

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE CONSTANTINE 3

Faculté de médecine

Département de Pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

NOUVEAUX MARQUEURS BIOLOGIQUES DE LA
NEPHROPATHIE DIABETIQUE ET PRISE EN
CHARGE THERAPEUTIQUE

Réalisé et présenté par :

- ✓ Mouna BOUCHAOUR
- ✓ Ahlem DAIBOUN SAHEL
- ✓ Chaima DJEKIRIF
- ✓ Maroua SOUADI

Encadré par :

Dr Zekri Salima

Membres de jury :

Pr Sifi Karima

Pr Hanachi Sabah

Année universitaire : 2021 /2022

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	3
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION	1
I. CHAPITRE – DIABETE ET SES COMPLICATIONS	3
I.1 Définition	3
I.2 Épidémiologie	3
I.3 Types de diabète	4
I.3.1 Le diabète de type 1	4
I.3.2 Le diabète de type 2	4
I.3.3 Le diabète gestationnel.....	5
I.3.4 Intolérance au glucose.....	5
I.3.5 Diabète cortico-induit	6
I.4 Facteurs de risques du diabète	6
I.5 Le diagnostic de diabètes	7
I.5.1 Test de glycémie à jeun.....	8
I.5.2 Taux de glucose dans les urines	8
I.5.3 L'hémoglobine glyquée (HbA1c)	9
I.5.4 Hyperglycémie provoquée par voie orale HGPO	9
I.5.5 Les glycémies capillaires	10
I.5.6 Taux de glucose salivaire	10
I.6 Complications du diabète.....	11
I.6.1 Complications macrovasculaires.....	11
I.6.1.1 Athérosclérose et risque cardiovasculaire.....	11
I.6.2 Complication microvasculaires.....	12

I.6.2.1	Rétinopathie diabétique.....	12
I.6.2.2	Neuropathie diabétique	13
I.6.2.3	Néphropathie diabétique	14
II.	CHAPITRE – NEPHROPATHIE DIABETIQUE.....	15
II.1	Rappel anatomophysiologique.....	15
II.2	Néphropathie.....	21
II.3	Néphropathie diabétique	21
II.3.1	Physiopathologie.....	21
II.3.2	Evolution et Symptomatologie.....	25
II.3.3	Epidémiologie	28
II.3.4	Facteurs de risque.....	28
II.3.5	Diagnostic et Dépistage de la ND	29
II.3.6	Diagnostic différentiel.....	30
II.3.7	Diagnostic biologique	31
II.3.7.1	Débit de Filtration Glomérulaire.....	31
II.3.7.2	Créatinine	31
II.3.7.3	Microalbuminurie.....	34
II.3.7.4	Ratio Albumine-Créatinine urinaire (ACR).....	35
II.3.8	Le pronostic	36
III.	Chapitre – Nouveaux biomarqueurs de la ND	37
III.1	Comment définir un marqueur biologique ?.....	37
III.2	Quand est-ce qu'un paramètre biochimique est considéré un marqueur ?.....	37
III.3	Recherche et utilisation des nouveaux marqueurs	38
III.4	Nouveaux marqueurs de la ND.....	38
III.4.1	Cystatine C.....	38
III.4.2	Lipocaline du Neutrophile Associée à la Gélatinase (NGAL).....	42
III.4.3	Molécule 1 de lésion rénale (KIM-1).....	45
III.4.4	Interleukine-18.....	46
III.4.5	Interleukine-19.....	48

III.4.6	FABP1.....	49
III.4.7	Protéine liée au Rétinol.....	50
III.4.8	Beta2-microglobuline.....	51
III.4.9	Alpha1-Microglobuline.....	53
III.4.10	N-acétyl-β-D-glucosaminidase (NAG).....	54
III.4.11	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF.....	55
III.4.12	Vasohibin-1.....	56
III.4.13	Sirtuine.....	57
III.4.14	Sulfure d'hydrogène H2S.....	59
III.4.15	L'acide urique sérique.....	61
III.4.16	Fœtuine-A.....	62
III.4.17	La Clusterine.....	63
III.5	L'intérêt prospectif des biomarqueurs.....	64
IV.	CHAPITRE – PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT.....	66
IV.1	La prise en charge de la ND.....	66
IV.1.1	Le contrôle glycémique.....	66
IV.1.2	Le contrôle du bilan lipidique.....	67
IV.1.3	Modifications du mode de vie.....	68
IV.1.4	La correction de l'obésité.....	68
IV.1.5	LA prise en charge de néphropathie diabétique chez la femme enceinte.....	68
IV.2	Stratégie thérapeutique.....	69
IV.2.1	Blocage de Système rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA) :.....	69
IV.2.2	Les bloqueurs des canaux calciques (CCB).....	70
IV.2.3	Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes.....	71
IV.2.4	Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ET).....	71
IV.2.5	Apport en protéines.....	72
IV.2.6	La vitamine D.....	72
IV.2.7	Thérapies anti-VEGF pour la néphropathie diabétique.....	73
IV.2.8	Les donneurs de sulfure d'hydrogène.....	73

