

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 Exactes et  
Sciences de la Nature et de la vie  
Département de Biologie  
Moléculaire et Cellulaire



جامعة جيجل  
كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة  
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

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

***Intitulé***

***Mécanismes physiopathologiques de la  
néphropathie diabétique : Rôle préventif  
des vitamines B***

***Membres de Jury :***

- ✓ Examineur: M<sup>me</sup> Abbas A.
- ✓ Encadreur: M<sup>elle</sup> Derai E.



***Présenté par :***

- ✓ Boudria Rofia
- ✓ Yacef Selma

***Année Universitaire : 2011 - 2012***



# Remerciements

Nous sommes heureuses aujourd'hui de remercier d'abord notre « Dieu » qui nous a donné le courage et la volonté d'étudier. Nous Remercions notre encadreur M<sup>lle</sup> Deraï E d'avoir accepté de diriger ce travail, merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements et surtout pour votre patience pendant la rédaction de ce travail.

Nous tenons à remercier très sincèrement le membre de jury, M<sup>me</sup> Abbas. En effet, vous nous faites l'honneur de le présider. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de nos reconnaissances et nos profonds respects.

Nous souhaitons également remercier très chaleureusement tous les enseignants du département de la biologie de l'université de Jijel qui nous ont transmis leur savoir durant les quatre années d'étude.

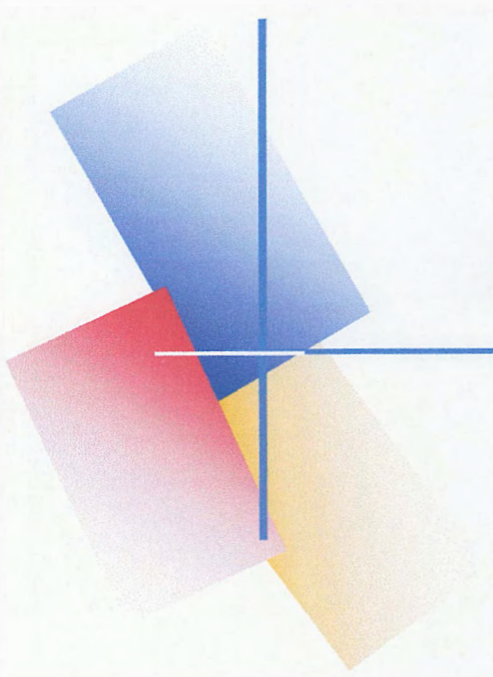
Nous voudrions témoigner nos remerciements au Dr Manoun M.B de sa précieuse aide.

Nous remercions nos familles pour leur présence, et leur soutien tout au long de nos années d'études.

Enfin, nous remercions nos amis de tous leurs vœux d'encouragement et le réconfort qu'ils ont su nous donner.



**ROFIA, SELMA**



# Sommaire

**Liste des abréviations.**

**Liste des tableaux.**

**Liste des figures.**

**Introduction ..... 1**

## **CHAPITRE I : LE STRESS OXYDANT ET LE DIABETE SUCRE**

<b>1. Le stress oxydant ..... 3</b>	<b>3</b>
1.1. Définition ..... 3	3
1.2. Radicaux libres..... 3	3
1.3. Espèces réactives de l'oxygène..... 3	3
1.4. Source des espèces réactives de l'oxygène ..... 4	4
1.4.1. Sources exogènes..... 4	4
1.4.2. Sources endogènes..... 4	4
1.5. Dommages oxydatifs ..... 5	5
1.5.1. Dommages oxydatifs au niveau des protéines..... 5	5
1.5.2. Dommages oxydatifs au niveau d'ADN..... 5	5
1.5.3. Dommages oxydatifs au niveau des lipides..... 6	6
1.6. Systèmes de défense antioxydant ..... 6	6
1.7. Pathologies liées au stress oxydant ..... 7	7
<b>2. Le diabète sucré ..... 7</b>	<b>7</b>
2.1. Définition ..... 7	7
2.2. Epidémiologie ..... 8	8
2.3. Facteurs favorisants du diabète ..... 8	8
2.4. Critères biologiques de diagnostique ..... 9	9
2.5. Classification..... 9	9
2.5.1. Le diabète type I ..... 9	9
2.5.2. Le diabète type II..... 9	9
2.5.3. Les autres types de diabète ..... 10	10
2.6. Complications métaboliques du diabète ..... 11	11
2.6.1. Les complications métaboliques aiguës ..... 11	11
2.6.2. Les complications métaboliques chroniques ..... 13	13
2.6.3. Les infections..... 14	14
2.7. Le traitement ..... 14	14

## **CHAPITRE II : MECANISMES DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE**

<b>1. Le rein..... 16</b>	<b>16</b>
1.1. Morphologie générale ..... 16	16
1.2. Anatomie fonctionnelle..... 16	16
1.2.1. Structure du néphron ..... 17	17
1.2.2. Vascularisation rénale ..... 18	18
1.3. Histologie du rein ..... 19	19
1.4. Pathologies du rein ..... 20	20

<b>2. La Néphropathie diabétique.....</b>	<b>20</b>
2.1. Définition .....	20
2.2. Epidémiologie.....	21
2.3. Dépistage et diagnostique .....	21
2.4. Facteurs de risque de développement de la néphropathie diabétique.....	22
2.5. Marqueurs physiopathologiques de la néphropathie diabétique.....	22
2.6. Aspect Histologique de la néphropathie diabétique (Glomérulosclérose).....	24
2.7. Différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique .....	24
2.8. Mécanismes physiopathologiques de la néphropathie diabétique .....	27
2.9. Traitement.....	33

### **CHAPITRE III : ROLE PREVENTIF DES VITAMINES B**

<b>1. Les vitamines du groupe B et l'hyperhomocystéinémie.....</b>	<b>34</b>
1.1. vitamine B6.....	34
1.1.1. La structure chimique.....	34
1.1.2. Les propriétés physicochimiques .....	35
1.1.3. Les sources alimentaires.....	35
1.1.4. L'apport nutritionnel conseillé .....	35
1.1.5. Le métabolisme .....	35
1.1.6. Le rôle physiologique et métabolique .....	35
1.1.7. La carence.....	35
1.1.8. L'hypervitaminose de la vitamine B6 .....	35
1.2. Acide folique.....	36
1.2.1. La structure chimique.....	36
1.2.2. Les propriétés physicochimiques .....	36
1.2.3. Les sources alimentaires.....	36
1.2.4. L'apport nutritionnel conseillé .....	36
1.2.5. Le métabolisme .....	36
1.2.6. Le rôle physiologique et métabolique .....	37
1.2.7. La carence.....	37
1.2.8. L'excès de l'acide folique .....	37
1.3. vitamine B12.....	37
1.3.1. La structure chimique.....	37
1.3.2. Les propriétés physicochimiques .....	38
1.3.3. Les sources alimentaires.....	38
1.3.4. L'apport nutritionnel conseillé .....	38
1.3.5. Le métabolisme .....	38
1.3.6. Le rôle physiologique et métabolique .....	39
1.3.7. La carence.....	39
1.3.8. L'hypervitaminose de la vitamine B12 .....	39
1.4. Mode d'action des vitamines B : la relation vitamines B, hyperhomocystéinémie .....	39

<b>2. Etudes expérimentales montrant le rôle des vitamines B dans le développement de la néphropathie diabétique .....</b>	<b>41</b>
2.1. Hyperhomocystéinémie et néphropathie diabétique .....	41
2.2. Hyperhomocystéinémie, maladies cardiovasculaires et vitamine B.....	41
2.3. Hyperhomocystéinémie, néphropathie diabétique et vitamines B.....	41
 <b>Conclusion.....</b>	<b>42</b>
 <b>Références bibliographiques</b>	

## *Liste des abréviations*

**Aa** : Acide Aminé

**ACD** : Acidocétose Diabétique

**ADA** : American Diabetic Association

**AGEs** : Advanced Glycation End- products

**ALFEDIAM** : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies  
Métaboliques

**ANAES** : Agence Nationale d'Evaluation en Santé

**ANG II** : Angiotensine II

**AR** : Aldose Réductase

**ARB** : Angiotensin-II Receptor Blockers

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**3-DG** : 3-Déoxyglucosone

**DEVIN** : Diabetic with Vitamins to Improve Nephropathy Intervention

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**DFGN** : Débit de Filtration Glomérulaire par Néphron unique

**DID** : Diabète Insulino-Dépendant

**DNID** : Diabète Non Insulino-Dépendant

**ECA** : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

**eNOS** : endothélium NO- Synthétase

**EUA** : Excrétion Urinaire d'Albumine

**FGF** : Fibroblast Growth Factor

**GH** : Growth Hormone

**GFAT** : Glutamine-Fructose-6-Phosphate Aminotransférase

**GLUT-1** : Glucose Transporteur 1

**GLUT-4** : Glucose Transporteur 4

**HTA** : Hypertension Artérielle

**HTG** : Hypertriglycéridémie

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**IDF** : International Diabetes Federation

**IGF-1** : Insuline like Growth Factor1

**INSP** : Institut Nationale de Santé Publique

**iNOS** : inducible NO-Synthétase

**IRCT** : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

**IRT** : Insuffisance Rénale Terminale

**L•** : Radical alkyle

**MBG** : Membrane Basale Glomérulaire

**MODY** : Maturity-Onest Diabetes of the Young

**NAD<sup>+</sup>** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide oxydé

**NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit

**ND** : Néphropathie Diabétique

**nNOS** : neuronal NO-Synthétase

**NO•** : Monoxyde d'azote

**NO** : Oxyde Nitrique

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>** : Anion Superoxyde

**<sup>1</sup>O<sub>2</sub>** : Oxygène singulet

**OH•** : Radical hydroxyle

**ONOOH** : Nitroperoxyde

**ORL** : Organes Lymphoïdes

**PA** : Pression Artérielle

**PDGF** : Platelet Derived Growth Factor

**pH** : Potentielle Hydrogène

**PKCβ** : Protéine kinase C β

**PKC** : Protéine kinase C



**R•** : Radical

**RAC** : Rapport Albumine/Créatinine

**RCTG** : Recontrôle Tubulo-Glomérulaire

**RLO** : Radicaux Libres Oxygénés.

**ROS** : Reactives de l'Oxygen Species

**SDH** : Sorbitol Déshydrogénase

**-SH** : Sulfhydryle

**SRA** : Système Rénine-Angiotensine

**TAHINA** : Transition Health Impact in North Africa

**TGF** : Transforming Growth Factor

**TGFβ** : Transforming Growth Factorβ

**UKPDS** : United Kingdom Prospective Diabetes Study

**VEGF** : Vasculaire Endothélium Growth Factor

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau I</b> : Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2.....	10
<b>Tableau II</b> : Définition de l'albuminurie.....	23
<b>Tableau III</b> : Stades de la néphropathie diabétique .....	26
<b>Tableau IV</b> : Facteurs de croissance et cytokine surexprimés dans certains modèles de néphropathie diabétique .....	32
<b>Tableau V</b> : Les vitamines hydrosolubles .....	34

## *Liste des figures*

<b>Figure 1</b> : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie.....	4
<b>Figure 2</b> : Origines et cibles des principaux dérivés réactifs de l'oxygène.....	6
<b>Figure 3</b> : Représentation schématique de la molécule d'insuline.....	8
<b>Figure 4</b> : Représentation schématique du rein en coupe sagittale.....	16
<b>Figure 5</b> : Structure du néphron.....	18
<b>Figure 6</b> : La vascularisation rénale.....	19
<b>Figure 7</b> : Représentation schématique d'un appareil juxtaglomérulaire.....	19
<b>Figure 8</b> : Coupe transversale du glomérule.....	20
<b>Figure 9</b> : Evolution de la glomérulosclérose. Glomérules humains en microscopie optique à différents stades de néphropathie diabétique.....	24
<b>Figure 10</b> : Principaux mécanismes de la physiopathologie de la néphropathie diabétique.....	27
<b>Figure 11</b> : Les trois voies conduisant à la formation des AGEs.....	28
<b>Figure 12</b> : La voie de l'aldose-réductase (voie des polyols).....	29
<b>Figure 13</b> : Représentation d'interactions AGE-RAGE.....	29
<b>Figure 14</b> : Rôle central de l'angiotensine II dans la néphropathie diabétique.....	32
<b>Figure 15</b> : Structure chimique de la pyridoxine (vitamine B6).....	34
<b>Figure 16</b> : Structure chimique de l'acide folique (vitamine B9).....	36
<b>Figure 17</b> : Structure chimique de la cobalamine (vitamine B12).....	38
<b>Figure 18</b> : Structure chimique de l'homocystéine.....	39
<b>Figure 19</b> : Métabolisme de l'homocystéine.....	40



# Introduction

Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive des radicaux oxygénés toxiques [Favier, 2003].

Actuellement, il est bien admis que même si un stress oxydant n'est pas une maladie en soi, il est potentiellement impliqué dans de nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications lors de leur évolution principalement le diabète sucré [Favier, 2006], qui représente une affection chronique très fréquente dans le monde entier. Il se caractérise par une hyperglycémie résultant d'une carence dans la production en insuline et/ ou une diminution de la sensibilité tissulaire à l'action de cette hormone. Il est responsable de 9% de la mortalité totale, ce qui prend les proportions d'une véritable épidémie [Rodier, 2001].

La prévalence du diabète sucré à travers le monde, et ses complications constitue des sujets d'actualité. Où les concentrations élevées en glucose dans les milieux extra et intracellulaires induisent à une production accrue des radicaux libres considéré comme des moteurs mobilisant des différents facteurs pathologiques vers les complications du diabète plus particulièrement les complications chroniques [Guigliano et Ceriello, 1996], qui sont due à des modifications structurelles et fonctionnelles des gros vaisseaux (macroangiopathie) et des petits vaisseaux (microangiopathie) telque la néphropathie diabétique [Natalizio, 2002].

La néphropathie diabétique représente l'une des complications la plus fréquentes et la plus susceptibles d'être redoutable dans son pronostic. Elle a été découverte par le médecin britannique Clifford Wilison et qui est observée chez les patients souffriront du diabète. La néphropathie diabétique touche 30 à 50% des diabétiques de type 1 et 10 à 20 % des diabétiques de type 2. Le syndrome est un des causes principales d'insuffisance rénale terminale, il associe aussi à une hausse importante de la morbi- mortalité cardiovasculaire [Weekers *et al*, 2003].

Cette complication constitue donc un problème médicale et de santé publique majeure. Elle est caractérisé histologiquement par l'association de deux lésions essentielles : un épaissement de la membrane basale glomérulaire et une augmentation du volume mésangiale essentiellement par expansion de la matrice extracellulaire, ce dernier aspect s'illustrant de façon plus ou moins récurrente et marquée selon le type de diabète (1 ou 2) concerné [Le hman et Schleicher, 2000].

