| Mme | Haby SIGNATE | SY | Pédiatrie |
| M | Omar | SYLLA | Psychiatrie |
| M | Doudou | THIAM | Hématologie |
| M | Meïssa | TOURE | Biochimie médicale |

CHARGE D'ENSEIGNEMENT

| | | | |
|-----|--------|---------|-----------|
| * M | Claude | MOREIRA | Pédiatrie |
|-----|--------|---------|-----------|

* Associé
& Disponibilité

MATTRES ASSISTANTS

| | | | |
|------|---------------------|----------|---------------------------------|
| M. | El Hadji Amadou | BA | Ophtalmologie |
| M. | Boubacar | CAMARA | Pédiatrie |
| M. | El Hadji Souleymane | CAAMARA | Orthopédie - traumatologie |
| M. | Jean Marie | DANGOU | Anatomie Pathologique |
| * M. | Michel | DEVELOUX | Dermatologie |
| * M. | Massar | DIAGNE | Neurologie |
| M. | Ibrahima Bara | DIOP | Cardiologie |
| M. | Bernard Marcel | DIOP | Maladies Infectieuses |
| + M. | Alassane | DIOUF | Gynécologie -Obstétrique |
| M. | Boucar | DIOUF | Medecine Interne I |
| M. | Saliou | DIOUF | Pédiatrie |
| M. | Oumar | FAYE | Parasitologie |
| Mme | Gisèle WOTO | GAYE | Anatomie patologique |
| M. | Abdoul | KANE | Cardiologie |
| M. | Abdoulaye | NDIAYE | Anatomie chirurgie orthopédique |
| & M. | Adama Bandiougou | NDIAYE | Immunologie (Hématologie) |
| Mme | Coura SEYE | NDIAYE | Ophtalmologie |
| + M. | Issa | NDIAYE | ORL |
| M. | El Hadji | NIANG | Radiologie |
| M. | Doudou | SARR | Psychiatrie |
| M | Amadou Makhtar | SECK | Psychiatrie |
| M. | Amadou Makhtar | SARR | Psychiatrie |
| M. | Gora | SECK | Physiologie |
| M. | Ahmed Iyane | SOW | Bactériologie-Virologie |
| Mme | Hassanatou TOURE | SOW | Biophysique |
| M. | Cheickna | SYLLA | Urologie |
| M. | Ale | THIAM | Neurologie |

& Disponibilité

*** Associés**

+ En stage à l'extérieur

**ASSISTANTS DE FACULTE
ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX**

| | | | |
|-----|------------------|---------|-------------------------|
| M | Boubacar Samba | DANKOKO | Médecine Préventive |
| M | Abdoulaye Sega | DIALLO | Histologie Embryologie |
| M | Yémou | DIENG | Parasitologie |
| M | Dialo | DIOP | Bactériologie-Virologie |
| M | Mamadou | DIOP | Anatomie Organogénèse |
| M | Moctar | DIOP | Histologie Embryologie |
| M | Saliou | DIOP | Hématologie |
| Mme | Mame Coumba GAYE | FALL | Médecine Légale |
| M | Khadissatou SECK | FALL | Hématologie |
| M | Oumar | FAYE | Histologie Embryologie |
| M | Lamine | GUEYE | Physiologie |
| M. | El Hadj Alioune | LO | Anatomie Organogénèse |
| M. | Ismaila | MBAYE | Médecine Légale |
| M. | Mamadou | MBODJ | Biophysique |
| M. | Oumar | NDOYE | Biophysique |
| M. | Abdoulaye | SAMB | Physiologie |
| M. | Ndéné Gaston | SARR | Biochimie Médicale |
| Mme | Anta DIA | TALL | Médecine Préventive |
| M. | Kamador | TOURE | Médecine Préventive |
| M. | Issa | WONE | Médecine Préventive |

**CHEFS DE CLINIQUES-ASSISTANTS
DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX**

| | | | |
|------|----------------------|-------|-------------------------|
| Mme | Marième GUEYE | BA | Gynécologie-Obstétrique |
| + M. | Momar Codé | BA | Neuro-Chirurgie |
| M. | Moussa | BA | Psychiatrie |
| M. | Cheikh Ahmed Tidiane | CISSE | Gynécologie-Obstétrique |
| Mme | Mariama Safiétou KA | CISSE | Médecine Interne II |

+ En stage à l'extérieur

| | | | |
|-------|-------------------|----------|---------------------------------------|
| M. | André Vauvert | DANSOKHO | Orthopédie-Traumatologie |
| Mme | Elisabeth FELLER | DANSOKHO | Maladies Infectieuses |
| * M. | Ibrahima | DIAGNE | Pédiatrie |
| M. | Djibril | DIALLO | Gynécologie-Obstétrique |
| M. | Saïdou | DIALLO | Médecine Interne I |
| M. | Ahmadou | DEM | Cancérologie |
| * M. | Mame Thierno | DIENG | Dermatologie |
| m. | Rudolph | DIOP | Stomatologie |
| Mme | Sokhna BA | DIOP | Radiologie |
| M. | Mamadou Lamine | DIOUF | Médecine Interne |
| Mme | Elisabeth | DIOUF | Anesthésie-Réanimation |
| M. | Edouard Marcel I. | GUEYE | Neuro-Chirurgie |
| M. | Limamoulaye | HANE | Cardiologie |
| * M. | Mamadou Mourtalla | KA | Médecine Interne I |
| M. | Assane | KANE | Dermatologie |
| * M. | Abdou Aziz | KASSE | Cancérologie |
| Mme | Aminata DIACK | MBAYE | Pédiatrie |
| M. | Mouhamadou | MBENGUE | Médecine Interne I |
| M. | Amadou Koura | NDAO | Neurologie |
| M. | A. Ousmane | NDIAYE | Pédiatrie |
| *M | Cheikh Tidiane | NDOUR | Maladies Infectieuses |
| M. | Alain Khassim | NDOYE | Urologie |
| M | Ndaraw | NDOYE | Neuro Chirurgie |
| Mlle | Paule Aïda | NDOYE | Ophthalmologie |
| * M. | Abdou | NIANG | Medecine Interne I |
| M. | Abdoulaye | POUYE | Medecine Interne I |
| M. | Mamadou | SANGARE | Gynéco-Obstétrique |
| Melle | Anne Aurore | SANKALE | Chirurgie plastique et Reconstructive |
| Mme | Anna | SARR | Medecine Interne II |
| Mme | Fatou | SENE | Neurologie |
| M. | El Hassane | SIDIBE | Medecine Interne II |
| * M. | Masserigne | SOUMARE | Maladies Infectieuses |

* Associés

| | | | |
|----|------------------|-------|----------------------------|
| M. | Charles Mouhamed | SOW | Orthopédie - traumatologie |
| M. | Daouda | SOW | Psychiatrie |
| M. | Mouhamadou Abib | SY | Orthopédie - Traumatologie |
| M. | Abdourahmane | TALL | ORL |
| M. | Silly | TOURE | Stomatologie |

ATTACHES CHEFS DE CLINIQUES

| | | | |
|-----|-------------|----------|--------------------------|
| M. | Oumar | BA | Pneumophtisiologie |
| Mme | Bineta DIOP | BADIANE | Anesthésie - Réanimation |
| M. | Saïba | CISSOKHO | Pneumophtisiologie |
| Mme | Pauline | DIOUSSE | Dermatologie |
| M. | Mor | NDIAYE | Pneumophtisiologie |

ATTACHES ASSISTANTS

| | | | |
|------|--------------|-----------|--------------------------|
| M. | Néloum | DJIMADOUM | Histologie - Embryologie |
| Mlle | Oumou Kalsom | SY | Biochimie médicale |

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS TUTILAIRES

| | | | |
|------|------------|---------|-----------------------------------|
| M. | Doudou | BA | Chimie Analytique et Toxicologie |
| M. | Emmanuel | BASSENE | Pharmacognosie et Botanique |
| * M. | Babacar | FAYE | Pharmacognosie et Pharmacodynamie |
| M. | Issa | LO | Pharmacie Galénique |
| * M. | Souleymane | MBOUP | Bactériologie-virologie |
| * M. | Oumar | NDIR | Parasitologie |

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | | | |
|------|------------------|---------|----------------------------|
| M. | Mamadou | BADIANE | Chimie Thérapeutique |
| M. | Cheikh Saad Bouh | BOYE | Bactériologie-virologie |
| * M | Mounirou | CISS | Toxicologie |
| M. | Balla Moussa | DAFFE | Pharmacognosie |
| Mme | Aissatou GAYE | DIALLO | Bactériologie-virologie |
| Mme | Aminata SALL | DIALLO | Physiologie Pharmaceutique |
| * M. | Alioune | DIEYE | Immunologie |
| * M. | Pape Amadou | DIOP | Biochimie Pharmaceutique |

MAITRES-ASSITANTS

| | | | |
|-----|---------|-------------|-----------------------------------|
| M. | Amadou | DIOUF | Toxicologie |
| Mme | Rita B. | NONGONIERMA | Pharmacognosie |
| M. | Matar | SECK | Pharmacie Clinique et Chimie Org. |

ASSISTANTS

| | | | |
|-------|------------|--------|-------------------------|
| Melle | Issa Bella | BAH | Parasitologie |
| * M. | Aynina | CISSE | Physique Pharmaceutique |
| M. | Mounibé | DIARRA | Physique Pharmaceutique |

| | | | |
|-------|---------------------|----------|-----------------------------------|
| Melle | Thérèse | DIENG | Parasitologie |
| * M. | Amadou Moctar | DIEYE | Pharmacologie et Pharmacodynamie |
| M. | Yérém Mbagnick | DIOP | Chimie Analytique |
| M. | Ahmedou Bamba K. | FALL | Pharmacie Galénique |
| M. | Djibril | FALL | Pharmacie Chimique et Chimie Org. |
| M. | Modou | LO | Botanique |
| M. | Tharcisse Nkulikiye | MFURA | Chimie Analytique |
| M. | Alycoto | NDIAYE | Physiologie Pharmaceutique |
| * M. | Augustin | NDIAYE | Physique Pharmaceutique |
| * M. | Mamadou | NDIAYE | Pharmacologie |
| Mme | Maguette Dème SYLLA | NIANG | Biochimie Pharmaceutique |
| Mme | Philomène Lopez | SALL | Biochimie Pharmaceutique |
| Mme | Aïssatou GUEYE | SANKHARE | Toxicologie |
| * M. | Elimane Amadou | SY | Chimie Générale et Minérale |
| M. | Oumar | THIOUNE | Pharmacie Galénique |
| M. | Alassane | WELE | Chimie Physique |

ATTACHES

| | | | |
|-------|-----------|--------|----------------------------|
| M. | William | DIATTA | Botanique |
| Mme | Amy THIAM | FALL | Chimie Analytique |
| M. | Mamadou | FALL | Toxicologie |
| M. | Mamadou | SARR | Physiologie Pharmaceutique |
| Melle | Edwige | GOMIS | Pharmacognosie |

SECTION CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEURS TITULAIRES

| | | | |
|-----|----------|--------|-----------------------------------|
| M. | Ibrahima | BA | Pédodontie-prévention |
| Mme | Ndioro | NDIAYE | Odontologie Préventive et Sociale |

MATRES DE CONFERENCES AGREGES

| | | | |
|------|----------------|---------|-------------------|
| * M. | Boubacar | DIALLO | Chirurgie Buccale |
| M. | Papa Demba | DIALLO | Parodontologie |
| Mme | Charlotte FATY | NDIAYE | Chirurgie Buccale |
| M. | Malick | SEMBENE | Parodontologie |

MAITRES-ASSISTANTS

| | | | |
|-------|--------------|------|------------------------|
| Melle | Fatou | GAYE | Dentisterie Opératoire |
| M. | Abdoul Wahab | KANE | Dentisterie Opératoire |
| M. | Abdoul Aziz | YAM | Pédodontie |

ASSISTANTS DE FACULTE

| | | | |
|-------|---------------------|---------|-----------------------------------|
| & Mme | Christiane JOHNSON | AGBODON | Prothèse Dentaire |
| Mme | Aïssatou TAMBA | BA | Pédodontie-oprévention |
| Mme | Khady DIOP | BA | Orthopédie Dento-Faciale |
| M. | Daouda | CISSE | Odontologie Préventive et Sociale |
| * M. | Fallou | DIAGNE | Orthopédie Dento-Faciale |
| Mme | Adam Awa Marie SECK | DIALLO | Parodontologie |
| * M. | Lambane | DIENG | Prothèse Dentaire |
| &Mme | Affissatou NDOYE | DIOP | Dentisterie Opératoire |
| Mme | Fatou | DIOP | Pédodontie-Prévention |
| & M. | Libasse | DIOP | Prothèse Dentaire |

| | | | |
|------|---------------------|---------|-----------------------------------|
| & M. | Mamadou Moustapha | GUEYE | Odontologie Prévention et Sociale |
| * M | Malick | MBAYE | Dentisterie Opératoire |
| Mme | Paulette M. AGBOTON | MIGAN | Prothèse Dentaire |
| M. | Edmond | NABHANE | Prothèse Dentaire |
| Mme | Maye Ndave NDOYE | NGON | Parodontologie |
| M. | Paul Débé Amadou | NIANG | Chirurgie Buccale |
| * M. | Mohamed Talla | SECK | Prothèse Dentaire |
| Mme | Soulèye DIA | TINE | Chirurgie Buccale |
| M. | Saïd Nour | TOURE | Prothèse Dentaire |

ATTACHES

| | | | |
|-----|----------------------|---------|--------------------------------------|
| M. | Abdou | BA | Chirurgie Buccale |
| M. | Henri Michel | BENOIET | Parodontologie |
| M. | Babacar | FAYE | Odontologie Conservatrice Endodontie |
| M. | Daouda | FAYE | Odontologie Prévention et Sociale |
| M. | Malick | FAYE | Pédodontie-orthopédie |
| M. | Cheikh Mouhamadou M. | LO | Odontologie Prévention et Sociale |
| M. | El Hadji Babacar | MBODJ | Prothèse Dentaire |
| M. | Mohamed | SARR | Odontologie Conservatrice Endodontie |
| Mme | Fatoumata DIOP | THAW | Odontologie Conservatrice Endodontie |
| M. | Babacar | TOURE | Odontologie Conservatrice Endodontie |

« Par délibération, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »

A ALLAH

LE CLEMENT. LE MISERICORDIEUX

A SON PROPHETE MOUHAMED

(P.S.L)

Je dédie ce travail à

In memoriam,

*Vous que je vais citer, vous avez été rappelés à DIEU.
Qu'il vous accueille dans son Paradis. Que la terre vous
soit légère. Amen.*

A mes grands-parents

A Mamadou Lamine DIA

A Moustapha DIOUF

A Abdoulaye KEBE

A Mouhamadou DIA

Au D^R Ibrahima WANE

A mon père, à ma mère.

Vous vous êtes sacrifiés pour la réussite de vos enfants. Vos prières ne sauraient rester vaines. Ce travail vous est dédié.

A mon oncle Ousmane DIA et famille.

Nous ne pourrions jamais trouver les mots adéquats pour vous exprimer toute l'affection et l'admiration que nous vous portons. Vous êtes un modèle de bonté et de sagesse. Ce travail est le vôtre. Qu'Allah vous garde longtemps parmi nous.

A mon oncle Ibrahima DIALLO,

pour m'avoir aidé à faire le bon choix..

A ma cousine Fatou Mbor DIOP et à son mari Ahmet DIOP,

vous nous avez toujours soutenu tout au long de nos études. Puisse ce travail témoigner toute notre reconnaissance.

A mes tantes et oncles,

pour votre soutien constant .

A mes sœurs et frères, en particulier à Aïssatou

pour toute la compréhension dont vous avez fait preuve à mon égard.

A mes cousins et cousines.

A mes neveux et nièces.

Au camarade Mbaye PAYE

Pour tout le plaisir que nous avons eu à partager avec vous ce travail.

A mes promotionnaires du Lycée Ahmet FALL

Yicha, Rama, Siry, Oumou, Ndèye Fatou Koné. Affection réciproque.

A notre petite équipe

Khadidja, Aïssatou, Fatou Mbaye, Marième, Diarry. Amitié sincère.

Au Docteur Gaston SARR

A toute l'équipe du laboratoire de Biochimie de la Faculté de Médecine et de l'H.A.L.D pour sa précieuse collaboration.

A toute l'équipe du Laboratoire Principal de l'Hôpital Abass Ndao.

A toute l'équipe du Centre Antidiabétique Marc SANKHALE

Au P^R MBOUP et à toute l'équipe du laboratoire de Bactériologie-Virologie de l' H.A.L.D pour l'aide apportée à la réalisation de ce travail.

Au D^R Ousseynou FAYE,
nos sincères remerciements.

Au P^R Badara NDIAYE

Recevez ce travail en témoignage de notre reconnaissance.

Au D^R Fulgence NDIAYE et à l'ICP de Ngaye DIAGNE à Meckhé
pour l'accueil chaleureux que nous ne sommes pas prêts d'oublier.

A tout le personnel du Centre de Calcul Informatique de l'U.C.A.D
plus particulièrement à Babacar DIENG.

A tous nos camarades et maîtres de cette Faculté.

A tous les diabétiques du Sénégal
pour avoir répondu favorablement à notre appel.

A tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à la réalisation de ce travail.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY
PROFESSEUR THERESE MOREIRA DIOP**

Nous avons été très touché par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider le jury de notre thèse malgré vos nombreuses occupations.

Vos qualités intellectuelles et pédagogiques, votre humanisme, nous ont toujours marqué durant notre formation.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE
PROFESSEUR SAÏD NOUROU DIOP**

C'est avec plaisir que nous avons eu à travailler dans votre service.

Nous avons pu bénéficier ainsi de vos immenses qualités intellectuelles et pédagogiques.

Permettez nous de vous dire toute notre fierté et notre reconnaissance de siéger dans notre jury de thèse.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE
PROFESSEUR MEÏSSA TOURE**

Nous vous remercions d'avoir accepté de nous confier ce travail.

Notre séjour dans votre service nous a fait découvrir vos immenses qualités intellectuelles et pédagogiques.

Votre disponibilité et votre sens élevé de l'humanité forcent l'admiration.

Veillez trouver dans ces quelques mots, l'expression de notre gratitude et de nos sentiments respectueux.

**A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE
PROFESSEUR NIAMA DIOP SALL**

C'est sous votre direction que nous avons su nous intégrer dans l'équipe du laboratoire.

Votre humanisme et votre souci constant de la recherche nous ont toujours séduit.

Nous avons pu bénéficier de vos précieux conseils tout au long de ce travail.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre profonde reconnaissance.

SOMMAIRE

| | Page |
|---|-------------|
| INTRODUCTION | 1 |
| PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE | 4 |
| I. DIABETE | 4 |
| I.1 Définition – Classification | 4 |
| I.1.1 DID | 4 |
| I.1.2 DNID | 6 |
| I.2. Physiopathologie | 6 |
| I.3 Explorations | 8 |
| II. NEPHROPATHIE DIABETIQUE | 10 |
| II.1 Définition | 10 |
| II.2 Données épidémiologiques | 10 |
| II.3 Physiopathologie | 12 |
| II.3.1 Physiologie de la filtration glomérulaire | 12 |
| II.3.2 Hypothèses physiologiques | 13 |
| II.3.2.1 Modification de la membrane basale | 13 |
| II.3.2.1.1 Anomalies fonctionnelles | 14 |
| II.3.2.1.2 Anomalies de structure | 14 |
| II.3.2.2 Théorie hémodynamique | 15 |
| II.3.2.3 Facteurs génétiques | 18 |
| II.4 Anatomopathologie | 20 |
| II.4.1 Lésions glomérulaires | 20 |
| II.4.2 Lésions vasculaires | 22 |
| II.4.3 Lésions parenchymateuses | 22 |
| II.5 Clinique – Evolution | 23 |

| | |
|--|----|
| II.6 Explorations | 25 |
| II.6.1 Dépistage des sujets diabétiques | 25 |
| II.6.2 Marqueurs précoces de la néphropathie diabétique | 27 |
| | |
| III. MICROALBUMINURIE | 28 |
| | |
| III.1 Historique – Définition | 28 |
| III.2 Intérêt | 29 |
| III.3 Physiopathologie | 31 |
| III.3.1 Albuminurie physiologique | 31 |
| III.3.2 Microalbuminurie du diabétique | 32 |
| III.4 Méthodes de dosage | 34 |
| III.4.1 Recueil des urines | 34 |
| III.4.2 Modes d'expression des résultats | 35 |
| III.4.3 Méthodes de dosage | 36 |
| III.4.3.1 Méthodes semi-quantitatives | 36 |
| III.4.3.2 Méthodes quantitatives | 37 |
| III.4.3.2.1 Radioimmunologie | 37 |
| III.4.3.2.2 Immunonéphélométrie | 37 |
| III.4.3.2.3 Rouge de pyrogallole | 38 |
| III.4.3.2.4 Autres méthodes | 38 |
| III.5 Valeurs normales – valeurs pathologiques | 40 |
| | |
| DEUXIEME PARTIE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE | 41 |
| | |
| I. POPULATION ET METHODES | 42 |
| | |
| I.1 Population | 42 |
| I.1.1 Critères cliniques | 42 |
| I.1.2 Critères biologiques | 43 |
| I.1.2.1 Sang | 43 |
| I.1.2.2 Urine | 43 |

| | |
|---|----|
| I.2 Méthodes | 44 |
| I.2.1 Prélèvement, traitement et conservation des spécimens | 44 |
| I.2.2 Méthodes de dosage | 45 |
| I.3 Statistique | 50 |
| | |
| II. RESULTATS | 51 |
| | |
| II.1 Présentation des patients | 52 |
| II.1.1 Répartition de la population d'étude en fonction du type de diabète, du sexe, de l'âge et du BMI | 52 |
| II.1.2 Répartition de la population d'étude selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine en fonction du type de diabète | 53 |
| II.1.3 Répartition des sujets microalbuminuriques selon le sexe et le BMI en fonction du type de diabète | 54 |
| II.1.3.1 Sujets diabétiques de type II | 54 |
| II.1.3.2 Sujets diabétiques de type I | 55 |
| II.2 Prévalence de la microalbuminurie en fonction du type de diabète et de la durée d'évolution de la maladie | 56 |
| II.3 Concentration moyenne des différents paramètres étudiés en fonction du type de diabète | 58 |
| II.4 Etude des corrélations | 63 |
| | |
| III. CONCLUSION GENERALE | 73 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE | 78 |

ABREVIATIONS

- DID = Diabète insulino-dépendant = Diabète de type I
DNID = Diabète non insulino-dépendant = Diabète de type II
O.M.S = Organisation Mondiale de la Santé
HLA = Human Leucocyte System A
N.D = Néphropathie diabétique
HTA = Hypertension artérielle
IRT = Insuffisance rénale terminale
 μ alb = Microalbuminurie
IRC = Insuffisance rénale chronique
U.S.A = Etats-Unis
EUA = Excrétion urinaire d'albumine
A.II = Angiotensine II
I.R = Insuffisance rénale
M.B.G = Membrane basale glomérulaire
Ig G, M = Immunoglobine G, Immunoglobine M.
mg/24 h = milligrammes par 24 heures
 μ g/mn = microgrammes par minute
AER = Albumine excretion rate.
Gly = Glycémie
HbA₁C = Hémoglobine glyquée
Créat. = Créatininémie.
Clear.C = Clearance de la créatinine
Uric. = Uricémie
Cholest.T. = Cholestérolémie totale
HDLCholest = HDL cholestérolémie
BMI = Body mass index ou indice de masse corporelle.
RIA = Radio immunoassay

INTRODUCTION

Le diabète sucré est dû à un trouble du métabolisme hydrocarboné, lié à une déficience absolue ou relative en insuline, auquel s'associe des perturbations plus ou moins importantes du métabolisme lipidique et protidique .

