

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de JIJEL
Faculté des Sciences de la Nature et de La
vie
Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



جامعة جيجل
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

جامعة محمد الصديق بن يحيى
كلية علوم الطبيعة والحياة
المكتبة
رقم الجرد : 2730

**Mémoire de Fin d'Etude Pour L'Obtention du Diplôme
Des Etudes Supérieures En Biologie
Option : Biochimie
Intitulé**

***Hyperhomocystéinémie et néphropathie
diabétique : rôle de quelques déterminants
vitaminiques.***

Membres de Jury :

President : Dr. Alyane

Encadreur : M^{elle} Derai E.

Présente par :

Bourbia Amel

Moussi Soumia

Année Universitaire : 2012 - 2013

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions Dieu le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience.

On tient à remercier tout d'abord M^{lle} Darai E. pour le suivi, l'encadrement et le soutien qu'elle nous a apporté tout au long de l'élaboration de cette recherche.

Nos vifs remerciements au Docteur Alyane pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'examiner ce modeste travail.

Merci à tous nos enseignants et professeurs qui ont fait de nous ce que nous sommes devenues aujourd'hui.

À nos familles qu'on aime et à qui on doit absolument tout. Vous avez toujours été là pour nous et présents à chaque étape de nos vies. Merci pour votre soutien sans faille depuis le premier jour. Merci pour votre amour... Sans vous, nous ne serons jamais arrivées là où on est.

À tous nos amis

D'hier, d'aujourd'hui et de demain, vous comptez tellement pour nous.

Nos sincères remerciements à tous ce qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Amel & Soumia

Sommaire

Liste des abréviations.	
Liste des tableaux.	
Liste des figures.	
Introduction.....	1

CHAPITRE I : LE DIABETE SUCRE ET LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

I.1. Le diabète sucré.....	2
I.1.1. Définition.....	2
I.1.2. Généralité sur l'insuline.....	2
I.1.3. Différents types de diabète sucré et leurs causes.....	2
I.1.3.1. Diabète insulino-dépendant (type I).....	3
I.1.3.2. Diabète non insulino-dépendant (type II).....	3
I.1.3.3. Autres types du diabète sucré.....	4
I.1.4. Les facteurs favorisant le diabète sucré.....	4
I.1.5. Le diagnostic de certitude.....	5
I.1.6. Les complications du diabète sucré.....	5
I.1.6.1. Les complications métaboliques aiguës.....	5
I.1.6.2. Les complications métaboliques chroniques.....	6
I.1.6.3. Les infections.....	7
I.1.7. Le traitement.....	8
I.2. Structure du rein.....	8
I.2.1. Morphologie générale.....	8
I.2.2. Rappel anatomique.....	9
I.2.2.1. Structure du néphron.....	9
I.2.3. Histologie du rein.....	11
I.2.4. Pathologies du rein.....	11
I.3. La néphropathie diabétique.....	12
I.3.1. Définition.....	12
I.3.2. Epidémiologie.....	12
I.3.3. Dépistage.....	12
I.3.4. Le diagnostic.....	12
I.3.5. Marqueurs physiopathologiques de la néphropathie diabétique.....	13
I.3.6. Facteurs de risque du développement de la néphropathie diabétique.....	14
I.3.7. Aspect histologique de la néphropathie diabétique.....	14
I.3.8. Différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique.....	16

I.3.9. Les syndromes néphrotiques.....	17
I.3.10. Traitement	17

CHAPITRE II : L'HYPERHOMOCYSTEINEMIE

II.1. L'homocystéine.....	20
II.1.1. Définition.....	20
II.1.2. Les différentes formes de l'homocystéine dans le plasma.....	20
II.1.3. Métabolisme de l'homocystéine.....	20
II.1.3.1. Voie de transulfuration.....	22
II.1.3.2. Voie de reméthylation.....	22
II.1.4. Les facteurs déterminants le taux d'homocystéine dans le sang.....	22
II.1.5. Point de contrôle du métabolisme de l'homocystéine.....	22
II.2. L'hyperhomocystéinémie.....	24
II.2.1. Définition.....	24
II.2.2. Classification.....	24
II.2.3. Les facteurs favorisant une hyperhomocystéinémie.....	24
II.2.4. Mécanisme de l'hyperhomocystéinémie de l'insuffisance rénale chronique.....	25
II.2.5. Hyperhomocystéinémie et diabète de type 1.....	26
II.2.6. Hyperhomocystéinémie et diabète de type 2.....	26
II.2.7. Supplémentation vitaminique en cas d'hyperhomocystéinémie modérée.....	26
II.2.8. Traitement de l'hyperhomocystéinémie.....	26
II.3. Rôle des vitamines du groupe B.....	27
II.3.1. La vitamine B ₆	27
II.3.2. L'acide folique (B ₉).....	28
II.3.3. La vitamine B ₁₂	28
➤ Etudes expérimentales montrant le rôle de quelques déterminants vitaminiques dans la prévention de l'hyperhomocystéinémie et la néphropathie diabétique.....	31
Conclusion	32
Références bibliographiques	

Liste des abréviations

AA : Acide Aminé

ACD : AcidoCétose Diabétique

AFG : Augmentation de la Filtration Glomérulaire

ALAT : Alanine AminoTransférase

BFG : Barrière de Filtration Glomérulaire

CBS : Cystathionine β Synthase

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DID : Diabète InsulinoDépendant

DNID : Diabète non InsulinoDépendant

DS : Diabète Sucré

ECA : Administration d'inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

EUA : Excrétion Urinaire d'Albumine

FG : Filtration Glomérulaire

GGT : Gamma-GlutamylTransférase

Hey : Homocystéine

HDL : High Density Lipoprotein

HTA : Hypertension Artérielle

HTG : Hypertriglycéridémie

IRT : Insuffisance Rénale Terminale

MBG : Membrane Basale Glomérulaire

MRC : Maladie Rénale Chronique

MS : Méthionine Synthase

MTHFR : Methyltetrahydrofolate Réductase

ND : Néphropathie Diabétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RAC : Rapport Albumine/Créatinine

RD : Rétinopathie Diabétique

SAH : S-adénosyle-L-homocystéine

SAM : S-adénosyle-L-méthionine

SN : Syndrome Néphrotique

TA : Tension Artérielle

Liste des tableaux

Tableau I : Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2.....	3
Tableau II : Facteurs de risque des pathologies du rein.....	15
Tableau III : Différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique.....	19
Tableau IV : Classification des hyperhomocystéinémies.....	24
Tableau V : Tableau représente la carence en vitamines hydrosolubles.....	30

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la molécule d'insuline.....	2
Figure 2 : Représentation schématique du rein.....	8
Figure 3 : Structure du néphron.....	9
Figure 4 : Représentation schématique d'un glomérule.....	10
Figure 5 : Coupe transversale du glomérule.....	11
Figure 6 : Glomérulosclérose nodulaire de la matrice mésangiale	15
Figure 7 : Evolution de la glomérulosclérose. Glomérules humains en microscopie optique à différents stades de néphropathie diabétique	15
Figure 8 : Structure chimique de l'homocystéine.....	20
Figure 9 : Les formes structurales de l'homocystéine dans le plasma	21
Figure 10 : Schéma du métabolisme de l'homocystéine.....	23
Figure 11 : Structure chimique de la pyridoxine (vitamine B ₆).....	27
Figure 12 : Structure chimique de l'acide folique (vitamine B ₉).....	28
Figure 13 : Structure chimique de la cobalamine (vitamine B ₁₂).....	29

Introduction

Le diabète sucré est une maladie métabolique hétérogène caractérisée par une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline, d'un manque d'action de l'insuline ou des deux. Toute la gravité du diabète sucré réside dans la survenue des complications chroniques dégénératives tel que la néphropathie diabétique [Mongensen *et al*, 1983].

Le diabète, avec une prévalence qui est en constante augmentation, mène à de nombreuses complications dont la néphropathie diabétique. Un dépistage systématique et une prise en charge adaptée sont requis afin de limiter au mieux les complications tant sur le plan rénal que cardiovasculaire en lien avec la néphropathie diabétique [Gariani *et al*, 2012].

Différentes études d'observation ont montré un lien significatif entre une homocystéinémie élevée et un risque de développer une néphropathie diabétique, une rétinopathie et des événements cardiovasculaires tels qu'un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral [House *et al*, 2010].

On observe fréquemment une hyperhomocystéinémie chez les patients ayant une néphropathie diabétique. Comme le traitement par la vitamine B diminuerait les concentrations plasmatiques d'homocystéine et améliorerait la fonction endothéliale, il était raisonnable de s'interroger sur l'effet de ce traitement chez les patients ayant une néphropathie diabétique [House *et al*, 2010].

La néphropathie diabétique est la plus grave des complications dégénératives du diabète. Elle est définie par l'association de lésions glomérulaires et microvasculaires spécifiques, qui sont en rapport direct avec les perturbations métaboliques et hormonales secondaires, à la dysrégulation glycémique et de lésions non spécifiques interstitielles macrovasculaires et tubulaires [Raymond, 2002].

Ces lésions aboutissent à la destruction progressive du parenchyme rénal, le plus souvent, les filtres glomérulaires des néphrons cessent de fonctionner normalement, les déchets commencent à s'accumuler dans l'organisme, tandis que des protéines sanguines très importantes pour son fonctionnement sont perdues [Raymond, 2002].

On entend habituellement par néphropathie diabétique la glomérulopathie diabétique qui fait partie des complications de la microangiopathie, et dont la première manifestation clinique est l'augmentation de l'albuminurie. Mais les complications rénales du diabète comportent aussi de manière plus secondaire, les infections du bas et du haut appareil, ainsi que la néphropathie tubulaire liée aux produits de contraste [Remuzzi *et al*, 2002].

L'objectif de notre travail consiste à démontrer la relation proportionnelle de l'hyperhomocystéinémie et la néphropathie diabétique, ainsi que l'effet de quelques vitamines du groupe B dans le traitement et la prévention de cette complication du diabète sucré.

Chapitre I

*Le diabète sucré et la
néphropathie diabétique*

I.1. Le diabète sucré

I.1.1. Définition

Le diabète sucré (DS) est une affection dans laquelle la concentration sanguine de glucose n'est pas correctement contrôlée [Spinas et Lehmann, 2001]. Une glycémie à jeun > 1,26 g/l ou 7 mmol/l et cela au moins à deux reprises, accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique [Delattre *et al*, 2003]. Il se manifeste lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou quand l'organisme ne peut utiliser efficacement l'insuline fabriquée [Indge, 2007].

I.1.2. Généralité sur l'insuline

L'insuline est une protéine globulaire de 51 acides aminés (AA), de poids moléculaire environ 6 kDa, se composée de deux chaînes principales A (21 AA) et B (30 AA) reliées entre elles par des ponts disulfures [Steiner *et al*, 2009].

L'insuline est une hormone hypoglycémisante, sécrétée par les cellules β (60% des cellules des îlots de Langerhans du pancréas). Elle favorise le passage du glucose dans les cellules insulino-dépendantes (tissus adipeux, muscles squelettiques) pour son stockage sous forme de glycogène, dans ces tissus ainsi que dans les tissus non insulino-dépendants comme le cerveau ou la rétine (Figure1) [Triboulin, 2010].

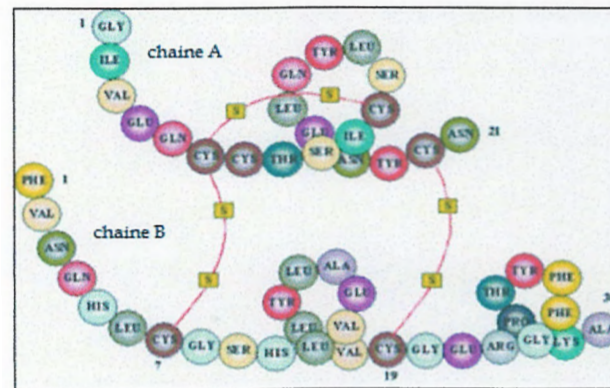


Figure 1 : Représentation schématique de la molécule d'insuline [Tortura et Parent, 1995].

I.1.3. Différents types de diabète sucré et leurs causes

Le diabète sucré résulte d'un déficit relatif ou absolu en insuline à cause d'une sécrétion insuffisante, inexistante ou inefficace par les cellules β . Chez l'homme, la valeur usuelle de la glycémie à jeun est inférieure à 1,30 g/L. Une classification des types de diabètes sucrés existe chez l'homme ; il est dit de type 1 ou 2. Cette classification repose sur les mécanismes physiopathologiques et sur les altérations histologiques observées sur les cellules β pancréatiques [Fischer et Ghanassia, 2007].

Il regroupe deux atteintes différentes selon que l'insuline n'agit pas normalement (diabète 2) ou qu'elle est absente (diabète 1) [Crimail *et al*, 1982].

I.1.3.1. Le diabète insulino-dépendant DID (type I)

Encore appelée insulino-dépendant, maigre, type 1, (par absence d'insuline) cette forme de diabète frappe le sujet jeune et les enfants, c'est une maladie héréditaire autosomique récessive, qui est provoquée par une insuffisance de la sécrétion de l'insuline par le pancréas [Crimail *et al*, 1982]. Il nécessite l'administration quotidienne d'insuline exogène (Tableau I) [Delattre *et al*, 2003].

Les symptômes sont notamment une sécrétion excessive d'urine (polyurie), une soif excessive (polydipsie), une faim permanente (polyphagie), une perte de poids, une altération de la vision et la fatigue. Ces symptômes peuvent apparaître subitement [Gentils, 2002].

I.1.3.2. Le diabète non insulino-dépendant DNID (type II)

Encore appelée gras, il se caractérise par la diminution de la tolérance de l'organisme vis-à-vis des sucres ou hydrate de carbone. Cette anomalie est responsable de nombreuses complications. Le diabète gras survient en règle générale après 45 ans et souvent chez des obèses, des sédentaires, des sujets ayant une hérédité diabétique (Tableau I) [Indge, 2007].

Son mode d'apparition est variable (le plus souvent asymptomatique durant des années), mais ses complications semblent toujours précoces [Gentils, 2002].