En outre, le premier signe de la néphropathie diabétique est la microalbuminurie, que considère comme un marqueur biologique majeur dans la dégradation de la fonction rénale [Halimi, 2010].

Un dépistage systématique et une prise en charge précoce s'avèrent donc d'une importance capitale dans le suivi de cette complication [Halimi, 2010]. La pathogénèse de la néphropathie diabétique est complexe et multifactorielle. Plusieurs facteurs entrent en ligne de compte, notamment le contrôle métabolique, la tension artérielle mais également des facteurs génétiques encore en investigations [Sumaili, 2008].

Pour élaborer des concepts thérapeutiques innovants visant à prévenir le développement et la progression de la néphropathie diabétique, il est indispensable de bien comprendre la physiopathologie de cette maladie [Wolf, 2005].

L'objectif de notre travail consiste à démontrer l'aspect physiopathologique qui accompagne la néphropathie diabétique, ainsi que le mécanisme moléculaire conduisant à l'évolution vers les différents stades de cette pathologie ainsi que l'effet bénéfique possible de quelques vitamines du groupe B dans la prévention de cette complication du diabète sucré.

*Chapitre I*



# Le stress oxydant et le diabète sucré

## 1. Le stress oxydant

### 1.1. Définition

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydant se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et leur destruction par des systèmes de défenses anti-oxydantes. Ce déséquilibre peut entraîner des lésions au niveau des cellules de l'organisme du fait de leurs conséquences sur le plan moléculaire, telles que les altérations au niveau des protéines, l'apparition des cassures au niveau de l'ADN, ou des atteintes de la membrane cellulaire par l'induction de la peroxydation lipidique [Goudable et Favier, 1997].

### 1.2. Radicaux libres

Les radicaux libres sont une forme particulière d'espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un électron célibataire (ou non apparié). Le champ magnétique créé par sa rotation, ou spin, n'est donc pas compensé par la rotation en sens inverse d'un électron apparié. Cette propriété rend les radicaux libres aptes à réagir avec différentes molécules, notamment lors de réactions en chaîne dont l'exemple le plus connu est celui de la peroxydation des lipides. La réactivité des radicaux de l'oxygène ne doit pas non plus être exagérée car elle est très variable selon la nature du radical [Tissier et Marconnet, 1995].

La découverte de ces espèces chimiques radicalaires présentes normalement dans l'organisme a bouleversé notre compréhension des mécanismes biologiques. Ces radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable ; mais leur production peut devenir excessive ou résulter de phénomènes toxiques exogènes et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants [Favier, 2003].

### 1.3. Espèces réactives de l'oxygène

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer trois espèces :

- **Les radicaux primaires**, qui constituent un ensemble restreint de composés radicalaires jouant un rôle particulier en physiologie et qui dérivent de l'oxygène par la réduction d'un électron tels l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) et le radical hydroxyle ( $OH^\bullet$ ), ou de l'azote tel le monoxyde d'azote ( $NO^\bullet$ ) [Morel et Barouki, 1999].
- **Les radicaux secondaires**, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule [Morel et Barouki, 1999].
- **D'autres espèces dérivées de l'oxygène**, dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet ( $^1O_2$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) ou le Nitroperoxyde ( $ONOOH$ ), ne sont pas des radicaux libres, mais ils sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux.

L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène (ROS) [Morel et Barouki, 1999] (Figure 1).



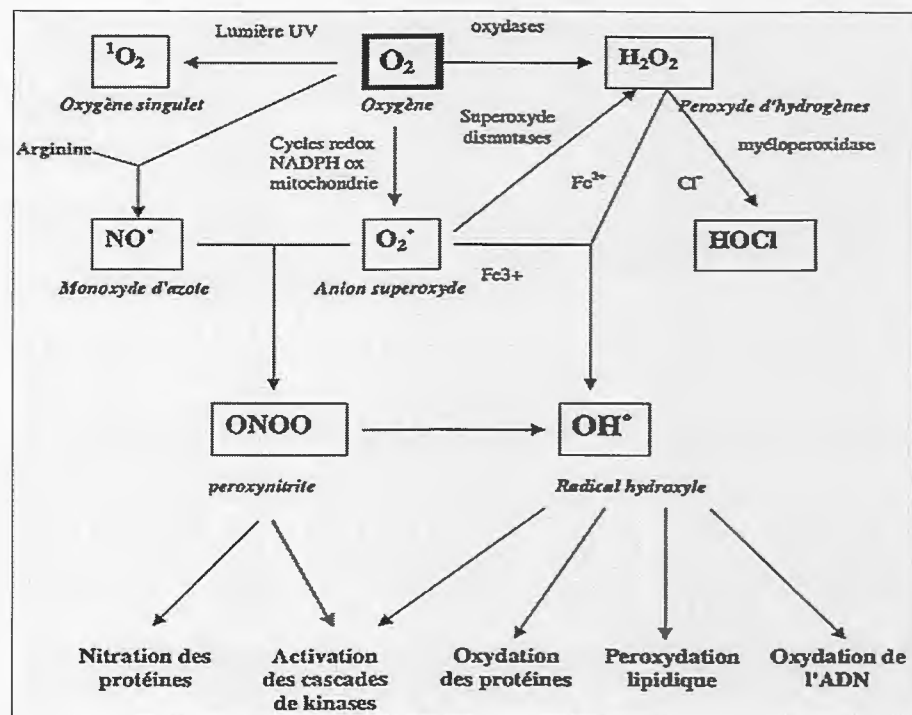


Figure 1: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie [Favier, 2003].

## 1.4. Source des espèces réactives de l'oxygène

Les facteurs responsables de l'augmentation de la production de radicaux libres par l'organisme sont appelés facteurs oxydants. Ils se divisent en facteurs endogènes et exogènes [Kohen et Nyska, 2002].

### 1.4.1. Sources exogènes

Les facteurs exogènes associés à une production accrue et/ou à une diminution de l'élimination de radicaux libres sont également très variés. Parmi ces facteurs, on retrouve:

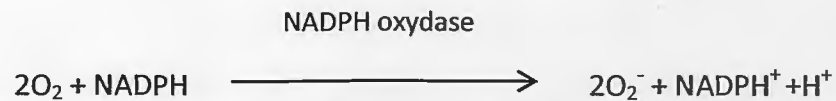
- L'alimentation riche en protéines et/ou en lipides ;
- Les polluants (fumée de cigarette, pollution atmosphérique (SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> hydrocarbures), les métaux tels le mercure, le fer, le cadmium et le nickel, arsenic ;
- Les métaux lourds ayant une grande affinité avec les groupements sulfhydryle (-SH) ; ils inactivent facilement les antioxydants ne contenant du soufre.
- Les médicaments (traitements contre le cancer) ;
- Les radiations (ionisantes, ultraviolets, micro-ondes) [Moller *et al*, 1996].

### 1.4.2. Sources endogènes

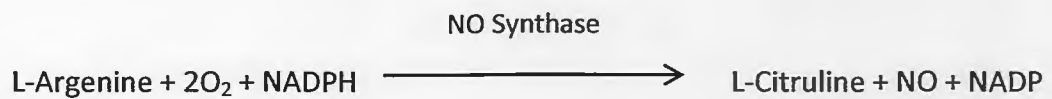
Une des plus grandes sources endogènes de production de radicaux libres est la mitochondrie, organe utilisant de l'oxygène pour produire de l'ATP (Adénosine Tri-Phosphate). Au cours de la respiration cellulaire, 95 à 99% de l'oxygène consommé est réduit en eau. Toutefois, 1 à 5% de l'oxygène est transformé en anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) dans les complexes I et III de la chaîne de transport des électrons. Ainsi, la production de radicaux libres est proportionnelle à la consommation d'oxygène, ce qui signifie que l'activité physique, malgré ses nombreux bienfaits, constitue un facteur oxydant [Fontaine *et al*, 2002].

Parmi les facteurs endogènes, on retrouve également :

- Le système NADPH-oxydase : qui est spécialisée dans la fabrication du radical Superoxyde ( $O_2^-$ ) selon la réaction suivante [Ferrari *et al*, 1991]:



- La xanthine-oesnyrogenase : est une enzyme ubiquitaire impliquée dans le catabolisme de l'ATP et qui génère les ROS en réduisant l'hypoxanthine et la xanthine en acide urique [Ferrari *et al*, 1991].
- Le NO Synthase : capable de produire le monoxyde d'azote (NO) à partir de l'arginine et de l'oxygène selon la réaction suivante [Haleng *et al*, 2007] :



- Les ions métalliques : comme le fer et le cuivre sont de remarquables promoteurs d'un processus radicalaire in vitro : ils transforment  $H_2O_2$  en radical hydroxyle ( $\bullet OH$ ) selon la réaction suivante [Morel et Barouki, 1999] :



## 1.5. Dommages oxydatifs

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes sur des molécules biologiques (l'ADN, les protéines, les lipides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides [Favier, 2003] (figure 2).

### 1.5.1. Dommage oxydatif au niveau des protéines

Les effets des ROS sur les protéines sont complexes, allant à l'oxydation du squelette protéique, c'est-à-dire de la chaîne polypeptidique conduisant à son clivage, à celle des chaînes latérales de différents acides aminés. Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH) [Ré *et al*, 2005].

C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées, c'est à dire perdent leurs propriétés biologiques (enzyme, récepteur...) et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases [Ré *et al*, 2005].

### 1.5.2. Dommage oxydatif au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN)

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Les radicaux hydroxyles agissent directement sur l'ADN est entraîné l'oxydation de certain bases comme la guanine [Haleng *et al*, 2007].

### 1.5.3. Dommages oxydatifs au niveau des lipides

Les ROS peuvent attaquer les lipides, et plus particulièrement les acides gras polyinsaturés qui sont facilement oxydables. Ceci conduit à une réaction en chaîne de peroxydation lipidique, qui modifie la fluidité et la perméabilité de la membrane et peut aussi altérer le fonctionnement des protéines membranaires [Kohen et Nyska, 2002].

La peroxydation des lipides est généralement initiée par un radical (R•) particulièrement réactif selon la réaction :



Le radical lipidique (L•, radical alkyle) formé lors de cette réaction réagit avec l'oxygène pour former un radical peroxyde capable de transformer un autre acide gras polyinsaturé en radical lipidique, propageant ainsi la réaction de peroxydation [Kohen et Nyska, 2002].

La réaction de peroxydation se termine lorsque deux radicaux lipidiques se rencontrent ou lorsque le radical lipidique interagit avec un antioxydant tel que les vitamines [Kohen et Nyska, 2002].

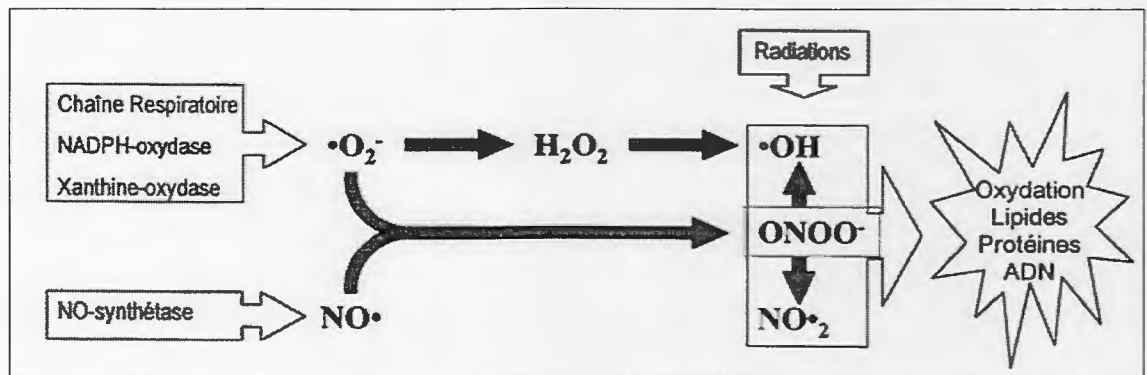


Figure 2: Origines et cibles des principaux dérivés réactifs de l'oxygène [Fontaine *et al*, 2002].

### 1.6. Systèmes de défense antioxydant

Les systèmes de défense contre le stress oxydatif vont surtout viser à limiter les réactions radicalaires, qui sont pour la plupart irréversibles. À côté de ces systèmes antioxydants, il y a bien sûr d'autres systèmes de réparation ou d'élimination des molécules endommagées. Par définition, un antioxydant est une molécule qui présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable et qui va ralentir ou inhiber significativement l'oxydation de ce substrat [Ré *et al*, 2005].

Les antioxydants peuvent agir à deux niveaux : en prévenant la formation de ROS (antioxydants primaires) ou en piégeant les ROS sous une forme peu réactive (antioxydants secondaires) [Fontaine *et al*, 2002].

La protection contre les effets délétères induit par les radicaux oxygénés s'effectue à l'aide de trois types d'antioxydants différents [Fontaine *et al*, 2002].

- Les protéines non enzymatiques (albumine et transferrine) jouent un rôle antioxydant par chélation des ions.
- Les enzymes tels que les superoxyde- dismutases, les glutathion- peroxydases et les catalases transforment les radicaux prooxydants en substances inoffensives.
- Les antioxydants d'origine nutritionnelle, les vitamines et les oligo-éléments qui sont des antioxydants essentiels pour l'homme [Fontaine *et al*, 2002].

Les vitamines participent à l'activation des systèmes de défense contre les dommages cellulaires causés par les radicaux libres et par conséquent à la prévention des complications du diabète sucré [Opara, 2002].

## 1.7. Pathologies liées au stress oxydant

Le stress oxydant est impliqué dans très nombreuses maladies comme un facteur déclenchant ou associé à l'évolution des complications. La plupart des maladies induit par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les systèmes de défense antioxydants et augmente la production mitochondriale des radicaux [Ferrari, 2001].

En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en surexprimant certains gènes, le stress oxydant sera la principale cause de plusieurs maladies : cancer, sclérose, œdèmes pulmonaires, maladie d'Alzheimer et le diabète sucré [Favier, 2006].

## 2. Le diabète sucré

### 2.1. Définition

Le diabète sucré est une pathologie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique [Marshall et Bangert, 2005] accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, et résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline, de son activité ou de ces deux défauts associés [Delattre *et al*, 2003].

L'insuline est une protéine globulaire de 51 acides aminés (aa) (5808Da) [Delattre *et al*, 2003], se composée de deux chaînes principales A (21aa) et B (30 aa) reliée entre elles par des ponts disulfures (Figure 3) [Gmenez *et al*, 2002 ; Tortura et Parent, 1995], elle est synthétisée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas [Gaw *et al*, 2004].

L'insuline est en effet la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme [Sapin et Dermangeat, 2001]. Elle stimule l'absorption du glucose sanguin par les tissus ditent insulino-dépendant (tissus adipeux, muscles squelettiques) et son stockage sous forme de glycogène, dans ces tissus ainsi que dans les tissus non insulino-dépendant comme le cerveau ou la rétine, l'absorption et le métabolisme glucidique sont proportionnelle à la concentration sanguine en glucose et sont donc plus élevés au cours du diabète [Frier *et al*, 2000].