IV.2.9	La pentoxifylline	74
IV.2.10	Inhibition de la protéine kinase C	75
IV.2.11	Glycoprotéines anionique	75
IV.3	La thérapie ciblant les radicaux libres (antioxydants naturel).....	76
IV.3.1	Gingembre.....	76
IV.3.2	Curcuma.....	77
IV.3.3	Green tea (thé vert)	77
IV.3.4	Ail	78
IV.3.5	Fenugrec.....	78
IV.3.6	Pépins de raisin :	78
IV.3.7	Graines de lin	79
IV.3.8	Avoine.....	79
IV.3.9	Chardon.....	79
IV.3.10	La bardoxolone	80
	Conclusion	81
	Résumé.....	83
	Abstract.....	84
	ملخص.....	85
	BIBLIOGRAPHIE.....	87

Résumé

Le diabète est une maladie aux lourdes conséquences aussi bien humaines que socioéconomiques. Son évolution est silencieuse et insidieuse jusqu'à l'apparition de complications dont la morbidité et la mortalité sont importantes. La néphropathie diabétique, est la plus grave des complications microvasculaires du diabète car elle expose au risque de l'insuffisance rénale chronique terminale et au besoin de dialyse. Son diagnostic est basé sur l'analyse de certains marqueurs biologiques principalement la microalbuminurie sérique.

Toutefois, ces marqueurs sont peu sensibles et la constatation d'une altération rénale sur ces critères est souvent trop tardive. Au cours de ces dernières années, de nombreux travaux sur les biomarqueurs sériques et/ou urinaire, ont été publiés dans la finalité d'améliorer le dépistage de la néphropathie diabétique. Dans la même visée, ce travail étudie certains bio marqueurs intéressants en cours de développement comme : Cystatine c, NGAL, KIM-1, L'interleukine-18, FABP1, l'interleukine-19, alpha-1-microglobuline, beta-2-microglobuline, NAG, Clusterine, VEGF, Thérapies anti-VEGF, Vasohibin-1, Sirtuine, Sulfure d'hydrogène H₂S.... Ces biomarqueurs laissent entrevoir des perspectives encourageantes pour l'avenir.

La prise en charge de la ND est préliminaire. Elle se repose sur le contrôle glycémique et tensionnel, ainsi que l'adaptation d'un mode de vie adéquat. Une prise en charge multidisciplinaire est essentielle. Le traitement ne fait que retarder la progression de la maladie mais ne peuvent pas la guérir. Il existe donc une demande persistante pour l'identifier de nouvelles thérapies ou cibles pour le traitement de la néphropathie diabétique.

Mots clés : diabète, néphropathie diabétique, complication microvasculaire, biomarqueur, prise en charge.

Abstract

Diabetes is a disease with serious human and socio-economic consequences. Its evolution is silent and insidious until the appearance of complications whose morbidity and mortality are important. Diabetic nephropathy is the most serious of the microvascular complications of diabetes because it exposes to the risk of chronic end-stage renal failure and the need for dialysis. Its diagnosis is based on the analysis of certain biological markers mainly serum microalbuminuria.

However, these markers are not very sensitive and the finding of renal impairment on these criteria is often too late. In recent years, numerous studies on serum and/or urinary biomarkers have been published with the aim of improving screening for diabetic nephropathy. With the same aim, this work studies some interesting biomarkers under development such as: cystatin c, NGAL, KIM-1, Interleukin-18, FABP1, interleukin-19, alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin, NAG, Clusterin, VEGF, Anti-VEGF therapies, Vasohibin-1, Sirtuin, Hydrogen Sulfide H₂S These biomarkers offer encouraging prospects for the future.

Management of ND is preliminary. They rely on glycemic and blood pressure control, as well as the adaptation of an adequate lifestyle. Multidisciplinary care is essential. Treatment only delays the progression of the disease but cannot cure it. There is therefore a persistent demand to identify new therapies or targets for the treatment of diabetic nephropathy.

مرض السكري هو مرض له عواقب إنسانية، اجتماعية واقتصادية خطيرة. تطورها صامت وخبيث حتى ظهور مضاعفات تكون وفياتها مهمة. اعتلال الكلية السكري هو أخطر مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة لمرض السكري لأنه يعرض لخطر الفشل الكلوي المزمن في المرحلة النهائية والحاجة إلى غسيل الكلى. يعتمد تشخيصه على تحليل بعض العلامات البيولوجية بشكل رئيسي بنسبة الألبومين في المصل.

ومع ذلك، فإن هذه العلامات ليست حساسة للغاية وغالبا ما يكون العثور على اختلال كلوي على هذه المعايير متأخرا جدا. في السنوات الأخيرة، تم نشر العديد من الدراسات حول المصل و / أو المؤشرات الحيوية البولية بهدف تحسين فحص اعتلال الكلية السكري. وتحقيقا لنفس الهدف، يدرس هذا العمل بعض المؤشرات الحيوية المثيرة للاهتمام قيد التطوير مثل :

Cystatine c ، interleukin-19 ، alpha-1- microglobilin ، beta-2-microglobline ، NAG ، Clusterin ، H2S ، VEGF ، VEGF ، Vasohibin-1 ، Sirtuin ،

إدارة اعتلال الكلية السكري أولية. يعتمدون على التحكم في نسبة السكر في الدم وضغط الدم ، وكذلك التكيف مع نمط حياة مناسب. الرعاية متعددة التخصصات ضرورية. العلاج يؤخر فقط تطور المرض ولكن لا يمكن علاجه. لذلك هناك طلب مستمر لتحديد علاجات أو أهداف جديدة لعلاج اعتلال الكلية السكري .