Les symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1, mais ils sont souvent moins prononcés. De ce fait, il arrive que la maladie ne soit diagnostiquée que plusieurs années après son apparition, alors qu'il a déjà des complications [Gentils, 2002].

Tableau I : Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2 [Mimouni, 2008].

Caractéristiques	Diabète type 1	Diabète type 2
Patient type	Jeune < 20ans, maigre	> 40 ans
Présentation	Début brutal, syndrome	Découverte fortuite, asymptomatique
Pathologie	Destruction auto-immune des cellules B (>80%) ou idiopathique (auto-anticorps absents)	Résistance à l'insuline, Baisse de la sécrétion insuliniq
Hérédité	Faible ou absente	Hérédité familiale
Surpoids	Absent	Présent
Symptômes	+++	---
Traitement	Insuline	Régime, exercice

I.1.3.3. Autres types du diabète sucré

A. Diabète gestationnel

Découvert pour la première fois au cours d'une grossesse, et qui disparaît après l'accouchement pour réapparaître aux grossesses suivantes [khalifa, 2001].

Les facteurs de risque de développer un diabète gestationnel sont : antécédents familiaux de diabète, diabète franc ou simple glycosuries, un âge maternel supérieur à 35 ans, une obésité, une hypertension ou une évolution anormale de la grossesse [Daoud, 2001].

Les symptômes sont similaires à ceux du diabète de type 2. Le diabète de grossesse est le plus souvent diagnostiqué par dépistage prénatal plutôt que par ses symptômes [Morin, 2002].

B. Le diabète insipide

Affection caractérisée par l'émission abondante d'une urine de faible densité, sans glycosurie, en rapport avec une insuffisance de la sécrétion d'hormone hypophysaire antidiurétique : vasopressine, de cause inconnue ou due à une atteinte de la région diencéphalo-hypophysaire [Manuila *et al*, 1977].

C. Le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young)

Communément appelé diabète de la maturité, c'est-à-dire un diabète non insulino-dépendant débutant chez un jeune, caractérisé par une hérédité autosomale dominante. Il s'agit d'un diabète de type 2 avant l'âge de 20 ans et souvent même avant l'âge de 10 ans [Delattre *et al*, 2003].

D. Diabète induit par des médicaments ou des toxiques

Certains médicaments peuvent altérer les cellules pancréatiques (acide nicotinique), alors que les autres substances toxiques peuvent altérer la sécrétion insulino-dépendante (thiazides), ou augmenter l'insulinorésistance (corticoïdes) [Viallette *et al*, 2006].

I.1.4. Les facteurs favorisant le diabète sucré

Plusieurs facteurs sont probablement à l'origine du déclenchement du diabète sucré parmi lesquelles on cite :

- Etat prédiabétique, prédisposition héréditaire : un père et une mère diabétique de type II auraient cent pour cent un risque de faire des enfants diabétiques.
- Obésité et sédentarité : la suralimentation aggravée par une sédentarité sont des facteurs favorisant un diabète.
- Grossesse : la naissance de gros bébé de poids supérieur à 4,5 kg doit faire craindre un diabète.
- Hypertension artérielle (HTA supérieure ou égale 140 /90 mm Hg) [Gentils, 2002].
- Hypertriglycéridémie (HTG supérieure ou égale 2 g/l).
- L'élévation des enzymes hépatiques : Alanine aminotransférase (ALAT), gamma-glutamyltransférase (GGT).
- HDL-Cholestérol ≤ 35 mg/dl et un rapport cholestérol total/HDL > 4 g/l.
- Diminution de la capacité insulinosécrétion [Bonnet, 2013].

I.1.5. Le diagnostique de certitude

Selon l'OMS, une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l, à deux reprises, est suffisante pour affirmer le diagnostic. Quelle que soit la circonstance de découverte, le diagnostique de certitude repose sur le dosage de la glycémie [Khalifa, 2001].

I.1.5.1. La glycémie à jeun : Une glycémie à jeun mesurée à la glucose oxydase dans le plasma du sang veineux ou capillaire, supérieure ou égale à 1.40 g/l (7,8 mmol/l) à deux dosages successifs, permet de poser avec certitude le diagnostic de diabète sucré [Khalifa, 2001].

I.1.5.2. La glycosurie : La recherche de sucre dans les urines est beaucoup plus un moyen de surveillance que de diagnostique positif d'un diabète pour deux raisons :

- La glycosurie n'apparaît que lorsque la glycémie est supérieure à 1.80 g/l.
- Il existe des glycosuries avec une normo glycémie définissant de diabète rénal [Khalifa, 2001].

I.1.6. Les complications du diabète sucré

Toute la gravité du diabète sucré réside dans les complications métaboliques aiguës, chroniques et les infections [Stalder *et al*, 2007].

I.1.6.1. Les complications métaboliques aiguës

L'évolution d'un diabète sucré peut être émaillée par la survenue à tout moment de complications métaboliques aiguës, qui sont des urgences diagnostiques et thérapeutiques. Les principales complications sont : acidocétose, coma hyperosmolaire et acidose lactique [Khalifa, 2001].

A. L'acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique (ACD) se définit de façon arbitraire par un pH ≤ 7.2 , et une hyperglycémie ≥ 3 g/l en rapport avec une accumulation excessive de corps cétonique dans le sang [Bouyahia, 2001].

B. Les acidoses lactiques

L'acidose lactique se définit par l'association d'une diminution du pH artériel (pH < 7.25), et d'un taux de lactate artériel supérieur à 5 mmol/l. Elle peut être liée à une maladie métabolique (insuffisance hépatique aiguë), à des médicaments (biguanides), ou à des erreurs congénitales du métabolisme [Marshall et Bangert, 2005].

Le début est progressif marqué par l'apparition d'une asthénie, une anorexie, des nausées, des vomissements ainsi que des douleurs abdominales pendant les 12 à 24 premières heures, dont le traitement comporte plusieurs volets :

- Correction de l'acidose et de l'hyperlactatémie.
- L'oxygénation tissulaire en rétablissant une volémie efficace.
- L'assurance d'une diurèse suffisante [Mimouni, 2008].

C. Coma hyperosmolaire

Il s'agit d'une décompensation diabétique qui représente plus de 30% des complications aiguës du diabète. Il est défini par :

- Une glycémie ≥ 6 g/l.
- Une osmolarité plasmatique ≥ 350 mOsm/l.
- Un pH $\geq 7,2$.
- Une absence de cétonurie franche [Mimouni, 2008].

C'est une urgence métabolique moins fréquente que la cétoacidose. En effet, elle survient surtout chez les sujets porteurs d'un diabète antérieur méconnu dans 40 % des cas [Mimouni, 2008].

Sa survenue est favorisée par :

- Une pathologie intercurrente : infection sévère, brulure étendue, coup de chaleur, diarrhée importante, vomissement.
- Une prise intercurrente : surtout les diurétiques, corticoïdes, hydantoïnes [Khalifa, 2001].

Le traitement d'un coma hyperosmolaire ne saurait pas être retardé : la constatation d'une déshydratation majeure associée à une glycosurie massive sans cétonurie, impose la mise en route de la réanimation sans attendre les résultats des examens biologiques [Ricordeau *et al*, 2000].

I.1.6.2. Les complications métaboliques chroniques

D'autres complications s'installent après plusieurs années d'évolution du diabète sucré ; Il s'agit des complications chroniques [Khalifa, 2001].

Ces complications sont dues à des modifications structurelles et fonctionnelles des gros vaisseaux (macroangiopathie), et des petits vaisseaux (microangiopathie) de certains tissus [Natalizio, 2002].

A. La macroangiopathie

Ce terme est choisi parce que ces complications touchent les vaisseaux de gros calibre : les vaisseaux du cœur, du cerveau et des jambes [Natalizio, 2002].

- **Le cœur** : Est irrigué par les artères coronaires. Si leur diamètre devient insuffisant, il y aura soit l'angine de poitrine (des douleurs de thorax), soit une souffrance silencieuse du myocarde (muscle cardiaque). Cette dernière situation peut provoquer une douleur insupportable ou peut passer complètement inaperçue (infarctus du myocarde silencieux) [Frier *et al*, 2000].
- **Le cerveau** : Si une artère se bouche, il y a un « accident vasculaire cérébral », il s'agit d'une attaque de paralysie et qui peut donner une hémiplégie, c'est-à-dire une paralysie des muscles du membre inférieur et du membre supérieur du même côté, et une paralysie des muscles de la face [Frier *et al*, 2000].
- **Les membres inférieurs** : Quand les artères ont un calibre réduit, il existe une ischémie à l'effort, ce que l'on appelle la « claudication intermittente », ce sont des douleurs de type crampe (par exemple du mollet), qui contraignent à l'arrêt de la marche et qui surviennent au-delà d'un certain périmètre de marche [Frier *et al*, 2000].

B. La microangiopathie

Elle résulte d'une atteinte diffuse des artérioles et des capillaires. Elle touche tous les organes mais les localisations les mieux étudiées sont les vaisseaux de la rétine (rétinopathie), les fibres nerveuses (neuropathie) et les capillaires des glomérules (néphropathie) [Bouyahia, 2001].

➤ La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique (RD) est une complication microangiopathique presque inéluctable du DS, dont la fréquence est étroitement corrélée au degré d'équilibre glycémique et à la durée d'évolution du DS [Bouyahia, 2001].

C'est la complication oculaire la plus spécifique, localisée au niveau de la rétine. Il s'agit d'un organe fait de cellules nerveuses, tapissant le fond postérieur du lobe oculaire, qui a le rôle de transmettre l'information lumineuse au cerveau par l'intermédiaire du nerf optique [Lépori, 2006].

Dans le DID, elle est rare pendant les cinq premières années et sa prévalence dépasse les 90% après 20 ans de diabète [Bouyahia, 2001].

Dans le DNID, compte tenu de la longue latence de cette forme clinique, la RD peut exister dès le diagnostic de l'anomalie glycémique, et il n'est pas rare que le diabète lui-même soit découvert à l'occasion d'un examen ophtalmologique motivé par une baisse de l'acuité visuelle liée à la rétinopathie [Rodier, 2001].

➤ La neuropathie diabétique

Sa gravité réside dans l'invalidité qu'elle entraîne (douleurs, troubles trophique des pieds), et dans le risque de mort subite (neuropathie cardiaque) [Bouyahia, 2001].

La lésion histologique la plus caractéristique est une démyélinisation segmentaire des fibres nerveuses, ainsi qu'une dégénérescence axonale [Bouyahia, 2001].

➤ La néphropathie diabétique

Le terme néphropathie provient du grec nephros signifie : rein. C'est une atteinte glomérulaire caractérisée par une destruction progressive de glomérule [Thony *et al*, 2003].

Il s'agit d'une atteinte du néphron provoquée par l'hyperglycémie chronique. Elle se traduit par une albuminurie [Wolf, 2005].

La néphropathie diabétique survient après 10 à 15 ans du DS, est l'une des plus graves complications car :

- Elle va évoluer inévitablement vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).
- Elle augmente le risque de survenue d'une maladie cardio-vasculaire qui peut emporter le malade à tout moment [Pennaforde *et al*, 1987].

I.1.6.3. Les infections

Les diabétiques sont des patients particulièrement sensibles aux complications infectieuses en raison de l'hyperglycémie chronique. Ces complications aiguës infectieuses sont prédominantes (22,86 % des complications aiguës du diabète) [Grimaldi *et al*, 2005].

Elles ont toutes été rencontrées chez les DNID. Les localisations de ces infections étaient pulmonaires (47,06 %), cutanées (29,41 %), urinaires (17,65 %) et stomatologiques (5,88 %) [Thorens, 2003].

I.1.7. Le traitement

Les complications du diabète sucré sont liées en grande partie aux conséquences de l'hyperglycémie chronique. De ce fait, l'objectif principal de la prise en charge thérapeutique est de maintenir en permanence un équilibre glycémique aussi proche que possible de la normale, afin de prévenir ou de retarder la survenue des complications dégénératives [Khalifa, 2001].

Cette prise en charge nécessite une surveillance régulière au long cours et l'adhésion du malade à son traitement, ainsi que sa participation active. Ceci souligne l'importance que doit occuper l'éducation diabétologique, qui est partie intégrante du traitement [Khalifa, 2001].

Alors, la normalisation de la glycémie repose sur quatre piliers :

- La diététique ;
- L'exercice physique ;
- L'injection d'insuline et/ou la prise d'antidiabétique par voie orale ;
- Le contrôle des résultats obtenus par le dosage de la glycémie [Thorens, 2003].

I.2. Structure du rein

I.2.1. Morphologie générale

Les reins sont au nombre de deux, un droit et un gauche. Leur forme est celle d'un haricot. Ils pèsent environ 140 g, mesurent 12 cm de long, 6 cm de large et 3 cm d'épaisseur. Leur coloration est rouge, leur consistance ferme, avec une surface lisse et régulière (Figure 2). Ils sont situés symétriquement de part et d'autre de la colonne vertébrale dans la région de la fosse lombaire [Ramé et Théron, 2006].

Ils sont protégés par les deux dernières vertèbres dorsales et les deux ou trois premières vertèbres lombaires. Le foie, la rate et le système digestif sont placés devant les reins [Collart, 2003].

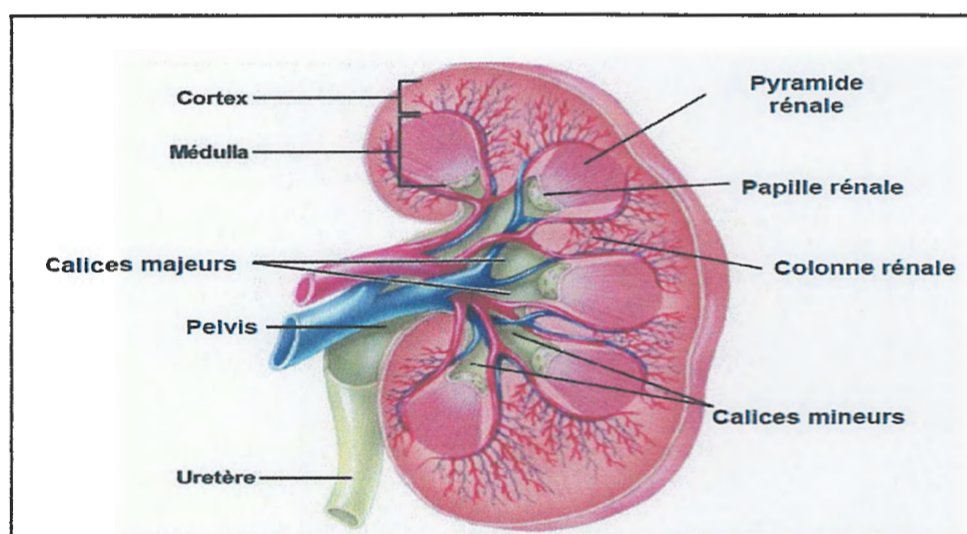


Figure 2 : Représentation schématique du rein [Godin, 2010].