L'hyperglycémie chronique est la cause principale de la survenue des complications dégénératives de la maladie diabétique mais celle-ci sont néanmoins susceptible d'être évitée ou tout au moins retardée par un traitement adéquat [Rodier, 2001].

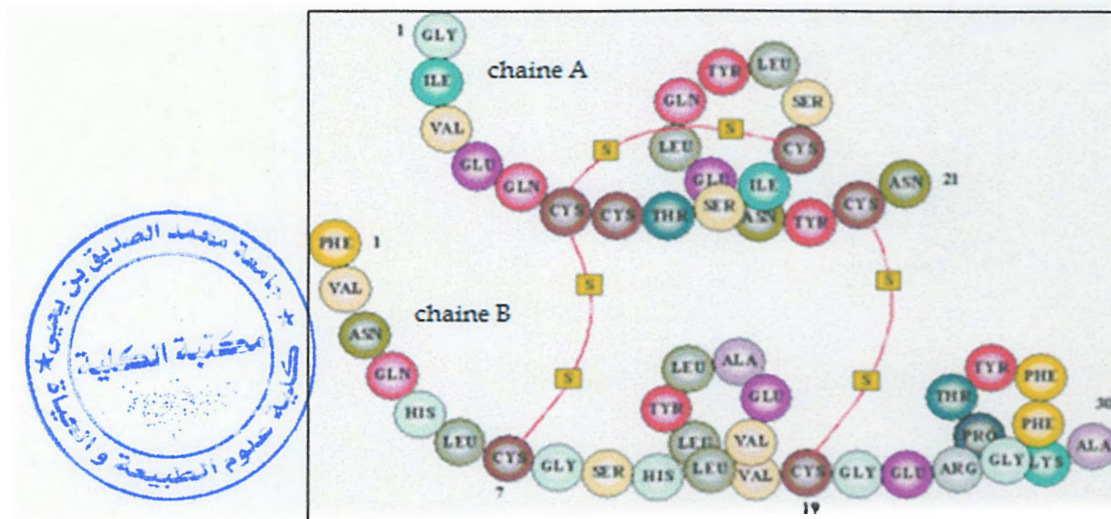


Figure 3: Représentation schématique de la molécule d'insuline [Tortura et Parent, 1995].

## 2.2. Épidémiologie

La prévalence du diabète est en forte augmentation depuis quelque année, principalement le type 2 mais aussi dans une moindre mesure, le type 1. En 1995, le nombre d'adultes atteints de diabète dans le monde était estimé à 135 millions [Delattre *et al*, 2003].

En Algérie, la dernière étude nationale basée sur l'approche de l'OMS (Step-Wise-OMS) (*organisation mondiale de la santé*), réalisée en 2004 par l'INSP (*Institut Nationale de Santé Publique*) retrouvait une prévalence du diabète de 5,5% chez les sujets âgés entre 25 et 55 ans et 13,7% chez les sujets âgés entre 55 et 60 ans [Mimouni, 2008].

Mais selon une enquête nationale, l'étude TAHINA (Transition Health Impact in North Africa) réalisée en 2006, la prévalence du diabète est de 12,4% en Algérie, l'accroissement démographique et le vieillissement de la population, sont responsable d'une augmentation du nombre de diabétique de type 2 [Mimouni, 2008].

Selon l'IDF (*International Diabetes Federation*), l'incidence du diabète de type 1, évaluée entre 0 et 14 ans est de 8,6 pour 100.000 sujets [Mimouni, 2008]. Les estimations prédisent que plus de 300 millions des personnes souffriront du diabète en 2025 [Eli, 2010].

## 2.3. Facteurs favorisant du diabète

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 de 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 4,5kg doit faire craindre un diabète ;
- Hypertension artérielle (HTA supérieure ou égale 140 /90 mmHg) ;
- Traitement par des diurétiques thiazidiques ou par des bêtabloquants indépendamment de l'hypertension artérielle ;
- Hypertriglycéridémie (HTG supérieure ou égale 2 g/l) [Gentile, 2002].

## 2.4. Critères biologiques de diagnostic

Des nouveaux critères ont été proposés en juin 1997 par l'American Diabetic Association (ADA). Ils ont été adoptés en 1998 par l'OMS, puis par l'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques (ALFEDIAM), et ont été retenus par l'Agence Nationale d'Evaluation en Santé (ANAES) en 1999 [Spinass et Lehman, 2001].

Une personne est considérée comme diabétique si elle présente un des éléments suivants :

- Présence des signes cliniques du diabète (polyurie, perte de poids inexplicée, polydypsie...), et une glycémie  $\geq 2$  g/l (11,1 mmol/l) ;
- Glycémie à jeun (8 heures de jeûne ou plus)  $\geq 1,26$  g/l (7 mmol/l). Cette valeur est à confirmer par une deuxième mesure au autre jour ;
- Glycémie 2 heures après 75 g de glucose *per os*  $\geq 2$  g/l [Gmenez *et al*, 2002].

## 2.5. Classification

Le diabète sucré est un problème de santé publique. Il se présente sous plusieurs formes : le type 1 et le type 2 sont les plus répandues de cette affection chronique [Geoffrey, 2005] (Tableau I).

### 2.5.1. Le diabète type 1

Dénoté également diabète "maigre" ou "juvénile", il apparaît le plus souvent dès le jeune âge suite à des mécanismes de type auto-immuns détruisant les cellules bêta du pancréas qui sécrètent l'insuline. C'est un diabète "insulinodépendant" (DID). Il représente environ 15% de l'ensemble des diabètes [Geoffrey, 2005].

Le déclenchement de ce processus auto-immune se caractérise par une infiltration des îlots de Langerhans par des macrophages et des lymphocytes, mettre en évidence d'auto-anticorps dirigés contre son propre pancréas, qui sont contrôlés à la fois par des facteurs génétiques et environnementaux [Delattre *et al*, 2003 ; Buysschaert *et al*, 1999].

Certaines formes de type 1 n'ont pas d'étiologie connue (absence de signes d'auto-immunité) et sont donc nommées idiopathiques [Delattre *et al*, 2003].

Le diabète insulinodépendant se traduit à la fois par une soif très intense, une émission abondante d'urines, un amaigrissement brutal et une fatigue importante [Lépori, 2006].

Si ces problèmes ne sont pas diagnostiqués et traités à temps avec des injections quotidiennes d'insuline, les patients peuvent sombrer dans un coma qui peut être mortel [Buysschaert *et al*, 1999].

### 2.5.2. Le diabète type 2

C'est la forme la plus fréquente des diabètes sucrés, regroupe près de 85% des cas diabétiques. Parfois faussement appelé diabète de l'âge « mûr » ou « diabète gras » [Lacquemant, 2000]. Elle survient majoritairement après 40 ans chez les sujets obèses et sa prévalence augmente avec l'âge [Buysschaert *et al*, 1999].

Le diabète non insulino-dépendant (DNID) caractérisé par une sécrétion persistante et importante d'insuline. Elle est sécrétée chaque fois que la glycémie a tendance à s'élever, après les repas et au contraire, freinée dans les situations de jeûne à distance des repas, par le pancréas. On parle de résistance à l'insuline ou d'insensibilité à l'insuline [Geoffrey, 2005].

Les principaux facteurs cliniques d'insulinorésistance sont l'obésité, la sédentarité, l'âge et les facteurs génétiques familiaux [Gmenez *et al*, 2002].

Cette forme peut être maîtrisée par un régime alimentaire spécial, des médicaments par voie orale et un exercice physique systématique [Lépori, 2006].

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

Caractéristiques	Diabète type 1	Diabète type 2
Fréquence relative	10-15%	85-90%
ATCD familiaux	+	+++
Age de début	Avant 30 ans	Après 40 ans
Mode de début	Brutal	Progressif
Surpoids	Absent	Présent
Symptômes	+++	---
Insulinosécrétion	Néant	Persistante
Cétose	Fréquente	Absente
MAI associées *	Oui	Non
Auto-anticorps	Présents	Absents
Traitement	Insuline	Régime, exercice, ADO**

MAI\* : Maladie Auto-Immune.

ADO\*\* : Anti-Diabétiques Oraux.

### 2.5.3. Les autres types de diabète

#### 2.5.3.1. Intolérance au glucose

L'OMS définit l'intolérance au glucose comme un état où l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale donne des résultats en dehors des limites normales, c'est à dire quand la glycémie 2 heures après la prise du glucose est comprise entre 6.7 et 10.0 mmol/L (soit 1.2-1.8 g/L) pour le sang total ou entre 7.8 et 11.1 mmol/L (soit 1.4 - 2.0 g/L) pour le plasma. Les causes d'intolérance au glucose sont nombreuses, il a été constaté plus fréquemment chez les individus obèses et est associé souvent, mais pas toujours, à une hyperinsulinémie et à une insulinorésistance [Drouin *et al*, 1999].

#### 2.5.3.2. Diabète gestationnel

Selon l'OMS, le diabète gestationnel se définit comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable [Bush brafine et Pinget, 2001]. Le diabète gestationnel représente presque 90 % des diabètes. Les facteurs de risque de développer un diabète gestationnel sont une anamnèse familiale de diabète, un âge maternel supérieur à 30 ans, une obésité, une hypertension, ou une évolution anormale de la grossesse [Bessine, 2000].

### 2.5.3.3. Diabète induit par des médicaments ou des toxiques

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

### 2.5.3.4. Endocrinopathies

Toutes les pathologies intéressant les hormones dites de contre régulation, [hormone de croissance (GH), cortisol, glucagon, catécholamines...] qui ont un effet hyperglycémiant [Mimouni, 2008].

### 2.5.3.5. Maladies pancréatiques

Le diabète se déclare à la suite d'une atteinte du pancréas endocrine lorsque plus de 80 % des îlots pancréatiques ont été détruites, et donc d'une insulinopénie, d'une insulinorésistance ou d'une association des deux [Drouin *et al*, 1999]. Il peut s'agir de : pancréatite chronique calcifiante, cancer du pancréas, pancréatectomie partielle ou totale, hémochromatose, pancréatite fibrocalcifiante tropicale ou nutritionnelle, mucoviscidose [Diakité, 2007].

### 2.5.3.6. Diabète MODY

Les MODY (*maturity-onset diabetes of the Young*) sont caractérisés par l'apparition, chez des sujets non obèses, d'un diabète précoce, débutant en générale avant l'âge de 25 ans, une absence d'insulinorésistance et de cétose, une diminution de la sécrétion d'insuline et une transmission autosomique dominante [Delattre *et al*, 2003].

## 2.6. Complications métaboliques du diabète sucré

Les complications de diabète sucré sont de deux ordres : les complications aiguës, déséquilibre métabolique extrême lie au traitement et les complications chroniques, secondaires à l'hyperglycémie chronique, entraînant des micros et des macroangiopathies [Sheetz et King, 2002].

### 2.6.1. 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 :

- La cétoacidose.
- Le coma hyperosmolaire.
- L'acidose lactique [Mimouni, 2008 ; Khalfa, 2001].

#### 2.6.1.1. Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique (ACD) se définit de façon arbitraire par un  $\text{pH} \leq 7.2$  et une hyperglycémie  $\geq 3 \text{ g/l}$  en rapport avec une accumulation excessive de corps cétonique dans le sang [Khalifa, 2001]. Elle est la conséquence d'une carence absolue ou relative en insuline [Viallette *et al*, 2006].



Le déficit en insuline provoque une augmentation de la lipolyse, avec une libération accrue des acides gras du tissu adipeux dans le sang circulant aboutissant à une cétonémie, une acidose métabolique et une cétonurie, et une diminution de la lipogenèse [Marshall et Bangert, 2005]. Les facteurs précipitant les plus fréquentes de l'ACD sont l'infection, l'infarctus du myocarde, un traumatisme ou l'omission de l'insuline [Marshall et Bangert, 2005].

L'acidocétose diabétique est une urgence médicale [Khalifa, 2001], qui se traduit cliniquement par une déshydratation, une faiblesse musculaire, un état dépressif (à l'examen neurologique), des vomissements et des nausées. La clé de la réussite du traitement de l'ACD est une surveillance clinique et biochimique étroite [Gaw *et al*, 2004].

### 2.6.1.2. Le Coma hyperosmolaire

Il s'agit d'une décompensation diabétique qui représente plus de 30% des complications aiguës du diabète [Mimouni, 2008]. Il est défini par :

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

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 ou connu mais négligé [Mimouni, 2008]. Sa survenue est favorisée par :

- ✓ Une pathologie intercurrente : infection sévère, brûlure étendue, coup de chaleur, diarrhée importante, vomissement.
- ✓ Une prise intercurrente : surtout les diurétiques, corticoïdes, hydantoïnes.

Toutes ces causes déclenchantes favorisent l'apparition d'une déshydratation par pertes hydriques qui sera aggravée par une diminution de l'apport en boissons [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 [Khalifa, 2001].

### 2.6.1.3. L'acidose lactique

L'acidose lactique est une complication peu fréquente du diabète mais très grave, définie par des taux plasmatiques de lactates  $\geq 7$  mmol/l, (Normes = 0.5 mmol/l) associé à un pH artériel inférieur à 7.25 [Mimouni, 2008].

Autrefois, on la rencontrait surtout chez les patients traités par des antidiabétiques oraux, mais elle est actuellement plutôt associée aux pathologies systémiques sévères [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.
- Assure l'oxygénation tissulaire en rétablissent une volémie efficace.
- Assure une diurèse suffisante [Mimouni, 2008].

## 2.6.2. Les complications métaboliques chroniques

Toute la gravité du diabète sucré réside dans la survenue à plus ou moins long terme de complications chroniques dégénératives [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].

### 2.6.2.1. La macroangiopathie

ce terme est choisi parce que ces complications touchent les vaisseaux de gros calibre : les vaisseaux du cœur, du cerveau, des jambes [Diakité, 2007].

- **Le cœur** est irrigué par les artères coronaires. Si leur diamètre devient insuffisant, on a 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 et conduire aux urgences 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. Parfois, il y a également perte de la parole [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].

### 2.6.2.2. La microangiopathie

Ce terme est choisi parce que ces complications touchent des vaisseaux si fins que leur calibre ne peut être évalué à l'œil nu (microscopique) : les vaisseaux des yeux, reins, nerfs [Sheetz et King, 2002].

#### 2.6.2.2.1. La rétinopathie diabétique

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].

Sa fréquence s'accroît avec l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques. Elle est retrouvée dans 50 % des cas après 15 ans d'évolution et plus de 75 % des cas après 20 ans. La rétinopathie diabétique est une maladie dégénérative des vaisseaux sanguins de la rétine. Elle apparaît lorsque l'excès de sucre dans le sang, caractéristique du diabète, a endommagé les petits vaisseaux qui approvisionnent la rétine en nutriments et en oxygène.