En Afrique, sa prévalence est variable selon les pays. Entre 1% à l'Ouest et 3% pour le Maghreb ; cette prévalence est en dessous de celle observée en Europe et en Amérique du Nord (2à 3%) (37).

Au Sénégal, les données de l'unique centre de diabétologie, le Centre MARC SANKALE , montre que le diabète est en progression croissante : 600 nouveaux malades sont enregistrés en moyenne chaque année depuis 1980.

Or, l'insulinothérapie a contribué pour une grande part à l'amélioration de l'espérance de vie du diabétique, par une baisse de la mortalité liée aux complications aiguës, notamment acidocétosiques.

En même temps, l'émergence des complications chroniques, a modifié le pronostic jusqu'alors favorable de la maladie diabétique.

Par ailleurs, l'hyperglycémie chronique semble être le facteur déterminant de la survenue de microangiopathie diabétique (Rétinopathie, Neuropathie, Néphropathie) (29).

Cette dernière, à elle seule conditionne le pronostic vital du diabétique et est également témoin d'une lourde mortalité par insuffisance rénale, mortalité 100 fois plus élevée que chez les non diabétiques (7).

Or, les méthodes de dosage biologiques habituelles de l'atteinte rénale, ne sont parlantes qu'à un stade avancé, de même les moyens thérapeutiques actuels par substitution sont très coûteux et ne sont pas applicables à l'ensemble de la population concernée.

Dès lors, se justifient les mesures de prévention qui pourraient retarder ou minimiser l'apparition des complications. Celles-ci doivent reposer sur des marqueurs précoces et fiables, pouvant aider à évoquer le diagnostic suffisamment tôt.

La μalb , de par sa valeur prédictive pour la néphropathie diabétique rapporté par des études récentes, apparaît comme un paramètre intéressant dans le dépistage précoce des complications rénales.

Cette étude se propose entre autres objectifs de :

- Déterminer la valeur de la μalb comme marqueur précoce de la N.D.
- Rechercher une corrélation entre la μalb et les paramètres classiques du bilan rénal (créatininémie, clearance de la créatinine, urée) en fonction du stade clinique de l'insuffisance rénale et le reste des paramètres étudiés.
- Proposer une approche efficace et peu coûteuse dans la prescription des examens complémentaires de surveillance et de dépistage des complications rénales du diabète.

Pour ce faire nous allons adopter le plan ci-dessous :

- Une première partie qui est une étude bibliographique du diabète dans laquelle, une place privilégiée a été réservée à la N.D. et à la μalb .
- Une deuxième partie expérimentale dans laquelle, nous avons sélectionné deux groupes de sujets (diabétiques de type I et diabétiques de type II) chez qui, la μalb et les différents paramètres biochimiques ont été dosés.
- Les résultats obtenus ont été analysés et comparés à ceux de la littérature.
- Enfin, nous terminerons par émettre quelques conclusions et recommandations.

PREMIERE PARTIE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I- DIABETE

I.1 Définition - Classification

Le Diabète sucré se définit par une concentration anormalement élevée du glucose sanguin. Il résulte d'une carence absolue ou relative en insuline. C'est une affection de causes multiples et dont la multiplicité des mécanismes pathogéniques a conduit à plusieurs tentatives de classifications.

Parmi ces classifications, celle proposée par l'O.M.S est la plus utilisée.
(Cf. Tableau I).

Cette classification de l'O.M.S ne répond cependant pas aux préoccupations du praticien. Elle débouche donc sur une nomenclature internationale d'intérêt pratique et d'indications thérapeutiques.

Cette nomenclature internationale distingue le diabète de type I ou diabète insulino-dépendant (DID) et le diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant (DNID).

I.1.1 Diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète de type I.

Le Tableau clinique évolue très rapidement vers un coma du fait de la carence insulino-que profonde. Pour ce diabète, l'insulinothérapie est vitale. L'insulino-pénie absolue relève de la destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans. Un système d'histocompatibilité HLA de même que des facteurs étiologiques liés à l'environnement en particulier viraux ou toxiques sont également incriminés dans la genèse de cette maladie.

Appelé habituellement diabète juvénile ou du sujet jeune, il peut survenir à tout âge.

Tableau I : Classification des états diabétiques selon l'O.M.S : Genève 1985 (82).

| Dénominateur | Critère diagnostique | Données Cliniques & biologiques |
|--|--|---|
| DIABETE PATENT | <ul style="list-style-type: none"> - Glycémie à jeun > 7,8 mmol ou 1,40 g/l - Glycémie post prandiale > 11,1 mmol/l ou 2g/l. - Glycosurie facultative | <p>Diabète de type I (DID)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Juvénile - Tardif <p>Diabète de type II (DNID)</p> <ul style="list-style-type: none"> - IIa avec poids normal - IIb pléthorique <p>Diabète secondaire</p> |
| TOLERANCE IMPARFAITE AU GLUCOSE | <ul style="list-style-type: none"> - Glycémie à jeun < 8 mmol/l ou 1,40 g/l. - Glycémie 2 H après une épreuve de tolérance orale Entre 8 et 11 µmol/l ou 1,40 et 2,0 g/l. | <ul style="list-style-type: none"> - Obésité - Risque diabétique - Association avec certaines circonstances - Etats pathologiques |
| ANOMALIES LATENTES DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE | <ul style="list-style-type: none"> - Epreuves de tolérance orale normale. - Glycémie à jeun élevée ou anomalie de la tolérance du glucose. | <ul style="list-style-type: none"> - Diabète gestionnel - Diabète transitoire |
| ANOMALIES POTENTIELLES DE LA TOLERANCE AU GLUCOSE | <ul style="list-style-type: none"> - Epreuve de tolérance orale Normale. - Glycémie à jeun normale. | <ul style="list-style-type: none"> - Risque génétique majeur - Absence de diabète transitoire. |

1.1.2 Diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète de type II

C'est un diabète insulino-nécessitant, non cétosique (sauf dans certaines circonstances telle une infection) car il persiste une sécrétion résiduelle d'insuline.

Les facteurs génétiques jouent un rôle très important dans la survenue du DNID. L'observation de jumeaux homozygotes montre que dans le DNID, lorsque l'un des jumeaux est atteint, l'autre l'est dans la presque totalité des cas alors que chez le DID, cette concordance n'est que de 40% (41).

On n'a pas à ce jour démontré de relation entre DNID et antigènes du système HLA. Par contre, on décrit une participation des facteurs liés à l'environnement.

Cette forme est aussi appelée diabète de la maturité parce qu'elle survient chez des sujets âgés de plus de 40 ans obèses ou non.

La fréquence de l'association DNID-obésité est tout à fait parlante : 80% des diabétiques de type II sont ou ont été obèses et 30% des obèses de plus de 40 ans sont diabétiques (41).

La tendance spontanée ou non à la cétose dans l'un ou l'autre type de diabète résulte de la différence des mécanismes physiopathologiques.

1.2 Physiopathologie

La physiopathologie du DID est différente de celle du DNID mais le résultat reste le même.

Dans le DID, les troubles résultent principalement de la carence absolue en insuline alors que dans le DNID l'insulinorésistance et l'insuffisance de l'insulinosécrétion se potentialisent.

Dans le diabète de type II, l'utilisation du glucose au niveau des muscles squelettiques se trouve réduite au profit des acides gras libérés lors de la lipolyse adipocytaire aggravant ainsi l'hyperglycémie. De même, la glycolyse anaérobie est accrue ainsi que la lipolyse adipocytaire et leurs produits de dégradation vont à leur tour activer la néoglucogénèse hépatique.

Il s'en suit donc une augmentation de la production hépatique du glucose malgré une sécrétion résiduelle d'insuline.

L'insuline secrétée se trouve incapable de contrôler le flux de glucose sanguin circulant et celui de la néoglucogénèse hépatique.

On voit alors s'installer une hyperglycémie chronique dont le rôle délétère sur la cellule β aggrave également le déficit de l'insulinosécrétion (87).

Dans le diabète de type I, tout comme dans le diabète de type II, la carence absolue ou relative en insuline et le rôle plus ou moins important de l'insulinorésistance conduisent au maintien d'une hyperglycémie permanente permettant de définir le diabète.

Les conséquences de cette hyperglycémie chronique sont peut être à l'origine des complications observées électivement au niveau du rein, de l'œil et du cerveau.

En effet, de nombreux travaux ont décrit le rôle de l'hyperglycémie chronique dans la survenue de la microangiopathie diabétique (29).

Le primum movens est caractérisé par un épaissement important de la membrane basale touchant les petits vaisseaux de diamètre inférieur à 30 μ . La microangiopathie constitue aujourd'hui la complication la plus préoccupante de par son atteinte élective au niveau du rein aboutissant à plus ou moins brève échéance à la défaillance de la fonction rénale. La prise en charge du diabète passe donc par un dépistage précoce de toute perturbation de l'équilibre glycémique et par une surveillance permanente des cas déjà

diagnostiqués. Dans cette démarche préventive, les explorations biologiques occupent une place centrale.

I.3 Explorations

Les moyens d'exploration d'un état diabétique sont simples, d'utilisation faciles et peu coûteux. Les résultats sont également fiables. Le dosage se fait dans les milieux biologiques que sont les urines et le sang.

Il n'est pas possible d'instituer un dépistage exhaustif sur une grande échelle, aussi ce dépistage ne peut-il être qu'aléatoire et orienté sur un échantillon de la population.

Pour le dépistage de masse, le dosage en ambulatoire de la glucosurie à l'aide des bandelettes constitue la méthode la plus efficace. Habituellement dans les structures sanitaires, le dépistage d'un état diabétique, en plus de la glucosurie se fait en dosant parallèlement la glycémie à jeun dans le sang veineux ou le sang capillaire. Ce dosage peut être couplé avec celui de la glycémie post-prandiale et lorsque les résultats sont limites, le diagnostic de certitude est apporté par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

A côté de ces méthodes permettant de dépister un état diabétique, il en existe d'autres donnant un aperçu sur l'équilibre glycémique dans la surveillance du sujet diabétique.

Il s'agit notamment du dosage des corps cétoniques urinaires et des hémoglobines glyquées, reflet de l'équilibre glycémique pendant les 3 mois précédant leur dosage. L'exploration du diabète peut également s'orienter vers les complications, que celles-ci soient présentes ou non. Aussi, le bilan biologique à la recherche de complications est-il différent selon qu'il s'agisse du diabétique insulino ou non insulino-dépendant.

Chez le diabétique insulino-dépendant, une attention particulière devra être accordée à la fonction rénale avec le dosage de la créatininémie, de la clearance de la créatinine, de l'uricémie, de la microalbuminurie si possible, à défaut une protéinurie, et enfin une échographie rénale. Ce type de diabète est en effet le plus souvent responsable d'atteinte rénale au cours de son évolution.

Par contre chez le diabétique non insulino-dépendant, la hantise des complications athéromateuses et vasculaires justifie l'importance d'un bilan lipidique, de l'électrocardiogramme et de l'écho-doppler en plus du bilan précédent.

De même, un fond d'oeil peut être demandé dans l'un comme dans l'autre type de diabète. Cependant, l'on ne saurait dire que le diabétique de type II est à l'abri des complications rénales car l'atteinte rénale peut être révélatrice du tableau clinique. C'est pourquoi l'exploration va tenir compte du type et de la durée du diabète ainsi que de l'équilibre glycémique du sujet.

Des 3 complications de la microangiopathie diabétique, seule l'atteinte rénale conditionne le pronostic vital ; d'où l'importance accordée au dépistage précoce de la Néphropathie diabétique dans la surveillance du diabétique.

II- NEPHROPATHIE DIABETIQUE

II.1 Définition

La Néphropathie diabétique (ND) constituée se définit par la présence d'une protéinurie chronique supérieure à 0,5 mg/24 H, d'une hypertension artérielle (HTA) et d'une dégradation rapidement progressive de la filtration glomérulaire qui évolue inexorablement vers l'insuffisance rénale terminale (IRT).

II.2 Données épidémiologiques

Dans les études épidémiologiques, on se contentait souvent pour évaluer la néphropathie d'une mesure semi-quantitative (28) de la protéinurie. Quelques fois, seule l'albuminurie était mesurée et le seuil pathologique se situait à 300 mg/24 trouvés au moins deux fois dans un délai compris entre un et six mois (75).

Aujourd'hui, on préfère à ces mesures le dosage de la microalbuminurie dont les taux sont compris entre 20 et 200 µg/mn ou entre 30 et 300 mg/24 H.

Ainsi, les résultats enregistrés dans différentes populations ont été assez édifiants. Une étude sur les Indiens Pimas montre que la protéinurie est 15 fois plus fréquente chez les diabétiques que chez les non diabétiques (52).

Aux U.S.A, 34% des patients dont le diabète a été diagnostiqué avant l'âge de 30 ans, ont une protéinurie après 15 ans d'évolution de la maladie contre 20% pour ceux dont le diagnostic a été posé après 30 ans (44). En France, les taux sont plus faibles : 10% de protéinurie après 20 ans de DID (62).

Par ailleurs, plusieurs études ont établi que l'apparition de la μ alb est un marqueur prédictif du développement de la Néphropathie constituée (80, 84). On sait que 30 à 40 % des diabétiques de type I voient leur maladie se compliquer d'une Néphropathie (3). L'incidence de survenue se situe entre 15 et 20 ans d'évolution du diabète et s'abaisse par la suite (59), alors que chez le diabétique de type II, l'évolution vers une néphropathie est moins fréquente (de l'ordre de 10%). Cependant, étant donné la plus grande prévalence du DNID, le nombre de patients nécessitant le recours à une technique de suppléance de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est similaire dans le DID et le DNID (99).

En Afrique, d'après les données hospitalières, la prévalence de la N.D est variable selon les pays. En 1979 au Sénégal, un taux élevé de 19,6% a été retrouvé sur un échantillon de 178 sujets diabétiques (36). Un an plutôt à Kinshasa, cette prévalence était estimée à 1,49% pour une durée et une population beaucoup plus importantes (1024 cas en 18 ans d'étude). (49).

Ailleurs, au Cameroun en 1986, une étude sur 17 mois comportant 203 malades a révélé une prévalence de 15% (48). Elle était estimée à 10% la même année en Côte d'Ivoire pour une durée et une population trois fois plus importantes (63).

Ces résultats contradictoires se passent de commentaire puisqu'ils ne reflètent guère le profil des diabétiques dans les différentes structures sanitaires, ni dans les différentes villes, ni celui des diabétiques de l'ensemble d'un pays.

En outre, la N.D est associée à un surplus de morbidité et de mortalité. Son pronostic est sévère (7) : le risque de mortalité est multiplié par 100 par rapport à une population non diabétique de même âge et par 50 par rapport à une population diabétique de même âge ayant une durée de diabète identique mais sans protéinurie. Finalement, 40% des diabétiques insulino-dépendants dont le diabète a commencé avant l'âge de 20 ans, décèdent d'insuffisance rénale terminale (% moindre chez les diabétiques de type II).

La N.D constitue donc un problème de santé publique.

Dès lors, il devenait impératif de trouver un marqueur précoce de cette complication pour diriger des actions préventives vers les sujets les plus menacés mais surtout pour comprendre la physiopathologie de la N.D.

II.3 Physiopathologie

La connaissance des mécanismes pathogéniques de la N.D constitue la base de toute thérapie préventive. Ces mécanismes reposent sur les bases physiologiques de la filtration glomérulaire.

II.3.1 Physiologie de la filtration glomérulaire

A son entrée dans le glomérule rénal, l'artériole afférente se résout en un réseau de capillaires branchés et enroulés en pelote serrée, le floculus, puis forme l'artériole efférente.

Dans le floculus, l'espace vasculaire est séparé de l'espace urinaire par un filtre perméable à l'eau constitué de 3 structures.

- L'endothélium des capillaires qui présente des fenestrations mettant en contact direct le plasma avec la membrane basale.
- La membrane basale, partie centrale acellulaire de la barrière de filtration est en continuité avec celle de la capsule de BOWMAN au pôle vasculaire. Elle sépare l'endothélium vasculaire de l'épithélium urinaire. Elle est chargée négativement du fait de sa composition en acide sialique et héparane sulfate qui tapissent sa surface.
- L'épithélium urinaire est constitué par de multiples ramifications (pédicelles des podocytes) en direction de l'endothélium fenêtré dont il est séparé par la membrane basale.

Le mésangium est l'élément de base du tissu intercapillaire de soutien. Les cellules mésangiales associent à leurs propriétés de phagocytose une fonction "musculaire" sur le tonus artériolaire.

Le passage des protéines à travers le filtre dépend de plusieurs facteurs :

- les caractéristiques physico-chimiques du filtre glomérulaire et en particulier de la charge et de la surface de la membrane basale disponible aux échanges.
- la taille et la charge électrique des protéines
- les systèmes de pression intra-rénal (flux plasmatique, pression transglomérulaire).

II.3.2 Hypothèses physiopathologiques (19, 20, 42, 98)

Par quels mécanismes, le diabète peut-il évoluer vers la néphropathie diabétique ? En général, l'association entre le mauvais contrôle métabolique et le risque de développer une N.D est largement reconnue (10).

Toutefois, la plupart des informations ont été obtenues à partir d'études expérimentales et leur application à l'homme est souvent décevante. On admet que les modifications de la membrane basale associées à celles de l'hémodynamique glomérulaire, modulées par des facteurs génétiques présideraient à l'apparition de la N.D.

III.3.2.1 Modifications de la membrane basale

Des anomalies fonctionnelles et structurales de la membrane basale glomérulaire expliquent sa perméabilité excessive vis à vis de l'albumine.

II.3.2.1.1 Les anomalies fonctionnelles

L'épaississement de la membrane basale est une anomalie précoce, caractéristique du diabète et serait alors responsable de l'augmentation progressive de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA). Cette relation est cependant inconstante puisqu'une membrane basale modérément épaissie peut cohabiter avec une protéinurie massive et inversement des anomalies morphologiques majeures sans μ alb ont été décrites (70).

A l'origine de cette modification, l'accumulation excessive des produits terminaux de la glycation non enzymatique des protéines (64) en particulier du collagène, mais aussi le métabolisme accessoire devenu prépondérant du sorbitol et du myoinositol sous l'effet de l'hyperglycémie.

II.3.2.1.2 Les anomalies de structure

Les capacités de la membrane basale à retenir les protéines en fonction de leurs dimensions, restent intactes jusqu'au stade de la protéinurie macroscopique. En revanche, les anomalies électrochimiques apparaissent dès le stade de la μ alb. L'apparition de la μ alb est en rapport avec une perte des charges négatives de la membrane par diminution de la concentration en acide sialique et héparane sulfate (93, 113). Ces derniers, jouent un rôle dans le maintien des sites anioniques et de la taille des pores de la membrane basale glomérulaire (26), s'opposant ainsi au passage de l'albumine chargée négativement.

En outre, les produits terminaux de la glycation des protéines peuvent être impliqués en favorisant le catabolisme des héparanes sulfates. L'hyperglycémie quant à elle, diminue l'activité de la N-diacétylase, enzyme clé dans la synthèse des héparanes sulfates.

II.3.2.2 Théorie hémodynamique (19, 20, 53, 61) (Fig 1).

Deux des 4 paramètres qui déterminent la filtration glomérulaire sont modifiés au cours de la N.D :

- le flux plasmatique rénal qui dépend en partie de la résistance des artérioles afférentes et efférentes.
- Le gradient de pression hydraulique transglomérulaire qui exprime la différence entre les pressions intracapillaires et intra-urinaires.