I.2.2. Rappel anatomique

Pour assurer toutes ces fonctions, le rein doit exposer à chaque minute une très large surface (Plusieurs mètres carrés) d'épithélium et d'endothélium, à de très grands volumes de sang. Pour former une urine dont le volume est de 1 ml par minute, soit 1440 ml/jour, il faut une circulation sanguine de 1300 ml/min dans le rein. Cela correspond à environ 700 ml/min de flux plasmatique rénal. De ce débit de plasma, environ 120 ml sont filtrés à chaque minute par les glomérules pour former l'urine primitive ou ultrafiltration glomérulaire. Cette valeur correspond au débit de filtration glomérulaire (DFG), qui est le meilleur indice de la fonction rénale [Levey *et al*, 2003].

Le rein apparait au microscope, formé par une infinité de petits éléments juxtaposés : les néphrons ou tube urinifères [Ramé et Théron, 2006]. Le parenchyme rénal est constitué d'environ 1000000 de néphrons [Manuila *et al*, 1977].

I.2.2.1. Structure du néphron

Les néphrons sont constitués de deux parties successives, le glomérule et le tubule rénal (Figure 3) [Chou *et al*, 1990].

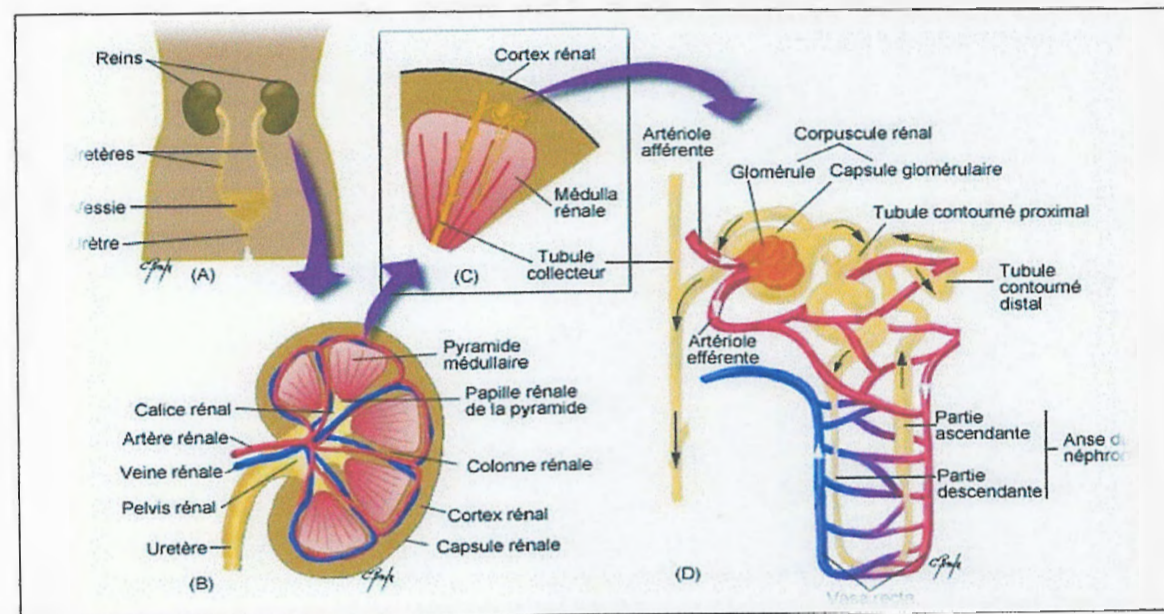


Figure 3 : Structure du néphron [Godin, 2010].

A. Le glomérule

Le glomérule est formé par un peloton de capillaires entourés par une capsule conjonctivo-épithéliale appelée capsule de Bowman. L'ensemble des glomérules permet chez l'homme la filtration d'environ 180 litres de plasma par jour (Figure 4) [Chou *et al*, 1990].

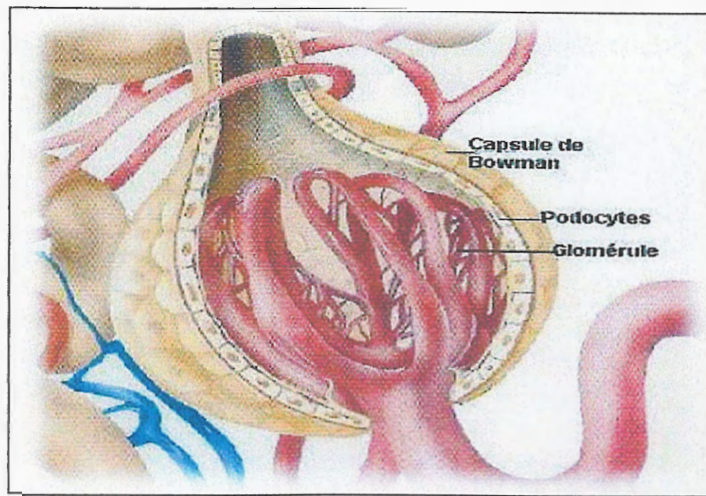


Figure 4 : Représentation schématique d'un glomérule [Ramé et Théron, 2006].

Le glomérule est formé principalement des structures suivantes :

- **La capsule de Bowman** : Formée de deux feuillets de cellules. Elle a pour fonction de recueillir l'urine primitive en interdisant le passage des globules rouges, des globules blancs et des grosses protéines. Tous les autres éléments passent tels que le chlorure de sodium, le glucose, l'eau, le chlorure de potassium, l'urée, les bicarbonates, la créatinine, les médicaments et autres substances toxiques [Bonvalet *et al*, 1987].
- **Le réseau des capillaires sanguins** : Issus de l'artériole afférente, appelé également le floculus, qui permet la filtration du sang et la formation de l'urine primitive [Marieb, 2008].
- **Le mésangium** : Tissu interstitiel composé de cellules dites mésangiales et d'une matrice intercellulaire, les cellules mésangiales contrôlent le flux sanguin dans les capillaires et influencent ainsi la filtration glomérulaire [Marieb, 2008].
- **Les podocytes** : Cellules formant le feuillet interne de la capsule de Bowman. Elles entourent les cellules des capillaires glomérulaires notamment, grâce à des prolongements cytoplasmiques ou pieds. Le réseau dense formé par ces prolongements représente une structure importante du filtre glomérulaire [Marieb, 2008].

B. Le tubule rénal

C'est une succession de tubules qui conduisent l'urine du glomérule au tube collecteur. Le passage par les tubules rénaux permet notamment la réabsorption d'une grande partie de l'eau filtrée par le glomérule, ainsi que la sécrétion et la réabsorption de certaines molécules. Le système tubulaire peut-être divisé en plusieurs parties [Silverthorn *et al*, 2007].

- **Le tube contourné proximal** : Sa fonction sera de réabsorber 80% de l'urine primitive dont l'eau, les sels minéraux, le glucose, plus ou moins l'urée en fonction de la quantité d'eau [Bonvalet *et al*, 1987].
- **L'anse de Henle** : Il comprend une partie descendante, fine, rectiligne qui réabsorbe 19% d'eau. La partie ascendante réabsorbe le sodium et le chlore [Chou *et al*, 1990].
- **Le tube contourné distal** : Il finit de réabsorber le sodium et le chlorure, mais plus particulièrement le potassium. Il régule également le calcium [Braunwald *et al*, 2002].

- **Le tube collecteur de Bellini** : C'est un tube rectiligne qui collecte l'urine formée par plusieurs néphrons. L'extrémité de ce tube s'ouvre au sommet de la pyramide de Malpighi au niveau de la papille, et déverse l'urine dans un petit calice [Braunwald *et al*, 2002].

I.2.3. Histologie du rein

Le glomérule contient trois types principaux de cellules ; chacun de ces types de cellules a une structure et une fonction propre [Savage, 1994].

- **Les cellules endothéliales** : Composantes importantes de la paroi capillaire glomérulaire, délimitent des pores, ces cellules ont pour fonction de réguler le tonus vasomoteur, l'hémostase, et permettent aux molécules du sang circulant d'avoir accès à la membrane basale glomérulaire (MBG) sous-jacente [Collart, 2003].

- **Les cellules mésangiales** : Représentent environ un tiers des cellules glomérulaires, siègent dans la région centrale du glomérule, elles synthétisent de nombreuses enzymes comme la rénine et la protéinase, et des hormones, facteurs de croissance et des prostaglandines. Les cellules mésangiales permettent aussi de réguler la surface de filtration du glomérule en se contractant sous l'influence des endothélines [Savage, 1994].

- **Les cellules épithéliales glomérulaires (podocytes) ; ou pédicelles** : Reposant sur une lame basale et entourant les capillaires glomérulaires. Un ensemble de podocytes constitue un réseau complexe, appelé fente de filtration (Figure 5) [Collart, 2003].

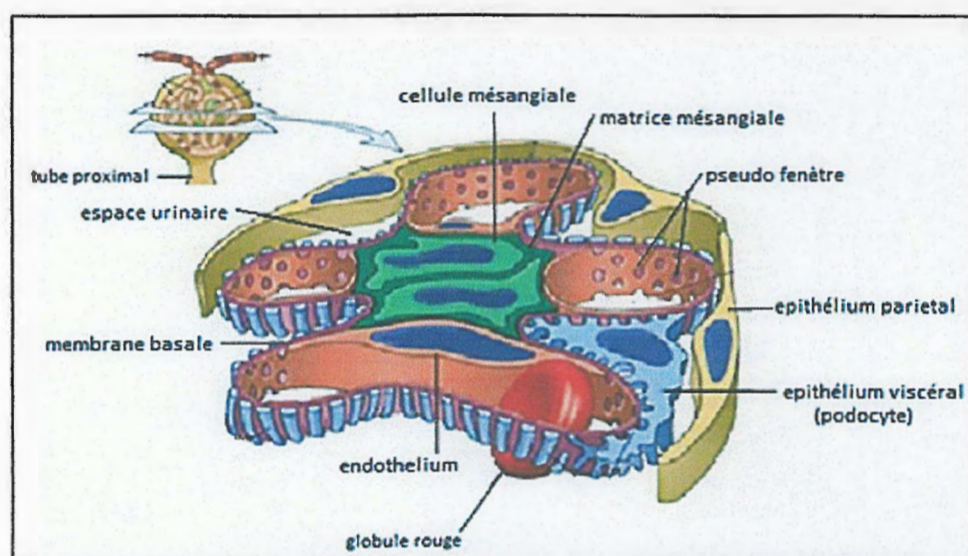


Figure 5 : Coupe transversale du glomérule [Collart, 2003].

I.2.4. Pathologies du rein

Des maladies diverses et multiples peuvent porter préjudice au fonctionnement des reins ; Il peut s'agir de réactions immunitaires, d'infections, d'hypertension artérielle, de diabète, d'une inflammation du bassin rénal, de l'abus d'antalgiques, de polykystoses héréditaires et d'atrophies rénales. Les troubles apparaissent sous la forme d'une déficience des néphrons qui sont la cible de lésions irréversibles. Il en résulte ce qu'on appelle l'insuffisance rénale et la néphropathie diabétique [Le Hir et Besse, 2003]

I.3. La néphropathie diabétique

I.3.1. Définition

La néphropathie diabétique (ND), également connu comme *le syndrome de wilson-kimmelstiel* et *la glomérulonéphrite intercapillaire*, est une maladie rénale progressive causée par angiopathie des capillaires dans les glomérules rénaux, provoquée par l'hyperglycémie chronique, elle se traduit par une albuminurie [Wolf, 2005].

Les symptômes de cette maladie ne sont visibles que lorsque 80% des reins ont été endommagés. Lorsqu'ils apparaissent, ces symptômes incluent souvent des œdèmes, fatigue, perte de l'appétit, hypertension, mictions fréquentes et soif intense [Raymond, 2002].

I.3.2. Epidémiologie

La ND est actuellement la première cause d'insuffisance rénale dans la plupart des pays occidentaux (entre 10 à 50% des patients selon les pays). Environ 25 à 30% des sujets diabétiques de type 1 développent une ND tan disque la prévalence serait plus faible, de l'ordre de 10 à 20%, chez les diabétiques de type 2 [Ritz, 2002].

En raison du nombre très important des sujets diabétiques de type2 (90% de type 2 contre 10% de type 1), leur contribution au nombre de diabétiques arrivant au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) est très importante. L'incidence de l'IRT d'origine diabétique progresse le plus vite d'environ 10 à 15% par an [Delattre *et al*, 2003].

Cette augmentation d'incidence est attribuée à plusieurs facteurs dont notamment le vieillissement de la population (l'incidence du diabète type 2 avec l'âge), à des facteurs socio nutritionnels (obésité), et enfin à une diminution de la mortalité cardio-vasculaire notamment liée à l'infarctus du myocarde, et aux accidents vasculaires cérébraux, permettant ainsi l'expression de la ND [Delattre *et al*, 2003].

I.3.3. Le dépistage

Chez la population à haut risque de développer une maladie rénale chronique (MRC), il est recommandé de réaliser systématiquement au moins une fois par an, notamment chez tous les diabétiques à partir de la cinquième année d'évolution du diabète de type 1, et dès le diagnostic du diabète pour le type 2 :

- Une mesure de la pression artérielle,
- Une bandelette urinaire à la recherche de protéinurie et d'hématurie microscopique [Gabor, 2004].