Le facteur de risque essentiel est la durée d'évolution du diabète. Dans les pays développés, la rétinopathie diabétique reste la première cause de cécité chez les sujets de 20 à 60 ans [Natalizio, 2002].

La rétinopathie diabétique se développe à bas bruit sans que le malade ne perçoive pendant longtemps aucun symptôme, Il est donc essentiel que tout patient diabétique ait un examen systématique annuel du fond d'œil [Natalizio, 2002].

L'équilibration du diabète et traitement de l'hypertension artérielle sont les meilleurs traitements préventifs de la rétinopathie diabétique [Rodriguez et Côte, 2008].

#### **2.6.2.2.2. La neuropathie diabétique**

La neuropathie est le nom générique donné aux affections qui touchent les nerfs et qui peuvent être passablement douloureuses, quelle qu'en soit la cause.

Cela en raison d'une mauvaise circulation sanguine (donc d'un apport en oxygène insuffisant pour les nerfs) et du taux élevé de glucose, qui altère la structure des nerfs. Le plus souvent, le sujet ressent des picotements, des pertes de sensibilité et des douleurs qui se manifestent d'abord au bout des orteils ou des doigts, puis remontent progressivement le long des membres atteints. La neuropathie peut aussi toucher les nerfs qui contrôlent la digestion, la pression sanguine, le rythme cardiaque et les organes sexuels [Colin *et al*, 2007].

#### **2.6.2.2.3. La néphropathie diabétique**

Le terme néphropathie provient du grec nephros signifie : rein. C'est une atteinte glomérulaire caractérisé par une destruction progressive de glomérule [Ahia, 2008].

Elle représente une des plus graves complications à long terme du diabète sucré. La néphropathie secondaire au diabète de type II est actuellement la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale terminale [Langlois, 2008].

#### **2.6.3. 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].

Les infections déséquilibrent le diabète, ce qui auto-entretient leur pouvoir pathogène. Elles ont toutes été rencontrées chez les DNID, et sont le plus souvent localisé au niveau des poumons, de la peau, de l'appareille urinaire et au niveau des organes lymphoïdes (ORL) [Grimaldi *et al*, 2005].

Leur diagnostic était basé sur des arguments cliniques, radiographiques et l'épreuve thérapeutique [Grimaldi *et al*, 2005].

### **2.7. Le traitement**

Le traitement du diabète repose sur des "règles hygiéno-diététiques" et sur un traitement médicamenteux [Lacquemant, 2000]. L'objectif de ce traitement est double : Il a pour but de prévenir la survenue de complications aiguës et chroniques. Le contrôle strict de la glycémie est le principe fondamental du traitement du diabète. Ceci se passe en priorité par l'éducation du malade qui doit devenir son propre médecin [Ouedraogo *et al*, 2000].

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, plusieurs fois par jour pour le diabète de type I [Ouedraogo *et al*, 2000].

### 2.7.1. L'insuline

L'insuline est utilisée en thérapeutique dans le traitement du diabète insulino-dépendant, qui comporte des injections d'insuline, adaptée au menu et à la glycémie du moment [Ouedraogo *et al*, 2000].

### 2.7.2. Les antidiabétiques par voie orale

Ces traitements médicamenteux font appel à plusieurs groupes de produits. Les plus connus étant les sulfamides hypoglycémisants et les biguanides et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase. Ces dernières années, des nouvelles molécules ont été découvertes et sont commercialisées [Ouedraogo *et al*, 2000].

### 2.7.3. L'exercice physique


L'activité physique régulière (marche, vélo, natation) favorise comme l'insuline, une meilleure consommation du glucose sanguin par les cellules et les tissus de l'organisme [Drouin *et al*, 1999].

### 2.7.4. La diététique

Une bonne diététique commence par une alimentation équilibrée et repose sur des apports nutritionnels adaptés. L'objectif de la diététique est double d'une part diminuer l'insulinorésistance en réduisant une éventuelle surcharge pondérale et d'autre part éviter les pics d'hyperglycémies notamment la nuit et après les repas. Auparavant, on parlait de "bons pourcentages" de protéines, lipides, vitamines et glucides, pour une meilleure prévention du diabète et de ces complications [Halimatou, 2005].



*Chapitre II*



---

Mécanismes de la  
Néphropathie  
diabétique

## 1. Le rein

La composition multicellulaire complexe du rein reflète la compléxité de ses propriétés fonctionnelles. Cet organe est responsable du maintien du volume et de la composition ionique des fluides de l'organisme par l'élimination sélective de l'eau et des substances étrangères comme les médicaments et les toxiques [Tisher, 1997].

### 1.1. Morphologie générale

Les reins sont des organes paires de couleur brun-rouge, ils ont une forme d'haricot, situés de chaque côté de la colonne vertébrale (à la hauteur de la douzième vertèbre dorsale et des deux premières vertèbres lombaires) et au niveau des dernières côtes. Ils sont situés dans la partie postérieure de l'abdomen, en arrière du péritoine (membrane qui recouvre l'estomac, le foie, la rate et l'intestin). Le rein gauche est habituellement discrètement plus grand. Chaque rein humain adulte mesure environ 12 cm de longueur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. Le poids d'un rein est environ 160 g [Dlmer, 2005].

Le rein est enveloppé dans une capsule de tissu fibreux résistant. Le parenchyme est divisé en un cortex externe et une médullaire interne. La médullaire est formée d'unités en forme de pyramide séparées par des expansions du tissu cortical. Les sommets des pyramides sont appelés les papilles rénale. Les calices sont des espaces en forme d'entonnoir dans les quels les papilles font saillies. Les calices convergent pour former le bassinnet en forme d'entonnoir plus volumineux [Martin et Forest, 2009] (Figure 4).

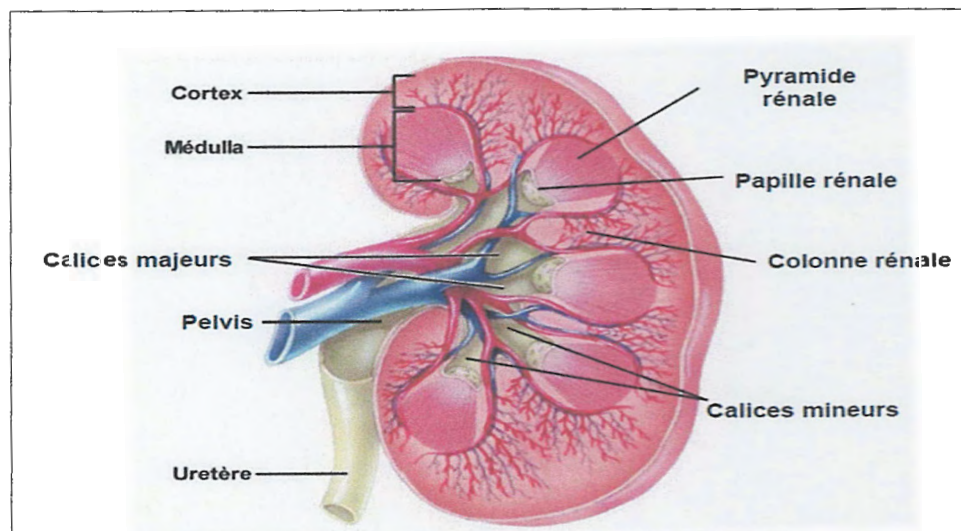


Figure 4 : Représentation schématique du rein en coupe sagittale [Godin, 2010].

### 1.2. Anatomie fonctionnelle du rein

Pour que le rein assure toutes ces fonctions, il doit exposer à chaque minute une très large surface d'épithélium et d'endothélium à de très grands volumes de sang [Levey *et al*, 2003]. Pour former une urine dont le volume est de 1 l/min, il faut recevoir physiologiquement environ 25 % du débit cardiaque avec une circulation sanguine de 1300 ml/min dans le rein. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) normal est approximativement de 120 ml/min, équivalent à un volume d'environ 170 l/24 h [Tisher, 1997].

Les fonctions rénales résultent de structures cellulaires spécialisées liées les unes aux autres par de petites quantités de tissu conjonctif qui contient des vaisseaux sanguins, des nerfs et des vaisseaux lymphatiques, ce sont les Néphrons [Geoffrey, 2005]. Chaque rein contient 0,8 à  $1,2 \times 10^6$  néphrons, avec des variations importantes qui sont déterminées génétiquement et qui pourraient expliquer la susceptibilité à certaines maladies rénales [Tisher, 1997].

### 1.2.1. Structure du néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein formé essentiellement d'un glomérule et d'un système tubulaire (figure 5).

**1.2.1.1. Le glomérule :** c'est un bouquet de capillaires mesuré entre 200 à 300  $\mu\text{m}$ , formé principalement des structures suivantes :

- 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].
- La capsule de Bowman, enveloppe formé de deux feuillets de cellules, entourant le floculus, il a pour fonction de recueillir l'urine primitive en interdisant le passage des globules rouges, des globules blancs et des grosses protéines [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].

La fonction du glomérule est de filtrer le sang des capillaires glomérulaires et de former l'urine primitive. Chez un sujet de 70 kg, le rein produit quotidiennement environ 180 litres de filtrat glomérulaire par un processus appelé « ultrafiltration », qui constitue l'étape initiale de la formation de l'urine. Chaque glomérule a un débit de filtration (le débit de filtration par néphron unique (DFGN) de 60 ml/min, qui est plus élevé par unité de surface. La membrane basale glomérulaire (MBG) permet aux molécules ayant un rayon d'environ 1,4 nm de passer librement, lorsque le rayon des macromolécules dépasse 2 nm, leur passage à travers la MBG devient limité [Tisher, 1997].

### 1.2.1.2. Le système tubulaire

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, 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 [Parperview, 2004].
- 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 [Parperview, 2004].
- Le tube contourné distal : il finit de réabsorber le sodium et le chlorure, mais plus particulièrement le potassium [Horn, 2005].

- 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 [Horn, 2005].

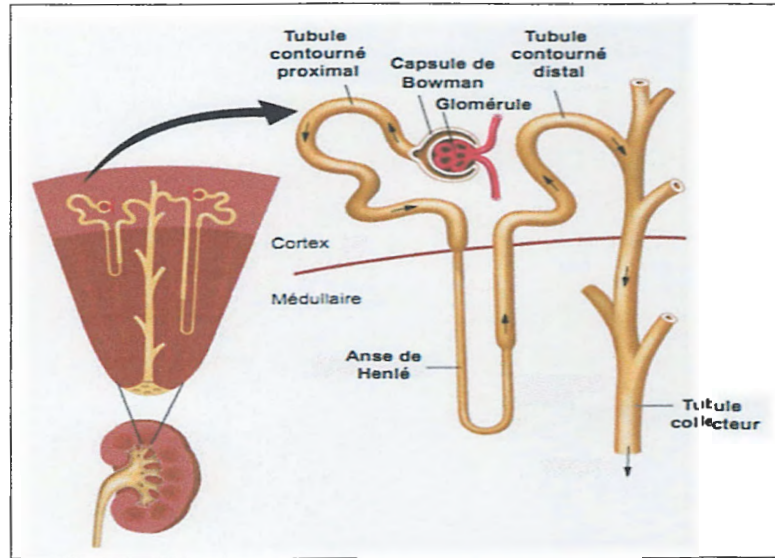


Figure 5 : Structure du néphron [Godin, 2010].

### 1.2.2. Vascularisation rénale

Le sang arrive dans le rein au niveau du hile par l'artère rénale qui se divise en deux branches, se ramifient en plusieurs petites artères, les artères interlobaires. Au niveau de la base des pyramides rénales (pyramides de Malpighi), les artères interlobaires bifurquent à angle droit et se divisent en artères arquées ayant un trajet parallèle à la capsule rénale. De nombreuses artérioles afférentes naissent de chaque artère interlobulaire [Martin et Forest, 2009].

Chaque néphron reçoit une artériole afférente pénétrant dans la capsule de Bowman au pôle vasculaire. Cette artériole se divise en 4 à 6 branches qui se ramifient en plusieurs capillaires anastomosés et forment le glomérule. Ces capillaires se rassemblent ensuite pour former l'artériole efférente [Marieb, 2008] (Figure 6).

L'appareil juxtaglomérulaire représente la zone de contact étroit entre le tubule rénal et le pôle vasculaire glomérulaire du même néphron (figure 7). Cette zone est constituée d'un lacis formé par les cellules extra-glomérulaires à l'angle entre artérioles afférente et efférente, des cellules de la macula densa constituée par quelques cellules épithéliales hautement différenciées, plus hautes et plus serrées, avec un noyau disposé au pôle apical c'est-à-dire en polarité inversée, des fibres nerveuses et des cellules épithélioïdes granulaires qui siègent dans le média de l'artériole afférente et qui sécrètent les granules contenant la rénine [Silverthorn, 2007].



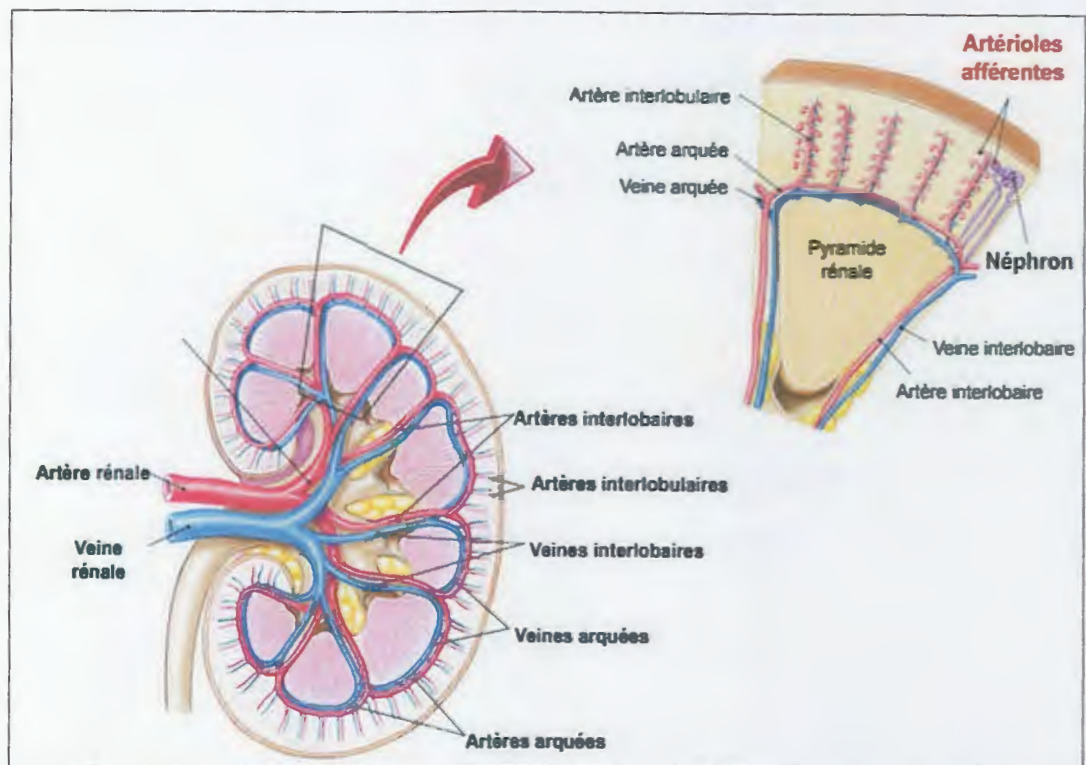


Figure 6 : La vascularisation rénale [Godin, 2010].