L'un et l'autre sont augmentés, alors que le coefficient d'ultrafiltration (qui représente le produit de la perméabilité capillaire à l'eau et de la surface disponible pour la filtration) et le gradient de pression oncotique ne sont pas modifiés.

La Filtration glomérulaire dépend ainsi du tonus des artérioles afférentes et efférentes du glomérule et de la contractilité des cellules mésangiales.

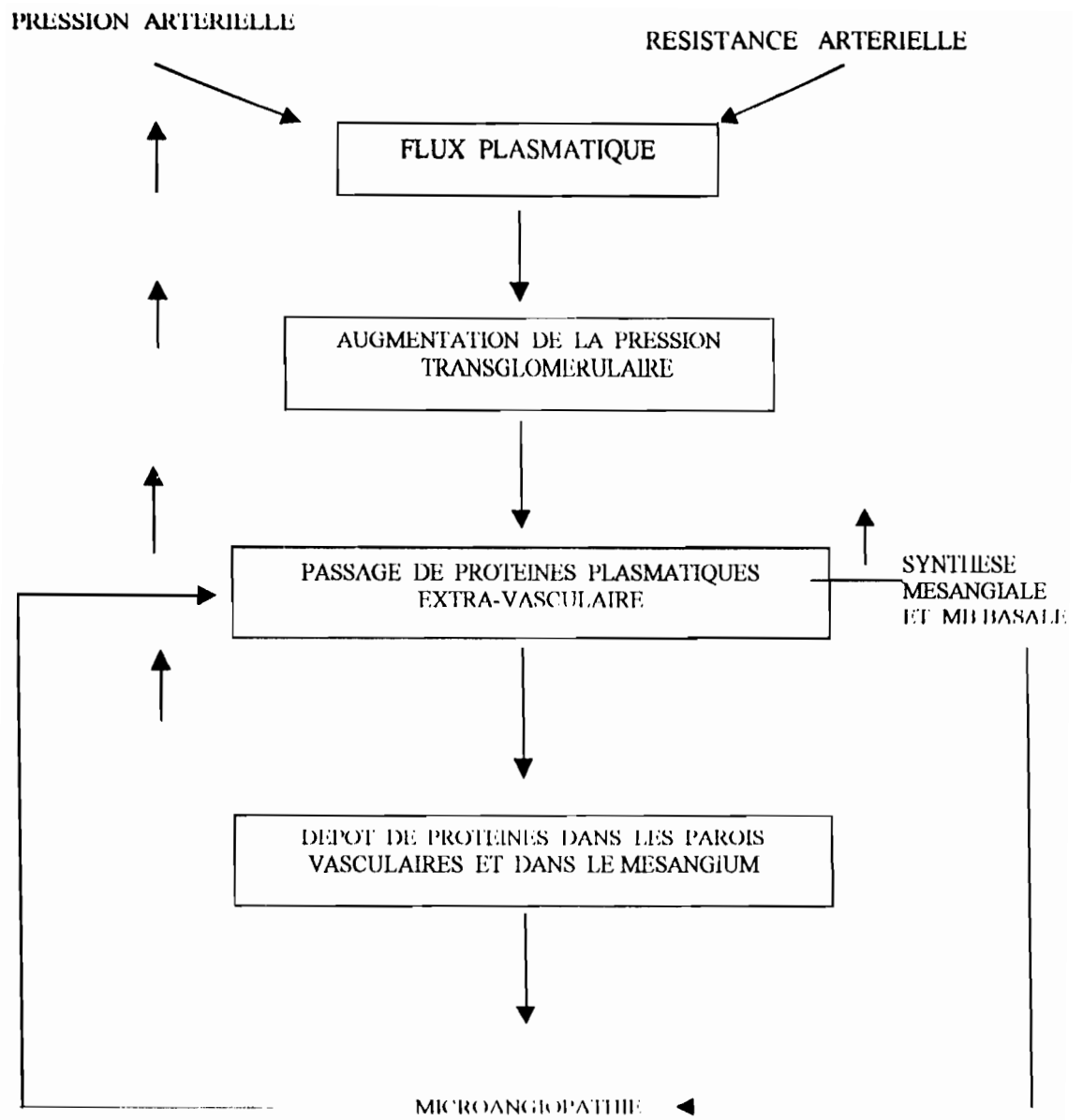


Fig 1 : Théorie hémodynamique de la néphropathie diabétique.

L'hyperfiltration peut être le résultat de l'intervention de plusieurs facteurs : substances vasoactives, facteurs métaboliques et troubles hémorhéologiques.

Parmi les substances vaso-actives, l'angiotensine II (A II) joue certainement un rôle prépondérant. Il entraîne une vasoconstriction prédominant sur l'artériole efférente, une contraction mésangiale, un passage des macromolécules dans le mésangium et une stimulation de la prolifération des cellules rénales.

Des facteurs métaboliques et endocriniens (glycémie, glucagon, hormone de croissance, régime riche en protéines, corps cétoniques) peuvent également favoriser l'hyperfiltration glomérulaire.

L'augmentation du flux plasmatique rénal et celle de la pression transglomérulaire sont responsables d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire. Cette dernière favorise la filtration de l'albumine probablement aggravée par un déficit en charges électronegatives, lui-même secondaire à l'hyperglycémie.

La conséquence de ces anomalies est une accumulation de protéines dans le mésangium et une excrétion urinaire accrue d'albumine.

La prolifération mésangiale induite par l'afflux de protéines favorise la sclérose du glomérule dont le débit de filtration diminue.

Les Néphrons restants compensent cette perte fonctionnelle par une hyperfiltration glomérulaire (qui entretient le phénomène) responsable d'une perte néphronique progressive aboutissant à l'insuffisance rénale (I.R).

Au total, on pourra retenir que les anomalies de l'hémodynamique intra-rénale sont consécutives à la diminution de la surface de filtration des capillaires glomérulaires.

Cette surface de filtration est réduite par l'expansion mésangiale et ou une réduction congénitale du capital néphronique.

L'hypertension glomérulaire secondaire qui en résulte et éventuellement la glomérulosclérose réduisent également la surface de filtration d'où l'établissement d'un cercle vicieux (Fig 2).

II.3.2.3 Facteurs génétiques

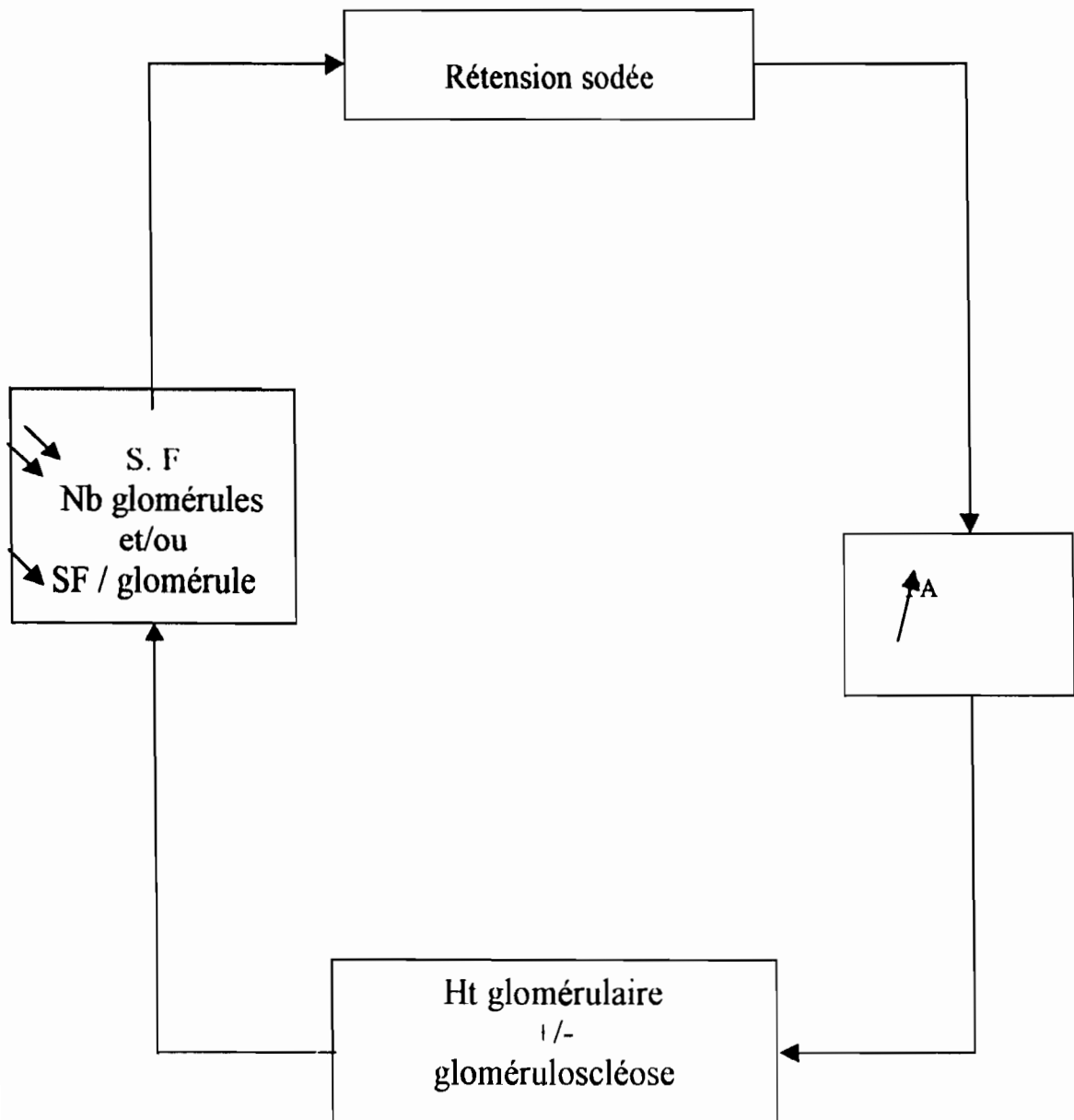
Ces facteurs permettent de comprendre la susceptibilité de chaque patient en état d'hyperglycémie de développer ou non la Néphropathie.

Plusieurs facteurs sont incriminés :

- **Antécédents familiaux de Néphropathie (1) et ou d'hypertension artérielle.**
- **la réduction congénitale du capital néphronique (118)**
- **l'hyperactivité du système du contre transport sodium-lithium (12, 58, 65).**
- **le déterminisme génétique de la susceptibilité de la N-diacétylase à l'hyperglycémie**
- **enfin, les anomalies du polymorphisme des gènes codant pour la chaîne α du collagène III (60).**

Ces facteurs n'ont pas fait l'objet d'études prospectives pour leur confirmation. Ce qui ouvre un champ nouveau d'investigations qui déterminera peut-être le ou les modes de transmissions de ces facteurs.

On conçoit que l'association des modifications structurales associées aux troubles hémodynamiques puisse entraîner un important trafic de protéines à travers la membrane basale glomérulaire (MBG) et le mésangium susceptibles à la longue d'entraîner des lésions anatomiques.



SF: surface de filtration

Nb : nombre

PA : pression artérielle

Ht :hypertension

Fig 2 : Relation entre surface de filtration (SF) glomérulaire et Pression artérielle (d'après Brenner) (9).

II.4 Anatomopathologie (19, 20) (fig 3 - 4)

Les lésions anatomiques de la néphropathie diabétique touchent tous les éléments du néphron à des degrés variables.

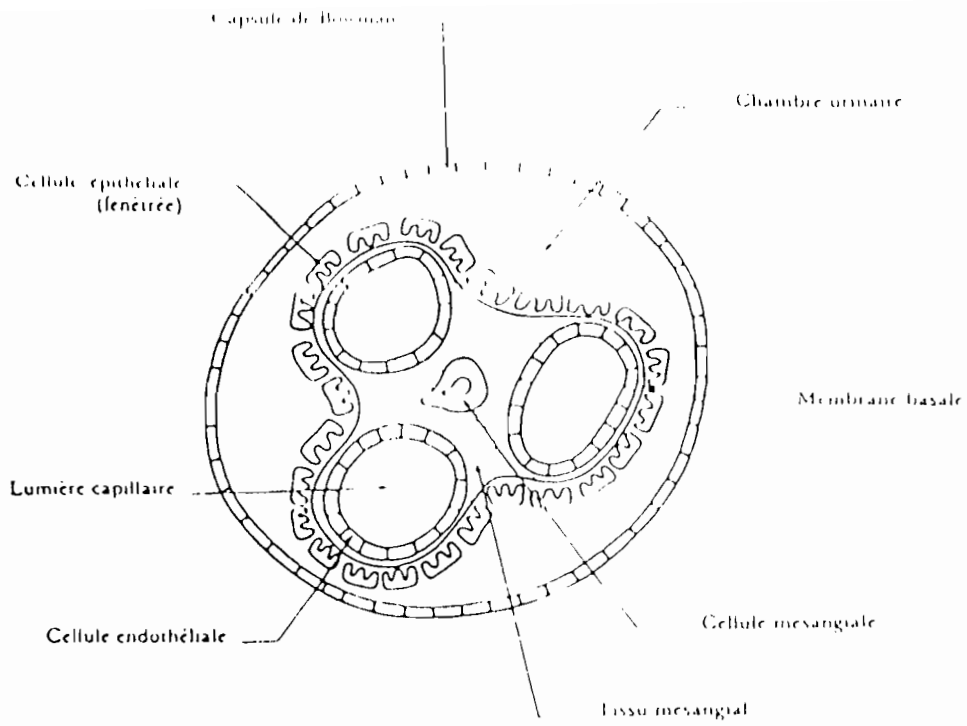
II.4.1 Lésions glomérulaires

- Les lésions glomérulaires initiales qui apparaissent après 2 à 3 ans d'évolution du diabète, sont représentées par :
 - l'épaississement de la membrane basale des capillaires pouvant atteindre 3 à 5 fois la taille normale.
 - les dépôts "membranoïdes" dans le mésangium glomérulaire.

L'épaississement de la membrane basale est irréversible sous l'effet de l'insulinothérapie ou de la transformation d'îlot pancréatiques chez le rat (70). Il est seulement témoin du diabète et non de la N.D.

- La lésion typique a été décrite par KIMMELSTIEL et WILSON en 1936. Elle se définit par le développement de nodules homogènes composés de dépôts membranoïdes prenant une coloration rouge au réactif de Schiff (PAS)⁺ au sein du mésangium. Ces nodules sont de taille variable, les plus volumineux vont refouler la lumière des capillaires. Ils sont également en nombre variable. Les capillaires voisins peuvent être normaux ou présenter seulement un épaissement de la membrane basale.

Il s'y associe une sclérose du collagène d'aspect hyalin et au maximum, le glomérule est transformé en un bloc de sclérose hyalin : la glomérulosclérose hyaline de KIMMELSTIEL et WILSON qui est pathognomonique du diabète.



**Figure 3 : (40) Représentation schématique d'un lobule glomérulaire
(sans les artérioles afférente et efférente)**

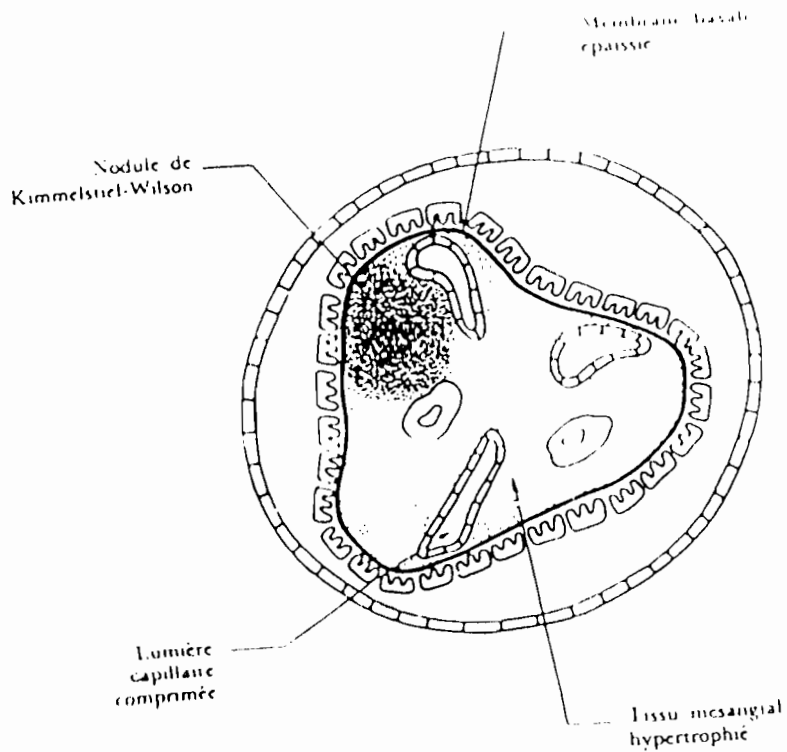


Figure 4 : (11) Schéma des lésions histologiques de la glomérulopathie diabétique

- Plus fréquente et moins typique, la glomérulosclérose diffuse intercapillaire qui se caractérise par un épaissement des membranes basales et un dépôt diffus "membranoïde" non nodulaire dans le mésangium. Cette lésion diffuse touche tous les glomérules et entraîne progressivement une réduction de la lumière capillaire.

Les dépôts sont constitués le plus souvent d'Ig G et M, de complément C₃, de fibrine et d'albumine, témoins d'une perméabilité accrue du filtre glomérulaire et d'un défaut d'épuration par les cellules mésangiales.

11.4.2 Lésions vasculaires

Les lésions vasculaires ne sont pas témoins de la N.D car, elles surviennent également chez les sujets non diabétiques. La particularité des lésions réside chez le diabétique dans leur précocité, leur extension au sein du parenchyme rénal et leur rapidité évolutive. On distingue :

- les lésions d'artériosclérose des artères rénales et de leurs branches avec endartérite fibreuse réduisant progressivement les lumières vasculaires.
- les lésions d'artériosclérose et de hyalinose artériolaire se traduisant par des dépôts hyalins dans l'intima et la média des artéioles afférentes et efférentes glomérulaires.

11.4.3 Lésions parenchymateuses

Elles sont moins spécifiques, pouvant être soit tubulaires, soit interstitielles. Elles sont secondaires aux lésions glomérulaires et associent une fibrose interstitielle, résultat d'infections récidivantes et / ou d'ischémie chronique liée aux lésions vasculaires.

II.5 Clinique – Evolution (2, 4, 19, 20, 85, 111).

La N.D évolue sans manifestation clinique durant plusieurs années. MOGENSEN (75), a proposé une classification clinique et évolutive de la N.D en stades de gravité croissante. (Tabl. II).

❖ Stade 1 et 2

Ces stades sont caractérisés par les modifications morphologiques se réduisant en une hyperfiltration glomérulaire, hypertrophie rénale et épaissement de la membrane basale sans manifestation clinique. L'excrétion urinaire d'albumine est normale.

❖ Stade 3

C'est le stade de la microalbuminurie. On observe alors une excrétion urinaire d'albumine permanente supérieure à 30 mg/24 H mais inférieure à 300 mg/24 H Cette microalbuminurie représente un risque majeur de développement vers la néphropathie, puisque 80 % des patients à ce stade progressent vers une néphropathie clinique (75).

Ce stade est le plus important car ici, on pourra agir en suivant les valeurs de la μ alb pour éviter l'évolution vers une aggravation.

❖ Stade 4

Il se définit par la présence d'une protéinurie dite clinique supérieure à 300 mg/24 H, décelable par les bandelettes réactives et qui associe une diminution de la filtration glomérulaire et une hyperpression artérielle. Le tableau clinique est manifeste avec à l'histologie des lésions beaucoup plus évoluées.

Tableau II : Les stades successifs de la néphropathie diabétique selon MOGENSEN (76).

| Stade Et Chronologie | Appellation | Principales Cactéristiques | Principales modifications anatomiques | Filtration glomérulaire (ml/min) | Excrétion Urinaire d'albumine | Tension Artérielle | Principales Modifications Physio-pathologiques (hypothèses) |
|--|-------------------------------------|---|---|--|---|---|--|
| STADE I Durée variable dès le diagnostic, dès que le contrôle glycémique est imparfait. Durée variable | HYPERTROPHIE ET HYPERFONCTION | GROS REINS ET HYPERFILTRATION GLOMERULAIRE | Hypertrophie Glomérulaire. Membrane basale et Mésangium normaux | Environ 160 | Normale (peut s'élever en avant la mise au traitement par l'insuline) | Normale | Accroissement du volume glomérulaire et augmentation de la pression intraglomérulaire |
| STADE II Après 2 ans de diabète puis progressivement | STADE SILENCIEUX | Excrétion urinaire d'albumine NORMALE | Epaississement de la membrane basale et inflation mésangiale | Elevée ou Normale | Normale (peut s'élever en situation de stress, d'effort) | Normale | Comme ci-dessus + synthèse accrue de la membrane basale |
| STADE III Après 10 à 20 ans de diabète | NEPHROPATHIE MANIFESTE CLINIQUEMENT | Excrétion urinaire d'albumine élevée de façon permanente (non décelable par ALBUSTIX) | Lésions intermédiaires entre II et IV variables d'un cas à l'autre. | Tôt : environ 160 Tard : environ 130 | 20-70µg/min 70-200µg/min > 30 mg/24H < 300 mg/24H | Souvent franchement élevée HTA pratiquement constante | L'occlusion glomérulaire commence probablement à ce stade. Chez certains, hyperfiltration glomérulaire. |
| STADE IV Quelques années après | NEPHROPATHIE MANIFESTE CLINIQUEMENT | Protéinurie cliniquement décelable (ALBUSTIX) Permanente | Début d'occlusion glomérulaire puis hypertrophie des glomérules restants. Tissu interstitiel en inflation | Précoce : 130-70 Intermédiaire : 70-30 Avancée : 30-10 | >200µg/min ou > 300 mg/24 H | Souvent franchement élevée HTA pratiquement constante | Accroissement rapide De l'inflation mésangiale. Accentuation des occlusions glomérulaires. Hyperfiltration (délétère) dans les glomérules restants |
| STADE V | UREMIE | Insuffisance rénale évoluée | Occlusions glomulaires généralisées Tissu interstitiel fibreux. | 10 - 0 | Diminue | Elevée souvent, contrôlée par la dialyse | Lésions avancées |

INTRA CLINIQUE

❖ **Stade 5**

Il se résume en un tableau d'insuffisance rénale terminale avec baisse importante de la filtration glomérulaire, baisse de la protéinurie et élévation des chiffres tensionnels. A ce stade, un traitement de substitution par dialyse itérative s'avère nécessaire avant la transplantation rénale.