I.3.4. Le diagnostique

L'exploration pour un diabétique est déterminée selon des critères clinique et biologique. Pour ce dernier les examens biochimiques restent la seule révélation de la maladie et ses complications, aussi pour une bonne surveillance du malade, le diagnostique biochimique consiste en plusieurs examens, qui sont nécessaires car l'hyperglycémie à jeun seul ne se fait pas la détection du diabète [Perlemuter *et al*, 2000].

- **Dosage du glucose :** Une glycémie à jeun (depuis au moins 8 heures) > 7 mmol/l (1.26 g/l) ou glycémie post prandial : 90 min après le petit déjeuner > 11 mmol/l (2 g/l) avec signes cliniques ou glycémie > 11mmol/l, à 2 heures de HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) [Perlemuter *et al*, 2000].
- **La recherche de glucose dans les urines ou glycosurie :** Si la concentration du glucose dépasse 1.8 g/l, le tube contourné proximal n'arrive pas à réabsorber tout le glucose donc il reste dans la lumière puis passe dans les urines [Perlemuter *et al*, 2000].
- **Dosage d'insuline :** La diminution du taux normal d'insuline dans le sang indique une déficience pancréatique dans la sécrétion d'insuline. Il faut savoir que la valeur normale d'insuline est de 5 à 15 mmol/l [Assal, 1995].
- **Détermination de l'hyperglycémie :** Par voie intraveineuse, une injection de 0.33 de glucose par kg de poids et mesure de la glycémie et de l'insulinémie très fréquent pendant 60 min [Assal, 1995].

I.3.5. Marqueurs physiopathologiques de la néphropathie diabétique

Les modifications physiologiques précoces du rein diabétique comportent trois volets : hyperfiltration glomérulaire, microalbuminurie et hypertension artérielle [Crimail *et al*, 1982].

I.3.5.1. Hyperfiltration glomérulaire

L'hyperfiltration glomérulaire est considérée comme l'une des causes de progression de la glomérulopathie diabétique. Elle s'accompagne à une augmentation de la taille rénale et du DFG [Bagnis, 2001].

L'Hyperfiltration glomérulaire est une anomalie caractéristique fonctionnelle dans le DID, et se produit dans la grande majorité des patients diabétiques de type 1. L'hyperfiltration est supposée être un précurseur de l'hypertension intraglomérulaire menant à l'albuminurie. Le DFG diminue progressivement en parallèle avec une nouvelle hausse de l'albuminurie, qui peut conduire à une IRT [Palatini, 2012].

I.3.5.2. Microalbuminurie

La microalbuminurie est reconnue comme un marqueur biologique majeur de risque de ND, mais aussi de risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2. Des traces d'albumine sont détectables dans les urines des sujets normaux mais à des taux n'excédant pas 30 mg/24h. Une excrétion urinaire d'albumine (EUA), comprise entre 30 et 300 mg/ 24 h, définit la microalbuminurie. En général, elle n'est pas détectée par les bandelettes réactives dont la sensibilité est de 150 mg/l (traces) à 300 mg/l [Schneider *et al*, 2009].

I.3.5.3. L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire et rénal majeur dont la prévalence est élevée (estimée environ 30% de la population adulte) [Bagnis, 2001].

L'HTA y précède souvent l'atteinte rénale, elle peut conduire à des lésions d'artériosclérose et glomérulosclérose hypertensive qui s'intriquent à l'atteinte glomérulaire liée à l'hyperglycémie. Il est donc essentiel de dépister cette HTA, et de la traiter le plus précocement possible [Bagnis, 2001].

I.3.5.4. Protéinurie

La barrière de filtration glomérulaire (BFG) permet de filtrer librement toutes les molécules dont le rayon est inférieur à 2,6 nm. Au-delà, le passage des grosses molécules, en particulier des protéines, est fortement gêné. De plus, la charge négative des glycoprotéines de la BFG s'oppose au passage de la majorité des protéines chargées négativement. Les structures impliquées s'opposent donc efficacement à la filtration des protéines plasmatiques, qui sont des macromolécules de rayon supérieur à 2,6 nm. Moins de 1% de l'albumine plasmatique traverse la BFG, puis se retrouve dans l'urine primitive. Ensuite, avant d'être excrété, 99% de l'albumine filtrée seront réabsorbés dans la structure tubulaire essentiellement proximale [Grimm *et al*, 1997].

La protéinurie est l'expression anormale d'albumine et autres protéines urinaires, dans une quantité supérieure à 300 mg/24 heures ou 300 mg/g d'albuminurie. Une protéinurie traduit une atteinte rénale, mais à l'inverse elle peut aussi jouer un rôle dans la progression de l'atteinte rénale [Abbate et Remuzzy, 1999].

Le passage anormal des protéines à travers la BFG, et le tissu mésangiale peut induire une atteinte glomérulaire. Ainsi, il a été montré que la transferrine, les protéines du complément et les lipoprotéines avaient une toxicité directe. Il en résulte la production de facteurs de croissance, de produits vasoactifs et plus généralement de protéines inflammatoires. Ce mécanisme de toxicité explique en partie, le caractère pronostique défavorable de la protéinurie supérieur à 3 g/24 h [Grimm *et al*, 1997].

I.3.6. Facteurs de risque du développement de la néphropathie diabétique

➤ La fréquence

La néphropathie diabétique se développe chez 30 à 40% des diabétiques de type 1. Pour les diabétiques de type 2 l'évolution vers une néphropathie diabétique est observée chez 10% des patients [Sumaili, 2009].

➤ Facteurs de dégradation

Les principaux facteurs qui impliquent l'évolution de la néphropathie diabétique sont : l'hypertension artérielle (HTA), le type de diabète, le mauvais contrôle glycémique, le régime hyperprotidique, la susceptibilité génétique à la néphropathie diabétique, le tabagisme, le sexe, la durée d'évolution du diabète [Sumaili, 2009].

Plusieurs études épidémiologiques ont montré un lien entre plusieurs facteurs et l'initiation ainsi que la progression de la maladie rénale chronique. Ils peuvent être classés en deux catégories : facteurs de risque modifiables et non modifiables (Tableau II) [Sumaili, 2009].

I.3.7. Aspect histologique de la néphropathie diabétique (Glomérulosclérose)

La glomérulosclérose survenant après 05 à 15 ans d'évolution du diabète, est caractérisée par une augmentation de l'épaisseur de MBG, l'hypertrophie mésangiale avec expansion matricielle et accumulation de protéines de la matrice extracellulaire (collagène de type I et IV, laminine et fibronectine) (Figure 6) [Buléon, 2008 ; Fioretto *et al*, 2007].

La glomérulosclérose peut être soit simplement diffuse, soit diffuse et nodulaire. Les nodules sont de taille variable, 30 à 200 µm. Un épaissement de la MBG est détecté précocement en microscopie électronique (Figure 7). Des lésions exsudatives peuvent également se rencontrer.

Une lésion de hyalinose est présentée dans 60% des gloméruloscléroses diabétiques [Colombat *et al*, 2008].

Tableau II : Facteurs de risque des pathologies du rein [Sumaili, 2009].

Les facteurs modifiables	Les facteurs non modifiables
<ul style="list-style-type: none"> * Hypertension * Diabète Sucré * Obésité * Dyslipidémie * Hyperuricémie * Tabagisme * Consommation d'alcool * Infections * Maladies autoimmunes * Intoxication : médicaments, plantes non sécurisées * Statut socio-économique bas 	<ul style="list-style-type: none"> * Age avancé * Sexe (masculin > féminin) * Faible poids de naissance. * Génétique / familial.

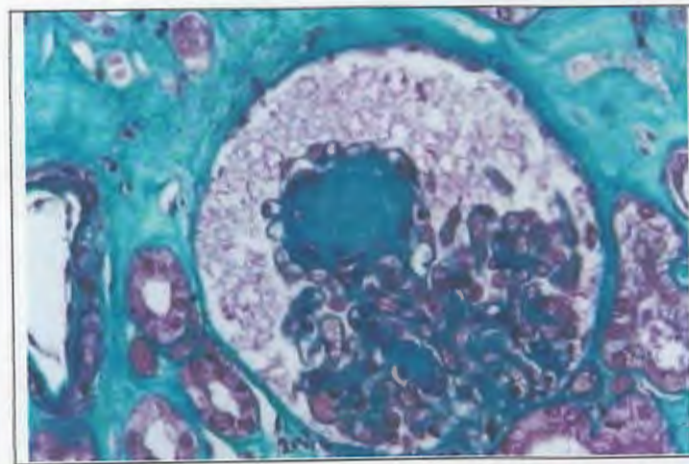


Figure 6 : Glomérulosclérose nodulaire de la matrice mésangiale [Colombat *et al*, 2008].

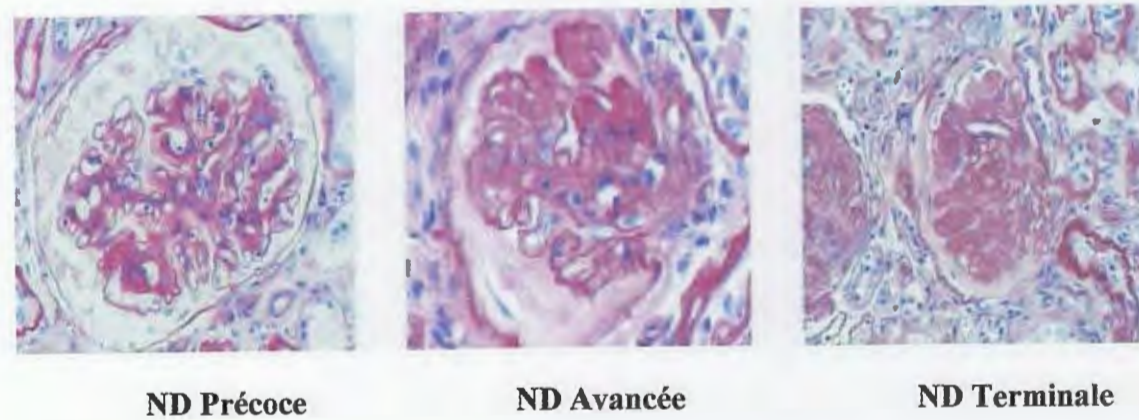


Figure 7 : Evolution de la glomérulosclérose. Glomérules humains en microscopie optique à différents stades de néphropathie diabétique [Colombat *et al*, 2008].

I.3.8. Différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique évolue classiquement en cinq stades, qui peuvent se résumer en trois phases :

- La phase infraclinique, qui dure environ 10 ans et comprend les stades I et II. Tous les diabétiques sont concernés ;
- Les dix années suivantes, correspondent au stade III caractérisé par l'apparition d'une microalbuminurie ;
- Enfin les stades IV et V, au cours desquels on voit apparaître une protéinurie permanente et une IRC (Tableau III) [Sumaili, 2009].

I.3.8.1. Stade I : Néphropathie fonctionnelle

A la suite de la polyurie initiale et de l'acidocétose qui, habituellement, annoncent le début brutal du diabète de type 1. Cependant, les mesures précises du DFG montre qu'une fraction importante (25 à 30%) des patients diabétiques de type 1, ont une augmentation du DFG appelée (hyper filtration glomérulaire) à ce stade initial du diabète de type 1, ces patients ont tendance à avoir des reins à taille augmentée, de façon parallèle avec le DFG. Cette hyperfiltration glomérulaire dépend en partie du degré de contrôle glycémique [Hostetter, 1997].

I.3.8.2. Stade II : Néphropathie silencieuse

Ce stade est appelé ainsi car les lésions sont sans aucune répercussion clinique. Cette phase apparaît en moyenne après 2 ans d'évolution du diabète sucré et dure plusieurs années. Elle se caractérise par des lésions glomérulaires sans signes cliniques. Sur le plan fonctionnel, il existe une augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 30% de plus. Normalement, le taux normal d'EUA doit être inférieur à 30 mg/ 24 heures [Najafian et Mauer, 2009].

A ce stade, ce taux est encore normal mais il peut être légèrement élevé chez les sujets déséquilibrés, après un stress ou un effort. Un équilibre strict de la glycémie peut encore corriger ces anomalies fonctionnelles, mais les lésions histologiques sont irréversibles. Sur le plan histologique, il existe des lésions à type d'épaississement de la membrane basale des capillaires glomérulaires [Mogensen *et al*, 1983].

I.3.8.3. Stade III : Néphropathie incipiens

C'est le tournant évolutif majeur caractérisé par l'apparition d'une microalbuminurie (20 à 200 µg/min). Cette microalbuminurie apparaît chez 30 à 40% de diabétiques, au bout de 5 à 15 ans d'évolution [Grimaldi, 1998 ; Hostetter, 1997].

A ce stade, la filtration glomérulaire (FG) est normale ou légèrement élevée. Lorsque l'excrétion urinaire d'albumine excédera 70 µg/min, la FG va décliner. La pression artérielle, bien qu'étant dans les limites de la normale, augmente progressivement. Il existe une corrélation étroite entre l'élévation de la pression artérielle diastolique, et le pourcentage d'augmentation annuelle de l'albuminurie [Grimaldi, 1998 ; Hostetter, 1997].

A la biopsie, il existe des lésions caractéristiques de la néphropathie diabétique (épaississement de la membrane basale, expansion mésangiale). La microalbuminurie a une grande valeur prédictive sur la survenue de la néphropathie diabétique. Il est donc capital de détecter la néphropathie à ce stade afin de retarder le plus possible l'évolution vers la phase de néphropathie manifeste [Hostetter, 1997 ; Cordonnier *et al*, 1999].

I.3.8.4. Stade IV : Néphropathie manifeste « patente »

A ce stade, on constate une présence des dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus, une hyalinose artériolaire (touchant les artères glomérulaires afférente et efférente) et une diminution de la filtration glomérulaire. Le débit de l'albuminurie est à ce stade > à 300 mg/24h, détectable par bandelettes et confirmée par le dosage pondéral. La tension artérielle est de modérément à franchement élevée (> 140/90 mm Hg). La fonction rénale peut être encore normale, ou modérément altérée [Hostetter, 1997].