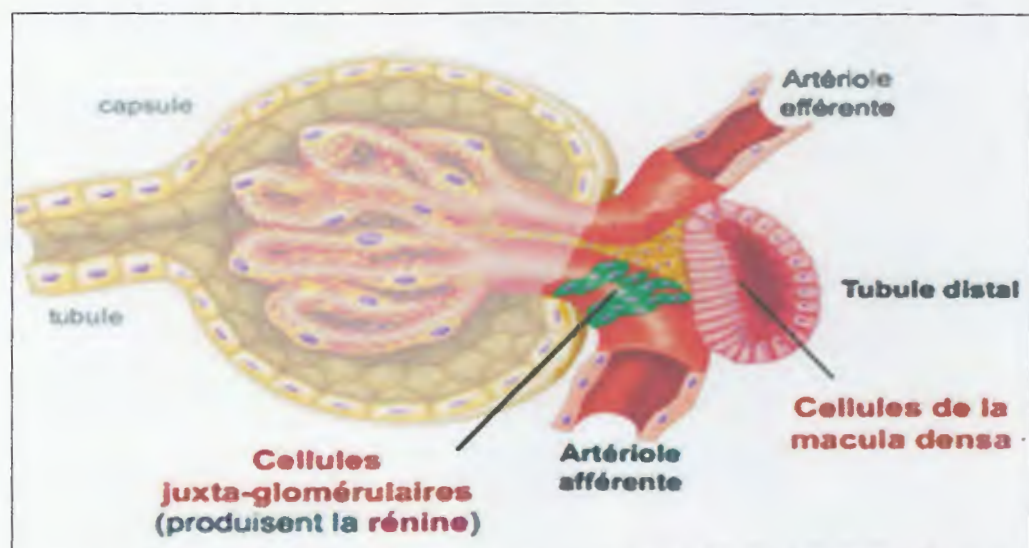


Figure 7 : Représentation schématique d'un appareil juxtaglomérulaire [Godin, 2010].

### 1.3. Histologie du rein

Le glomérule contient trois types de cellules spécialisées ; chacun de ces types de cellules à une structure et une fonction propres [Geoffrey, 2005] :

- **Les cellules endothéliales** : qui tapissent la lumière capillaire et qui ont pour fonction de réguler le tonus vasomoteur, l'hémostase, et permettent aux molécules du sang circulant d'avoir accès à la MBG sous-jacente [Geoffrey, 2005],
- **Les cellules mésangiales** : situées au centre des lobules du réseau capillaire, elles synthétisent différentes enzymes (la rénine et la protéinase) et permettent aussi de réguler la surface de filtration du glomérule [Martin et Forest, 2009].

- **Les cellules épithéliales viscérales** : qui couvrent la face externe des capillaires [Parperview, 2004] (Figure 8).

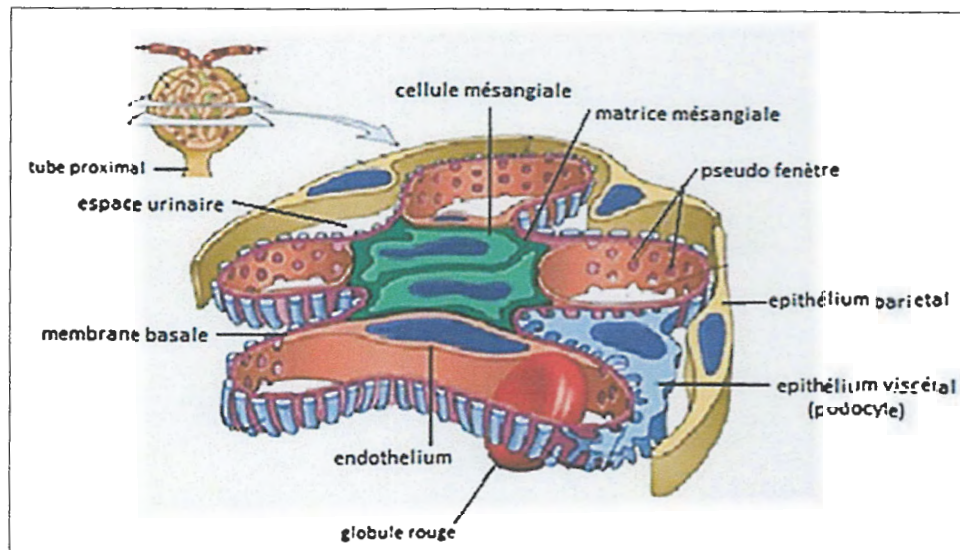


Figure 8 : Coupe transversale du glomérule [Godin, 2010].

## 1.4. Pathologies du rein

Les reins peuvent être le siège de différentes affections qui peuvent s'agir des infections, des maladies kystiques, des maladies de tubule, des artères rénales et maladies glomérulaires (insuffisance rénale et néphropathie diabétique...) ; causée par des affections liées aux microbes, ou occasionnées par des dérèglements spontanés de la fonction rénale, ou encore par l'absorption de substances toxiques pour le rein. Les maladies qui atteignent les vaisseaux sanguins, comme l'hypertension artérielle et le diabète, peuvent aussi les endommager [Elmurr et Ghayad E, 2005].

## 2. La néphropathie diabétique

### 2.1. Définition

La néphropathie diabétique (ND) 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. 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. 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].

## 2.2. Epidémiologie

La ND est une pathologie en pleine croissance, se développe classiquement chez 30 % des patients diabétiques de type 1, après 10 à 25 ans d'évolution. En l'absence de prise en charge, le délai entre la survenue d'une néphropathie incipiens (microalbuminurie) et la survenue de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est de 10 à 15 ans. Ainsi, l'IRCT survient en moyenne 25 ans après le diagnostic du diabète, à un âge moyen actuellement de 45 ans et concerne notamment les patients ayant présenté un diabète juvénile. Une diminution nette puis une stabilisation de l'incidence de la ND chez les diabétiques de type 1 sont observées sur les dernières décennies [Karazivan et Vodoin, 2010].

Contrairement à la rétinopathie diabétique qui concerne 100% des diabétiques de type 1 après 30 ans d'évolution d'un diabète déséquilibré, la ND concerne 30% d'entre eux. Cela s'expliquerait par des facteurs de susceptibilité ou de protection génétique [Karazivan et Vodoin, 2010].

Dans le diabète de type 2, la prévalence de la ND est évaluée à 20% mais l'incidence dépend de l'âge du sujet au moment de la survenue du diabète et l'incidence cumulée est de l'ordre de 44%. La prévalence de la microalbuminurie dans le type 2 est estimée à 34%, mais n'est pas aussi spécifique de la ND que dans le diabète de type 1. L'IRCT survient en moyenne 10 ans après le diagnostic du diabète de type 2 (en raison du délai entre la survenue du diabète et son diagnostic), à un âge moyen de 65 ans [Karazivan et Vodoin, 2010].

## 2.3. Dépistage et diagnostique

La ND est souvent asymptomatique avant d'atteindre un stade avancé de l'insuffisance rénale où elle s'associe alors à des symptômes de rétention hydrique, de décompensation cardiaque et d'anémie. C'est pourquoi le dépistage de routine s'avère utile pour détecter la ND, Il se fait annuellement dès la cinquième année suivant le diagnostic de diabète de type 1, mais dans le type 2, l'examen doit être demandé dès la première année [Halimi, 2010].

Le diagnostic de la microalbuminurie peut être posé lorsque deux échantillons distincts donnent un rapport albumine/créatinine (RAC) se situant entre (2 et 20 mg/mmol) chez l'homme et entre (2,8 et 28 mg/mmol) chez la femme [Hadjadj et Roussel, 2010].

La microalbuminurie est un important facteur de risque d'évolution de la ND, mais il est donné que différents problèmes (hématurie, fièvre, hypertension mal maîtrisée, hyperglycémie prononcée et une infection des voies urinaires) peuvent fausser le rapport RAC, il est recommandé de doser l'albumine à trois reprises à des intervalles d'une à huit semaines pour confirmer la persistance de la microalbuminurie. Les prélèvements doivent être effectués sur la première urine du matin [Hadjadj et Roussel, 2010]. Dans le diagnostic de ND, une analyse d'urine avec sédiment urinaire est nécessaire pour exclure une atteinte rénale sans lien avec le diabète [Karazivan et Vodoin, 2010].

## 2.4. Facteurs de risque de développement de la néphropathie diabétique

Un certain nombre de facteurs sont associés au développement de la ND, on peut les classer en deux grandes catégories [Phillips et Molitch, 2003]:

### 2.4.1. Facteurs de risque non modifiables :

- Prédisposition génétique : les facteurs génétiques peuvent influencer directement le développement de la néphropathie diabétique. Des gènes potentiels ont bien été identifiés, mais une liaison n'a été retrouvée que dans certains groupes ethniques et non chez la majorité des patients [Phillips et Molitch, 2003];
- Consommation élevée de protéine ;
- Durée de diabète ;
- Le sexe [Phillips et Molitch, 2003].

### 2.4.2. Facteurs de risque modifiables :

- Mauvais contrôle glycémique : il induit à l'instabilité de l'hyperfiltration glomérulaire, augmentation d'EUA et HTA [Sumaili, 2008] ;
- Hypertension artérielle (HTA) : elle constitue à côté du désordre glycémique un facteur essentiel de progression des lésions de glomérulosclérose et de l'insuffisance rénale, une élévation souvent modeste, mais significative de la pression artérielle s'installe fréquemment à une phase très antérieure aux premières manifestations cliniques d'une ND [Sumaili, 2008];
- Tabagisme ; il a été identifié comme un facteur important de la progression de la ND. Plus récemment, il a été démontré que le tabagisme nuit à l'hémodynamique rénale : augmentation du tonus sympathique, augmentation de la résistance vasculaire rénale (angiotensine II), diminution du DFG et effets toxiques tubulaires directs [El Housseini *et al*, 2009] ;
- Taux élevé de cholestérol ;
- Consommation d'alcool ;
- Infections ;
- Obésité [Sumaili, 2008].

## 2.5. Marqueurs physiopathologiques de la néphropathie diabétique

Les modifications physiologiques précoces du rein diabétique comportent trois volets : hyperfiltration glomérulaire, microalbuminurie et hypertension artérielle.

### 2.5.1. 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].

Dans des études, les auteurs ont fait l'hypothèse que l'hyperfiltration glomérulaire pourrait être un phénomène primitivement médié au niveau tubulaire proximal par le biais du recontrôle tubulo-glomérulaire (RCTG) [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. 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].

### 2.5.2. 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].

Par définition, la microalbuminurie est caractérisée par sa permanence : d'où la nécessité qu'elle soit confirmée à 2 reprises sur une période de 3 mois. Cependant, le recueil des urines de 24 h, aussi simple soit-il en théorie, est rarement bien effectué. Dans un but de simplifié, d'autres définitions de la microalbuminurie ont été proposées selon les modalités du recueil urinaire : exprimé alors en  $\mu\text{g}/\text{min}$ , ou effectué le matin au lever, ou lors de la consultation, exprimé alors en mg/l. Une plus grande précision et une meilleure reproductibilité sont obtenues par l'expression des résultats rapportés à la concentration urinaire de créatinine, (exprimés en mg d'albumine / mmol de créatinine) (Tableau II) [Hormych *et al*, 2000].

**Tableau II:** Définition de l'albuminurie [Hormych *et al*, 2000].

	Urines de 24h	Prélèvement minuté	Echantillon urinaire
<b>Normoalbuminurie</b>	< 30mg/24h	Ou < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$	Ou < 2mg/mmol créatinine
<b>Microalbuminurie</b>	30-300mg/24h	Ou 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$	Ou 2-30mg/mmol créatinine
<b>Macroalbuminurie</b>	> 300mg/24h	Ou > 200 $\mu\text{g}/\text{min}$	Ou > 30 mg/mmol créatinine

### 2.5.3. L'hypertension artérielle (PA)

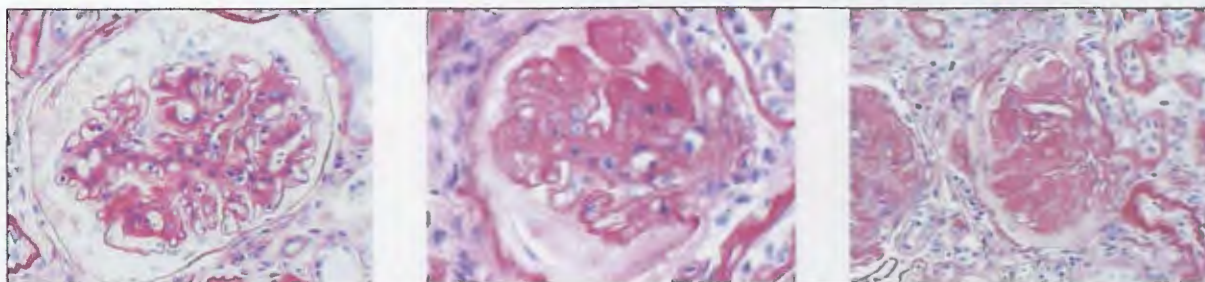
L'hypertension artérielle (PA) est un facteur de risque cardiovasculaire et rénal majeur dont la prévalence est élevée (estimée environ 30% de la population adulte) [Pruijm *et al*, 0029]. La PA est le plus souvent élevée chez le patient diabétique de type 2. La PA est anormale chez beaucoup des patients ayant une EUA normale (<30 mg/24h, i.e. normoalbuminurie), mais elle présente plus souvent chez les patients ayant une microalbuminurie (EUA : 30 à 300 mg/24h) et virtuellement tous les patients ayant une macroalbuminurie [Sumaili, 2008].

L'hypertension artérielle y précède souvent l'atteinte rénale, elle peut, dès lors, 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 PA élevée et de la traiter le plus précocement possible [Sumaili, 2008].

## 2.6. Aspect Histologique de la néphropathie diabétique (Glomérulosclérose)

L'atteinte rénale du diabète, qu'il s'agit de la forme DID ou DNID, est caractérisée par des altérations fonctionnelles et morphologiques qui évoluent en deux phases. L'étape initiale, réversible, est caractérisée par une hypertrophie des reins et des glomérules associée à une hyperfiltration glomérulaire et une augmentation de l'EUA [Buléon, 2008].