Ces données sont résumées schématiquement sur la Fig. 5.

Cette évolution affecte de façon plus précise le diabète de type I. Dans le DNID, les stades 1 et 2 semblent absents probablement en raison du retard apporté dans le diagnostic du début réel de la maladie.

Il s'agit ici de la description théorique défavorable de la N.D quel que soit le type de diabète. Aussi, l'intérêt de la connaissance du processus évolutif de la maladie est de pouvoir entreprendre les explorations qui laissent espérer un ralentissement, voir une réversibilité du processus pathologique.

II.6 Explorations

II.6.1 Dépistage des sujets diabétiques

Les diabétiques de type I sont faciles à dépister précocement et à traiter par l'insuline, par contre on ignore le nombre de diabétiques de type II non traité.

En effet, on peut être diabétique pendant de nombreuses années sans que le diagnostic ne soit connu. En témoignent les nombreux malades chez lesquels le diabète est découvert à l'occasion d'une complication qui n'apparaît qu'après plusieurs années d'hyperglycémie chronique.

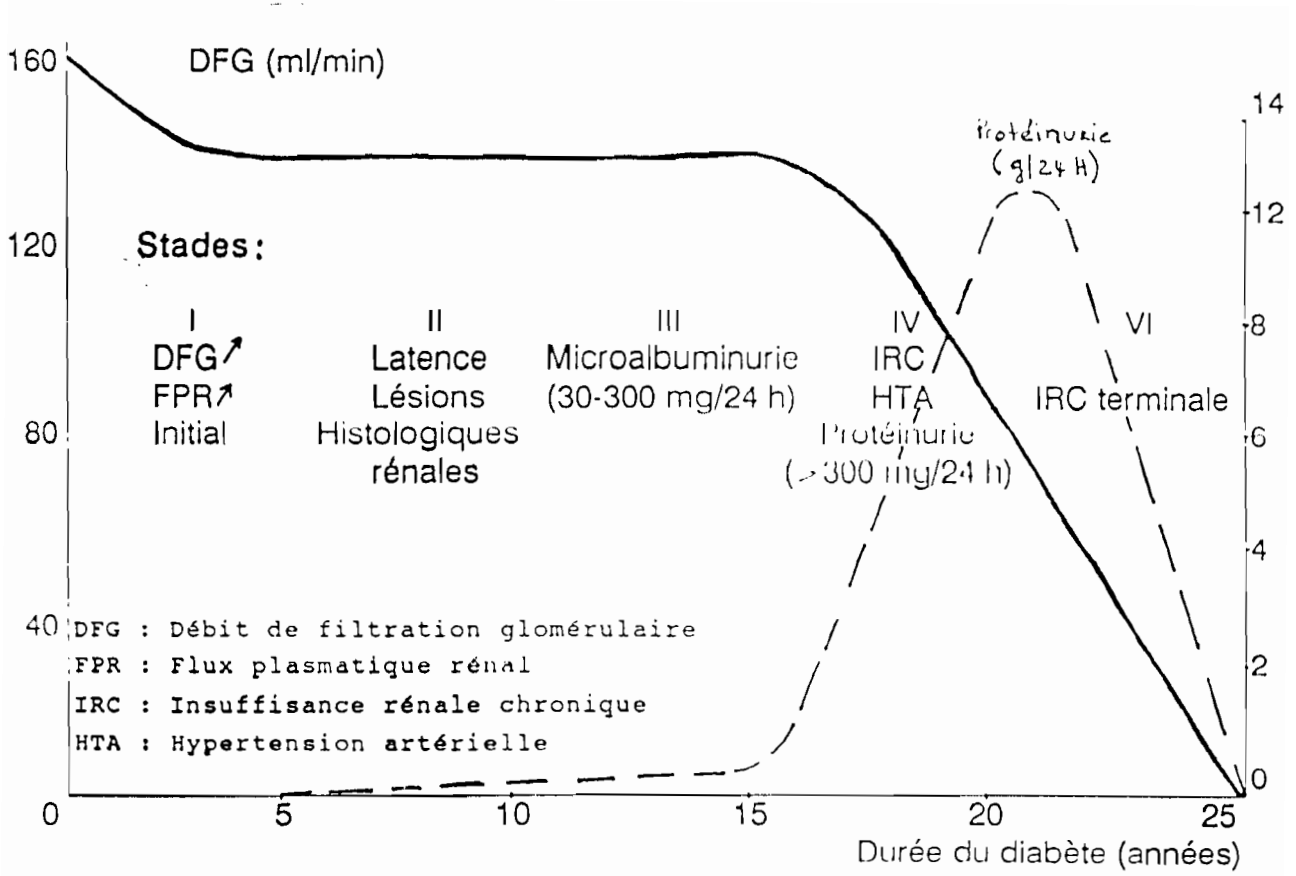


Figure 5 : Histoire naturelle de la néphropathie diabétique (76)

Une prévention du DNID qui représente 80 % des diabétiques est non seulement possible et efficace mais nécessaire. Elle passe par un dépistage non pas systématique mais orienté et sélectif vers les sujets à haut risque de devenir diabétique :

- sujets en surpoids ayant dépassé l'âge de 40 ans.
- sujets ayant dans leur proche parenté un ou plusieurs diabétiques.
- femme de 40 ans avec antécédents de macrosomie foetale (poids de naissance > 4 kgs et surtout si elles sont obèses).
- sujets ayant un ou plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, sédentarité, tabagisme).

Le dépistage précoce des sujets à risque et la maîtrise de l'hyperglycémie peuvent prévenir ou minimiser l'apparition des complications dont la plus grave reste la néphropathie diabétique.

En effet, la rétinopathie et la neuropathie quoique invalidantes, ne raccourcissent pas significativement la vie du diabétique, alors que la néphropathie elle, est source de mortalité élevée. D'où l'importance de recourir à des marqueurs de cette complication.

11.6.2 Marqueurs précoces de la N.D

La plupart des marqueurs habituels (créatininémie, clearance de la créatinine, protéines totales urinaires) se sont révélés décevants (43), car ils ne sont significatifs que lorsque les lésions rénales sont avancées et irréversibles : d'où l'intérêt accordé à la microalbuminurie (μ alb) qui est aujourd'hui considérée comme un marqueur prédictif du développement de la Néphropathie constituée (80, 84) à un stade de réversibilité du processus pathologique.

III- MICROALBUMINURIE

III.1 Historique - Définition

En 1963, KEEN et COLL détectent des taux d'albumine urinaire nettement inférieurs à ceux obtenus par les méthodes biochimiques standards grâce à un dosage radioimmunologique (50).

En 1982, VIBERTI (103) a donné le nom de "microalbuminurie" à cette excrétion urinaire d'albumine accrue non détectable par les méthodes biochimiques classiques et donnant un Albustix négatif en l'opposant au terme de "normoalbuminurie" caractérisant une albuminurie comparable à celle de témoin et à la "macroalbuminurie" pour laquelle les réactions de détection avec les bandelettes sont positives (Albustix +)

Les valeurs limites après consensus international sont indiquées dans **Tableau III (77)**.

| Définition | Albustix | Valeurs |
|------------------|----------|---------------|
| Normoalbuminurie | Négatif | < 30 mg/24H |
| Microalbuminurie | Négatif | 30-300 mg/24H |
| Macroalbuminurie | Positif | > 300 mg/24H |

Cependant, l'interprétation d'un dosage d'albumine urinaire doit tenir compte de certains facteurs susceptibles de faire varier l'excrétion urinaire de façon physiologique : changement de position, exercice physique, pression sanguine et le jeûne (21, 46, 90, 103, 112, 115) augmentation transitoire lors d'une charge hydrique brutale (105) et variations nyctémérales (89).

Il existe d'autres contextes pathologiques pouvant augmenter l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) : infection urinaire, pancréatite, brûlures (57), hypertension artérielle (HTA), les néphropathies autres que diabétiques, l'insuffisance cardiaque, l'hématurie et l'hémoglobinurie.

L'influence de l'activité physique sur l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) explique le fait que l'EUA soit plus forte le jour que la nuit.

D'autre part, les variations de l'activité physique contribuent en partie aux fortes fluctuations intra-individuelles de l'EUA (73) et le coefficient de variation est élevé (20 à 60%) chez les sujets normaux, diabétiques et hypertendus (17, 31, 45, 68, 86, 107).

La correction effectuée en rapportant l'EUA à un métabolite éliminé dans les urines comme la Créatinine (30) ne permet pas d'améliorer significativement la variabilité de la mesure. La solution réside dans la répétition des recueils à intervalles rapprochés effectués dans des conditions identiques qui permettent l'expression d'une valeur moyenne (31).

III.2 Intérêt

Il apparaît donc que la μ alb n'est pas spécifique du diabète et son interprétation doit tenir compte des circonstances pathologiques et physiologiques pouvant s'accompagner d'une augmentation transitoire de l'EUA.

Sa présence chez le diabétique semble relever du mauvais contrôle glycémique (39) et des chiffres élevés de pression artérielle entre autres (15) qui laisseraient supposer que la μ alb n'est qu'un témoin supplémentaire de l'équilibre du diabète.

Quelle importance accorder donc à la μ alb ?

Quelle est sa signification réelle chez le diabétique ?

Il a fallu attendre 1982 pour connaître la signification réelle de la présence d'une μ alb chez le diabétique d'après les résultats des 1^{ères} études longitudinales réalisées par PARVING et coll (84) et VIBERTI et coll (103) pour pouvoir attribuer à la μ alb un rôle prédictif dans la survenue de la N.D.

En combinant les données de ces deux études prospectives réalisées respectivement durant 6 et 14 ans, il est apparu que les malades ayant une EUA \geq 50 mg/j présentaient un risque 20 fois plus élevé de développer ultérieurement une néphropathie par rapport aux malades situés en dessous de ce seuil (108).

A l'heure actuelle, les études de MOGENSEN et Coll (78) et MATHIESEN et Coll (68) ont confirmé ce concept (Tabl. IV).

Tableau IV:

Résumé des études prospectives attribuant à la microalbuminurie un rôle prédictif sur la survenue d'une néphropathie définitive (68, 78)

| ETUDES | PARVING (1982) | VIBERTI (1982) | MOGENSEN (1984) | MATHIESEN (1984) |
|---|-------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------|
| Nbre de malades | | | | |
| Debut | 25 | 84 | 44 | 71 |
| Fin | 23 (92%) | 63 (75%) | 43 (98%) | 71 (100%) |
| Durée de l'étude (ans) | 5 | 14 | 10 | 6 |
| Type de collection d'urine | 24 heures | Nuit | Épreuves de clearance (2H) | 24 heures |
| Type de néphropathie établie | 34% | 14% | 27% | 14% |
| Seuil prédictif | 28 μ g/min | 30 μ g/min | 15 μ g/min | 70 μ g/min |

L'intérêt prédictif d'une μ alb ne se limite pas à la survenue d'une protéinurie persistante et d'une néphropathie débutante chez le diabète de type I (68, 71, 78, 84, 103, 114).

Chez le diabétique de type II, la μ alb annonce aussi l'apparition d'une macroalbuminurie mais elle est surtout menaçante par le risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire accru (47, 74, 92).

Aujourd'hui la μ alb est décrite comme annonciatrice de mortalité cardiovasculaire dans l'HTA essentielle (13, 91, 117) ou comme témoin d'une réduction de la filtration glomérulaire secondaire à l'HTA (88). La μ alb est fréquente dans l'obésité (102) mais aussi chez le sujet âgé (24) où elle est corrélée à une mortalité coronarienne et vasculaire cérébrale, témoin peut-être de la sénescence.

En conclusion, on peut dire que la μ alb a une valeur pronostique péjorative chez les diabétiques mais aussi, une valeur pronostique péjorative chez les non diabétiques (117) où elle est corrélée à une morbidité et mortalité cardiovasculaire élevée.

III.3 Physiopathologie

III.3.1 Albuminurie physiologique

Différents facteurs contrôlent l'EAU (56, 66) (Fig.6).

Une faible partie de l'Albumine plasmatique est filtrée au niveau glomérulaire puis réabsorbée à plus de 95 % par un phénomène actif fonctionnant à sa capacité maximale au niveau du tubule proximal.

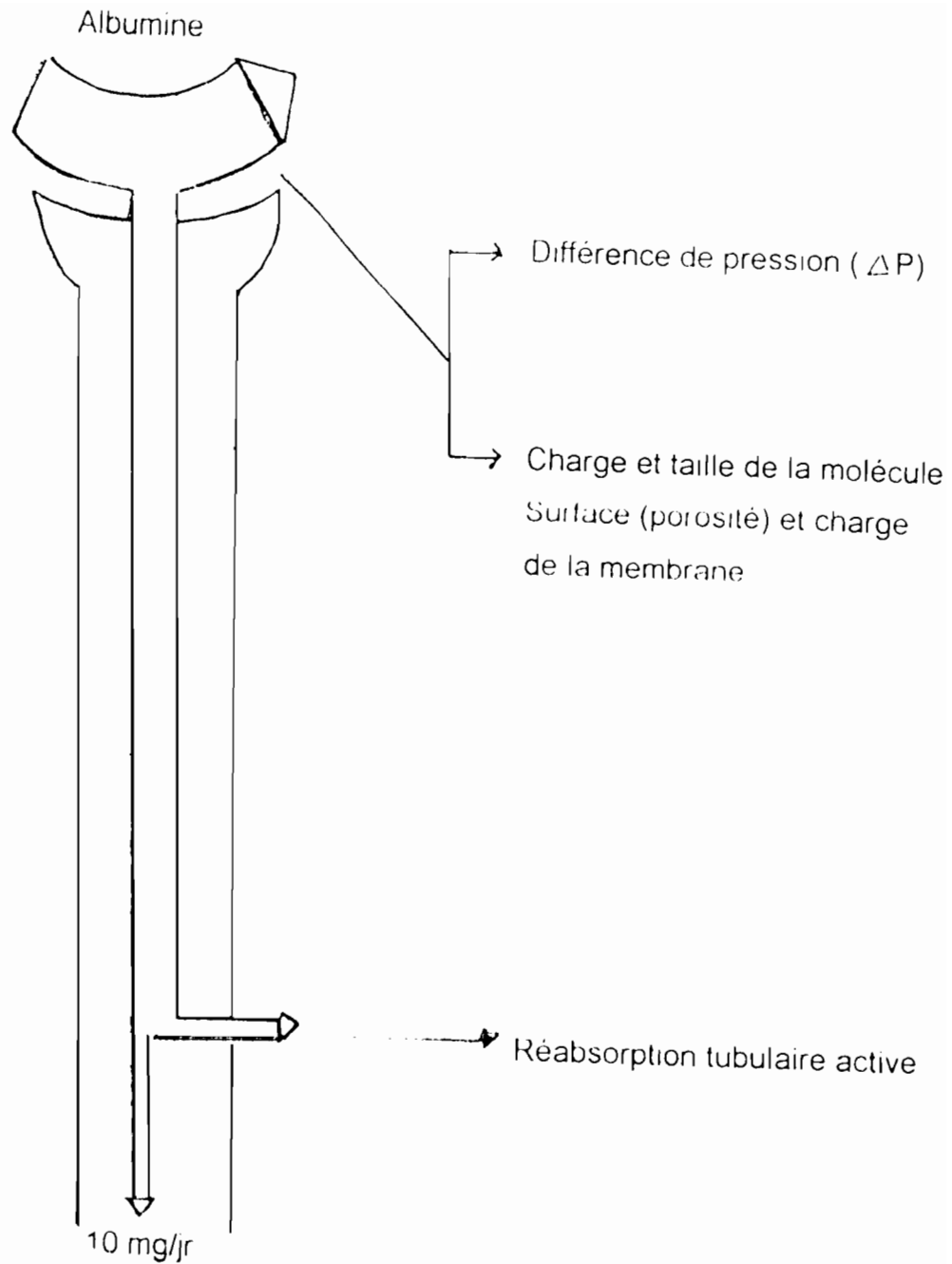


Figure 6 : Rappel physiologique de l'excrétion urinaire d'albumine (56).

Le passage de l'albumine à travers le filtre glomérulaire dépend :

- d'une part, de la différence des pressions régnant dans les capillaires et dans la chambre glomérulaire ;
- d'autre part, de la membrane elle-même.

En effet, la surface totale proposée aux échanges ainsi que la porosité et la charge de la membrane sont des facteurs essentiels dont l'intervention est directement liée à la charge et à la taille de la molécule filtrée.

Une faible quantité d'albumine filtrée est excrétée (moins de 10 mg/j) et toute augmentation de l'EUA pourra donc être liée soit à une diminution de l'absorption tissulaire, soit à une augmentation de la fraction filtrée saturant les processus de réabsorption.

III.3.2 La microalbuminurie du diabétique

Il est actuellement admis que la microalbuminurie chez le diabétique n'est pas d'origine tubulaire : en effet, l'excrétion de la β_2 microglobuline, marqueur de lésion tubulaire est normale en dehors d'une insuffisance rénale (IR) avancée (107, 116) ou d'épisodes d'acido-cétose (104, 106).

L'albuminurie du diabétique est donc le signe d'une atteinte glomérulaire et fait intervenir soit un facteur hémodynamique, soit un facteur membranaire, soit les deux.

III.4 Méthodes de dosage

L'intérêt suscité par la microalbuminurie a participé à la prolifération des techniques de dosage. Ces dernières offrent souvent les mêmes résultats pour des coûts et des durées variables. Toutefois, les résultats restent influencés par le mode de recueil des urines.

III.4.1 Recueil des urines

Il n'existe aucun consensus pour une technique de référence du recueil des urines. Plusieurs méthodes sont employées : depuis la diurèse des 24 H jusqu'à l'épreuve d'effort, il existe toutes sortes de possibilités.

Pour chacune d'elles, le degré de simplicité de la technique de recueil est inversement proportionnel à la rigueur et à la standardisation de la technique.

Le choix de la technique de recueil dépend essentiellement de l'objectif fixé : une simple mesure peut être suffisante pour assurer un dépistage ou mener une enquête épidémiologique, un protocole plus élaboré pour l'exploration fonctionnelle rénale du diabétique.

- En milieu hospitalier, l'épreuve d'effort à la bicyclette constitue le test le plus précoce de dépistage d'une atteinte rénale au stade infra-clinique (stade 2 de MOGENSEN).
- Le protocole des urines de la nuit permet la détermination de l'UEA au seuil de 20 µg/ml (20 mg/l) (34, 46). Le recueil pendant la nuit paraît plus simple et n'est pas soumis aux aléas de l'activité physique.
- Pour les études de population, ou au cours d'une consultation, le dosage sur les urines du matin est intéressant et les résultats doivent être vérifiés s'ils sont positifs.

- Collection des urines de 24 heures.

Pour les urines de 24 Heures, le recueil commence au début de la matinée pour se terminer le lendemain et peut être réalisé par le patient en ambulatoire. Cette méthode paraît être la plus rigoureuse.

En ce qui concerne le dépistage de la N.D, le principal obstacle à la détection d'une μ alb est sa grande variabilité d'un jour à l'autre (20-60 %) (17, 31, 45, 68, 86, 107).

De plus, la distribution des valeurs de l'EUA n'est pas normale aussi bien chez des sujets sains que dans une population de diabétique. Seule une représentation logarithmique des valeurs mesurées permet d'obtenir une distribution linéaire pour les analyser.

Ainsi, la définition d'une μ alb permanente est actuellement retenue : c'est une EUA comprise entre 30-300 mg/24 H ou 20-200 μ g/mn dans au moins 2 échantillons sur 3 recueillis sur une période de 1 à 6 mois (77).

III.4.2 Modes d'expression des résultats

Les résultats peuvent être exprimés :

- soit en concentration d'albumine urinaire (mg/l)
- soit en débit d'albumine urinaire EUA ou AER. (μ g/mn ou mg/24 H). Ce mode d'expression permettant une comparaison avec la protéinurie des 24 H.

EUA = Excrétion urinaire d'albumine

AER = Albumine excrétion rate

soit en rapport de concentration urinaire :
$$\frac{\text{Concentration d'Albumine urinaire}}{\text{Concentration Néoptérine urinaire}}$$

Ce rapport est préconisé par GATLING (35) et JARRETT et col (46) pour le dépistage précoce de la N.D. Si ce rapport mesuré sur les urines du matin excède 3.5, une mesure plus précise de l'EUA devra être faite selon le protocole de recueil chronométrique des urines de la nuit.