I.3.8.5. Stade V : Insuffisance rénale terminale (IRT)

C'est l'aboutissement de la ND, ainsi entre la mise en évidence d'une protéinurie supérieure à 500mg/j, avec une élévation sub-normale de la créatininémie, est le stade terminal d'IRC, le délai est de 3 à 8 ans [Hostetter, 1997].

I.3.9. Les syndromes néphrotiques

Sont des affections qui frappent surtout les jeunes, et sont habituellement l'expression d'une néphropathie glomérulaire. Ils se caractérisent par des œdèmes blancs et mous, une protéinurie (albuminurie) abondante, une augmentation du cholestérol et des lipides totaux, une diminution des protéines du sang [Crimail *et al*, 1982].

Parfois, les syndromes néphrotique évolue vers l'insuffisance rénale, mais l'évaluation du pronostic assombri par la constatation d'une hématuré microscopique, d'une HTA, dépend de la cause retrouvée. Les syndromes néphrotiques secondaires à une affection générale (amylose, diabète, lupus) ou local (thrombose de la veine cave) régresse avec le traitement de la maladie en cause [Crimail *et al*, 1982].

Le traitement par les corticoïdes est formellement indiqué les glomérulites membraneuses avec épaissement de la paroi des capillaires, généralement dû à des dépôts pathologiques en dehors ou en dedans de la membrane basale, ne guérissent jamais complètement malgré les tentatives de traitement par les extraits thyroïdiens, la nivaquine. Dans les glomérulites prolifératives endocapillaires, où l'effet des corticoïdes est minime, le traitement anti-infectieux semble le mieux indiqué [Crimail *et al*, 1982].

I.3.10. Traitement de la néphropathie diabétique

Le développement d'une néphropathie a été associé au tabagisme, à l'hyperlipidémie et au contrôle de la glycémie et de la tension artérielle (TA). Une fois une néphropathie diagnostiquée, le contrôle rigoureux de la glycémie et de la TA contribuent à prévenir l'évolution de cette complication du DS [Philip *et al*, 2003].

➤ Le contrôle de l'équilibre glycémique

Il se fait par des injections d'insulines multiples, cela diminue le risque de néphropathie chez les patients de type 1 [Sumaili, 2009].

L'intérêt d'un contrôle rigoureux de la glycémie n'a pas été démontré de façon formelle sur la prévention de la ND chez les diabétiques de type 2. L'indication d'un traitement antidiabétique oral doit être portée de manière individuelle et critique chez ces diabétiques. Les biguanides ne doivent pas être prescrits au-delà de 133 µmol/l de créatininémie pour des raisons réglementaires [Grimaldi, 1998].

➤ **Le traitement antihypertenseur**

Est un élément extrêmement crucial pour prévenir la ND ou du moins pour ralentir sa progression [salvador *et al*, 2000], Chez le diabétique type 1, la mise en route d'un traitement par inhibiteur d'enzyme de conversion, stade de micro-albuminurie, même en absence de toute hypertension artérielle systémique, ralentit et parfois prévient totalement la survenue d'une protéinurie avérée [Viberti *et al*, 1994].

➤ **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion**

L'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ECA) réduit davantage la vitesse de progression de la ND que d'autres médicaments antihypertenseurs qui réduisent la pression artérielle dans les mêmes mesures. Plusieurs études indiquent également que les inhibiteurs de l'ECA freinent la progression de la microalbuminurie chez les personnes atteintes de diabète de type 2 [Philip *et al*, 2003].

➤ **Les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARB, Angiotensin-II Receptor Blockers)**

De la même façon que les inhibiteurs de l'ECA, les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine-II réduisent la vitesse de progression de la néphropathie chez les personnes atteintes de diabète de type 2 [Philip *et al*, 2003].

➤ **Le régime protéique**

Après avoir consommé des protéines, la fonction rénale (taux de filtration glomérulaire) des personnes atteintes de diabète a tendance à augmenter excessivement, ce qui peut les prédisposer à une néphropathie diabétique, donc le régime protéique doit aussi être restreint à ce stade de la maladie [Tisher, 1997].

➤ **Les vitamines**

Des essais cliniques reposent sur l'hypothèse que l'administration d'un médicament composé essentiellement de quelques vitamines du groupe B (B₆, B₉ et B₁₂), ralentit l'apparition des complications aiguës et chroniques du diabète sucré [Tisher, 1997].

Tableau III : Différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique [Sumaili, 2009].

Stade	Durée diabète	Expression rénale diabète type 1	Expression rénale diabète type 2
I	Diagnostic	Gros rein + AFG*	-Hypertrophie inconstante -Hyperfonction inconstante
II	2-5ans	Silencieux	Persistance HTA
III	5-15ans	<u>ND incipiens</u> -Microalbuminurie 20% dont 80% progresse au stade IV. -PA normale haute -Augmentation progressive du débit d'albumine.	HTA systolique très fréquente Progression vers le stade IV (20%)
IV	15-20ans	<u>ND patente</u> -HTA 75% -SN fréquente -Perte de FG (1ml/mn/mois)	HTA quasi-constante SN** fréquente IR fréquente
V	>20ans	<u>IRT</u> -Mortalité intermédiaire -Pronostic amélioré par la transplantation rénale voire rein pancréas.	IRT Mortalité élevée

AFG* : Augmentation de la filtration glomérulaire

SN** : Syndrome néphrotique

Chapitre II

L'hyperhomocystéinémie

II.1. L'homocystéine

II.1.1. Définition

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré qui est soit méthylé en méthionine, soit transformé en cystathionine et cystéine [Guilland *et al*, 2003]. Son nom provient de sa structure analogue avec la cystéine, cet autre acide aminé ayant un groupement méthylène ($-\text{CH}_2-$) en moins (Figure 8) [Becker *et al*, 2003].

Le nom systématique : acide (2S)-2-amino-4-sulfanyl-butanoïque.

Abréviation : Hcy.

Formule chimique : $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$.

Masse molaire : 135.186g/mol [Zounga *et al*, 2006].

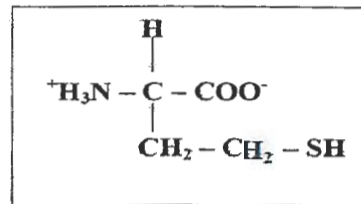


Figure 8 : structure chimique de l'homocystéine [Miller, 2003].

II.1.2. Les différentes formes de l'homocystéine dans le plasma

L'Hcy circule dans le plasma sous deux formes, une forme libre et une forme liée (Figure 9). L'Hcy libre (25-30%) existe sous deux formes, une forme libre oxydée majoritaire, et une forme libre réduite (1%) qui correspond à l'Hcy proprement dite. La forme libre oxydée est principalement représentée par le disulfide mixte homocystéine-cystéine, par le disulfide Hcy-Hcy qui est appelé homocystine et par l'Hcy thiolactone [Blacher, 1998 ; Chadeau et Vakimans, 1993]. La forme liée aux protéines principalement l'albumine, par l'intermédiaire de ponts disulfures réversibles ou de ponts peptidiques, représente 75 à 80% de l'Hcy totale [Blacher, 1998]. Par convention, l'Hcy totale représente la somme de toutes ces fractions libres ou liées d'Hcy [Blacher, 1998].

II.1.3. Métabolisme de l'homocystéine

L'Hcy est un acide aminé formé durant le cycle métabolique de la méthionine, ce cycle est initié par la conversion de la méthionine en S-adenosyle-L-méthionine (SAM), sous l'influence de la méthionine adénosyl transférase. La SAM qui est le principal donneur du groupement méthyle dans l'organisme, cède ce groupement pour donner naissance à la S-adenosyl-L-homocystéine (SAH) qui est hydrolysée par la S-adenosyl homocystéine-hydrolase en adénosine et en homocystéine [Demuth *et al*, 2000].

L'Hcy formée est catabolisée par deux voies métaboliques, qui sont essentiellement hépatique (Figure 10), elle peut soit subir une reméthylation en méthionine soit être catabolisée dans la voie de la transulfuration en cystathionine puis en cystéine [Chadeau et Vakimans, 1993].

En cas d'apport protéique excessif ou lorsqu'il existe un besoin accru en cystéine, la voie de la transulfuration est favorisée. A l'inverse en cas de déficit protéique, la voie de la reméthylation est favorisée et l'Hcy est recyclée afin de maintenir un pool cellulaire suffisant en méthionine [Buysschaert et Hermans, 2003].

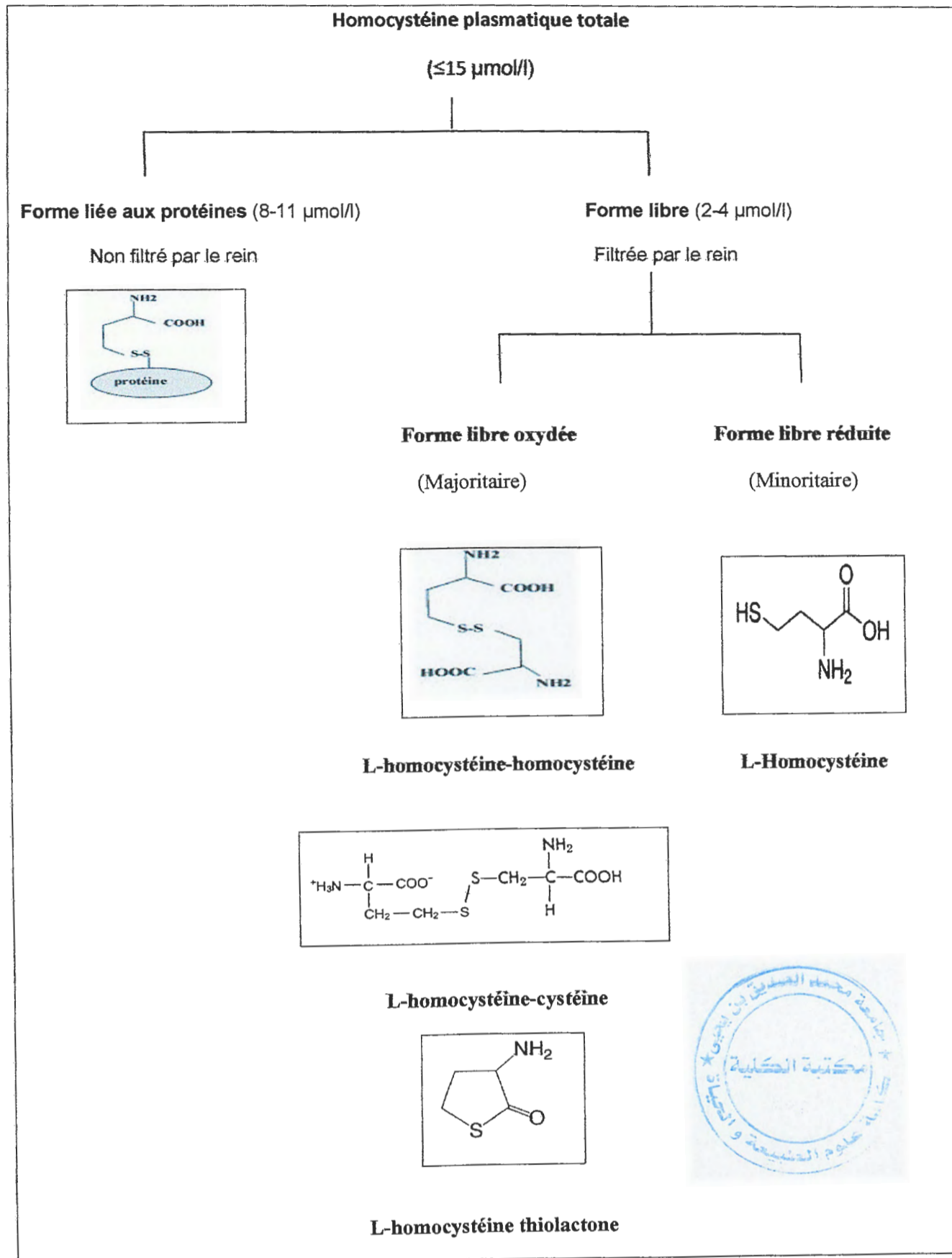


Figure 9 : Les formes structurales de l'homocystéine dans le plasma [Tewari *et al*, 2004].

II.1.3.1. Voie de la transulfuration

L'Hcy formée durant le cycle de la méthionine emprunte la voie de la transulfuration et transfère son thiol en deux, en se condensant avec une molécule de sérine (Ser) pour donner la cystathionine puis la cystéine. Les carbones restants de l'Hcy rejoignent le cycle de Krebs [Chadefau et Vakimans, 1993]. La condensation Hcy-Ser est catalysée par une enzyme, la cystathionine β synthase (CBS) qui est une vitamine B₆ dépendante, et donnera la cystathionine, elle-même clivée et désaminée en cystéine et en α -céto-buturate grâce à une enzyme à coenzyme vitamine B₆ qui est la cystathionase [Leautaud, 2000]. Enfin la cystéine formée à partir de l'Hcy donne soit du glutathion (AA soufré antioxydant majeur), soit elle est convertie en sulfates qui sont excrétés dans les urines (Figure 10) [Stalder *et al.*, 2007].

II.1.3.2. Voie de la reméthylation

Cette voie assure la reméthylation de l'Hcy en méthionine selon deux réactions enzymatiques distinctes :

La principale réaction est catalysée par la méthionine synthase (MS) et nécessite des apports suffisants en acide folique principalement ainsi qu'en vitamine B₁₂ comme cofacteurs. Dans cette voie, le groupement méthyle est apporté par le 5-méthyle-tétrahydrofolate, dérivé du 5,10-méthylène-tétra-hydrofolate, sous l'effet de la 5,10-tétrahydrofolate-réductase. Le précurseur au départ du cycle est la tétrahydrofolate [Demuth *et al.*, 2000 ; Elizabeth *et al.*, 2005 ; Buyschaert et Hermans, 2003].

L'autre réaction de reméthylation s'effectue via le cycle du folate et fait à partir de la bétaine via la bétaine-homocystéine-méthyltransférase [Buyschaert et Hermans, 2003].