Plus tard, se développe une sclérose glomérulaire caractérisée par un épaississement des MBG et une expansion mésangiale avec accumulation de protéines de la matrice extracellulaire (collagène de type I et IV) [Le hman et Schleicher, 2000] (Figure 9). Cette glomérulosclérose est accompagnée à des lésions tubulo-interstitielles, notamment l'atrophie tubulaire, la perte des capillaires péri-tubulaires et la fibrose interstitielle sont les manifestations classiques des changements histomorphologiques retrouvés dans la ND. Plus récemment, des anomalies des podocytes ont été décrites [Wolf, 2005].



ND précoce

ND avancée

ND terminale

**Figure 9 : Evolution de la glomérulosclérose. Glomérules humains en microscopie optique à différents stades de néphropathie diabétique (coloration à l'acide périodique de Schiff, PAS, Grossissement x400) [Buléon, 2008].**

## 2.7. Différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique

L'histoire naturelle de la ND est décrit par Mogensen se succédant dans le temps et se caractérise par cinq stades, dont trois seulement sont détectable cliniquement [Najafian et Mauer, 2009] (Tableau III).

**Stade 1 :** à ce stade, le plus précoce, il existe une hypertrophie glomérulaire associée ou non à une hyperfiltration. Ce stade observe dès les premiers jours du diabète se caractérise par une augmentation de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal associée à une augmentation des glomérules et du volume des reins : c'est la nephromégalie. Ces anomalies se normalisent après équilibration de la glycémie. A l'histologie : on trouve une hypertrophie cellulaire et une hypertrophie glomérulaire [Najafian et Mauer, 2009].

### Stade 2 : néphropathie silencieuse

Ce stade est appelé ainsi car les lésions sont sans aucune répercussion clinique. Cette phase apparait 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 [Najafian et Mauer, 2009].

### **Stade 3 : néphropathie débutante ou incipiens**

Ce stade survient 7 à 15 ans après le début du diabète sucré. Sur le plan fonctionnel, il existe une normalisation de la filtration glomérulaire. On note toutefois, à ce stade, l'apparition d'une micro albuminurie. Le taux d'excrétion d'albumine est alors supérieur à la normale, plus de 30 mg/ 24 heures mais inférieur à 300 mg/ 24 heures [Frier *et al*, 2000].

On trouve, à ce stade de la ND, des chiffres de PA normaux mais parfois ils peuvent être légèrement élevés. Sur le plan histologique on trouve un épaississement de la MBG associé à une hypertrophie de la région mésangiale [Frier *et al*, 2000].

### **Stade 4 : néphropathie clinique patente**

Ce stade s'installe après 15 à 20 ans d'évolution de la maladie. Il se caractérise par de nouvelles hausses de l'albuminurie. On trouve une protéinurie supérieure à 300 mg/ 24 heures appelée macroprotéinurie [Frier *et al*, 2000]. La fonction rénale est encore normale au début mais va s'altérer progressivement. La filtration glomérulaire baissera de plus en plus si le traitement n'est pas institué [Najafian et Mauer, 2009].

Parallèlement à ces changements, on observe une augmentation de la PA. L'hypertension artérielle associée à la ND a un effet délétère et de mauvais pronostic. En effet elle aggrave l'atteinte rénale. Aussi il est indispensable de déceler la microalbuminurie et l'élévation de la PA au plus tôt afin d'instituer le traitement le plus tôt possible [Frier *et al*, 2000].

Sur le plan histologique, les lésions sont caractéristiques de la glomérulosclérose nodulaire décrite par KIMMELSTIEL WILSON. Elle correspond en la formation de nodules fibreux du mésangium qui, progressivement vont obstruer les anses capillaires des glomérules et entraîner une baisse de la filtration glomérulaire [Frier *et al*, 2000].

### **Stade 5 : insuffisance rénale chronique terminale**

C'est le dernier stade de l'évolution de la maladie. Il s'installe plus de 20 ans après le début du stade 4. Sur le plan fonctionnel, la fonction rénale est altérée ; la clearance de la créatinémie est de plus en plus basse [Hadjadj et Roussel, 2010].

Lorsqu'elle atteint des taux inférieurs à 10 ml/mn, il devient nécessaire de recourir au moyen d'épuration extra rénale. Différents métabolismes sont atteints et vont perturber le bilan biologique ; c'est ainsi que l'on trouve une hypocalcémie, une hypertriglycémie, une hyperphosphorémie et une anémie ; toutes sont dues à l'insuffisance rénale [Hadjadj et Roussel, 2010].

L'hypertension artérielle est permanente et difficile à maîtriser malgré le traitement parfois multiple. Sur le plan histologique, les glomérules ne sont plus que des blocs fibreux non fonctionnels [Hadjadj et Roussel, 2010].

Tableau III : Stades de la néphropathie diabétique [Hadjadj et Roussel, 2010].

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
	Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie	Insuffisance rénale
Années après le diagnostic (schématique)	1	2-6	7-15	15-20	20-30
Albuminurie	normale	normale	Microalbuminurie (30-300 mg/24h ou 20-200 mg/l)	Protéinurie (albuminurie > 300 mg/24h ou 200 mg/l)	Protéinurie massive à faible lorsque la fonction rénale est profondément altérée
Pression Artérielle	normale	normale	peut être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	souvent élevée
Filtration glomérulaire	élevée (de l'ordre de $\div 20\%$ )	élevée à normale	normale ou discrètement abaissée	baisse de 10 ml/min/an en l'absence de traitement	basse à effondrée



## 2.8. Mécanismes physiopathologiques de la néphropathie diabétique

L'association entre les complications microvasculaires (néphropathie diabétique) et l'hyperglycémie est reconnue depuis de nombreuses années [Gionti *et al.*, 2006]. L'hyperglycémie intervient en induisant une cascade d'événements biochimiques qui impliquent différentes voies métaboliques participant à la dysfonction endothéliale qui affecte à la fois la microcirculation et les vaisseaux artériels [Fantus, 2002] (Figure 10).

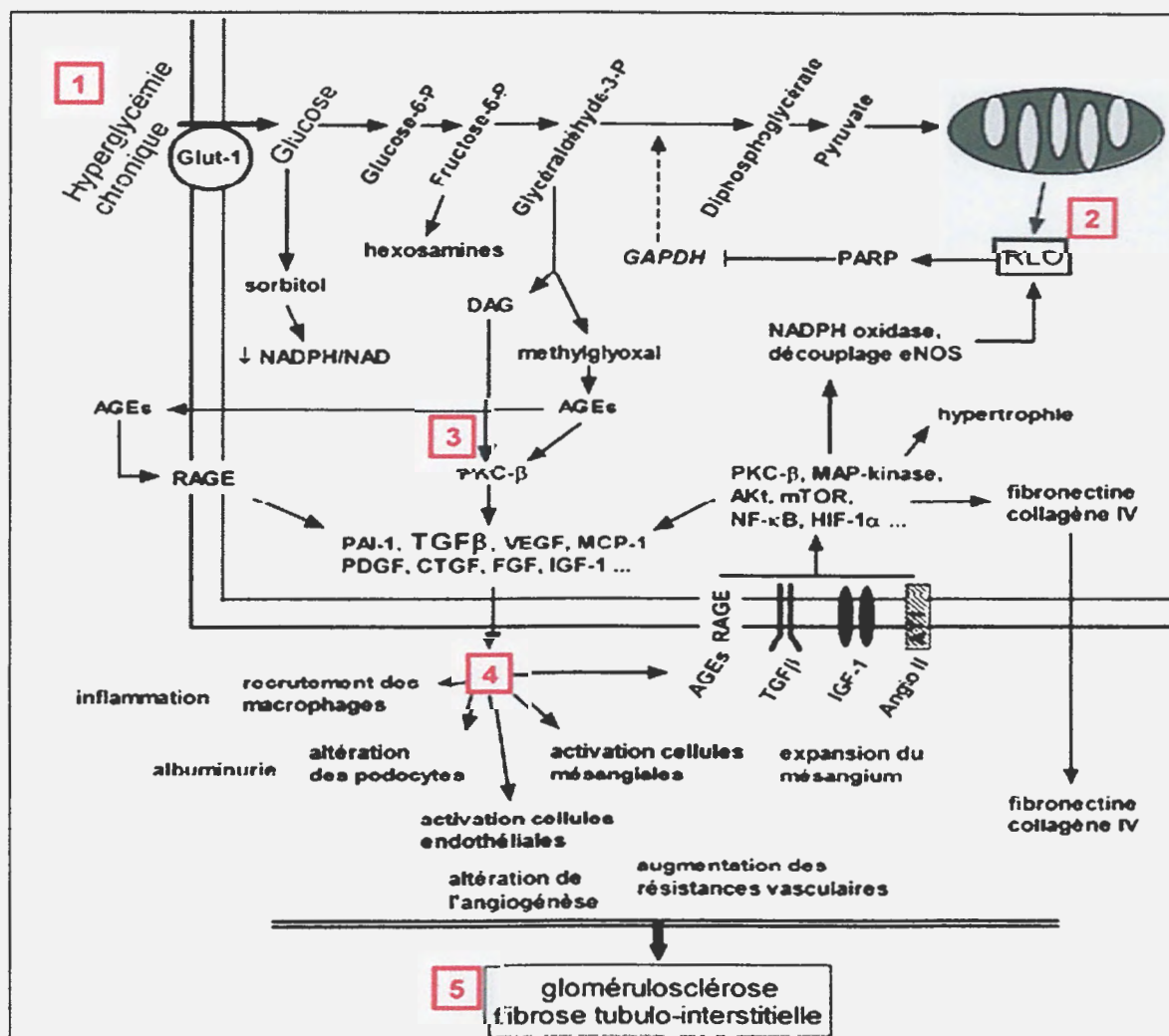


Figure 10 : Principaux mécanismes de la physiopathologie de la néphropathie diabétique [Buléon, 2008].

L'hyperglycémie chronique (1) s'accompagne d'une augmentation de l'entrée cellulaire de glucose en partie par le transporteur GLUT-1 insulino-indépendant. L'augmentation de la glycolyse aérobie est responsable d'une augmentation de la production de radicaux libres oxygénés (RLO) (2) par la mitochondrie qui active la PARP (Poly-(ADP-ribose)-polymérase) responsable d'une inhibition d'une enzyme clef de la glycolyse : la GAPDH (D-glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase). L'inhibition de la GAPDH s'accompagne d'une accumulation de métabolites intermédiaires de la glycolyse qui se détournent vers quatre voies métaboliques délétères pour la cellule : l'activation de la PKC via le DAG (Diacyl glycérol) ; la synthèse de méthyglyoxal qui conduit à une production rapide d'AGEs ; la synthèse de hexosamines (qui conduit à la formation d'UDP-N-acetylglucosamine) et celle du sorbitol. L'activation de la PKC-β (3) renforcée par les AGEs est responsable d'une augmentation de l'expression de nombreuses cytokines et facteurs de croissances dont le TGFβ est le plus important au cours de la ND.

Ces médiateurs, par des mécanismes autocrines et paracrines sur les cellules constitutives du rein (cellules mésangiales, podocytes, cellules endothéliales et cellules tubulaires) mais aussi sur les cellules du système immunitaire (macrophage essentiellement), sont responsables de nombreuses altérations fonctionnelles (4). En raison de leur chronicité, ces altérations fonctionnelles cellulaires conduiront progressivement à l'accumulation de protéines de la matrice cellulaire puis à la fibrose glomérulaire, à l'atrophie et fibrose tubulo-interstitielle (5).

### 2.8.1. L'hyperglycémie chronique et les AGEs

Une conséquence importante de l'hyperglycémie chronique est la formation de produits avancés de glycation (AGEs) pour Advanced Glycation End-products. Ils résultent de la formation d'une liaison entre un ose tel que le glucose, le galactose ou le fructose et la fonction amine libre (lysine, arginine) d'une protéine ou apolipoprotéine [Tan *et al*, 2007].

La formation des AGE correspond à une succession d'étapes intermédiaires non enzymatiques, réversibles ou non, et dépendantes du temps et de la concentration en sucre. Ils sont les produits de trois voies métaboliques : la glycation non enzymatique, la glycoxydation résultant de l'auto-oxydation du glucose et la voie des polyols [Boulanger *et al*, 2002] (Figure 11).

La première étape de courte durée (quelques heures) est une condensation d'un groupement aminé et d'un groupement carbonyle formant alors une base de Schiff, suivie d'un réarrangement moléculaire conduisant aux produits d'Amadori (quelques jours). Il s'ensuit la formation de produits de glycation intermédiaire puis de produits finaux ou AGE (plusieurs semaines) [Boulanger *et al*, 2002].

Au cours de la glycoxydation, le glyoxal ou le méthylglyoxal sont formés par auto-oxydation du glucose ou de dérivés glycolipidiques et réagissent avec les groupements aminés libres (lysine ou arginine) des protéines pour former des AGE [Tan *et al*, 2007].

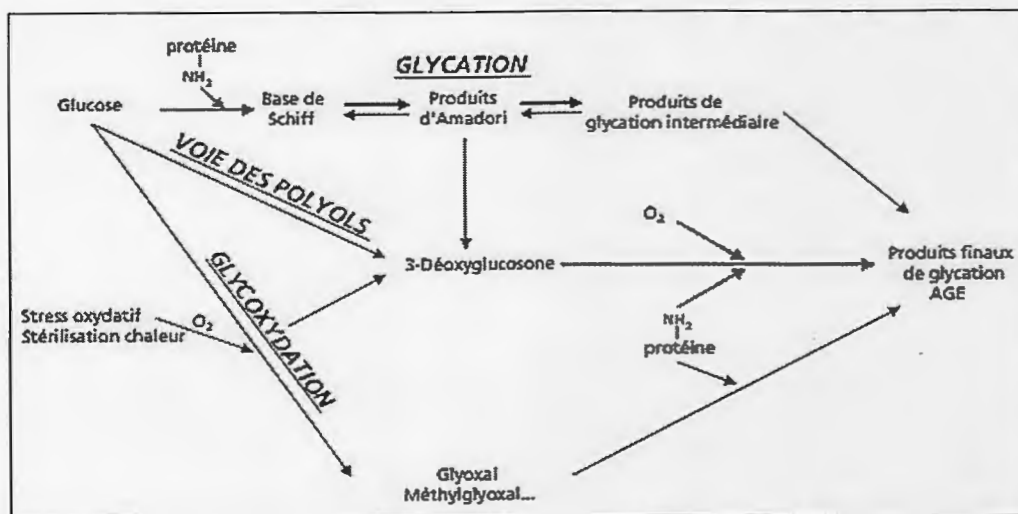


Figure 11 : Les trois voies conduisant à la formation des AGE [Boulanger *et al*, 2002].