III.4.3 Méthode 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 immunocenzymatiques. Parallèlement à ces mesures quantitatives, sont apparus des tests semi-quantitatifs à moindre coût et d'utilisation facile.

III.4.3.1 Méthodes semi-quantitatives

(Test au Latex/Micral test)

Ces méthodes ont révolutionné le dosage de la μ alb. Ce sont des méthodes d'urgence (après 2 mn de contact pour le test au Latex, 5 mn pour le Micral test) faciles à utiliser au lit du malade comme en ambulatoire par le malade lui-même.

Le test au Latex utilise le principe de l'inhibition de l'agglutination de particules de Latex sensibilisées par de l'albumine ; le micral-test quant à lui est basé sur un principe immunologique et chromatographique combiné.

Ce principe aboutit à la formation de complexes albumine-conjugué (le conjugué contient l'échantillon d'urine). Ces complexes vont migrer vers une zone réactive où la β galactosidase du conjugué réagit avec un substrat chromogène qui va être hydrolysé. C'est l'hydrolyse de ce dernier qui traduit le virage de la bandelette de la coloration jaune à la coloration rouge. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration d'albumine dans l'urine.

Ces méthodes ont une sensibilité élevée pour une spécificité de 50 % (38) avec une valeur seuil comprise entre 20-30 mg/l..

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

III.4.3.2 Méthodes quantitatives

III.4.3.2.1 Méthode radioimmunologique

Mise au point par MOGENSEN en 1970, elle constitue la méthode de référence. Elle présente une sensibilité sans précédent 0,3 µg/ml. Cependant son coût et le manque de simplicité dans son utilisation (par l'emploi d'isotopes radioactifs) rendent sa pratique limitée (164, 165). Son incubation est longue (24 H) et elle nécessite souvent des dilutions avant le dosage.

III.4.3.2.2 Immunonéphélométrie

Elle repose sur un principe mettant en jeu antigène-anticorps. Un échantillon d'urine est mélangé avec de l'antisérum antialbumine humaine spécifique pendant 45 minutes à température ambiante. Il se forme des complexes immuns qui précipitent en phase liquide.

Le néphélomètre va mesurer l'effet de diffusion d'un signal lumineux qui traverse le milieu liquide. Le résultat se traduit par l'augmentation de l'intensité de la lumière diffusée dirigée dans le sens opposé de celle incidente. Les données obtenues sont exploitées à partir d'une courbe d'étalonnage établie sur des dilutions standards.

Elle a une sensibilité satisfaisante de l'ordre du µg/ml, une rapidité du dosage et une possibilité d'automatisation de la technique.

III.4.3.2.3 Rouge de Pyrogallol

C'est la méthode que nous avons utilisée dans notre étude. C'est un test colorimétrique, sensible, rapide et simple d'utilisation.

Les protéines forment un complexe avec le Rouge de Pyrogallol et les ions molybdates en milieu acide. Le complexe formé donne une coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'albumine dans le milieu. Le seuil de sensibilité est de l'ordre de 1 mg/ml.

III.4.3.2.4 Autres méthodes de dosage

Elles sont regroupées dans le **Tableau V**.

Tableau V : Méthodes de dosage

| Technique | Sensibilité | Avantages | Inconvénients |
|---|------------------------|--------------------|--|
| Test au latex | Élevée | Rapide | Semi-quantitatif |
| Micral test | Elevée | Rapide | Semi-quantitatif |
| Radioimmunologie(RIA) | 0,3 mg/ml | Très sensible | Appareillages Coûteux Prédilution Incubation longue |
| Immunonéphélométrie (LN) | 1 mg/ml | Sensible Rapide | Phénomène de Zone |
| Rouge de pyrogallol | 1 mg/ml | Rapide simple | Nécessite des dilutions si urines troubles |
| Immodiffusion radiale (IDR) | 10 mg/ml | Facile | long peu sensible |
| Electro immunodiffusion Monodimensionnelle (EIDM) | 1 mg/ml | Sensible | délicat |
| Immunodensitométrie | 5 mg/ml | Sensible | Long |
| Immunoenzymologie | 1 mg/ml | Sensible | Long |
| Immunoélectrophorèse de zone (ZIA) | De l'ordre du mg/ml | Sensible | Délicat |

III.5 Valeurs normales -valeurs pathologiques

On appelle valeur seuil, non pas la valeur limite supérieure à la normale, mais la valeur à partir de laquelle la survenue d'un événement pathologique est présumée certaine. (8)

Dans une revue de la littérature, MOGENSEN en 1984 (73) répertorie des valeurs seuils allant de 15 à 70 $\mu\text{g}/\text{mn}$ ou (2 à 100 mg/24 H). Ces différences sont liées pour l'essentiel au mode de recueil des urines, à la taille de l'échantillon et à la durée de l'étude (Tableau VI).

En conséquence, l'application d'une de ces valeurs à une large population suppose une réévaluation périodique avec des conditions de recueil et de dosage identiques à celles utilisées au début de l'étude.

On considère également que les valeurs seuils pouvant prédire un risque ne sont pas très éloignées de la moyenne des valeurs obtenues chez des sujets sains +/- 2 écarts types.

Ainsi donc, les valeurs seuils retrouvées dans ces études sont proches et permettent de considérer qu'une EUA > 30 mg/24 H et < à 300 mg/24 H ou (20 à 200 $\mu\text{g}/\text{mn}$) définit une μalb (67).

Tableau VI : Valeur seuil de la microalbuminurie

| | Type de patients | Durée de l'étude (ans) | Nombre de patients | Méthode De Dosage | Recueil des urines | Valeurs seuils (µg/mn) |
|------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| CE MOGENSEN (74) | DID | 10-12 | 43 | RIA | Diurèse chronométrée | 15 |
| GC VIBERTI (103) | DID | 14 | 87 | RIA | Nuit | 30 |
| CE MOGENSEN (77) | DNID | 9 | 76 | RIA | Miction du matin | 30 µg/ml |
| PARVING (84) | DID | 5 | 25 | RIA | 24 Heures | 28 |
| MATHIENSEN (68) | DID | 6 | 71 | RIA | 24 Heures | 70 |
| YUDKIN (117) | Non Diabétiques | 2 | 187 | RIA | Échantillon | 20 |
| DAMSGAARD (24) | Sujets âgés non diabétiques | 7 | 216 | RIA | Echantillon | 8 |

DEUXIEME PARTIE
ETUDE EXPERIMENTALE

I. POPULATION ET METHODE

I.1 Population

IL s'agit d'une étude descriptive transversale, sur des patients diabétiques insulino ou non insulino-dépendants, recrutés à la consultation du Centre Antidiabétique MARC SANKALE entre le 1^{er} février 97 et le 30 juin 97, et qui ont accepté de participer à l'étude.

Les critères d'inclusion sont essentiellement d'ordre cliniques et biologiques.

I.1.1 Critères cliniques

Il s'agit de diabétiques connus. Les principaux critères cliniques sont :

DID ou Diabète de type I :

- Sujet âgé de moins de 40 ans
- Diabète connu depuis 5 ans au moins

DNID ou Diabète de type II :

- Diagnostic fait après l'âge de 40 ans.
- Pas d'insulinothérapie substitutive.

Les femmes diabétiques et enceintes ont été exclues de l'étude, quelque soit leur type de diabète.

1.1.2 Critères biologiques :

Les critères biologiques retenus sont les mêmes, aussi bien pour les diabétiques de type I que pour les diabétiques de type II.

Les sujets sélectionnés ont tous bénéficié d'un bilan biologique préliminaire comportant le dosage des paramètres suivants :

1.1.2.1 Sang

- glycémie à jeun, HbA1c, azotémie, créatininémie, uricémie, cholestérolémie totale, HDL cholestérolémie et triglycéridémie.

1.1.2.2 Urine

- Créatininurie
- ECBU (Examen Cytobactériologique des Urines)
- Microalbuminurie.

Seuls ont été retenus pour la suite de l'étude, les sujets qui avaient un ECBU stérile.

Certains malades, en fonction des signes d'appel existant dans leur dossier, ont bénéficié soit d'un fond d'œil soit d'un électrocardiogramme soit d'une échographie rénale.

I.2 METHODES

I.2.1 Prélèvement, traitement et conservation des specimens

Tous les sujets sélectionnés, ont subi un prélèvement de sang et d'urine pour les différentes déterminations. Le prélèvement se fait le matin entre 8H et 10H, au Centre MARC SANKALE sur les malades à jeun.

Un prélèvement sanguin est effectué sur 3 tubes à usage unique de 5 ml : tube fluorure-oxalate pour la glycémie, tube EDTA (Ethylène Diamine T'étra Acétique) pour l'HbA1c et tube sec sans anticoagulant pour le reste des paramètres..

En moyenne, 3 ml de sang sont prélevés pour chaque tube. Le prélèvement est effectué chez le sujet en position assise, par ponction au niveau des veines du pli du coude à l'aide de garrot, et de seringues stériles.

Le prélèvement d'urine pour la recherche de germes a eu lieu dans la semaine qui suit le prélèvement sanguin.

Avant le prélèvement, le patient doit observer au moins un délai de 4 à 5H de temps sans miction pour éviter d'éliminer les germes avec les urines.

Les urines sont ensuite recueillies dans des bocaux stériles à usage unique.

Par contre, les urines de 24 heures sont recueillies dans des flacons de 1,5 litres, rincés avec de l'eau distillée et contenant comme antiseptique du thymol.

La collecte est réalisée en ambulatoire et apportée par le malade le jour du prélèvement sanguin.

Après évaluation du volume urinaire de 24 heures, un échantillon d'urine d'environ 5 ml est recueilli et servira aux différents dosages.

L'ensemble des échantillons (sang et urine) est bien rangé dans des boîtes en carton et immédiatement acheminé vers le laboratoire de biochimie de la Faculté de Médecine de l'U.C.A.D de Dakar.

Une fois au laboratoire, les prélèvements sur tube sec sont décollés, ensuite centrifugés à 3000 tours pendant 10 mns en même temps que ceux sur tube oxalate-fluorure. Par contre, les prélèvements sur tube EDTA et les échantillons d'urine ne subiront aucun traitement.

Tous les dosages sont effectués le jour même, plus exactement dans les 2 heures qui suivent le prélèvement.

Les restes des échantillons sont conservés par précaution à -20°C , pendant toute la durée de l'étude.

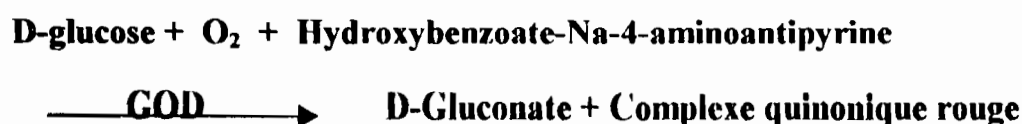
I.2.2 Méthode de dosage

Le dosage des paramètres repose sur des principes simples :

I.2.2.1 Glycémie à jeun (g/l) (normes :0,75 – 1,15)

Le dosage se fait sur le plasma par une méthode enzymatique.

L'échantillon de plasma contenant le glucose est mis au contact du réactif contenant la glucose oxydase (GOD). Il se produit alors la réaction suivante :



L'intensité de cette coloration est directement proportionnelle à la quantité de glucose dans l'échantillon.

I.2.2.2 HbA1c (%) (normes : 4,5 – 7,2)

Son dosage est effectué par chromatographie sur colonne échangeuse d'ions. La fraction labile est éliminée par incubation à l'aide d'un réactif hémolysant et les hémoglobines sont retenues par la résine échangeuse de cations.

Par la suite, l'HbA1c est séparée des autres hémoglobines et sa teneur dans l'échantillon est appréciée au spectrophotomètre à 415 nm.

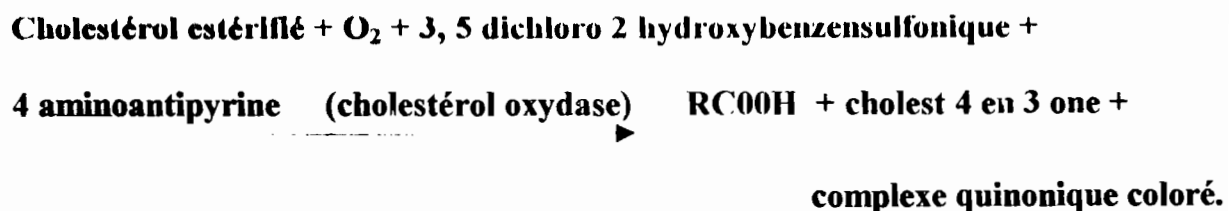
I.2.2.3 Uricémie (mg/l) (normes : 40 - 65)

L'acide urique dans l'échantillon de sérum, libère H₂O₂ par action de l'uricase qui le transforme en allantoïne.

En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène libre, réagit avec un système chromogénique. Il se développe alors une coloration dont l'intensité est directement proportionnelle à la quantité d'acide urique dans le sérum, quantité qui sera appréciée au spectrophotomètre à 555 nm.

I.2.2.4 Cholestérolémie totale (g/l) (normes :1,6 – 2,8)

Le principe repose sur la méthode colorimétrique enzymatique à la cholestérol oxydase. L'échantillon de sérum est mis au contact du réactif, il se produit la réaction suivante :



L'intensité de la coloration développée est proportionnelle à la concentration du cholestérol total dans l'échantillon.

1.2.5 HDL Cholestérolémie (g/l) (normes : 0,4 – 0,7)

Les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité et de faible densité, contenus dans l'échantillon de sérum sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium.

Le dosage du cholestérol HDL correspond au dosage du cholestérol contenu dans le surnageant obtenu après centrifugation, par la méthode décrite ci-dessus.

1.2.2.6 Triglycéridémie (g/l) (normes : 0,3 – 1,4)

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase en glycérol et acide gras. Le glycérol est alors phosphorylé par la glycérol kinase. En présence de glycérol 3 phosphate oxydase, le glycérol phosphate est oxydé pour donner du dihydroxy-acétone phosphate et H_2O_2 . Ce dernier, en présence de peroxydase, de 4 chlorophénol et de 4-aminoantipyrine, va donner un complexe coloré en rouge.

L'intensité de la coloration est proportionnelle au taux de triglycéride dans le sérum.

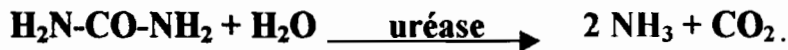
1.2.2.7 Créatininémie (mg/l) (normes : 6 - 13)

Le dosage est effectué par la méthode cinétique de JAFFE .

La créatinine réagit avec l'acide picrique en milieu alcalin pour donner un complexe coloré. L'intensité de la coloration est proportionnelle au taux de créatinine dans l'échantillon de sérum.

1.2.2.8 Urémie (g/l) (normes : 0,15 – 0,45)

L'urémie est dosée dans le sérum par la méthode colorimétrique enzymatique selon la réaction suivante :



indophénol coloré

L'intensité de la coloration est proportionnelle aux taux d'urée dans le sérum.

1.2.2.9 Créatininurie (mg / l) (normes : 100 – 200)

Le dosage repose sur le même principe que pour celui de la créatininémie sauf qu'il s'effectue sur les urines de 24 heures diluées au 1/5.

1.2.2.10 La clearance de la créatinine (ml / mn)

(normes : 120 +/- 50)

La clearance de la créatinine a été établie à partir des urines de 24 heures et des valeurs de la créatininémie et de la créatininurie en utilisant la formule suivante :

$$\mathbf{C = (U * V) / P}$$

C : clearance de la créatinine

U : concentration urinaire de la créatinine

V : débit urinaire

P : concentration plasmatique de la créatinine

I.2.2.11 ECBU

Le dosage de l'ECBU est effectué au laboratoire de bactériologie de l'Hôpital ARISTIDE LE DANTEC aussitôt après le recueil .

L'examen macroscopique de l'aspect des urines va se poursuivre par un examen microscopique. Ce dernier se fait d'abord à l'état frais pour apprécier le dénombrement des leucocytes et la présence de bactéries de par leur mobilité, leur morphologie et ensuite sur le culot.

Une absence de germes donne un résultat négatif sinon l'examen va se poursuivre par la culture, et un dénombrement de germes $> 10^5$ est signe d'infection urinaire.

I.2.2.12 Mesure de L'EUA (mg/24 heures)

La mesure de l'EUA est réalisée par la méthode colorimétrique au Rouge de Pyrogallole. Il s'agit d'un monoréactif liquide. Le contenu d'un flacon est prêt à l'emploi. La stabilité est de 1 an entre $+ 2^{\circ}\text{C}$ et $+ 8^{\circ}\text{C}$ et à l'abri de la lumière.

Composition du réactif

Molybdate de sodium : 40 $\mu\text{mol/l}$

Rouge de pyrogallol : 60 $\mu\text{mol/l}$

Tampon ph = 2,5

Le dosage est effectué sur les urines de 24 heures.

On prend 1000 μl de réactif de ROUGE DE PYROGALLOLE pour 25 μl d'échantillon d'urine. Le mélange est déposé sur un agitateur automatique et porté à incubation pendant 10 mns à 37°C . Il se développe une coloration dont l'intensité est appréciée au spectrophotomètre à 600 nm contre un témoin et un étalon.

L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la quantité d'albumine contenue dans l'échantillon d'urine.

I.2.2.13 BMI (kg/m²)

Il est calculé à partir du rapport poids / [taille]².

Une valeur > 24 chez la femme et à 21 chez l'homme objective une surcharge pondérale.

I.3 statistique

Nos résultats sont exprimés en moyennes arithmétiques et écarts type. Une étude de la variance et du coefficient de variation est également faite.

De plus, les valeurs de l'EUA ont été transformées en logarithme de base 10 pour avoir une distribution normale.

La comparaison des moyennes entre les deux groupes de diabétiques est effectuée par le test de Student et les valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées comme indiquant une différence significative.

La relation entre la μ alb et les autres paramètres a été étudiée par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson.

L'ensemble de nos données a été recueilli et les calculs ont été analysés à l'aide d'un logiciel Epi –Info SPSS.

II - RESULTATS

Sur les 145 patients sélectionnés initialement sur les critères cliniques, seuls 100 ont réellement participé à l'étude.

On été 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 va se faire avant de se focaliser sur le groupe des sujets microalbuminuriques sur lequel repose toute notre étude.

Pour ce faire, nous allons nous soumettre à la démarche suivante :

- une présentation des patients :

L'analyse de la répartition de la population globale se fera par la répartition en fonction du type de diabète, du sexe, de l'âge, du BMI, et de l'EUA.

Pour les sujets microlabuminuriques, la répartition selon le type de diabète, le sexe et le BMI sera envisagée.

- une étude de la prévalence de la μ alb en fonction du type de diabète et de la durée d'évolution de la maladie.
- une concentration moyenne des différents paramètres étudiés en fonction du type de diabète
- Nous avons enfin rechercher, l'existence de corrélations entre la μ alb et les différents paramètres du bilan lipidique et rénal d'une part, les paramètres anthropométriques d'autre part (âge, BMI).

II.1 Présentation des patients

II.1.1 Répartition de la population d'étude en fonction du type de diabète, du sexe, de l'âge et du BMI (Tableau VII)

| | Effectif | Sexe | | Age moyen | BMI moyen |
|-------------------------------|----------|-------|-------|----------------|----------------|
| | | Homme | Femme | | |
| Diabétiques de type II | 71 | 19 | 52 | 57,4 +/-9,18 | 25,54 +/- 4,93 |
| Diabétiques de type I | 29 | 13 | 16 | 29,34 +/-10,51 | 20,72 +/- 2,53 |
| Population totale | 100 | 32 | 68 | 49,27 +/-15,96 | 24,14 +/- 4,88 |

Notre population comporte 100 diabétiques dont 71 sujets diabétiques de type II et 29 diabétiques insulinodépendants.

Le sexe féminin est largement représenté (68 femmes contre 32 hommes) avec un sexe ratio de 0,47. Cette prédominance féminine est largement conservée dans les deux types de diabète avec chez les diabétiques de type II (52 femmes, 19 hommes) et chez ceux de type I (16 femmes, 13 hommes).

L'âge moyen de tous les diabétiques confondus est de 49,27 +/-15,96 avec des extrêmes allant de 11 à 77 ans. Chez les diabétiques de type II, l'âge moyen est de 57,4 +/- 9,18 alors que chez ceux de type I, il est de 29,34 +/- 10,51

La population totale a un BMI moyen de 24,14 +/- 4,88 qui reste faible chez les sujets diabétiques de type I (20,72 +/- 2,53) et qui objective une surcharge pondérale chez ceux de type II (25,54 +/- 4,93).

II.1.2 Répartition de la population d'étude selon le taux d'excrétion urinaire d'albumine en fonction du type de diabète.

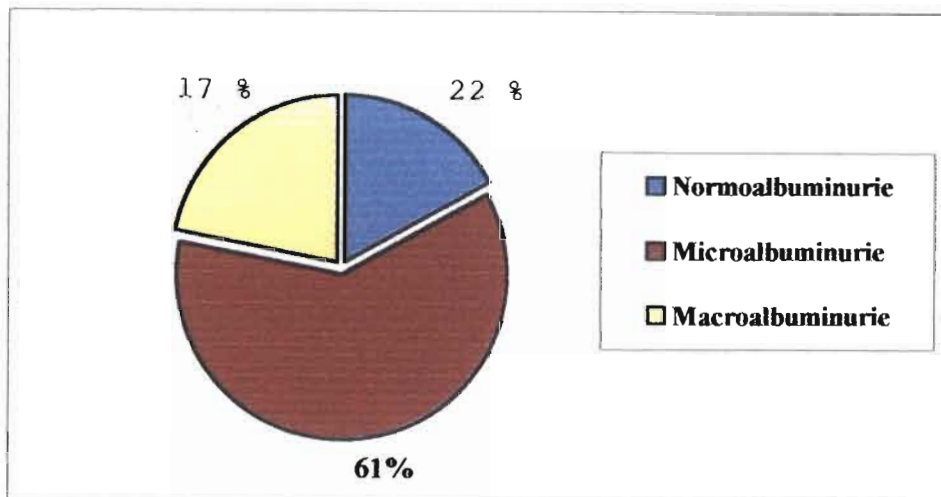


Fig 7 : Répartition des sujets DNID en fonction de leur EUA.

