

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

Université Saleh Boubnider Constantine III

Faculté de médecine

Département de pharmacie



**Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Docteur
en Pharmacie**

Polymorphisme I/D du gène ACE chez les diabétiques avec et sans néphropathie

Présenté par :

- HOUCHE Sarra .
- HOUAMEL Hanane.
- HASSINI Soumia .

Encadré par :

- Pr HANACHI Sabah.

Année universitaire 2018/2019

Sommaire

Remerciements

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction.....1

1- Revue bibliographique

CHAPITRE01 : Le Diabète

1-Définition du diabète selon l’OMS.....	3
2- Epidémiologie du diabète.....	3
2.1- Dans le monde.....	3
2.2- En Algérie	5
3- Facteurs de risque du diabète.....	5
3.1-Les facteurs génétique	5
3.2-Les facteurs environnementaux	5
3.3-Les facteurs Immunologiques.....	7
4-Classification	8
4.1-Le diabète de type1.....	8
4.2 le diabète de type2	9
4.3- le diabète gestationnel.....	9
4.4- Les diabètes iatrogènes	9
4.5- les autres diabète.....	9
5-Physiologie	11
5.1- Le pancréas	11
5.1.1- Rappel anatomique	11
5.1.2-Physiologie du pancréas endocrine	12
5.1.2.1-L’insuline.....	12
5.1.2.1.1-Structure et biosynthèse.....	12
5.1.2.1.2-Effets biologiques de l’insuline.....	13

5.1.2.1.3-Régulation de la sécrétion d'insuline.....	13
5.1.2.2-Le glucagon.....	13
5.1.2.2.1-Structure et biosynthèse.....	13
5.1.2.2.2-Actions.....	13
5.1.2.2.3-Régulation de la sécrétion du glucagon.....	14
5.2-Régulation de la glycémie.....	14
6-Physiopathologie	14
6.1-Physiopathologie du diabète type1	14
6.2-Physiopathologie du diabète type2.....	15
6.2.1-L'insulinorésistance.....	15
6.2.1.1- Mécanisme de l'insulinorésistance.....	15
6.2.2-Insulinodéficiencia.....	16
7-Diagnostic.....	17
8-La clinique.....	17
8.1-Les symptômes du diabète de type 1.....	17
8.2-Les symptômes du diabète de type 2	18
9-les complications du diabète.....	19
9.1-Les complications aiguës	19
9.1.1-Le Coma acidocétosique.....	19
9.1.2-Coma hyperosmolaire	20
9.1.3-L'acidose lactique.....	21
9.1.4-Le coma hypoglycémique.....	21
9.2-Les complications chroniques.....	21
9.2.1-La micro-angiopathie.....	21
9.2.1.1-La rétinopathie diabétique.....	21
9.2.1.2-La neuropathie diabétique.....	23
9.2.1.3-La néphropathie diabétique.....	24
9.2.2-La macro-angiopathie	30
9.2.2.1-Maladie cardiovasculaire.....	30
9.2.2.2-Le pied diabétique.....	30
10. Traitement du diabète	30
10.1-Traitement non pharmacologique.....	31
10.2-Traitement pharmacologique.....	31
10.2.1-Traitement insulinique.....	31

10.2.3-Source des différentes Insulines.....	32
10.2.3.1-L'insuline humaine.....	32
10.2.3.2-Les analogues de l'insuline.....	32
10.3-Les antidiabétiques oraux	33
10.3.1-Les insulino-sécréteurs.....	33
10.3.1.1-Sulfamides Hypoglycémiant.....	33
10.3.1.2-Les glinide (meglitinide).....	33
10.3.1.3-Les incrétinomimétiques et incretinopotentiators.....	34
10.3.2-Les insulino-sensibilisateurs.....	34
10.3.2.1- Les biguanides.....	34
10.2.3- Les inhibiteurs d'absorption digestive du glucose.....	35
11-Surveillance.....	35
11.1- L'auto surveillance	35
11.2-Surveillance.....	35
11.2.1-Clinique.....	35
11.2.2Biologique.....	35
11.2.3-Bilan de surveillance.....	36
CHAPITRE02 : Polymorphisme I/D du gène ACE et diabète.....
1-Rappelle sur le système rénine angiotensine (SRA).....	37
2.L'enzyme de conversion de l'Angiotensine (ACE)	38
2.1-La protéine de l'ECA.....	38
2.2-La Fonction et le rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE).....	39
2.3-Gène de <i>l'ACE</i>	39
3-Polymorphisme génétique de l'ACE.....	40
4-Polymorphisme ACE et diabète.....	41

2-Partie pratique

2-Patients et Méthodes.....	44
2.1-La population d'étude	44
2.1.1-La Population malade.....	44
2.1.2-Population témoin.....	44
2.2-Méthodologie.....	45