La voie des polyols, mise en cause essentiellement dans la ND, à travers laquelle le glucose est réduit en sorbitol par le NADPH sous l'effet de l'aldose réductase (AR), et où le sorbitol est ensuite oxydé en fructose en présence de NAD<sup>+</sup> et du sorbitol déshydrogénase (SDH) (figure12), permet la formation de produits intermédiaires (3-déoxyglucosone (3-DG) conduisant à la formation d'AGE [Valensi et Cosson, 2006].

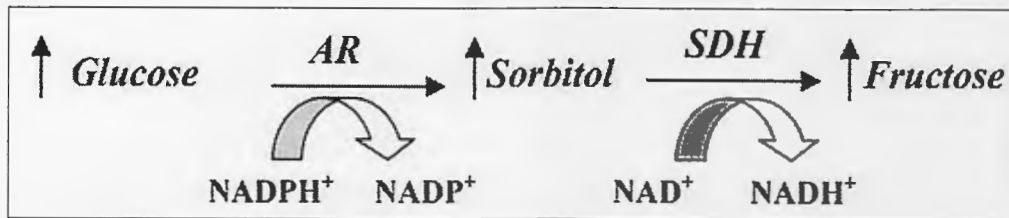


Figure 12 : La voie de l'aldose-réductase (voie des polyols) [Fantus, 2002].

Les AGEs circulantes interagissent avec des récepteurs spécifiques, les récepteurs RAGE (Receptor of Advanced Glycation End Product, appartenant à la famille des immunoglobulines), pour induire une cascade d'effets nocifs (figure 13). En particulier, l'activation des récepteurs des AGEs provoque une forte augmentation de la production intracellulaire des RLO, notamment par activation de la NADPH-oxydase [Sing *et al*, 2001].

A leur tour, ces RLO déclenchent des cascades d'effets cellulaires conduisant à la stimulation de facteurs de transcription telle que le NFκB (Nuclear Factor κB) et à la synthèse de cytokines et de facteurs de croissance, dont l'effet global profibrosant contribue largement au développement de la glomérulopathie diabétique. Les RLO contribuent aussi à un effet proapoptotique des cellules tubulaires qui conduit à l'atrophie tubulaire dans la ND [Sing *et al*, 2001].

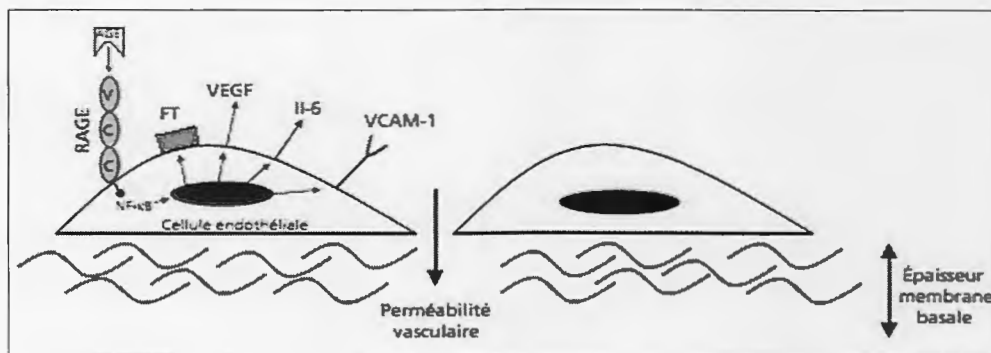


Figure 13 : Représentation d'interactions AGE-RAGE [Boulanger *et al*, 2002].

Le rôle central joué par les AGEs dans le développement de la ND en fait une cible attractive pour en ralentir l'évolution. Des traitements sont utilisés pour inhiber la formation des AGEs, tel que les anticorps anti-RAGE ou l'injection d'un RAGE recombinant soluble protègent contre le développement de la ND. Les molécules capables de dégrader les AGE préformés, réduisent l'expression du TGFβ, l'activation de la PKCβ et l'accumulation de collagène de type IV [Sing *et al*, 2001].

En plus de la formation des AGEs, l'hyperglycémie peut exercer des effets délétères intracellulaires directs. Alors que pendant l'instauration du diabète, les transporteurs GLUT-4 insulino-dépendant participent à l'insulinorésistance en devenant moins fonctionnels, l'expression d'autres transporteurs au glucose, en particulier GLUT-1 est stimulée par l'hyperglycémie. Ce transporteur provoque une augmentation de la concentration intracellulaire de glucose dans les cellules qui surexprimés GLUT-1 [Gionti *et al*, 2006].

Ce glucose intracellulaire actif diffère par ses voies intracellulaires : celle de la PKC (protéine kinase C), celle de l'aldose réductase (voie des polyols) et celle des hexosamines où le fructose-6-phosphate issu de la glycolyse est transformé en glucosamine-6-phosphate par la glutamine-fructose-6-phosphate aminotransférase (GFAT) conduisant à UDP-N-acétylglucosamine-1-phosphate responsable de l'O-N-acétylglucosamine glycosylation de diverses protéines, dont les facteurs de transcription (Sp1), stimule la transcription du facteur de croissance TGF- $\beta$  [Schna et Gesualdo, 2005 ; Moussard, 2005].

L'activation de ces différentes voies est à l'origine d'une augmentation de la production de RLO et de la formation intracellulaire d'AGE. Cette toxicité du glucose ne s'instaure que dans certains types cellulaires, en particulier les cellules des nerfs sensitifs et neurovégétatifs, les cellules de la rétine et les cellules mésangiales [Wolf, 2005 ; Moussard, 2005].

### 2.8.2. Stress oxydant

Le plus grand progrès de ces dernières années dans la compréhension des mécanismes moléculaires qui conduisent à la microangiopathie diabétique est certainement la reconnaissance du rôle central du stress oxydatif [Weekers et Krzesinski, 2005].

L'accélération de la voie du stress oxydatif résulte d'une part de l'augmentation de la production de radicaux libres, d'autre part d'une diminution des antioxydants permettant de les éliminer [Latre *et al*, 2003 ; Matough *et al*, 2012].

L'augmentation de la production de radicaux libres au cours du diabète procède de différents mécanismes :

- ✓ L'hyperglycémie par la glycosylation auto-oxydative, terme introduit par Wolff pour décrire l'effet catalyseur des sucres réduits sur les réactions d'oxydation. L'auto-oxydation est débutée par l'oxydation d'un aldose aboutissant à la formation d'une espèce plus réactive, un sucre dicarboxylé qui pourrait interagir avec une protéine pour former un produit rattaché aux produits d'Amadori mais plus réactif.
- ✓ Réaction des protéines glyquées avec l'oxygène pour former des radicaux libres (glyco-oxydation).
- ✓ L'augmentation du rapport NADH/NAD<sup>+</sup> induit par l'hyperglycémie est également une cause de production accrue de radicaux libres, qui vont induire une altération des protéines, la peroxydation des lipides membranaires, et des lésions de l'ADN.
- ✓ Enfin, l'interaction des AGE avec leurs récepteurs induit la production des radicaux libres [Valensi et Cosson, 2006].

Dans la ND, l'hyperglycémie induit une production accrue de radicaux libres majorant la peroxydation des lipides. Comme pour l'athérosclérose, les LDL oxydés stimulent le recrutement des macrophages au niveau du mésangium via la sécrétion de facteurs de croissance, stimulent la production de collagène à l'origine de la glomérulosclérose diabétique par épaissement des MBG et tubulaires avec prolifération de la matrice extracellulaire [Matough *et al*, 2012].

### 2.8.3. Oxyde nitrique

L'oxyde nitrique (NO) joue dans le rein un effet tonique et empêche la production de collagène. Il joue donc un rôle majeur dans la physiologie rénale. Il est largement démontré que le NO est un facteur essentiel de régulation de l'hémodynamique rénale [Apfelbaum et Picoux, 2010] : modulation du tonus des artères afférentes et efférentes, augmentation de DFG mais aussi dans l'accumulation de la matrice mésangiale. C'est un puissant vasodilatateur produit par les cellules endothéliales [Komers et Anderson, 2003].

Trois principales isoformes sont actuellement individualisées : neuronal NO-synthétase (nNOS), inducible NO-synthétase (iNOS), et endothélium NO-synthétase (eNOS). Le blocage de la NO-synthèse entraîne une inflammation et une fibrose du rein concourant à la perte fonctionnelle de cet organe [Hadjadj et Roussel, 2010].

La production de NO est donc un élément clé de la prévention de la ND. Certains travaux expérimentaux suggèrent que la supplémentation en nitrites et nitrates, en favorisant la synthèse de NO aurait un effet protecteur contre la progression des maladies rénales chroniques [Apfelbaum et Picoux, 2010].

#### 2.8.4. Facteurs de croissance

L'accumulation d'AGEs et l'augmentation du stress oxydant déclenchent une cascade de signalisation aboutissant à la synthèse de cytokines et de facteurs de croissance, participant à l'évolution de la ND [Buléon, 2008].

Parmi eux, le TGF $\beta$  (*Transforming Growth Factor $\beta$* ) leur rôle est de stimuler la synthèse de protéines matricielles et a des propriétés profibrotiques pourrait être important dans la ND, mais peut-être plus au stade évolue qu'au stade initial. Le TGF $\beta$  par son action pro-fibrosante est désormais considéré comme un facteur délétère majeur. Cependant, le TGF $\beta$  n'apparaît pas comme un médiateur précoce mais semble correspondre à une réponse en aval de plusieurs cascades de signalisation préalables. Dès lors, il est évident que le blocage de TGF $\beta$  peut être efficace pour réduire la ND. Plusieurs approches expérimentales utilisant des inhibiteurs, des anticorps neutralisants ou des récepteurs solubles ont montré que le blocage du TGF $\beta$  prévenait le développement de la fibrose rénale [Buléon, 2008].

Par contre un facteur de croissance vasculaire, le VEGF (*vascular endothélium growth factor*) pourrait jouer un rôle au stade précoce. Il est exprimé dans les podocytes, les tubes distaux et le tube collecteur. VEGF les plus lourdes pourraient traverser la MBG et exercer alors leurs effets sur les cellules endothéliales. Le rôle fonctionnel du VEGF dans la ND a été mis en évidence par l'observation selon laquelle des anticorps monoclonaux anti-VEGF administrés ont diminué l'hyperfiltration, l'albuminurie et l'hypertrophie glomérulaire [Scherijvers *et al*, 2004].

L'IGF-1 (*Insuline like Growth Factor1*) est un facteur de croissance local particulièrement actif au niveau du rein, où il est principalement exprimé dans les cellules mésangiales et participe au développement de la ND par plusieurs mécanismes [Scherijvers *et al*, 2004].

Tout d'abord, l'IGF-1 stimule l'expression du transporteur GLUT-1 par les cellules mésangiales, augmentant ainsi l'uptake de glucose. Par ailleurs, le blocage ce récepteur *in vivo*, au cours du diabète, prévient l'hypertrophie rénale et l'hyperfiltration glomérulaire. Parmi les facteurs de croissance, le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) et le FGF (*Fibroblast Growth Factor*) également été mis en cause au cours du développement de la glomérulosclérose. Le PDGF est synthétisé au niveau glomérulaire où il exerce un effet mitogène puissant sur les cellules mésangiales. Il serait également impliqué dans l'accumulation de collagène IV et de fibronectine induite par le TGF $\beta$ . Le FGF a lui aussi un effet prolifératif sur les cellules mésangiales [Wolf, 2005] (Tableau IV).

**Tableau IV :** facteurs de croissance et cytokine surexprimés dans certains modèles de néphropathie diabétique [Hadjadj et Roussel, 2010].

Facteur de croissance/cytokine	Effets principaux
TGF- $\beta$ ( <i>Transforming growth factor <math>\beta</math></i> )	Production de collagène, accumulation de la matrice, inhibition métallo protéinases.
PDGF ( <i>platelet derived growth factor</i> )	Accumulation de collagène IV et de fibronectine.
VEGF ( <i>vascular endothélium growth factor</i> )	En générale, pro-angiogénétique ; dans le rein pas de rôle clair
FGF ( <i>fibroblast growth factor</i> )	Prolifération tubulaire et mésangiale

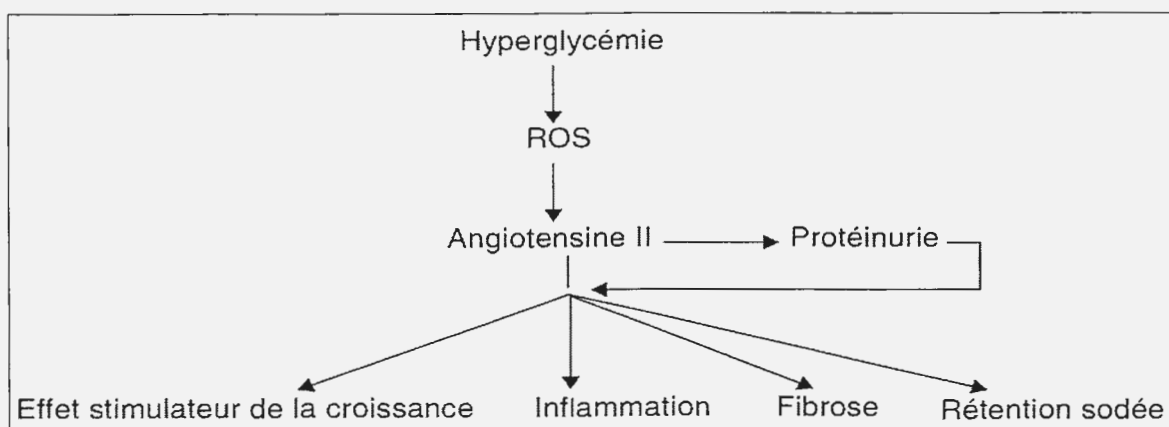
### 2.8.5. Rôle majeur du système Rénine-Angiotensine

Durant les vingt dernières années, le Système Rénine-Angiotensine (SRA) a fait l'objet de nombreuses études tant cliniques que fondamentales dans le domaine cardiovasculaire, impliqué dans de nombreuses régulations, il joue un rôle majeur dans celle du tonus vasculaire. Le SRA apparaît comme un système circulant avec trois composants :

La rénine sécrétée par le rein, l'angiotensinogène par le foie et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) par le poumon, permettant la synthèse d'angiotensine II (ANG II), élément actif du système dont les effets sont médiés principalement par le récepteur à l'angiotensine (AT1) [Ferson, 2010].

L'hyperglycémie stimule l'expression de la rénine et de l'angiotensinogène dans les cellules mésangiales et tubulaires. Cette stimulation entraîne une augmentation des concentrations locales d'ANG II qui peuvent, à leur tour, par les voies autocrine et paracrine, induire toute une batterie de cytokines et de facteurs de croissance [Wolf, 2005].

Des études expérimentales indiquent que la production de ROL activée par l'hyperglycémie joue un rôle important dans l'augmentation de l'angiotensinogène dans les cellules tubulaires proximales. L'inhibition du SRA réduit la protéinurie dans la ND. Si l'on prend en compte les nombreux effets de l'ANG II dans la physiopathologie de la ND, un traitement précoce par des médicaments qui interfèrent avec le SRA est indispensable pour empêcher le développement et la progression de la néphropathie dans le diabète [Wolf, 2005] (Figure 14).