L'importance relative du métabolisme de ces deux voies de reméthylation varie en fonction du tissu considéré. Par exemple la bétaine-homocystéine-méthyltransférase est très exprimée par les cellules hépatiques et par les cellules rénales ; elle l'est beaucoup moins au niveau de la paroi vasculaire où la 5-10-méthylénététrahydrofolate-réductase prédomine (Figure 10) [Stalder *et al.*, 2007].

II.1.4. Les facteurs déterminants le taux d'homocystéine dans le sang

Plusieurs facteurs déterminent le taux d'homocystéine dans le sang, le métabolisme normal de l'homocystéine est contrôlé en partie par les vitamines B₆, B₁₂ et l'acide folique (B₉) dans l'alimentation. Même de très légères déficiences de ces vitamines, qui peuvent être dues à une consommation alimentaire insuffisante, ou à l'incapacité de l'organisme à les absorber, peuvent entraîner une hausse des taux d'homocystéine. Parmi les autres facteurs, on retrouve l'âge, le sexe (taux plus élevé chez les hommes), la prédisposition génétique et la fonction rénale [Cole *et al.*, 2000].

II.1.5. Point de contrôle du métabolisme de l'homocystéine

La SAM joue aussi un rôle dans la régulation des activités des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine [Akchiche, 2009].

A l'inverse, la SAH dont la structure est très proche de la SAM, va jouer un rôle antagoniste en empêchant le positionnement correct de la SAM sur sa protéine cible. L'augmentation de SAM, et donc du potentiel de méthylation, va se traduire par un basculement du métabolisme de l'homocystéine vers son catabolisme, c'est-à-dire l'activation de la voie de transulfuration. Cette logique est corrélée au fait que la SAM est aussi un inhibiteur allostérique de la MTHFR, empêchant ainsi la reméthylation de l'homocystéine par une diminution de la synthèse de méthyltétrahydrofolate [Akchiche, 2009].

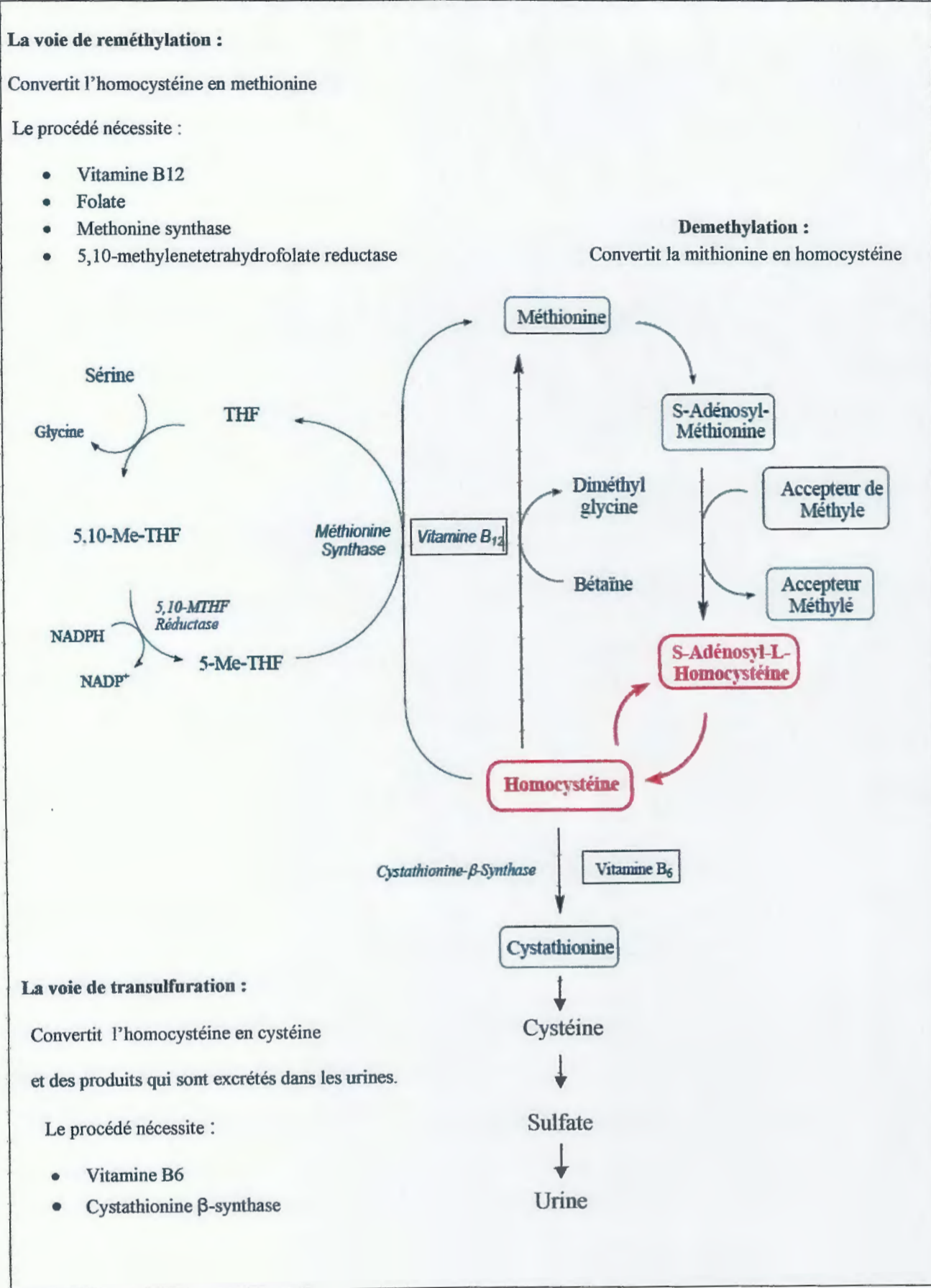


Figure 10 : Schéma du métabolisme de l'homocystéine [Jaeger et al, 2010].

II.2. L'hyperhomocystéinémie

II.2.1. Définition

Une hyperhomocystéinémie est fréquemment observée chez les sujets diabétiques de type 1 ou de type 2. Elle est surtout (mais non exclusivement) décrite lorsqu'il existe une néphropathie précliniqu (au stade de la microalbuminurie) ou clinique, et/ou lorsque les taux plasmatiques des folates sont abaissés [Becker *et al*, 2003].

Une hyperhomocystéinémie est défini par un taux d'homocystéine supérieur à 15 $\mu\text{mol/l}$, causé par plusieurs facteurs, comme un déficit enzymatique en MTHFR, mais aussi d'autres anomalies comme une carence en acide folique, en vitamines B₆ et B₁₂, une insuffisance rénale, l'âge, ou un tabagisme. Quelle que soit la cause, l'hyperhomocystéinémie est corrigée par une supplémentation en acide folique [El Bouchti *et al*, 2008].

II.2.2. Classification

Notre organisme synthétise environ 20 mmol par jour d'homocystéine, mais se retrouve très peu dans le sang [Mouchabac, 2008].

Les valeurs normales de l'homocystéine totale varient en fonction de la technique de dosage employée, mais on retient que des valeurs entre 7 et 14 $\mu\text{mol/l}$ chez les sujets à jeun sont considérées comme normales (Tableau IV) [Dimitris *et al*, 2005].

Tableau IV : Classification des hyperhomocystéinémies [Dimitris *et al*, 2005].

Les classes	La dose considérée
Dosage moyen	10 $\mu\text{M/L}$ (seuil 15 $\mu\text{M/L}$)
Hyperhomocystéinémie modérée	15 à 30 $\mu\text{M/L}$
Hyperhomocystéinémie intermédiaire	30 à 100 $\mu\text{M/L}$
Hyperhomocystéinémie sévère ou majeure	>100 $\mu\text{M/L}$

II.2.3. Facteurs favorisant une hyperhomocystéinémie

Plusieurs facteurs peuvent entrainer une augmentation à un degré variable de l'homocystéine plasmatique. Il s'agit essentiellement de facteurs génétiques impliquant les principales enzymes de son métabolisme et/ou des carences nutritionnelles principalement en vitamines B₆, B₁₂ et les folates (B₉). D'autres causes de l'hyperhomocystéinémie sont représentées par certaines affections pathologiques, certains cancers ainsi que certains médicaments [Selhub *et al*, 1993].

II.2.3.1. Facteurs génétiques : Un déficit génétique des trois principales enzymes impliquées dans l'une ou l'autre des deux voies métaboliques est à l'origine d'une hyperhomocystéinémie d'importance variable. Ces enzymes sont la cystathionine-béta-synthase (CBS), la méthylénetétrahydrofolate-reductase (MTHFR) et la méthionine synthase (MS) [Buysschaert et Hermans, 2003].

- a) **Déficience en CBS** : Une déficience en CBS aboutit au blocage de la transsulfuration et entraîne une hyperhomocystéinémie et une homocystinurie [Buysschaert et Hermans, 2003].
- b) **Déficience en MS** : La MS nécessite la vitamine B₁₂ pour convertir l'homocystéine en méthionine. Une déficience fonctionnelle en MS est responsable d'une hyperhomocystéinémie intermédiaire associée à une hypométhionémie [Buysschaert et Hermans, 2003].
- c) **Déficience en MTHFR** : La mutation du gène 5-10-méthylène-tétrahydrofolate conduit à la formation d'un variant enzymatique à activité réduite, qui limite partiellement la voie de la reméthylation avec comme conséquence une hyperhomocystéinémie [Steven et Lentz, 2004].

II.2.3.2. Facteurs nutritionnels : En absence d'un déficit enzymatique, l'homocystéine plasmatique est augmentée dans les carences en vitamine B₆, B₁₂ et folates ; qui sont des éléments indispensables à un fonctionnement harmonieux du cycle métabolique de l'homocystéine. Il a été démontré que la supplémentation en vitamine du groupe B réduit les valeurs élevées d'homocystéine [Blacher, 1998].

II.2.3.3. Déficit vitaminique : Un apport vitaminique insuffisant est de loin, la cause la plus fréquente d'une hyperhomocystéinémie. Un apport insuffisant peut être dû à une consommation insuffisante, une diminution de l'absorption par le tractus gastro-intestinal, une augmentation de l'utilisation et des interactions [Allain, 2008].

Les sujets ayant des habitudes alimentaires restrictives (végétariens), les personnes âgées, les femmes enceintes, les insuffisants rénaux, les patients présentant une malabsorption (maladies intestinales inflammatoires) ou une tumeur, font partie des groupes à risque de déficit vitaminique ayant une incidence clinique. De plus, l'abus d'alcool et la prise de certains médicaments [Allain, 2008].

II.2.3.4. Autres facteurs : Certains affections pathologiques sont responsables d'une augmentation de l'homocystéine : l'insuffisance rénale est une étiologie fréquente qui peut multiplier jusqu'à 3 ou 4 fois les valeurs normales de l'Hcy. Une élévation plus au moins marquée de l'homocystéine a été décrite lors de l'hypothyroïdie, de psoriasis sévère, d'insuffisance hépatique ainsi que dans différents types de cancers tel que la leucémie lymphoblastique, le cancer du sein, du pancréas et de l'ovaire [Buysschaert et Hermans, 2003].

Plusieurs médicaments sont aussi incriminés dans la genèse d'hyperhomocystéinémie, en particulier ceux qui interfèrent avec le métabolisme des vitamines B (contraceptif oraux, méthotrexate, oxyde nitrique, phénytoïne, sulfasalazine, hydralazine, carbamazépine, isoniazide, théophylline et cyclosporine) [Buysschaert et Hermans, 2003].

La consommation régulière du tabac ainsi que la consommation chronique d'alcool et/ou de café conduisent à une élévation de l'homocystéine, probablement en altérant le métabolisme des folates, mais peut être également en diminuant les réserves en vitamine B₆.

Enfin le mode de vie, l'absence d'activité physique, l'obésité et même le stress sont aussi associés à des élèvements des taux d'homocystéine [Buysschaert et Hermans, 2003].

II.2.4. Mécanismes de l'hyperhomocystéinémie de l'insuffisance rénale chronique

Plusieurs hypothèses font intervenir soit un déficit vitaminique B, soit des anomalies du métabolisme ou de l'élimination rénale de l'Hcy [Boubchir, 2004].

Un déficit en co-facteurs (vitamines B) a été suggéré comme la cause possible de l'accumulation de l'Hcy au cours de l'IRC. La présence d'une carence en folate ou en vitamine B est en fait très peu fréquente chez les malades en IRC, car des supplémentations sont souvent données à titre systématique pour corriger la perte des vitamines hydrosolubles dans le dialysat.

La carence en vitamine B₆ peut-être attribuée, soit à une insuffisance d'apport associée à une malnutrition, soit à une augmentation de la clairance dialytique de cette vitamine, notamment sous hémodialyse à haute performance. Actuellement, on explique l'accumulation d'Hcy au cours de l'IRC par une altération du métabolisme rénal de l'Hcy [Boubchir, 2004].

II.2.5. Homocystéinémie et diabète de type 1

L'hyperhomocystéinémie n'a pas été détectée chez les diabétiques de type 1, dont les taux d'homocystéine sont faibles [Wiltshire *et al*, 2001].

II.2.6. Homocystéinémie et diabète de type 2

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de complications cardiovasculaires pour les patients souffrants du diabète de type 2, indépendamment de leur âge ou leur fonction rénal [Vangelder *et al*, 2006].

II.2.7. Supplémentation vitaminique en cas d'hyperhomocystéinémie modérée

Si l'on constate une homocystéinémie modérément élevée, il est possible de procéder à une analyse de confirmation après 4 à 6 semaines. Immédiatement après, il convient de démarrer la supplémentation vitaminique reposant sur environ 0,2-0,8 mg d'acide folique (B₉), 3-100 µg de vitamine B₁₂ (au moins 100 µg chez les patients âgés en raison de la malabsorption) et dans le cas idéal même 2 à 25 mg de vitamine B₆ [Guillet, 2010].

Si l'on obtient ainsi une diminution de l'homocystéine en dessous de 10 µmol/ en 4 semaines, les contrôles ultérieurs devront se faire tous les six mois puis tous les ans. Si l'effet n'est pas suffisant ou que la concentration n'a pas encore suffisamment diminuée, il convient d'augmenter le dosage de l'acide folique en particulier (par exemple : 1-5 mg d'acide folique par jour et la supplémentation en vitamine B₁₂ et B₆ peut d'abord être conservée). Des contrôles de l'homocystéinémie devraient être effectués après 4 semaines [Guillet, 2010].