2.2.1-Recueil des données.....	45
2.2.2-Les prélèvements sanguins.....	45
2.2.3-Les dosages biologiques.....	45
2.2.3.1-Dosage de la glycémie	46
2.2.3.2-Dosage du cholestérol	46
2.2.3.3- Dosage des triglycérides.....	46
2.2.3.4-Dosage du cholestérol HDL	47
2.2.3.5-Calcul du cholestérol LDL.....	47
2.2.3.6-Dosage de la créatinine.....	48
2.2.3.7-Dosage de l'Hémoglobine glyquée	48
2.2.3.8-Dosage La micro albuminurie	48
2.2.4-Etude moléculaire.....	49
2.2.4.1-L'extraction de l'ADN génomique	49
2.2.4.2-Recherche du Polymorphisme I/D du gène l'ACE	53
2.2.4.2.1-La PCR (Polymérase Chaîne Réaction).....	53
2.3-Analyse statistique.....	55
3-Résultats.....	57
3.1-Répartition de la population d'étude.....	57
3.2- Répartition de la population d'étude selon le sexe et l'âge.....	57
3.3-Répartition de la population d'étude selon la durée du diabète	59
3.3-Fréquence du tabagisme.....	59
3.4-Fréquence du type du diabète chez les malades et les témoins.....	60
3.5-Fréquence des complications du diabète.....	60
3.5.1-Fréquence de la macro-angiopathie.....	60
3.5.2-Fréquence de la micro angiopathie.....	61
3.5.2.1-Fréquence de la neuropathie.....	61
3.5.2.2-Fréquence de la rétinopathie.....	61
3.6-Moyennes des IMC chez les malades et les témoins.....	61
3.7-Résultats des paramètres biologiques et génétiques.....	62
3.7.1-Le bilan lipidique chez les malades et les témoins.....	62
3.7.2-Moyennes de la microalbuminurie chez les malades et les témoins.....	62
3.7.3-Moyennes de l'hémoglobine glyquée chez les malades et les témoins.....	63
3.7.3-Moyennes de la glycémie chez les malades et les témoins.....	63

3.7.4-Moyennes de la créatinine plasmatique chez les malades et les témoins.....	63
3.7.5-Moyennes de la créatinine urinaire chez les malades et les témoins.....	64
3.7.6-Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> chez les malades et les témoins.....	64
4.DISCUSSION.....	66

CONCLUSION

REFERENCES

ANNEXES

Noms: Houche Sarra Houamel Hanana Hassini Soumia	Année universitaire :2018/2019
Polymorphisme I/D du gène ACE chez les diabétiques avec et sans néphropathie	
Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie.	
<p style="text-align: center;">Résumé</p>	
<p>Introduction</p>	
<p>La néphropathie diabétique est la principale cause de la maladie rénale chronique et représente la complication la plus courante et la plus grave du diabète. La pathogénie exacte de cette maladie est complexe et non élucidée. Plusieurs facteurs et mécanismes contribuent au développement et à l'issue de la néphropathie diabétique. De nombreuses études ont été réalisées pour rechercher une éventuelle relation entre le polymorphisme I/D du gène ACE et la néphropathie diabétique mais les conclusions étaient controversées.</p>	
<p>Objectifs</p>	
<p>L'objectif de notre travail est d'évaluer l'influence des différents facteurs de risque sur la survenue de cette maladie, de déterminer la prévalence du polymorphisme I/D chez les patients diabétiques avec et sans néphropathies et de rechercher une éventuelle corrélation entre ce polymorphisme et la néphropathie diabétique.</p>	
<p>Patient et méthodes</p>	
<p>Nous avons recruté à cet effet, 29 sujets diabétiques avec néphropathie et 30 témoins diabétiques sans néphropathie. Pour chaque sujet nous avons collecté des données cliniques par le biais d'un interrogatoire et la consultation du dossier médical; et réalisé des prélèvements sanguins pour le dosage des paramètres biologiques et l'étude génétique du polymorphisme I/D du gène ACE.</p>	
<p>Résultats et discussion</p>	
<p>L'âge moyen de nos malades est de $58,34 \pm 13,78$ ans ; 61.31 % sont des femmes. Celui des témoins est de 57.07 ± 10.51 ans ; 58.4% sont de sexe masculin.</p>	
<p>La durée moyenne du diabète chez nos malades est de 19.21 ± 9.31 ans ; celle des témoins est de 10.67 ± 7.66 ans.</p>	
<p>Le diabète de type 1 est plus fréquent chez les néphropathes par contre chez les témoins la fréquence du diabète de type 2 est plus importante.</p>	
<p>Les complications macro-angiopathiques sont plus prévalentes chez les néphropathes. De plus l'association de 2 ou plusieurs complications est fréquemment retrouvée.</p>	
<p>La prévalence de la neuropathie est significativement plus élevée chez les malades que chez les témoins.</p>	
<p>Les fréquences des allèles I et D sont respectivement 13.79 % et 86.21 % chez les témoins alors que les fréquences alléliques chez les sujets avec néphropathie sont respectivement 19.64 % et 80.36 %. Aucune association significative entre ce polymorphisme et la néphropathie diabétiques n'a été démontrée.</p>	
<p>Conclusion</p>	
<p>Aucune corrélation n'a été retrouvée entre polymorphisme I/D du gène ACE et la néphropathie diabétique dans notre population d'étude. D'autres études sur des cohortes de taille suffisante seront nécessaires pour fournir une puissance statistique élevée et des résultats plus fiables.</p>	
<p>Mots clés : Polymorphisme I/D, gène ACE, diabète, néphropathie diabétique.</p>	
<p>Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire. Faculté de Médecine Université Salah Boubnider Constantine 3.</p>	
<p>Laboratoire de Biochimie CHU Constantine</p>	
<p>Jury d'évaluation : Présidente du jury : Pr Sifi Karima Rapporteur : Pr Hanachi Sabah Examineur : Pr Zekri Salima</p>	