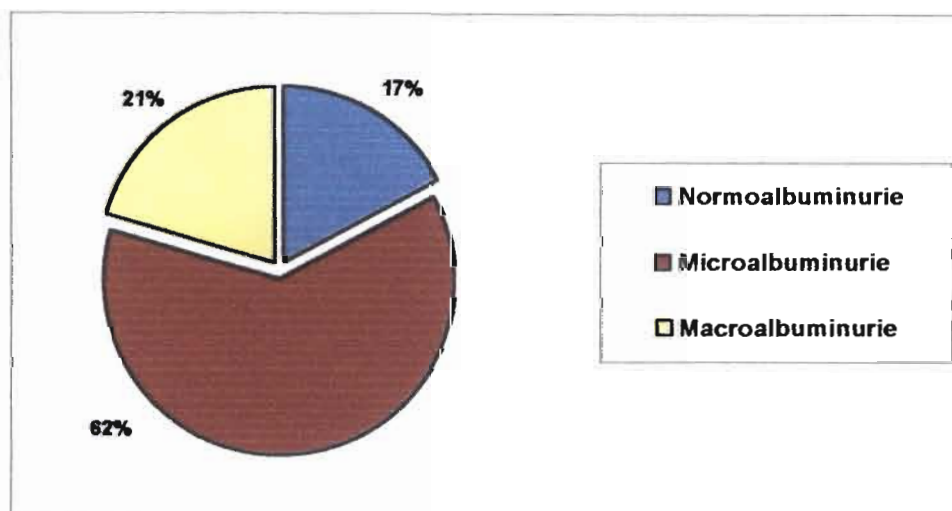


Fig 8 : Répartition des sujets DID en fonction de leur EUA.

Pour l'ensemble des sujets diabétiques de type II, on retrouve une μ alb chez 43 des patients 12 sont macroalbuminuriques alors que les 16 restants ont une EUA normale.

Par contre chez les diabétiques de type I, 18 sujets sont microalbuminuriques, 5 ont une normoalbuminurie, tandis que les 6 autres présentent déjà une macroalbuminurie.

II.1.3 Répartition des sujets microalbuminuriques selon le sexe et le BMI en fonction du type de diabète.

II.1.3.1 Sujets diabétiques de type II

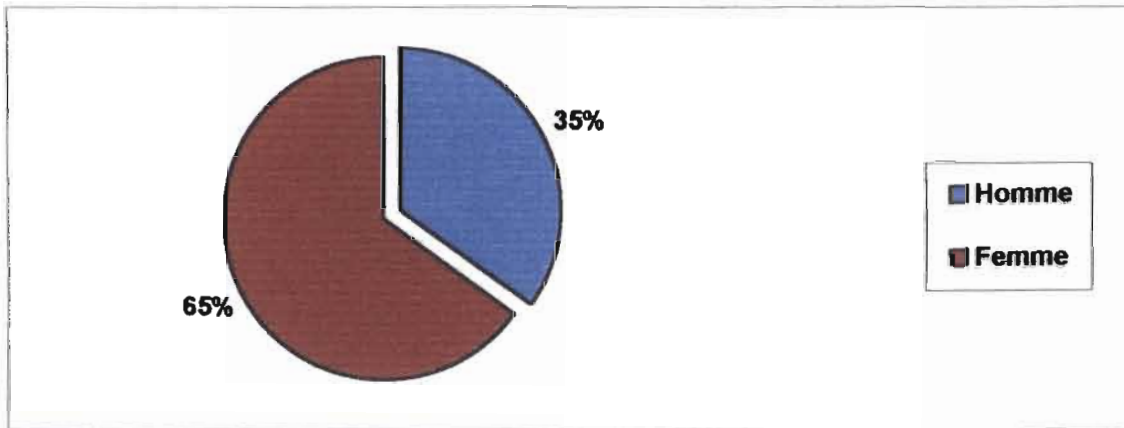


Fig 9 : Répartition des sujets microalbuminuriques selon le sexe

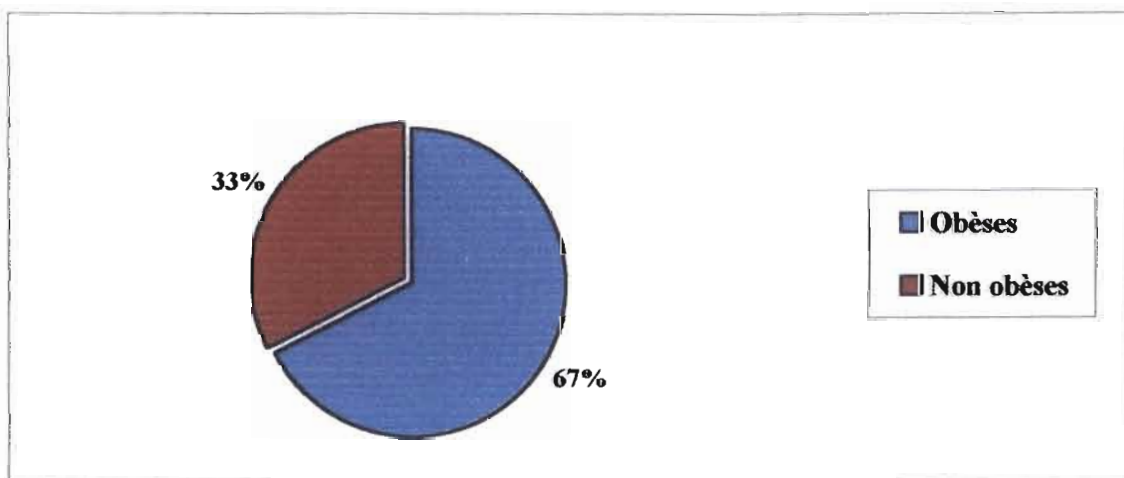


Fig 10 : Répartition des sujets microalbuminuriques selon le BMI.

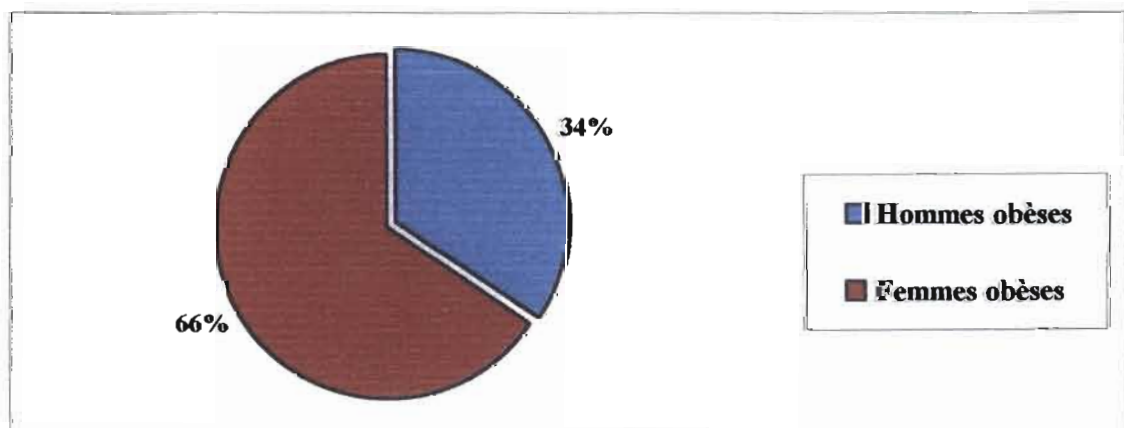


Fig 11 : Répartition des sujets microalbuminuriques obèses en fonction du sexe.

Les caractéristiques cliniques des diabétiques de type II microalbuminuriques sont schématisées par les figures 9, 10 et 11. La population est au nombre de 43 patients; le sexe féminin prédomine ici également (28 femmes, 15 hommes). La population avec surcharge pondérale est deux fois plus importante (29 ont un BMI élevé contre 14) dont 19 femmes et 10 hommes.

II.1.3.2 Sujets diabétiques de type I

Chez les diabétiques de type I microalbuminuriques, le sexe féminin prédomine avec 11 femmes pour seulement 7 hommes. La population microalbuminurique des diabétiques jeunes révèle un faible taux de surcharge pondérale (4 sujets seulement pour 14 non obèses). Parmi ces sujets obèses, on retrouve 1 femme et 3 hommes.

II.2 Prévalence de la microalbuminurie en fonction du type de diabète et de la durée d'évolution de la maladie

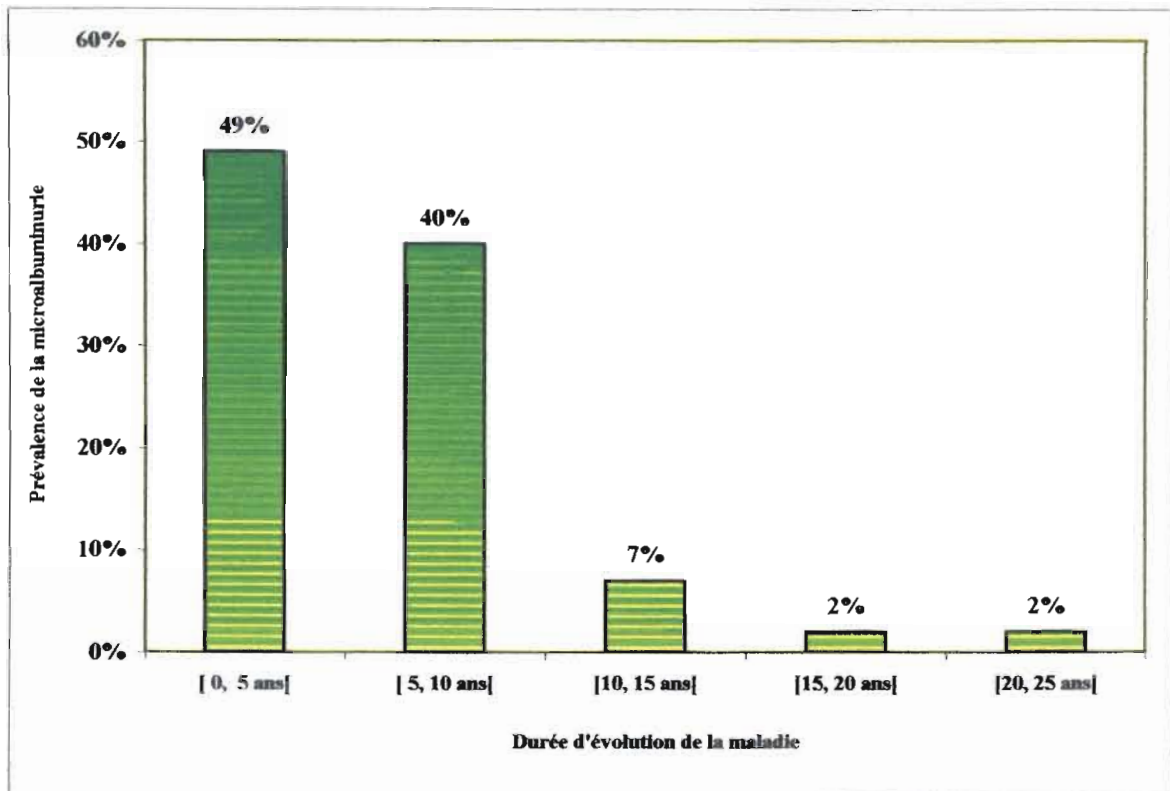


Fig 12 : Prévalence de la microalbuminurie chez les diabétiques de type II en fonction de la durée d'évolution de la maladie.

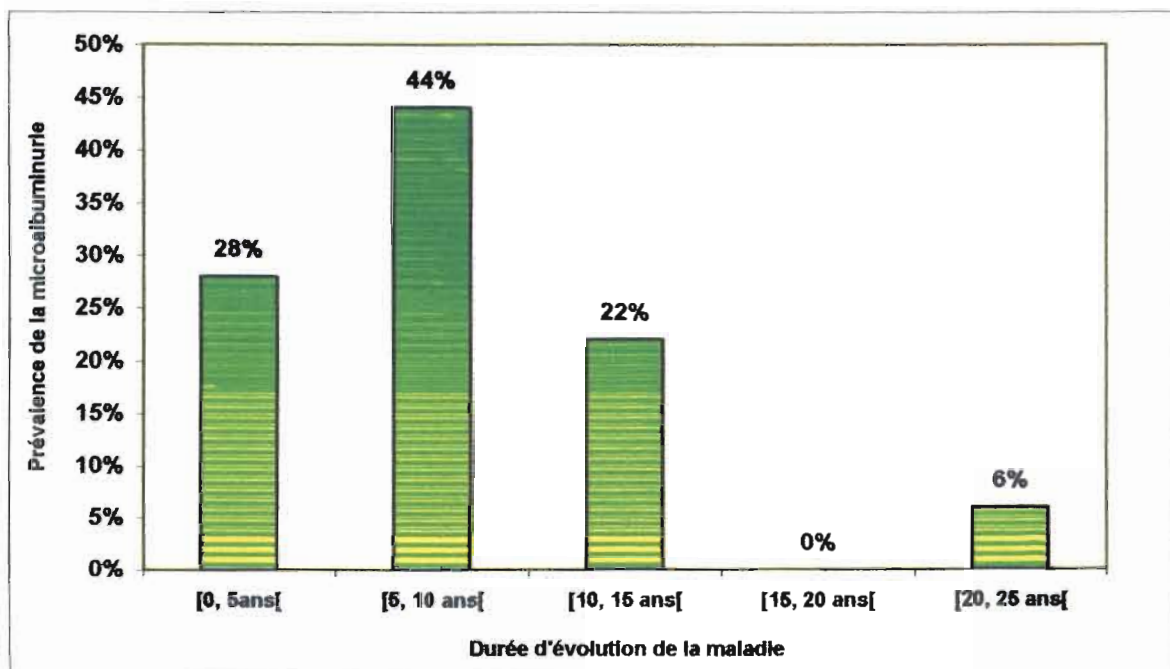


Fig 13 : Prévalence de la microalbuminurie chez les diabétiques de type I en fonction de la durée d'évolution de la maladie.

La prévalence de la microalbuminurie chez les diabétiques de type II est élevée dans les dix premières années suivant le diagnostic, cette prévalence est cependant manifeste dans la tranche de [0 , 5 [années où elle touche presque la moitié de la population (49%).

A partir de 10 ans d'évolution du diabète, la prévalence de la microalbuminurie diminue : de 7% dans la tranche de [10, 15[ans, elle tend vers les 2% de [15, 25[ans.

Par contre, pour ce qui est des diabétiques de type I, la prévalence de la microalbuminurie reste élevée durant les 15 premières années après le diagnostic, avec toutefois une forte prédilection dans la tranche d'âge de [5, 10[ans (44%).

Elle semble absente durant la tranche de [15, 20[années pour se révéler à 6% au cours des [20, 25[années d'évolution après le diagnostic.

II.3 Concentration moyenne des paramètres étudiés en fonction du type de diabète.

Les concentrations moyennes des paramètres révèlent des perturbations plus ou moins importantes comme le montrent les tableaux VIII et IX.

On retrouve un taux plus élevé de la valeur moyenne de la μalb chez les diabétiques de type I (2,01 +/- 0,31) que chez ceux de type II (1,96 +/- 0,25), même si la différence n'est pas significative.

Le métabolisme glucidique montre une perturbation de l'équilibre glycémique tant pour la glycémie que pour HBA1c. Cette perturbation est plus accentuée chez les diabétiques jeunes où les valeurs avoisinent pour la glycémie 2,54 +/- 0,93 contre (1,74 +/- 0,71) et pour l'HBA1c (12,34 +/- 5,73) et (10,14 +/- 3,98).

Cette différence est statistiquement significative pour la glycémie ($p= 0.003$) mais ne l'est pas pour HBA1c.

Le bilan rénal rapporte des valeurs moyennes dans les limites de la normale dans les deux types de diabète. On note cependant une légère augmentation non significative de la valeur moyenne de la créatininémie chez les diabétiques jeunes (9,44 +/- 2,50).

La tendance est à l'inverse pour ce qui est des valeurs de l'urée (0,29 +/- 0,08) contre (0,32 +/- 0,1) et de la clearance de la créatinine (82,84 +/- 38,15) contre (102,9 +/- 36,73) qui sont abaissées mais sans signification statistique.

Tableau VIII**Valeurs moyennes des paramètres étudiés chez les diabétiques de type II
microalbuminuriques**

| Paramètres | Effectif | Moyenne | Ecart-type | Unités |
|----------------------|-----------------|----------------|-------------------|---------------|
| Age moyen | 43 | 58,46 | 9,71 | années |
| Durée diabète | 43 | 5,72 | 4,35 | années |
| µalb | 43 | 1,96 | 0,25 | mg/24 heures |
| Gly. | 43 | 1,74 | 0,71 | g/l |
| HBA1c | 43 | 10,14 | 3,98 | % |
| Urée | 43 | 0,32 | 0,1 | g/l |
| Créat. | 43 | 9,09 | 2,72 | mg/l |
| Clear.Créat. | 43 | 102,9 | 36,73 | ml/mn |
| Uric. | 43 | 42,91 | 12,47 | mg/l |
| CholestT | 43 | 1,96 | 0,53 | g/l |
| HDL Cholest | 43 | 0,65 | 0,25 | g/l |
| TGD | 43 | 0,62 | 0,29 | g/l |
| BMI | 43 | 24,9 | 4,85 | |

Tableau IX

**Valeurs moyennes des paramètres étudiés chez les diabétiques de type I
microalbuminuriques**

| Paramètres | Effectif | Moyenne | Ecart-type | Unités |
|----------------------|-----------------|----------------|-------------------|---------------|
| Age moyen | 18 | 30,38 | 11,62 | années |
| Durée diabète | 18 | 7,5 | 4,7 | années |
| μalb | 18 | 2,01 | 0,31 | mg/24 heures |
| Gly. | 18 | 2,54 | 0,93 | g/l |
| HBA1c | 18 | 12,34 | 5,73 | % |
| Urée | 18 | 0,29 | 0,08 | g/l |
| Créat. | 18 | 9,44 | 2,50 | mg/l |
| Clear.Créat. | 18 | 82,84 | 38,15 | ml/mn |
| Uric. | 18 | 36,67 | 15,24 | mg/l |
| CholestT | 18 | 1,67 | 0,33 | g/l |
| HDL Cholest | 18 | 0,71 | 0,30 | g/l |
| TGD | 18 | 0,52 | 0,16 | g/l |
| BMI | 18 | 20,27 | 3,05 | |

Le métabolisme de l'acide urique n'est pas du tout perturbé dans les deux types de diabète avec cependant une élévation non significative de sa valeur chez les diabétiques de type II (42,91 +/- 12,47).

Le bilan lipidique objectivé par le dosage du cholestérol total, du HDL cholestérol et des TGD n'a pas enregistré de perturbations. Les valeurs moyennes sont dans les limites de la zone normale. La comparaison des moyennes de ces paramètres lipidiques entre diabétiques insulino-dépendants et diabétiques non insulino-dépendants ne montre de différence significative que pour le cholestérol total. $p=0,011$

Mais si la valeur moyenne du cholestérol HDL est élevée sans signification chez les diabétiques de type I (0,71 +/- 0,30) par rapport aux sujets diabétiques de type II (0,65 +/-0,25) par contre celle du cholestérol total et des TGD sont abaissées de façon significative pour le cholestérol total ($p=0.011$) et non pour les TGD.

La valeur moyenne du BMI révèle une surcharge pondérale chez les diabétiques de type II (24,9 +/- 4,85) contrairement aux diabétiques jeunes (20,27 +/-3,05) avec une différence statistiquement significative ($p < 0.05$).

L'âge moyen de nos malades est significativement plus élevé dans la population des diabétiques de type II ($p < 0,05$). Cependant ni la durée du diabète, ni le sexe des patients ne montrent de différence significative.

II.4. Etude des corrélations

Le calcul du coefficient de corrélation de Pearson a été fait pour rechercher un lien entre l'existence d'une μalb et les différents paramètres en fonction du type de diabète.

Dans le diabète de type 1, on note : une corrélation positive entre μalb et équilibre glycémique ($r=0,34$ pour la glycémie et $0,48$ pour l'HBA1c), une corrélation négative entre μalb et clearance de la créatinine ($r = -0,18$), μalb et acide urique ($r = -0,36$), μalb et BMI ($r = -0,25$), μalb et HDL cholestérol ($r = -0,32$).

Dans le diabète de type II, une corrélation faible négative est observée entre μalb et clearance de la créatinine ($r = -0,09$), une corrélation aussi négative avec l'acide urique ($r = -0,38$), avec les TGD ($r = -0,25$) et avec l'âge des patients ($r = -0,27$). La relation apparaît faible pour les paramètres de l'équilibre glycémique ($r = 0,15$ pour la glycémie et $0,11$ pour l'HBA1c).

DISCUSSION – COMMENTAIRES

III. DISCUSSION - COMMENTAIRES

La μ alb est décrite dans plusieurs études comme un indicateur d'une atteinte rénale chez le DID et de facteur pronostic chez le DNID. C'est pourquoi nous avons envisagé cette présente étude pour voir si le profil biologique peut aider au diagnostic précoce des complications chez nos diabétiques.