II.2.8. Traitement de l'hyperhomocystéinémie

La façon de traiter l'hyperhomocystéinémie demeure encore sujette à la controverse. Bien que le traitement au folate (B₉) en monothérapie suffise à corriger les niveaux sanguins d'homocystéine chez la plupart des patients, des déficiences bénignes en vitamines B₆ et B₁₂ peuvent n'être pas traitées, surtout chez les patients plus âgés. Pour cette raison, certains médecins préfèrent combiner le folate (B₉), les vitamines B₆ et B₁₂. Bien que les quantités requises puissent excéder la consommation quotidienne recommandée, elles présentent peu de risques pour le patient. Une forte consommation d'acide folique (B₉), par contre, peut masquer les symptômes d'une carence en vitamine B₁₂ et d'anémie pernicieuse [Cole *et al*, 2000].

II.3. Rôle des vitamines du groupe B

Sont des vitamines hydrosolubles, elles comprennent des substances de provenance commune (levures), qui se distinguent les unes des autres par leur structure chimique, leur rôle physiologique et leur application thérapeutique (Tableau V) [Crimail *et al*, 1982].

II.3.1. La vitamine B₆

➤ La structure chimique

Pyridoxine, ou vitamine B₆, a pour origine trois substances voisines, le pyridoxal, pyridoxine et pyridoxamine. La pyridoxine est constituée d'un noyau pyrimidique substitué comprenant un radical alcool primaire en position 4 (Figure 11) [Lardean, 1995].

Elle est fournie par la levure de bière, le lait et les œufs et intervient dans l'utilisation des lipides et des glucides [Crimail *et al*, 1982].

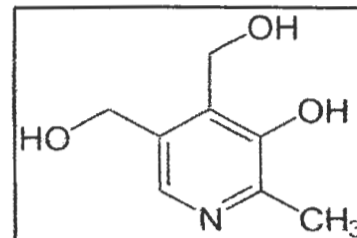
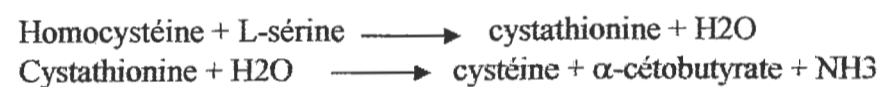


Figure 11 : Structure chimique de la pyridoxine (vitamine B₆) [Lardean, 1995].

➤ Les rôles physiologiques et métaboliques

La vitamine B₆ intervient comme coenzymes impliquée dans plusieurs systèmes enzymatiques, liés au métabolisme des acides aminés et de la synthèse de sérotonine à partir du tryptophane. C'est une coenzyme impliquée dans la transformation de l'homocystéine en cystéine : elle aurait donc un rôle préventif dans le développement des maladies cardiovasculaires. La pyridoxine est nécessaire également à la formation d'anticorps et de l'hémoglobine. Elle intervient dans la saturation et la désaturation des acides gras [Magnin, 1992].

Le pyridoxal phosphate joue le rôle de coenzyme dans la transformation de l'homocystéine en cystathionine, sous l'influence de la cystathionine β-synthase, et dans la transformation de la cystathionine en cystéine, sous l'influence de la cystathionase [Allain, 2008].



L'homocystinurie, maladie héréditaire, est caractérisée, biochimiquement, par une élévation de l'homocystéine et de la méthionine dans le plasma et par une diminution de la cystéine, conséquence d'un déficit en activité cystathionine β-synthase, cliniquement par des thromboses qui seraient la conséquence de l'accumulation d'homocystéine dans les cellules endothéliales [Allain, 2008].

La prise de vitamine B₆ ainsi que celle d'acide folique (B₉), de vitamine B₁₂ et de bétaine abaisse l'hyperhomocystéinémie. La diminution de la concentration d'homocystéine plasmatique lors des traitements par la vitamine B₆ explique, au moins partiellement, son effet protecteur contre le développement des lésions athéromateuses chez les malades ayant une hyperhomocystéinémie modérée [Allain, 2008].

La vitamine B₆ est indiquée dans le traitement des carences spontanées ou induites, avérées ou frustes : polynévrites, dermatoses, anémies hypochromes pyridoxino-dépendantes et hyperhomocystéinémie. Elle est aussi indiquée dans certaines convulsions du nourrisson, car la déficience en vitamine B₆ réduirait la décarboxylation du glutamate en acide γ -aminobutyrique [Allain, 2008].

II.3.2. L'acide folique (B₉)

➤ Structure chimique

L'acide folique est composé d'une molécule d'acide ptéroïque reliée à une molécule d'acide glutamique. L'acide ptéroïque est constitué d'un ptérine et d'un cycle d'acide para-amino-benzoïque. Les dérivés de l'acide folique sont regroupés sous le terme de folates (Figure 12) [Frénot et Vierling, 2001].

L'acide folique est très présent dans notre alimentation. Il existe dans certains légumes verts, particulièrement ceux à feuilles sombres, dans le foie, les œufs, les fromages, le lait et les céréaliers complets [Crimail *et al.*, 1982].

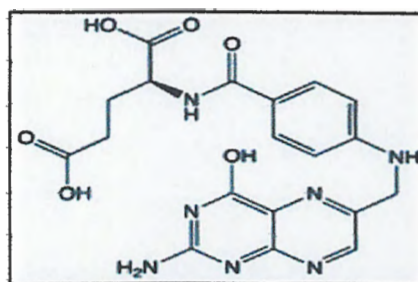


Figure 12 : Structure chimique de l'acide folique (vitamine B₉) [Lardean, 1995].

➤ Les rôles physiologiques et métaboliques

L'acide folique est un composant de base des coenzymes intervient dans la synthèse de certains acides aminés. Il joue un rôle dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Les folates interviennent aussi dans la transformation de l'homocystéine en méthionine, et plus encore que la vitamine B₆, pourraient exercer un effet préventif de risque cardio-vasculaire. Ils sont essentiels à la formation des globules rouges et au développement normal du tube neural chez l'embryon [Magnin, 1992].

La prise de vitamine B₉ abaisse l'hyperhomocystéinémie, dont le traitement par l'acide folique assure la protection contre le développement des lésions athéromateuses chez les malades ayant une hyperhomocystéinémie modérée [Allain, 2008].

II.3.3. La vitamine B₁₂

➤ La structure chimique

La vitamine B₁₂, ou cobalamine, est une macromolécule composée d'un noyau tétrapyrrolique qui renferme en son centre un atome de cobalt, relié à quatre atomes d'azote. Cette structure plane comporte, au-dessous d'elle, un groupement pseudonucléotidique (diméthylbenzimidazole-ribose-phosphate) dont le groupe imidazole est relié au cobalt, et le phosphate à l'un des noyaux pyrroles [Crusse, 2003].

Au-dessus de cette structure se trouve un groupement (R), relié à l'atome de cobalt, qui permet de caractériser les différents facteurs présentant une activité vitaminique B₁₂ : cyanocobalamine, hydroxocobalamine, méthylcobalamine et adénosylcobalamine (Figure 13) [Crusse, 2003].

Tableau V : Tableau représente la carence en vitamines hydrosolubles [Crimail *et al*, 1982].

Le vitamine	Besoins journalière	Rôle physiologique	Carences et ses conséquences
B ₆ (Pyridoxine)	2 mg	Intervient sous forme de coenzyme dans des réactions de transamination et de décarboxylation des acides aminés.	-Acrodynie. -Lésions nerveuses.
B ₉ (Acide folique ou folates)	15mg	Intervient dans la formation du sang (est essentielle pour la maturation des mégalo blastes), ainsi que dans le métabolisme de certains acides aminés.	-Troubles dans l'hématopoïèse : anémie. -Troubles de la croissance.
B ₁₂ (Cobalamines)	2 mg	Intervient dans la formation du sang (est indispensable à la maturation des globules rouges). Elle intervient aussi dans le métabolisme lipidique.	- Troubles dans l'hématopoïèse : anémie de Biermer (anémie hyperchrome mégalocytaire).

➤ **Etudes expérimentales montrant le rôle de quelques déterminants vitaminiques dans la prévention de l'hyperhomocystéinémie et la néphropathie diabétique**

1) Hyperhomocystéinémie et néphropathie diabétique

Dans une étude effectuée sur 316 personnes âgées, entre 50-75 ans, affichant des taux normaux d'albumine dans les urines, dont 66 étaient atteintes du diabète type 2, montre que le risque de développer une microalbuminurie augmente en même temps avec les taux d'homocystéine dans le sang [Jeager *et al*, 2001].

2) Hyperhomocystéinémie, néphropathie diabétique et vitamines B

Des auteurs canadiens ont voulu savoir si un traitement par une association vitaminique comprenant l'acide folique, la vitamine B6 et la vitamine B12 pouvait ralentir la progression de la néphropathie diabétique et prévenir les complications vasculaires. Les résultats de leur essai montrent qu'au cours des 3 années de suivi, le débit de filtration glomérulaire s'est davantage dégradé dans le groupe traité par l'association vitaminique que dans le groupe placebo et que le critère composite incluant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mortalité toutes causes confondues a été presque deux fois plus élevé dans le groupe traité que dans le groupe placebo, bien que le taux d'homocystéine plasmatique ait été abaissé dans le groupe traité par des vitamines [Allain, 2010].

Conclusion

L'augmentation du taux de glucose dans le sang aboutit à une élévation significative de la concentration de l'homocystéine, cela se traduit par une hyperhomocystéinémie qui induit, en présence de quelques facteurs (génétiques, nutritionnels...), à des complications liées au diabète, notamment la néphropathie diabétique qui est l'une des affections fréquente et dangereuse du diabète sucré.

- Plusieurs facteurs interviennent dans le développement de la néphropathie diabétique qui est la principale cause de l'insuffisance rénale.
- Plusieurs causes entraînent une augmentation de l'homocystéine plasmatique : le sexe, l'âge, l'obésité, l'HTA, les facteurs génétiques : déficit en CBS et MTHFR, et autre facteurs nutritionnels.
- Un déficit en vitamine du groupe B conduit à une hyperhomocystéinémie, qui est considérée comme un facteur de risque d'accident vasculaire notamment la néphropathie diabétique.
- Le contrôle glycémique et tensionnel adéquat ainsi que le contrôle de la protéinurie et du taux de filtration glomérulaire sont les priorités de la prise en charge de la néphropathie diabétique.

Notre étude nous a permis de constater qu'une supplémentation en quelques vitamines du groupe B (acide folique, vitamine B₁₂ et B₆) est utilisée pour diminuer le taux d'homocystéine dans le sang.

Enfin, des recherches sont en cours pour préciser le grand intérêt de telle association en vitamine B dans la prévention contre le développement de cette complication du diabète sucré.

*Références
bibliographiques*

- Abbate M., Remuzzi G. (1999).** Proteinuria as a mediator of tubulo-interstitial injury. *Kidney Blood Press.* 5(22): 37-46.
- Akchiche N. (2009).** Conséquences d'une carence en donneurs de méthyles sur la différenciation cellulaire. Thèse doctorat. Université de Henri Poincaré. Paris. PP: 15-17.
- Allain P. (2008).** Les médicaments, vitamine B₆ ou pyridoxine. 3^{ème} édition CDM. Paris. PP: 1-11.
- Allain P. (2010).** Association acide folique, vitamine B₆ et vitamine B₁₂ et progression de la néphropathie diabétique. *JAMA.* 303(16): 1603-1609.
- Assal L. (1995).** Les diabètes «comprendre pour traiter». Edition Lavoisier. France. PP: 18-20.
- Bagnis C. (2001).** L'ornithine décarboxylase, la taille des reins et l'hyperfiltration glomérulaire au cours du diabète. *Néphrologie.* 22(5): 205-206.
- Becker A., Smulders Y.M., Van Culderer C., Stehauer C.D. (2003).** Epidemiologie of homocystein as risk factor in diabetes. *Metab Syndr Relat Disord.* 1: 105-120.
- Blacher J. (1998).** Homocystéine, vitamine du groupe B et pathologies cardiovasculaire. *The journal of nutrition.* 124(48): 41-45.
- Bonnet F. (2013).** Facteurs de risque de diabète de type 2 chez l'individu non obèse. *Médecine des maladies métaboliques.* 7(1): 53-57.
- Bonvalet J., Pradelles P., Farman N. (1987).** Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron. *Am J Physiol.* 253: 377-387.
- Boubchir M.A. (2004).** Monographie sur l'insuffisance rénale chronique. Office des Publications Universitaires. Alger. PP: 66-80.
- Bouyahia A.S. (2001).** Le diabète sucré. Office des Publications Universitaires. Alger. PP: 102-119.
- Braunwald E., Faussí A., Kasper D., Hanser S., et al. (2002).** Principe de médecine interne. 15^{ème} édition Flammarion Médecine-Sciences. Paris. PP: 11-31.
- Buleon M. (2008).** Physiologie rénale du récepteur B2 de la Bradykinine : de la néphropathie diabétique au choc septique. Thèse de Doctorat en physiologie expérimentale. Université Toulouse III Paul Sabatier. France. PP: 11-17.

- Buysschaert M., Hermans B. (2003).** Comment je traite et prend en charge une hyperhomocystéinémie. Edition Flammarion médecine-science. Paris. PP: 229-237.
- Chadefau X., Vakimans M., (1993).** Homocystéine. *The new England Journal of Medicine.* 346(39): 1764-1779.
- Chou S., Porush J., Faubert P. (1990).** Renal medullary circulation: hormonal control. *Kidney Int.* 37: 1-13.
- Collart F. (2003).** Insuffisance rénale, protéinurie et néphropathie diabétique. *Néphrologie.* 4: 257-262.
- Cole D., Genest J., Lee N., Spence D., Title L. (2000).** L'homocystéine et les maladies cardiovasculaires. *Société canadienne de cardiologie.* 5: 1-3.
- Colombat M., Delenze S., Callard P. (2008).** Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte. *Néphrologie et thérapeutique.* 4: 617-627.
- Cordonnier D., Corticelli P., Maynard P., Halimi S., Pinel M. (1999).** Néphropathie diabétique. *The lancet.* 18: 10-11.
- Crimail P., Dupoux P., Patte D., Robert S., Vegneron C., Bourneuf H. (1982).** Petit Larousse de la Médecine. Tome 1. Librairie Larousse. Paris. PP: 296-299.
- Crusse J. (2003).** Vitamines dans les industries agroalimentaires. Edition Tec et Doc. Paris. PP: 5-23.
- Daoud A. (2001).** Le diabète sucré. Office des Publications Universitaires. Alger. PP: 32-54.
- Delattre J., Durand G., Jardillier J.C. (2003).** Biochimie pathologique: Aspects moléculaires et cellulaires. Edition Flammarion. Paris. PP: 177-199.
- Demuth K., Drunat S., Paul J., Moatti N. (2000).** Hyperhomocystéinémie et athérosclérose. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* Edition Masson. Paris. 130(5): 108-190.
- Dimitris T., Christos P., Giorgos G. (2005).** Homocysteine: A Risk Factor for Coronary Artery Disease. *Hellenic Journal of Cardiology.* 46: 59-67.

- El Bouchti L, Christelle S., Kuntz J.L., Jean S. (2008).** Une athéromatose sévère au cours d'une polyarthrite rhumatoïde: rôle de l'hyperhomocystéinémie. *Revue du Rhumatisme*. 75(7): 684-686.
- Elizabeth A., Varga K., Amy C., Caron P. (2005).** Homocystéine and MTHFR mutation:relation to thrombosis and coronary artery disease circulation. *Clinical chemistry*. 56(6): 1205-1206.
- Fioretto P., Marino B., Barzon L, Arboit M., Dalla Vestra M. (2007).** Diabetic nephropathy. An update on renal structure. *International Congress Series*. 1303: 51-59.
- Fischer-Ghanassia P. et Ghanassia E. (2007).** Endocrinologie-Nutrition. 4^{ème} édition Vernazobres-Greco. Paris. PP: 119-222.
- Frenot M. et Vierling E. (2001).** Biochimie des aliments diététiques du sujet bien portant. 2^{ème} édition Doin. Paris. PP: 163-187.
- Frier B.M., Truswell A.S., Shepherd J., De Looy A., Jung R. (2000).** Médecine interne. 18^{ème} édition Maloine. Paris. PP: 471-542.
- Gabor L. (2004).** La néphropathie diabétique. *International federation of clinical chemistry*. 20(1): 1-16.
- Gariani K., Martin P.Y., Bertschi A., Philippe J. (2012).** Néphropathie diabétique. *Medecine des maladies métaboliques*. 8(1): 473-479.
- Gentils R. (2002).** Les diabètes. Edition Mango. France. PP: 50-53.
- Godin R. D. (2010).** Le néphron et la circulation rénale. *Néphrologie et thérapeutique*. 6(7): 1-6.
- Grimaldi A. (1998).** Guide pratique du diabète. Editions MMI. Paris. PP: 18-207.
- Grimaldi A., Jacqueminet S., Heurtier A., Bosquet F., Masseloeuf N., Hallron M., Sachon C. (2005).** Guide pratique du diabète. 3^{ème} édition Masson. Paris. PP: 171-174.
- Grimm R.H., Svendsen K.H., Kasiske B., Keane W.F., Wahi M.M. (1997).** Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFT. Research Group, multiple risk factors in intervention trial. *Kidney int*. 63: 4-10.
- Guilland J.C., Favier A., Potier de Courcy G., Galan P., Hercberg S. (2003).** L'hyperhomocystéinémie. *Pathologie Biologie*. 51(2): 101-110.

- Guillet C. (2010).** Implication des produits terminaux de glycation dans les complications liées au diabète. *Nutrition clinique et métabolisme*. 24(3): 109-114.
- Hostetter T.H. (1997).** Traité de médecine interne. Edition Cecil Flammarion Médecine-Sciences. Paris. PP: 599-602.
- House A.A., Eliasziw M., Cattran D.C., et al. (2010).** Effect of B-vitamin therapy en progression of diabetic nephropathy. *JAMA*. 303: 1603-1609.
- Indge B. (2007).** La biologie de A à Z. Edition Dunod. France. PP: 79-90.
- Jaeger C., Fraoucene N., Voronska E., Cherin P. (2010).** Role of homocysteine in pathology. *Médecine & Longévité*. 2(2): 73-86.
- Khalifa S. (2001).** Le diabète sucré. Office des Publications Universitaires. Alger. PP: 7-31.
- Lardean P. (1995).** Biochimie et nutrition des activités physiques et sportives. Edition Masson. Paris. PP: 481-535.
- Leautaud P. (2000).** Homocystéine. *Medipublishing SA*. 46(2): 201-203.
- Le Hir M., Besse E.V. (2003).** Novel mechanism of nephron loss in a murine model of crescentic glomerulonephritis. *Kidney International*. 63: 591-99.
- Lépori L.R. (2006).** Insuffisance cardiaque et diabète. *Diabetes research and clinical practice*. 75(1): 99-106.
- Levey S., Goresh J., Balk E., Kausz A.T., et al. (2003).** National kidney foundation Patrice guidelines for chronic kidney disease: evolution, classification and stratification. *Ann Intern Med*. 139(2): 137- 147.
- Magnin. (1992).** les vitamines. Edition Presses Universitaires de France. PP: 72-75.
- Manuila L., Manuila A., Nicoulin A. (1977).** Le diabète. Petit dictionnaire médical. Edition Delta. Paris. PP: 165-167.
- Marieb E.M. (2008).** Biologie humaine : principe d'anatomie et de physiologie. 8^{ème} édition Pearson Education. Paris. PP: 544- 549.
- Marshall W.J., Bangert S.K. (2005).** Biochimie médicale: physiologie et diagnostic. *Ann Intern Med*. PP: 188-195.

- Médart J. (2005).** Manuel Pratique de nutrition: l'alimentation préventive et curative. Edition de Boeck. Paris. PP: 68-72.
- Miller A. (2003).** The Methionine-Homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. *Alternative Medicine Review.* 8(1): 7-19.
- Mimouni S. (2008).** Le diabète sucré. Office des Publications Universitaires. Alger. PP: 9-93.
- Mongensen C.E., Christensen C.K., Vitiughus E. (1983).** The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Am J Nephrol.* 32(2): 64-78.
- Morin Y. (2002).** Petit Larousse de la médecine. Edition Delta. Paris. PP: 255-256.
- Mouchabac S. (2008).** Homocystéine, hyperhomocystéinémie et dépression. *Le journal de l'endocrinologue.* 32: 9-18.
- Najafian B., Mauer M. (2009).** Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patient. *Diabetes research and clinical Practice.* 83: 1-8.
- Natalizio A.D. (2002).** Etudes des glycosphingolipides des cellules microvasculaires rétinienne: effet d'un environnement diabétique. Thèse Doctorat en Biochimie. Université Lyon I. PP: 34-35.
- Palatini P. (2012).** Hyperfiltration glomérulaire : un marqueur d'atteinte rénale au début de pré-diabète et pré- hypertension. *Science clinique.* 27(5): 1821-1825.
- Pennaforte S., Bosquet F., Grimaldi A. (1987).** La néphropathie diabétique incipiens. *Annales med interne.* 138: 45-533.
- Perlemuter L., Gollindelhorte G., Selam J. (2000).** Diabète et maladie métabolique. 3^{ème} édition Masson. Paris. PP: 79-84.
- Philip M., Farlane D., Stewart B. (2003).** Néphropathie. Association canadienne du diabète. *Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique.* 58(5): 1228-1237.
- Ramé A., Théron S. (2006).** Appareil urinaire In: Anatomie et physiologie. Edition Masson. Paris. PP: 244-254.
- Raymond M. (2002).** La néphropathie diabétique cause première d'insuffisance rénale chronique. *Médecin du Québec.* 37(5): 69-73.

- Remuzzi G., Schieppati A., Ruggenti P. (2002).** Clinical practice nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 346(15): 1145-1151.
- Ricordeau P., Weill A., Vallier N., Bourrel R., Fender P., Allemand H. (2000).** Epidemiology of diabetes in metropolitan france. *Diabetes Metab.* 26(6): 11-24.
- Ritz E. (2002).** Conséquences of late referral in diabetic renal disease. *Acta diabetol.* 39(1): 3-8.
- Rodier M. (2001).** Le diabète de type 1. *Médecine Nucléaire.* 25(2): 95-101.
- Savage C. (1994).** The biology of the glomerulus: endothelial cells. *Kidney Int.* 45(2): 314-319.
- Selhub J., Jaques P.F., Wilson P.W., Rush D., Rosenberg I.H. (1993).** Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia. *JAMA.* 270: 8-2693.
- Schneider N., Aakre K.M., Thue G., Sandberg S., Durlach V., Gillery P. (2009).** Evaluation de la prescription et de l'interprétation des dosages de microalbuminurie en médecine générale. *Ann biol clin.* 67(1): 47-53.
- Silverthorn D.E., Ober W.C., Grrison C.W., Silverthorn A.C. (2007).** Physiologie Humaine: une approche intégrée. 4^{ème} édition. Paris. PP: 586- 589.
- Spinas G.A. et Lehmann R. (2001).** Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. *Forum Med Suisse.* 20: 519-525.
- Stalder M., Lovey P.Y., Dayer E. (2007).** Homocystéine et maladie thromboembolique. *J Med Chem.* 9(3): 27-28.
- Steiner D., Park S., Stoy J., Bell G. (2009).** A brief perspective on insulin production. *Diabetes Obes Metab.* 11(4): 96-189.
- Steven R., Lentz M. (2004).** Homocystéine: is it a clinically important cardiovascular risk factor. *Cleveland clinic journal of medicine.* 9: 729-733.
- Sumaili E.K. (2009).** Epidémiologie de la maladie rénale chronique à Kinshasa. Thèse doctorat en sciences médicales. Université de Liège. Belgique. PP: 15-17.
- Tewari P.C., Zhang B., Bluestein B.I. (2004).** Analytical and Clinical Evaluation of the Bayer ADVIA Centaur Homocysteine Assay. *Clinica Chimica Acta.* 342: 171-178.

- Thony F., Janbon B., Zaoui P. (2003).** Néphropathies vasculaires. *Corpus Médical-Faculté de Médecine de Grenoble*. 134: 1-12.
- Thorens B. (2003).** Incrélines, sécrétion d'insuline et diabète. *Medecine/sciences*. 19(9): 3-860.
- Tisher C. (1997).** Traité de médecine interne. 1^{er} édition Flammarion. Paris. PP: 517-524.
- Tortura G.J. et Parent J.C. (1995).** Biologie humaine : Cytogénétique, régulation, reproduction. Edition Québec. Paris. PP: 577-579.
- Triboulin C. (2010).** Apport du holter glycémique dans la prise en charge des chiens et des chats diabétiques. Thèse Doctorat vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort. PP: 11-18.
- Vangelder E., Delecourt F., Cardozo M.B., Dhondt J.L., Forzy G. (2006).** Homocystéine et diabète de type 2. *Annales de Biologie Clinique*. 64(5): 9-485.
- Vialette B., Atlan C., Cont-Devolx B., Raccach D., Simonin G. (2006).** Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. *Endocrinologie et Nutrition*. 10(25): 5-6.
- Viberti G., Mogosen C.E., Groop L., Pauls J.F. (1994).** Effects of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA*. 12(8): 271-279.
- Wiltshire E., Thomas D.W., Baghurst P., Couper J. (2001).** Reduced total plasma homocysteine in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 138(6): 93-888.
- Wolf G. (2005).** Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. *Actualité néphrologique*. 6(10): 205-216.
- Zounga S., Mcgrath B.P., Branley P., Kerr P.G., Muske C., Wolfe R., Atkins R.C. (2006).** Homocystéine. *J Med Chem*. 47(6): 110-168.

Hyperhomocystéinémie et néphropathie diabétique : rôle de quelques déterminants vitaminiques.

Résumé

Le but de notre étude est de déterminer la relation entre l'homocystéine et les complications du diabète sucré, qui conduisent au développement de la néphropathie diabétique.

Le diabète sucré est un état d'hyperglycémie chronique, corrélé à une augmentation de la concentration de l'homocystéine dans le sang. Cela se traduit par une hyperfiltration glomérulaire qui conduit à des dommages cellulaires impliqués dans la progression des complications liées au diabète sucré, notamment la néphropathie diabétique.

Enfin, nous avons essayé de montrer le rôle de quelques vitamines du groupe B dans la prévention de cette complication.

Mots clés : Diabète sucré, hyperhomocystéinémie, la néphropathie diabétique, les vitamines du groupe B.

Abstract

The aim of this study is to determine the relationship between the homocystein and the complications of diabetes mellitus, which lead to the development of the diabetic nephropathy.

The diabetes mellitus is a chronic state of hyperglycemia, correlated to an increase in the concentration of the homocysteine in blood. That cause a glomerular hyperfiltration which leads to cellular damage implied in the progression of the complications related to the diabetes mellitus, in particular the diabetic nephropathy.

At the end, we tried to show the role of some vitamins of the group B in the prevention of this complication.

Key words : Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemia, diabetic nephropathy, vitamins of the group B.

المخلص

الهدف من هذا البحث هو تحديد العلاقة بين الاوموسيستين ومضاعفات مرض السكري، التي تؤدي إلى تطور اعتلال الكلية السكري.

داء السكري هو حالة من فرط سكر الدم المزمن، ويرتبط مع الزيادة في تركيز الاوموسيستين في الدم. و هذا يولد الزيادة في الترشيح الكبيبي مما يؤدي إلى تلف الخلايا المشاركة في تطور مضاعفات مرض السكري، بما في ذلك اعتلال الكلية السكري.

وأخيراً، حاولنا أن نبين دور بعض فيتامينات المجموعة ب في تأخير ظهور مضاعفات داء السكري و الوقاية منها.

الكلمات المفتاحية : داء السكري، الاوموسيستين، اعتلال الكلية السكري، فيتامينات المجموعة (ب).