III.1 Critères de sélection

Deux populations de diabétiques ont été sélectionnées selon les critères de l'O.M.S.

III.1.1 Diabétiques insulino-dépendants

Il s'agit de sujets connus et suivis depuis un temps plus ou moins long au centre antidiabétique MARC SANKALE.

Les seuls critères de sélection que nous avons retenus sont donc :

- Un âge \leq 40 ans.
- Une durée d'évolution du diabète \geq 5 ans, car la μ alb est habituellement décrite durant cette période (16).

Devant les difficultés de recrutement, nous avons été amenés à réviser ce dernier critère pour ne plus tenir compte de la durée d'évolution. Il suffisait donc d'être DID connu et traité par insulinothérapie et être âgé de 40 ans au plus.

Cette révision des critères de sélection n'a pas pour autant permis d'avoir un échantillon de taille respectable puisqu'en 5 mois, nous n'avons colligé que 29 cas.

III.1.2 Diabétique non-insulinodépendants

Deux critères de sélection :

- Un âge > à 40 ans
- Une absence d'insulinothérapie

Les femmes enceintes et/ou les sujets présentant une infection urinaire bactériologiquement prouvée ont été exclus de l'étude, du fait de la possibilité d'élévation transitoire de l'EUA.

Ainsi, 71 DNID anciens ou nouvellement dépistés ont participé à l'étude.

Au total, grâce aux critères cliniques et biologiques de l'O.M.S, nous avons retenu pour l'étude 29 sujets ayant un DID et 71 un DNID, par tri à posteriori d'une population beaucoup plus importante.

III.2 Méthodes

L'objectif ici était de minorer les facteurs de variation analytiques.

Parmi les facteurs préanalytiques, nos difficultés ont concerné essentiellement la collecte des urines. En effet, la collection des urines de 24 heures dépend en grande partie de la discipline et du consentement du malade. Notre action à ce niveau a consisté à donner la bonne information et à sensibiliser les malades.

En ce qui concerne le prélèvement d'urine pour la recherche de germes, une certaine difficulté a été notée dans l'observation de la règle qui consistait à rester 5 heures sans miction pour des diabétiques toujours sujets à une polyurie.

Enfin, les différents dosages, aussi bien dans le sang que dans les urines ont été réalisés dans les heures suivant le prélèvement pour minimiser les variations liées à la conservation des liquides biologiques.

Seule la méthode de dosage de la μ alb sera discutée, compte tenu des difficultés liées à cette détermination. Nous avons utilisé la méthode au rouge de Pyrogallol qui est une méthode quantitative simple, facile à réaliser, peu coûteuse et présentant une bonne sensibilité puisqu'elle permet de détecter des concentrations de l'ordre de 1 mg/ml (33, 110).

Elle constitue une bonne avancée par rapport aux méthodes semi-quantitatives. Parmi les méthodes quantitatives, seule la R.I.A présente une sensibilité supérieure, mais avec beaucoup plus d'inconvénients parmi lesquels on peut citer l'utilisation d'isotopes radioactifs et d'appareillage coûteux. Elle présente le même niveau de sensibilité que les méthodes immunoenzymatiques qui sont cependant plus longues et plus coûteuses.

La méthode au rouge de pyrogallol constitue donc pour nos régions aux moyens limités, un bon choix de par sa simplicité d'utilisation, sa sensibilité et son coût. Elle devrait permettre un passage rapide du dosage de la μ alb dans la routine.

III.3 Etude statistique

L'analyse statistique a tenu compte de la taille de l'échantillon qui a guidé le choix des tests.

La transformation logarithmique des valeurs de l'EUA a permis d'avoir une distribution normale, ce qui autorisait l'expression des résultats par la méthode arithmétique avec calcul de la moyenne et de l'écart-type.

Le test T de Student est un test dont la sensibilité dans les petits échantillons est très bonne. Elle a donc été utilisée pour comparer les résultats obtenus dans les deux populations de diabétiques.

La recherche d'un lien entre les valeurs de la μ_{alb} et les différents paramètres cliniques et biologiques a été faite par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson.

III.4 Résultats :

III.4.1 Population d'étude

Elle se répartit en 29 diabétiques insulinodépendants et 71 diabétiques de type II.

L'âge moyen est de 54 ans pour le DNID et de 29 ans pour le DID. Cette répartition selon l'âge est conforme à la répartition classique en diabète juvénile (DID) et en diabète de la maturité.

L'indice de masse corporelle révèle une population de DNID obèse ($BMI > 25$). C'est également un élément de classification des deux formes qui fait du DNID le "diabète gras" et du DID, le "diabète maigre".

La répartition en fonction du sexe montre une nette prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,47. Ce même schéma s'observe dans le groupe des diabétiques microalbuminuriques.

Dans l'ensemble donc, notre échantillon présente les caractères cliniques classiques décrits dans les deux types de diabète et ne présente donc aucune particularité. Elle représente donc un échantillon valide pour l'étude des différents paramètres évolutifs.

III.4.2 Prévalence de la μ alb

On retrouve dans les deux types de diabète, presque le même pourcentage de microalbuminuriques (61% dans le DNID et 62% dans le DID). Plus de 20% des deux groupes étaient déjà macroalbuminuriques.

Ces résultats sont différents de ceux trouvés dans la littérature (21% pour le DID et 28% pour Le DNID) (27), mais peuvent s'expliquer d'une part, par la taille de l'échantillon d'autre part, par la méthode de recueil des urines.

Nos résultats sont en effet obtenus en dosant l'EUA sur une seule collection d'urine de 24 heures, alors que la plupart des auteurs utilisent soit un échantillon d'urines le matin à jeun, soit une collection urinaire minutée et trouvent des prévalences de l'ordre de 20% et 26,5% chez les diabétiques de type II (25, 72, 79, 97).

De même, PARVING et coll. (83) ont trouvé une prévalence beaucoup plus faible (22%) avec la même méthode de collecte des urines que nous.

Ces résultats ne suffisent pas cependant pour mettre en défaut la méthode de dosage dont la sensibilité est satisfaisante. Il faut chercher peut-être l'explication dans le mauvais équilibre métabolique des diabétiques dans nos régions, du fait des conditions socio-économiques difficiles, de l'accès inconstant au traitement et de l'endémicité infectieuse et parasitaire.

On note en effet, un mauvais équilibre glycémique de nos malades objectivé par une élévation des hémoglobines glyquées ($>$ à 10% dans les deux cas) et une glycémie à jeun souvent $>$ à 2 g/l, surtout dans le DID où la valeur moyenne est significativement élevée (2,54 g/l).

Le lien entre l'hyperglycémie chronique et la tendance à la microangiopathie étant bien connu, il importe d'orienter les efforts des autorités vers l'accès à une

insulinothérapie à un moindre coût. C'est toute la problématique de la lutte contre la pauvreté et l'ignorance qui se trouve ici posée.

La répartition des microalbuminuriques en fonction du BMI, montre que 37 % parmi eux sont obèses, avec une prévalence beaucoup plus forte chez le sexe féminin (66% sont des femmes). Nous nous garderons cependant d'interpréter ce chiffre, compte tenu de la taille de l'échantillon d'obèses et de sa distribution dans les deux types de diabète.

De même, la forte prévalence de la μ alb chez les diabétiques de sexe féminin peut s'expliquer par le sex-ratio de notre population très en faveur des femmes.

D'autres études ont donné des résultats tout à fait contraires (55, 69).

Par contre, l'âge avancé de la population diabétique de type II et le BMI élevé pourraient expliquer le taux important de μ alb comme précédemment décrit (54, 102).

La durée d'évolution du diabète ne semble pas avoir d'influence sur la perturbation de L'EUA. En effet, près de la moitié des diabétiques non insulino dépendants avec μ alb ont un diabète de moins de 5 ans et, environ 90% ont le diabète âgé de moins de 10 ans..

Ces résultats sont comparables à ceux de NELSON et coll (80) et de USITUPA et coll (100), qui ont trouvé une forte prévalence de la μ alb dans les années qui suivent le diagnostic.

De même, PARVING et coll (83) signalaient une décroissance de la prévalence de la N.D après 20 ans d'évolution du diabète, ce qui laisse supposer une notion de susceptibilité rénale particulière pour certains à l'hyperglycémie.

Ces résultats sont confirmés par notre répartition chez les diabétiques insulinodépendants avec plus de 70% de microalbuminuriques dont le diabète est âgé de moins de 10 ans. Là également, on retrouve environ 28 % de sujets dont la maladie évolue depuis moins de 5 ans.

Cela justifie donc amplement notre volonté d'étendre le choix de nos malades à des sujets dont le diabète est récent. Le potentiel évolutif de la maladie semble en effet plus malin dans nos pays du fait des conditions déjà décrites.

Il faudrait alors peut-être réviser les certitudes classiques selon lesquelles, la malb ne s'installe qu'après 5 ans d'évolution au moins, et les adapter à nos conditions d'exercice. Ce qui devrait nous amener à surveiller la fonction rénale dès le diagnostic de la maladie.

Cela est d'autant plus valable que des particularités raciales dans la prévalence de la maladie rénale terminale chez les diabétiques ont été notées aux USA (22) avec un taux 4 à 5 fois plus élevé chez les noirs.

En conclusion, nous pouvons dire que la forte prévalence de la microalbuminurie observée dans notre série peut être liée, pour une grande part, à nos critères de sélection, critères qui nous ont permis d'inclure des sujets dont le diabète est âgé de moins de cinq ans.

La méthode utilisée est sensible, rapide, et a été validée par l'utilisation d'urines de contrôle dans toutes nos séries de dosage.

Nous pouvons donc rechercher un lien entre ces résultats et les paramètres classiques de diagnostic et de surveillance du diabète.

III.4.3 Corrélation

Une corrélation fortement positive a été trouvée entre la μ alb et les paramètres de l'équilibre glycémique dans le diabète de type I ($r=0,48$ pour μ alb - HBA1c et $r = 0,34$ pour μ alb - glycémie à jeun).

Ce lien a été retrouvé dans beaucoup d'études antérieures (14, 23, 32, 39, 81, 96), alors qu'il est l'objet de controverse pour le diabétique de type II.

Dans notre série de diabétiques de type II, la corrélation même si elle existe n'est pas significative ($r=0,11$ et $0,15$ respectivement pour μ alb - HBA1c et μ alb - glycémie).

Certains auteurs (18, 92, 94) ont trouvé des résultats comparables aux nôtres, alors que d'autres (39, 54) décrivent une association significative entre μ alb et les paramètres de l'équilibre glycémique.

Avec les éléments de surveillance classique de la fonction rénale (urée, créat., clear.creat.) seule, la clearance de la créatinine semble associée négativement à la μ alb ($r = - 0,18$) et seulement dans le diabète de type I.

Cela confirme donc pour l'essentiel, les données classiques selon lesquelles ces paramètres n'ont de valeur qu'une fois la N.D solidement installée. Et le DID semble le plus sujet à l'atteinte rénale (3).

Néanmoins, à défaut de pouvoir doser régulièrement la microalbuminurie, nous recommandons la détermination de la clearance de la créatinine comme élément de surveillance préférentielle de la fonction rénale chez le diabétique.

L'excès pondéral est un facteur de risque souvent associé au DNID (5, 6, 102, 109) et la μ alb est également décrite chez des sujets obèses non diabétiques (101).

Dans notre population d'étude, la surcharge pondérale et métabolique ne semble pas avoir de lien avec la perturbation de l'EUA, même s'il existe un coefficient de corrélation élevée avec l'acide urique dans les deux types de diabète.

Par contre, la péjoration de la μ alb sur le risque vasculaire est mise en évidence par l'association retrouvée entre la μ alb et les paramètres lipidiques. On note en effet une corrélation négative entre μ alb et HDLcholest ($r = -0,32$) dans le diabète de type II, témoin d'une baisse du cholestérol HDL sans augmentation du cholestérol total, mais d'une augmentation de la triglycéridémie ($r = 0,16$). Il n'y a pas donc d'association dans le DID.

L'association μ alb et anomalie lipidique est bien connue chez le diabétique de type II. On admet que 50 % des patients avec DNID souffrent de dyslipidémie (95) se manifestant par une augmentation des TGD et du cholestérol total, une baisse du cholestérol HDL.

Nous n'avons pas retrouvé dans notre série, l'augmentation des TGD, le cholestérol total, étant légèrement élevé chez le DNID (1,96 g/l).

Il serait cependant intéressant dans une étude ultérieure de doser les lipoparticules à Apo A_I (Lp A_I) et à Apo A_I et A_{II} (Lp A_I : A_{II}) pour voir aux dépens de laquelle se fait la diminution des HDL. Cette dyslipidémie observée chez le DNID serait en rapport avec une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire et explique le caractère excessif de cette mortalité chez les diabétiques microalbuminuriques (51).

En conclusion, on peut affirmer l'intérêt du dosage de la μalb chez les diabétiques à cause de sa valeur prédictive d'une N.D. Elle est en effet liée à l'équilibre glycémique auquel, elle est très sensible.

La méthode au rouge de pyrogallol semble être satisfaisante dans nos conditions d'exercice. A défaut, seule la détermination de la clearance de la créatinine semble donner des informations utiles dans la surveillance de la fonction rénale.

Il faut enfin surveiller le métabolisme lipidique, surtout chez les diabétiques de type II à la recherche d'une dyslipidémie, témoin de l'aggravation du risque cardiovasculaire.

CONCLUSION GENERALE

Le diabète est aujourd'hui considéré comme une maladie sociale de par sa fréquence et de par ses complications.

C'est une maladie fréquente aussi bien dans nos régions que dans le reste du monde. Sa prévalence en Afrique bien qu'estimée entre 1 et 2%, est en dessous de celle observée dans les pays Européens. Toutefois, le nombre croissant de nouveaux cas diagnostiqués et l'absence d'études épidémiologiques fiables doivent amener à reconsidérer sa situation dans nos régions.

Le diabète est également grave de par ses complications. Celles-ci sont secondaires à l'hyperglycémie chronique qui permet de définir le diabète et constituent souvent le motif de consultation dans nos régions.

Parmi ces complications, l'atteinte rénale conditionne le pronostic vital du diabétique. Elle aboutit à plus au moins brève échéance à la défaillance de la fonction rénale et nécessite un traitement de substitution par dialyse itérative.

Si on sait que les moyens de traitement de suppléance par dialyse ne débouchent que très rarement sur une greffe rénale, la prévention de toute complication reste le seul espoir.

Or, plusieurs études ont prouvé que la μ alb, définie par un taux d'excrétion urinaire d'albumine ~ 30 et ~ 300 mg par 24 h avait un intérêt prédictif de néphropathie débutante chez le DID et de pronostic quant à la mortalité cardio-vasculaire précoce chez le DNID.

Notre travail a consisté à faire une étude descriptive transversale portant sur les diabétiques des 2 types reçus à la consultation du centre antidiabétique Marc SANKALE de février à Juin 1997.

Il peut se résumer en deux parties :

- Une partie bibliographique consacrée à une revue de la littérature sur le diabète dont une place privilégiée est réservée à la ND et à l'étude de la μ alb.
- Une deuxième partie expérimentale où des prélèvements ont été effectués et ont servi aux différents dosages.

Les différents paramètres dosés ont été entre autres des paramètres de l'équilibre glycémique, du bilan rénal, du bilan lipidique et de la μ alb.

Toutes ces déterminations ont été effectuées et financées par le Laboratoire de Biochimie de la Faculté de Médecine de l'UCAD.

Notre échantillon a concerné 100 diabétiques dont :

71 sujets diabétiques de type II

29 sujets diabétiques de type I.

Les sujets diabétiques sont tous suivis dans le service antidiabétique. La sélection est effectuée à partir de leur dossier. La μ alb a été dosée par la méthode colorimétrique au Rouge de Pyrogallol qui est une méthode de dosage sensible et d'utilisation facile. Elle a l'avantage sur la méthode de référence, la radio-immunologie, de ne pas utiliser des isotopes radioactifs.

Nos résultats sont analysés à l'aide d'un logiciel Epi Info - SPSS.

– Ces résultats ont mis en évidence :

- Parmi les diabétiques de type II, on note une prédominance féminine, avec un âge moyen à 57,4 ans et une certaine tendance à l'obésité (BMI = 25,54 +/- 4, 93). Une μ alb est retrouvée chez 43 des patients, 16 avec une normoalbuminurie et déjà 12 macroalbuminuriques.

- Parmi les diabétiques de type I, on note également une prédominance féminine (sex-ratio = 0,8), un âge beaucoup plus jeune (29 ans environ), aucune tendance à l'obésité (BMI = 20,72 +/- 2,53).

La prévalence de la μ alb y est beaucoup plus importante avec 18 patients sur 29. Les 6 ont une macroalbuminurie. Le taux d'EUA est normal chez 5 patients.

– L'analyse a ensuite porté sur les diabétiques avec μ alb et a permis de tirer les enseignements suivants :

- Parmi les diabétiques de type II avec μ alb, le sexe féminin prédomine également 28 femmes et 15 hommes. La répartition selon le BMI montre 29 sujets obèses dont 19 femmes.
- Parmi les diabétiques de type I avec μ alb, la répartition selon le sexe est comparable, mais on note ici plutôt, une tendance à la maigreur.

Ainsi, la répartition de notre échantillon d'étude selon le sexe, l'âge et le BMI, épouse les critères de définition des différentes formes de diabète selon l'O.M.S.

– La prévalence de la μ alb en fonction de la durée du diabète montre :

- Chez le diabète de type II : près de la moitié ont une μ alb (49%) dans les 5 premières années d'évolution de la maladie et 89 % l'ont dans les 10 années.
- Chez le diabète de type I : 44 % de la population sont microalbuminuriques après 10 ans d'évolution de la maladie.

Contrairement aux conceptions anciennes, la μ alb est présente avec une forte prévalence (28%) chez des patients dont la maladie évolue depuis moins de 5 ans.

- A propos de l'équilibre glycémique, la corrélation est positive avec la glycémie ($r = 0,34$) et HBA1c ($r = 0,48$) chez le diabétique jeune et semble faible dans l'autre type de diabète.
- Concernant le bilan rénal, une corrélation négative entre μ alb et Clearance de la créatinine est observée chez le diabète de type I ($r = -0,18$) et semble douteuse chez celui de type II.
- Le taux d'acide urique est quant à lui, négativement corrélé à la μ alb dans les deux types de diabète, sans aucune signification statistique.
- De même, la corrélation est négative entre HDL et μ alb ($r = -0,32$) chez le DID, entre les TGD et la μ alb chez les DNID ($r = -0,25$).

Comme les études précédentes, on peut dire que malgré nos modestes moyens, nous sommes parvenus à des résultats sensiblement superposables quant à la valeur prédictive de la μ alb dans la survenue précoce d'une néphropathie. La corrélation négative avec la clearance de la créatinine fait de ce paramètre le meilleur élément de surveillance de la fonction rénale à défaut du dosage de la μ alb.

Les principales recommandations que l'on peut faire à la lumière de ces résultats sont :

- ◆ La recherche d'un équilibre aussi parfait que possible de la glycémie doit être la hantise du diabétologue.

- ◆ Le nombre important de patients avec malb et dont le diabète est âgé de moins de 5 ans (28 %) doit nous amener à interpréter de façon nuancée tout résultat étranger ceci d'autant plus que des critères raciaux entraînent des variations non négligeables. Ce qui devrait nous amener à adopter des attitudes nouvelles à surveiller la fonction rénale dès le diagnostic de la maladie.

- ◆ La nécessité absolue de surveiller le métabolisme lipidique chez les diabétiques de type II.

Le lien entre l'hyperglycémie chronique et la tendance à la microangiopathie étant bien connu, il importe donc d'orienter les efforts des autorités vers l'accès à une insulinothérapie à un moindre coût. Il s'agit d'une véritable politique de santé publique à mener afin de voir un avenir meilleur pour les diabétiques.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. ALCOLADO J.C., ALCOLADO R.

Importance of maternal history of non-insulin dependent diabetic patients.
Br. Med. J., 1991 ; **302** : 1178-1180.

2. ALTMAN J.J.

Histoire naturelle et épidémiologie de la néphropathie diabétique
In Tchobroutsky G. et al.
Traité de diabétologie, ed. Pradel, Paris, 1990 ; **48A** : 508-510.

3. ANDERSEN A.R., CHRISTIANSEN J.S., ANDERSEN J.K. et al.

Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes : An epidemiological study.
Diabetologia, 1983 ; **25** : 496-501.

4. BEAUREGARD H., ST-LOUIS G., DALOZE P.

Le diabétique atteint d'une microangiopathie sévère et progressive :
un engagement multidisciplinaire. In Journées de diabétologie de l'Hôtel Dieu,
ed. Flammarion, Paris, 1989 : 99-144.

5. BERGER M.

Risk of obesity in type II diabetes mellitus.
Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1992 ; **16** : S29-S33 (suppl 4).

6. BOGARDUS C., LILLIOJA S., BENNETT PH.

Pathogenesis of NIDDM in Pima Indians.
Diabetes Care, 1991 ; **14** : 685-690.

7. BORCH-JOHNSEN K., ANDERSEN P.K., DECKERT T.

The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin-dependant) diabetes mellitus.

Diabetologia. 1985 ; **28** : 590-596.

8. BORDAS FONFREDE M.

Microalbuminurie.

Actualités Pharm. Biol. Clin., 1987 ; **4** : 85-89.

9. BRENNER B.M., GARCIA D.L., ANDERSON S.

Glomeruli and blood pressure less of one, more the other ?

Am. J. Hypertens., 1988 ; **1** : 335-347.

10. BREYER J.A.

Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients.

Am. J. Kidney. Dis., 1992 ; **20** : 533-547.

11. BRENNER H.UMES

Mecanisms of glomerular ultrafiltration.

New. Engl. J. Med., 1977 ; **297** : 148-154.

12. CARR S., MBANYA J.C., THOMAS T. et al.

Increase in glomerular filtration rate in patients with insulin-dependent diabetes and elevated erythrocyte sodium-lithium counter transport.

N. Engl. J. Med., 1990 ; **322** : 500-505

13. CERASOLA G., COTTONE S., D'IGNOTO G.

Microalbuminuria as a prediction of cardiovascular damage in essential hypertension.

J. Hypertens., 1989 ; 7 (suppl. 6) : S 352-S 353.

14. CHASE H.P., JACKSON W.E., HOOPS S.L. et al.

Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes.

JAMA 1989 ; 261 : 1155 –1160.

15. CHRISTENSEN C.K., MOGENSEN C.E.

The course of incipient nephropathy : Studies on albumin excretion and blood pressure.

Diabetic. Med., 1985 ; 2 : 97-102.

16. CLOSE C.F.

Sex, diabetes duration and microalbuminuria in type I diabetes .

Diabetologia, 1987 ; 30 : 508 A.

17. COHEN D.L., CLOSE C.F., VILBERTI G.C.

The variability of overnight urinary albumin excretion in normal and insulin-dependent diabetic subjects.

Diabetic. Med., 1987 ; 4 : 437-440.

18. COOPER M.E., FRAUMAN A., O'BRIEN R.C., et al.

Progression of proteinuria in type I and type II diabetes.

Diabetic. Med., 1988 ; 5 : 361–368.

19. CORDONNIER D., CORTICELLI P., MAYNARD C. et coll.

Néphropathies diabétiques. Ed. Techniques.

Encycl. Med. Chir. (Paris, France). Néphrologie-Urologie, 18-066-P-10,

Endocrinologie-Nutrition, 10-366-M-10, 1994 : 11 p.

20. CORDONNIER D., DIENY A., MAURIZI J. et coll.

La glomérulopathie diabétique.

Rev. Prat., (Paris), 1991 ; **41**, 24 : 2452-58.

21. COWELL C.T., ROGERS S., SILINK M.

First morning urinary albumin concentration is a good predictor of 24 hour urinary albumin excretion in children with type I (insulin-dependent) diabetes.

Diabetologia. 1986 ; **29** : 97-99. (116).

22. COWIE C.C., PORT F.K., WOLFE R.A et al.

Disparities in incidence of diabetic end stage renal disease according to race and type of diabetes .

N. Engl. J. Med., 1989 ; **321** : 1074 -1079.

23. DAHL J.K., BRINCHMANN H.O., HANSEN K.F et al .

Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy ; nephropathy and neuropathy.

The Oslo study. B.M.J., 1986 ; **293** : 1195–1199.

24. DAMSGAARD E.M., FROLAND A., JARGENSEN O.D. et al.

Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people.

Br. Med. J. 1990 ; **300** : 297-300.

25. DAMSGAARD E.M, MOGENSEN C.

Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls.

Diabetic. Med., 1986 ; **3** : 430-435.

26. DECKERT T., FELDT-RASMUSSEN B., BORCH-JOHNSEN K. et al.

Albumin reflects widespread vascular damage. The steno hypothesis.

Diabetologia, 1989 ; **32** : 219-226.

27. DESCAMPS O. , BUYSSCHAERT M. , KETELSLEGERS J.M. et coll.

Etude de la microalbuminurie dans une population de 653 patients diabétiques de type I et II.

Diab. et Métabolisme, 1991 ; **17** : 469 - 475.

28. DIABETES DRAFTING GROUP.

Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. The WHO multinational study of vascular disease in diabetics.

Diabetologia. 1985 ; **28** : 615-40.

29. ENGERMAN E., BLOOWORTH J.M.B., NELSON S.

Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control.

Diabetes. 1977 ; **26** : 760-769.

30. FELDT-RASMUSSEN B., DINESEN B., DECKERT T.

Enzyme immunoassay : an improved determination of urinary albumin in diabetics with incipient nephropathy.

Scand J. Clin. Lab. Invest. 1985 ; **45** : 539-544.

31. FELDT-RASMUSSEN B., MATHIESEN E.R.

Variability of urinary albumin excretion in incipient diabetic nephropathy.
Diab. Nephropathy. 1984 ; **3** : 101-104.

32. FELDT- RASMUSSEN B., MATHIESEN E.R., DECKERT T.

Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient
Nephropathy in insulin-dependent diabetes.
Lancet 2, 1986 : 1130 –1304.

33. FUJITA Y. , MORI I. , KITANO S.

Color reaction between pyrogallol red. Molybdenum complex and protein.
Chem Pharm. Bull. Bunseki Kagaku, 1983 ; **32** : E 379-386.

34. GATLING W.

Renal function in diabetes.
Lancet. 1985 ; **13** : 875-876.

35. GATLING W., KNIGHT R.O.

Screening for early diabetic nephropathy ; which sample to detect
microalbuminuria ?

Diabetic. Med., 1985 ; **2** : 451-455.

36. GAULTIER Y., CARITER-RIOA, LAREDO et al.

Le diabète du sénégalais en milieu hospitalier . étude de 178 cas.
IX^e Journées Med. Dakar 1979.
Med. Afr. noire., 1979 ; **26**, 12 : 941-948.

37. GENTILINI M.

Médecine tropicale, 1993, Flammarion, 5ème édition, Paris.

38. GIAMPIETRO O., PENNO G., CLERICO A. et al.

Which method for quantifying microalbuminuria in diabetics ?

Acta. Diabetol., 1992 ; **28** : 239-245.

39. GILBERT R.E., TSALAMANDRIS C., BACII L.A. et al.

Long term glycaemic control and the rate of progression of early diabetic
Kidney disease.

Kidney. Int., 1993 ; **44** : 855-859.

40. GRIMALDI A., THERVET F.

Néphropathie diabétique.

Infection urinaire – HTA et diabète. **11** : 132-137.

41. HALFON P., GOLDGEWICHT C., EL-ETR. M. et coll.

Classification et dépistage du diabète sucré. Encycl. Med. Chir. (Paris, France),

Glandes-Nutrition , 10366 A¹⁰ ; 1986 ; **2** : 9 p.

42. HANNE DOUCHE T., BOITARD C., DELGADO A. et al.

Modifications hémodynamiques rénales précoces au cours du diabète.

Mécanismes physiopathologiques.

In Journées annuelles de diabétologie de l'hôtel Dieu. Ed. Flammarion,

Paris, 1989 : 213-224.

43. HASSLECHER C.H.

Albuminurie bei diabetes mellitus.

Wien klin wochenschr, 189 (suppl.), 1990 : 9-12.

44. HERMAN W.H., TEUTSCH S.M.

Kidney diseases associated with diabetes.

In : Harris M.I. Hammah R.F. Diabetes in America.

NIH Publications, 1985 ; XIV : 1-31.

45. JAMES M.A., FOTHERBY M.D., POTTER J.F.

Microalbuminuria in elderly hypertensives, variability and relation to clinic and ambulatory blood pressure.

J. Hypertens., 1992 ; 10 (11) : 1431 (abstract).

46. JARRETT R.J., VIBERTI G.C.

Risk of nephropathy in diabetes mellitus : problems of methodology and terminology (letter).

Diabetologia, 1985 ; 28 : 181.

47. JARRETT R.J., VIBERTI G.C., ARGYROPOULOS A. et al.

Microalbuminuria predicts mortality in non insulin-dependent diabetes.

Diabetic. Med., 1984 ; 1 : 17-19.

48. JEANDEL P. et KOUDA ZEH A.

Le diabète sucré au Cameroun : Etude prospective de 203 sujets.

Médecine d'Afrique noire, 1987 ; 34 (10) : 861-870.

49. KANDJINGU K., BIELELI E., BIDIINGIJA M. et coll.

Etude clinique du diabète sucré à Kinshasa.

Médecine d'Afrique noire, 1985 ; **32** (3) : 53-61.

50. KENN H., CHLOUVERAKIS C.

An immunoassay method for urinary albumin at low concentrations.

Lancet., 1963 ; **2** : 913-914.

51. KILARU P., BAKRIS G.I.

Microalbuminuria and progressive renal disease.

Journal of Human hypertension, 1994 ; **8** : 809-817.

52. KIMENETSKY S.A., BENNETT P.H., DIPPE S. et al.

A clinical and histologic study of diabetic nephropathy in the Pimas Indians.

Diabetes, 1974 ; **23** : 61-4.

53. KLAHR S., SCHREINER G., ICHIKAWAI

The progression of renal disease.

N. Engl. J. Med., 1988 ; **318** : 1657-66.

54. KLEIN R., KLEIN BEK, MOSS S.F.

Prevalence of microalbuminuria in older-onset diabetes.

Diabet. Care, 1993 ; **16** : 1325-30.

55. KOFOED E.A., BORCH J.K., KREINER S. et al.

Declining incidence of persistent proteinuria in type I diabetic patients in Denmark.

Diabetes, 1987 ; **36** : 205-209

56. KREMPF M., MARRE M.

La microalbuminurie chez les diabétiques : définitions, intérêt et physiopathologie.

Diabète et Métabolisme. (Paris), 1987 ; **12** : 225-231.

57. KREMPF M., MARRE M.

La microalbuminurie chez les diabétiques : définitions, intérêt et physiopathologie. Aspects méthodologiques et perspectives thérapeutiques.

Diabète et Métabolisme, 1987 ; **13**, 225-239.

58. KROLEWSKI A.S., CANESSA M., WARRAM H.J. et al.

Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus.

N. Engl. J. Med., 1988 ; **318** : 140-145.

59. KROLEWSKI A.S., WARRAM H.J., LAFFEL L.M.B

Prédisposition génétique à la Néphropathie diabétique.

In : Actualités néphrologiques, 1991 ; Flammarion, Paris : 85 – 96.

60. KROLEWSKI A.S., WARRAM H.J., RAND L.I. et al.

Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile onset-type I diabetes.

A 40 year follow up study.

Diabetes. Care, 1986 ; **9** : 443-452.

61. LALAU J.D.

Néphropathie et hypertension artérielle chez le diabétique.
In 10^{ème} Symp. Inter. Diabet. (Copenhague, Danemark).
Excerpta. Medica. 1989 : 22-35.

62. LESTRADET H., PAPOZ L., HELLOUIN DE MENIBUS C. et al.

Long term study of mortality and vascular complications in juvenile
Onset (type I) diabetes.
Diabetes, 1981 ; **30** : 175-8.

63. LOKROU A., TOUTOU T., OUEDRAOGO Y. et coll.

Complications du diabète sucré en milieu hospitalier en Côte d'Ivoire.
Med. Afrique noire, 1987 ; **35** (9) : 594-602.

64. MAKITA Z., RADOFF S., RAYFIELD E.J. et al ;

Advanced glycosylation and products in patients with diabetic nephropathy.
N. Engl. Med., 1991 ; **325** : 836-842.

65. MANGILI R., BENDING J.J., SCOTT G. et al.

Increased sodium-lithium counter transport activity in red cells of patients with
insulin- dependent diabetes and nephropathy.
N. Engl. J. Med., 1988 ; **318** : 146-150.

66. MARRE M.

La microalbuminurie. Le mouvement médical.
La Revue du praticien, Juin 1990 ; **18**.

67. MARRE M., CLAUDEL J.P., CIRET P. et al.

Laser immunonephelometry for routine quantification of urinary albumin excretion.

Clin. Chem., 1987 ; **33** : 209-213.

68. MATHIESSEN E.R., OXENBOLI B., JOHANSEN K. et al ;

Incipient nephropathy in type I diabetes.

Diabetologia, 1984 ; **26** : 406-410.

69. MATTOCK M.B., VIBERTI G.C.

Microalbuminuria in NIDDM

In : Prog - Diabet., 1993 ; **2** : 1- 7.

70. MAUER S.M., STEFFES M.W., ELLIS E.N. et al.

Structural functional relationship in diabetic nephropathy.

J. Clin. Invest., 1984 ; **74** : 1143-55.

71. MESSENT J.W.C., ELLIOT J.G., HILL R.D. et al.

Prognostic significance of microalbuminuria in insulindependent diabetes mellitus.

Kidney. Int., 1992 ; **41** : 836-839.

72. MOGENSEN C.E.

A complete screening of urinary albumin concentration in an unselected diabetic out patient clinic population.

Diab. Nephrop., 1983 ; **2** : 11-18.

73. MOGENSEN C.E.

Microalbuminuria and incipient diabetic nephropathy.

Diab. Nephrop., 1984 ; **3** : 75-78.

74. MOGENSEN C.E.

Microalbuminurie predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes.

N. Engl. J. Med., 1984 : 310-356.

75. MOGENSEN C.E.

Microalbuminuria as a predictor of nephropathy.

Kidney. Int., 1987 ; **31** : 673-689.

76. MOGENSEN C.E

Histoire naturelle de la néphropathie diabétique chez le diabétique insulino-dépendant et concept d'une intervention non glycémique.

In : Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel Dieu (Paris), 1989 : 225-246.

77. MOGENSEN C.E, CHAIHATI A., CHRISTENSEN C.K. et al.

Microalbuminuria : an early marker of renal involvement in diabetes.

Uraemia. Invest., 1985 , **9** : 85-92.

78. MOGENSEN C.E., CHRISTENSEN C.K.

Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients.

N. Engl. Med., 1984 ; **311** : 89-93.

79. MOGENSEN C., SCHMITZ A., CHRISTENSEN C.

Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients
Diabetes metabolisme Reviews, 1988 ; 4, 453-483.

80. NELSON R.G., KUZLMAN C.L., PETTITT D.J. et al.

Albuminuria in type II (non insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired
glucose tolerance in Pima Indians.

Diabetologia, 1989 ; 32 : 870-876.

81. NYBERG G. , BLOHME G., NORDEN G.

Impact of metabolic control on the progression of clinical diabetic nephropathy.

Diabetologia, 1987 ; 30 : 82- 86

82. O.M.S

Diabète sucré. In : Série des rapports techniques.

(Genève), 1985 ; 727 : 12-20.

83. PARVING H., HOMMEL E., MATHIENSEN E. et al.

Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy
in patients with insulin dependent diabetes.

Br. Med. J., 1988 ; 296 : 156- 160

84. PARVING H.H., OXENBOLL B., SVENDSEN P.A. et al.

Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy.

A longitudinal study of urinary albumin excretion.

Acta. Endocrinol., 1982 ; 100 : 550-555.

85. PASSA P.H., MARRE M., LEBLANC H.

Liens entre hypertension artérielle et néphropathie diabétique.

Presse Med., 1987 ; 16, 44 : 2221-2225.

86. PEDERSEN E.B., MOGENSEN C.E, LARSEN J.S.

Effects of exercise on urinary excretion of albumin and β microglobulin in young patients with mild essential hypertension without treatment and during long term propranolol treatment.

Scand. J. Clin Lab. Invest., 1981 ; 41 : 493-498.

87. ROBERTSON R.P., OLSON L.K., ZHANG H.J.

Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization : a new message from the insulin gene.

Diabetes, 1994 ; 43 : 1085-1089.

88. ROSTAND S.G., BROWN G., KIRK K.A. et al.

Renal insufficiency in treated essential hypertension.

N. Engl. J. Med., 1989 ; 320 : 684-688.

89. ROWE D.J.F., BAGGA H., BETTS P.B.

Normal variations in rate of albumin excretion and albumin to creatinin ratios in overnight and daytime urine collections in diabetic children.

Br. Med. J., 1985 ; 291 : 693-694.

90. ROWE D.J.F., HAYWARD M., BAGGA H. et al.

Effect of glycemc control and duration of disease on overnight albumin excretion in diabetic children.

Br. Med. J., 1984 ; 289 : 957-959.

91. SCHIEMER R.E., MESSERLI F.H., GARAVAGLIA G.E. et al.

High intraglomerular pressure : a determinant of early target-organ damage in arterial hypertension.

J. Hypertens., 1986 ; 4 (suppl. 5) . S 261-263. (1-19)

92. SCHIMITZ A., VAETH M.

Microalbuminuria : a major risk factor in non insulin dependent diabetes.

A 10 year follow-up study of 503 patients.

Diabetic. Med., 1988 ; 5 : 126-134.

93. SHIMOMURA H., SPIRO R.G.

Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alteration in diabetes. Decreased levels of heparan sulfate proteoglycan and laminin.

Diabetes, 1987 ; 36 : 374-381.

94. SCHNACK C., SCHEITHAUER W., GISINGER C. et al :

Prevalence of microalbuminuria in maturity onset primarily non-insulin requiring diabetes mellitus : Effect of disease duration, glycemie control and mean systematic blood pressure.

J. Diabet. Complications, 1987 ; 1 : 132 -136.

95. STERN M.P., PATTERSON J.K., HAFFNER S.N. et al.

Lack of awareness and treatment of hyperlipidemia in type II diabetes in a community survey.

JAMA, 1989 ; 262 : 360-364.

96. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT) RESEARCH GROUP.

The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.

N. Engl. J. Med., 1993 ; 329 : 977-986.

- 97. THIVOLET C.H., AYZAC L., SIMONET C.H. et coll.**
Microalbuminurie et Néphropathie diabétique
La Presse Médicale, Juin 1990, 19 ; **23** : 1073 --1080.
- 98. TIELMANS C.H.R.**
Complications rénales du diabète.
Rev. Med. Brux. 1995 ; **16** : 258-261.
- 99. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM :**
1991 Annual Data Report.
Am. J. Kidney. Dis., 1991 ; **18** (suppl.2).
- 100. UUSITUPA M., SIITONEN O., PENTTILA I. et al.**
Proteinuria in newly diagnosed type II diabetic patients.
Diabetes care, 1987 ; **10** : 191-194.
- 101. VALENSI P., BUSBY M., COMBES M.E. et coll.**
Microalbuminurie et hypertension artérielle chez les obèses.
Arch. Mal. Cœur., 1992 ; **85** : 1193- 95.
- 102. VASQUEZ B., FLOCK E.V., SAVAGE P.J. et al.**
Sustained reduction of proteinuria in type II (non insulin-dependent) diabetes
following diet induced reduction of hyperglycemia.
Diabetologia, 1984 ; **26** : 127-133.

103. VIBERTI G.C., HILL R.D., JARRET R.J. et al.

Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus.

Lancet., 1982 ; 2 : 1430-32.

104. VIBERTI G.C., KEEN H.

The patterns of proteinuria in diabetes mellitus.

Diabetes, 1984 ; 73 : 686-692.

105. VIBERTI G.C., MOGENSEN C.E., KEEN H. et al.

Urinary excretion of albumin in normal man. The effect of water loading.

Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1982 ; 42 : 147-151.

106. VIBERTI G.C., PICKUP J., JARRETT R.J. et al.

Effet of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and β_2 microglobulin in insulin-dependent diabetes.

N. Engl. J. Med., 1979 ; 300 : 638 - 641.

107. VIBERTI G.C., WISEMAN M.J.

The kidney in diabetes : significance of the early abnormalities.

Clin. Endocr. Metab., 1986 ; 15 (4) : 753-783.

108. VIBERTI G.C., WISEMAN M., MACKINTOSH D. et coll.

Peut-on prévenir la néphropathie diabétique ?

Journées de diabétologie de l'Hôtel Dieu.

Ed. Flammarion (Paris). 1983 : 78-87.

109. WANDORF N, GOLDFINE ID :

Archacology of NIDDN, excavation of the «thrifty» genotype.
Diabetes, 1993 ; **40** : 161-165.

110. WATANABE N., KAMEI S., OIKUBO A. et al.

Urinary Protein as measured with a pyrogallol red. molybdate complex,
manually and in Hitachi 726 automated analyser.
Clin. Chem., 1986 ; 32, 8 : 1551-1554

111. WAUTERS J.P., ROSMAN J.B.

Néphropahtie diabétique débutante : faut-il traiter ?
Med. et Hyg., 1993 ; **51** : 448-449.

112. WEST J.N., GOSLING P., DIMMITT S.B. et al.

Non-diabetic microalbuminuria in clinical practice and its relationship to posture,
exercice and blood pressure.
Clin. Sci., 1991 ; **81** : 373-377.

113. WESTBERG N.G., MICHAEL A.F.

Human glomerular membrane chemical composition in diabetes mellitus.
Acta. Med. Scand., 1974 ; **194** : 39-47.

114. WINOCOUR P.H., HARLAND J., MILLAR J.P. et al.

Microalbuminuria and associated risk factors in the community.
Atherosclerosis, 1992 ; **93** : 71-81.

115. WISEMAN M.J., HUNT R.E., GOODWIN A.

Dietary composition and renal function in healthy subjects.
Nephron., 1987 ; **46** (1) : 37- 42.

116. YAQOUB M., PATRICK A.W., Mc CLELLAND P. et al.

Relationship between markers of endothelial dysfunction, oxidant injury and
Tubular damage in patients with insulin-dependent diabetes.
Clin. Sci., 1993 ; **85** : 557-562.

117. YUDKIN J.S., FORREST R.D., JACKSON C.A.

Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects.
Lancet., 1988 ; **1** : 530-533.

118. ZMIROU D., BENHAMOU P.Y., CORDONNIER D. et al.

Diabetes mellitus prevalence among patients in France (UREMIDIAB STUDY).
Nephrol. Dial. Transplant., 1992 ; **7** : 1092-1097.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

VU
LE PRESIDENT DU JURY

VU
LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE
DAKAR