**Figure 14 :** Rôle central de l'angiotensine II dans la néphropathie diabétique [Wolf, 2005].

## 2.9. Traitement

Une prévention de la ND, bien qu'imparfaite, est rendue possible par l'utilisation de différentes approches.

- **Le contrôle glycémique** : des études ont démontré qu'une gestion intensive de la glycémie pour atteindre des taux quasi normaux pouvait réduire de façon significative le déclenchement et la progression de la ND chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2. L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a également montré qu'il était possible d'atteindre des réductions comparables du déclenchement et de la progression de la ND chez des personnes atteintes de diabète de type 2.  
À travers l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, d'insuline ou de metformine pour atteindre des taux de glycémie quasi-normaux [Tisher, 1997 ; Weekers *et al*, 2003].
- **Le traitement antihypertenseur** : est un élément crucial de la prévention et de la survenue de la ND, ou au moins de sa progression. De nombreuses études ont démontré qu'un traitement antihypertenseur agressif pouvait ralentir fortement la détérioration de la fonction rénale et améliorer les chances de survie [Phillips et Molitch, 2003].
- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion** : l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (l'ECA) réduit davantage la vitesse de progression de la ND que d'autres médicaments antihypertenseurs qui réduisent la PA 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 [Phillips et Molitch, 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 [Tisher, 1997].
- **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** : Les essais cliniques précoces sur un nouveau médicament composé essentiellement de quelque vitamine de groupes B (B6, B9, B12), pour diminuer l'apparition des complications aiguës et chroniques du diabète sucré [Tisher, 1997].

Pour les patients dont l'état s'aggrave malgré le traitement ou pour ceux qui sont dépistés à un stade avancé de la ND. Les critères utilisés pour débiter une dialyse ou pour envisager une transplantation ne sont pas différents de ceux utilisés chez les patients atteints d'autres causes d'insuffisance rénale terminale (IRT). La décision de commencer la dialyse est engendrée fondée sur les symptômes du patient plutôt que sur les marqueurs biologiques [Tisher, 1997].

## 1. Les vitamines du groupe B et l'hyperhomocystéinémie

Les vitamines sont des substances organiques de faible poids moléculaire, sans valeur énergétique, indispensables au fonctionnement de l'organisme [Crusse, 2003]. Elles sont classées artificiellement selon leur solubilité dans les lipides (vitamines liposolubles ; A, D, E, K) ou dans l'eau (vitamines hydrosolubles ; la vitamine C et les vitamines du groupe B) [Frénot et Vierling, 2001] (Tableau V).

Les vitamines du groupe B regroupent des molécules de classes chimiques très différentes, mais qui ont toutes pour fonction principale de participer au contrôle des activités enzymatiques au niveau de toutes les voies du métabolisme [Pakin, 2004].

Différentes études observationnelles ont montré un lien significatif entre une homocystéinémie élevée due à une hyperglycémie et une prise d'une composition de vitamine B (vitamine B6, B12 et l'acide folique), qui jouant un rôle important dans leur métabolisme et qui sont susceptibles d'abaisser sa concentration [Becker *et al*, 2003].

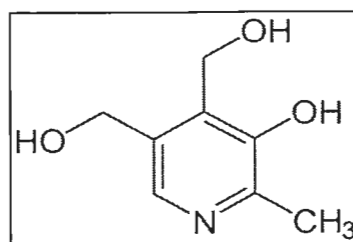
**Tableau V :** Les vitamines hydrosolubles [Bouras, 1988].

Vitamine	Nom
B1	Thiamine
B2	Riboflavine
B3	Niacine
B5	Acide pantothénique
B6	Pyridoxine
B8	Biotine
B9	Acide folique (folates)
B12	Cobalamines
C	Acide ascorbique

### 1.1. Vitamine B6

#### 1.1.1. 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 [Lardean, 1995] (Figure 15).



**Figure 15:** Structure chimique de la pyridoxine (vitamine B6) [Lardean, 1995].



### 1.1.2. Propriétés physicochimiques

- Formule brute :  $C_8 H_{11} O_3 N$ .
- Masse molaire : 169
- La pyridoxine se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche.
- Elle est facilement soluble dans l'eau (1 g/ 5 ml) donc très hydrosoluble.
- Difficilement soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther et le chloroforme.
- Stockée dans l'organisme en quantité très limitée [Crusse, 2003].

### 1.1.3. Les sources alimentaires

Les principales sources de vitamine B6 sont généralement d'origine animale (les viandes, les poissons, le foie, le jaune d'œuf et le lait...) et végétale (les céréales, les fruits et les légumes) [Lardean, 1995].

### 1.1.4. Apports nutritionnels conseillés

La consommation de vitamine B6 est en moyenne largement suffisante à l'âge adulte tandis que chez les enfants et les adolescents. Les besoins pour un adulte sain sont estimés à 2 mg/j [Bouras, 1988].

### 1.1.5. Le métabolisme

La pyridoxine est absorbée par diffusion passive au niveau du jéjunum. Elle est ensuite transportée par la veine porte jusqu'au foie où elle est transformée en coenzyme actif : le phosphate de pyridoxal. De petites quantités de vitamine B6 sont stockées sous formes de phosphate de pyridoxal lié au glycogène phosphorylase du muscle. La vitamine B6 est éliminée par voie urinaire sous forme de métabolites [Bouras, 1988].

### 1.1.6. 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 [Médart, 2005].

### 1.1.7. La carence en vitamine B6

La carence fruste en vitamine B6 est probablement fréquente. Ses manifestations sont multiples : neurologiques (fatigue, insomnie, dépression et trouble thymiques par perturbation du métabolisme du tryptophane, neuropathies périphérique), dermatologiques (inflammation des commissures des lèvres et des lésions cutanées) et métaboliques (maladie cardio-vasculaire par augmentation de l'homocystéine), anémie, vomissements, faiblesse et douleur abdominale [Frénot et Vierling, 2001].

### 1.1.8. L'hypervitaminose de vitamine B6

Des doses élevées en vitamine B6 peuvent aggraver des symptômes telle que : l'engourdissement, perte de sensibilisation des extrémités, difficulté à marcher et des lésions du système nerveux [Delattre et al, 2003].

## 1.2. Acide folique

### 1.2.1. 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 [Frénot et Vierling, 2001] (Figure 16).

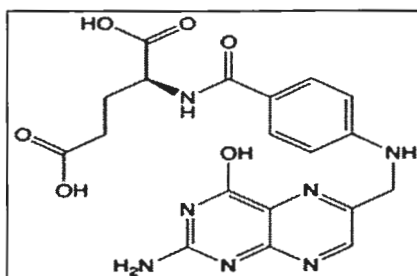


Figure 16: Structure chimique de l'acide folique (vitamine B9) [Lardean, 1995].

### 1.2.2. Propriétés physicochimique

- Formule brute :  $C_{19}H_{19}O_6N_7$ .
- Masse molaire : 441.
- L'acide folique se présente sous la forme d'une poudre cristalline de couleur jaune orangé.
- Il est peu soluble dans l'eau mais facilement soluble dans les acides et les bases dilués.
- L'acide folique cristallisé est stable à la chaleur, à l'air et dans les solutions neutres.
- Il est sensible à la lumière, aux rayons ultraviolets, aux oxydants et aux réducteurs [Crusse, 2003].

### 1.2.3. Les sources alimentaires

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 [Médart, 2005].

### 1.2.4. Apports nutritionnels conseillés

Les besoins en acide folique sont majorés lors de situations intenses telles que la grossesse, les hémorragies et la consommation excessive d'alcool ou de tabac. La limite de sécurité en fonction de la toxicité est 1 mg/j [Bouras, 1988].

### 1.2.5. Le métabolisme

Les folates des aliments sont le plus souvent des polyglutamates et nécessitent pour être absorbés au niveau du jéjunum proximal l'action d'une conjugase intestinale qui hydrolyse les polyglutamates en monoglutamates. Ceux-ci sont absorbés au niveau du jéjunum proximal selon un mécanisme actif [Bouras, 1988].

Ces monoglutamates sont alors réduits (physiologiquement actifs), ensuite convertis en dérivés méthylés ( $N_5$  CH<sub>3</sub> THF) qui passeront dans le sang portal. Ce méthyltétrahydrofolate va en partie au foie où il sera stocké, en partie aux tissus utilisateurs, autrement dit tous les tissus à renouvellement rapide (exemple : moelle osseuse). Les folates sont éliminés dans la bile et dans les urines [Frénot et Vierling, 2001].

### 1.2.6. 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 [Médart, 2005].

### 1.2.7. La carence en acide folique

La carence en acide folique est relativement fréquente ; il se traduit habituellement par des troubles gastro-intestinaux, neurologiques peu spécifiques et des malformations du tube neural chez le fœtus [Charles *et al*, 2008].

### 1.2.8. Excès de l'acide folique

Un apport excessif d'acide folique peut également provoquer des crises chez les épileptiques et existe de très rares cas de réaction allergique cutanée [Lardean, 1995].

## 1.3. Vitamine B12

### 1.3.1. 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, adénosylcobalamine [Crusse, 2003] (Figure 17).

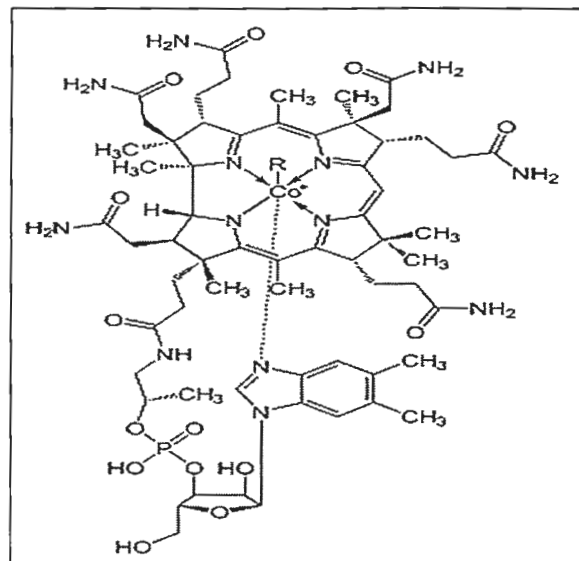


Figure 17 : Structure chimique de la cobalamine (vitamine B12) [Lardean, 1995].

### 1.3.2. Propriétés physicochimiques

- Formule brute :  $C_{63} H_{88} O_{14} N_{14} PCo$ .
- Masse molaire : 1355. La cyanocobalamine a l'aspect d'une poudre cristalline de coloration rouge foncé.
- Elle est soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.
- La vitamine B12 est peu stable en présence d'alcalins, d'acides forts et de réducteurs.
- Le point de fusion :  $210-220\text{ C}^{\circ}$  [Crusse, 2003].

### 1.3.3. Les sources alimentaires

Les aliments les plus riches en vitamine B12 sont le foie, les viandes, les poissons et les œufs et aussi les produits laitiers [Lardean, 1995].

### 1.3.4. Apports nutritionnels conseillés

Les réserves corporelles de vitamine B12 sont de 5 à 10 mg, quantité suffisante pour satisfaire aux besoins pendant 2 à 3 ans, mais les besoins normaux ont été fixés à  $3\text{ }\mu\text{g/j}$  [Frénot et Vierling, 2001].

### 1.3.5. Le métabolisme

La cobalamine contenue dans l'alimentation se fixe au facteur intrinsèque sécrété par l'estomac puis est absorbée au niveau de l'iléon terminal. La vitamine B12 est stockée au niveau du foie. L'élimination se fait principalement par voie fécale dans la bile mais aussi dans les urines [Bouras, 1988].

### 1.3.6. Les rôles physiologiques et métaboliques

La vitamine B12 sert de coenzyme à trois réactions du métabolisme :

- ❖ Synthèse de méthionine à partir d'homocystéine, grâce à un transfert d'un groupement méthyl provenant de l'acide méthyl-tétrahydrofolique qui se transforme en acide tétrahydrofolique.
- ❖ Transformation du méthyl-CoA en succinyl CoA (catabolisme de l'acide propionique).
- ❖ Transformation d'une  $\alpha$ -leucine en  $\beta$ -leucine [Médart, 2005].

La vitamine B12 agit aussi comme coenzyme dans toutes les cellules notamment dans les cellules du tube digestif, du système nerveux et de la moelle osseuse et dans l'hématopoïèse [Médart, 2005].

### 1.3.7. La carence en vitamine B12

Le déficit en vitamine B12 est plus fréquent dans l'anémie pernicieuse qui se manifeste par une pâleur, une anorexie, une dyspnée, une perte pondérale et des troubles neurologiques (démýélinisations et une neuropathie périphérique) [Bergeron et Poulion, 2011].

Lors des carences en B12 les perturbations de la phase S du cycle cellulaire se traduisent immédiatement par une augmentation du volume des cellules à renouvellement rapide (épithéliums, cellules de l'hématopoïèse) et par une diminution du nombre des mitoses [Bergeron et Poulion, 2011].

### 1.3.8. L'hypervitaminose de vitamine B12

La vitamine B12 est totalement atoxique et ne présente donc aucun risque. Elle est parfois utilisée à fortes doses sans occasionner de réels problèmes. Elle peut éventuellement, consommée en excès et de manière prolongée, favoriser l'acné [Delattre *et al*, 2003].

## 1.4. Mode d'action des vitamines B : la relation vitamines B, hyperhomocystéinémie

L'homocystéine est un acide aminé soufré résultant du catabolisme de la méthionine ou de la cystathionine. Son nom provient de sa structure analogue avec la cystéine, cet autre acide aminé ayant un groupement méthylène  $-CH_2-$  en moins [Becker *et al*, 2003] (figure 18).

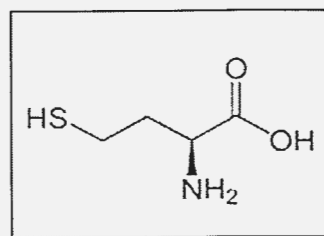


Figure 18 : structure chimique de l'homocystéine [Becker et al, 2003].

Deux voies métaboliques principales sont suivies par l'homocystéine (figure 19) :

La première, dite de la «trans-sulfuration», est privilégiée lorsqu'il y a un excès de méthionine ou lorsqu'il existe un besoin accru en cystéine. L'homocystéine se condense alors avec la sérine pour former la cystathionine. Cette réaction, catalysée par une cystathionine-Synthase, requiert un cofacteur, la vitamine B6. La cystathionine, grâce à une cystathionase, est secondairement transformée en cystéine, qui forme du glutathion et/ou est excrétée dans les urines [Buyschaert et Hermans, 2003].

L'alternative métabolique est une «reméthylation» au sein de la cellule en méthionine. Cette réaction est catalysée par la méthionine-Synthase et exige la présence de vitamine B12 (cobalamine) comme cofacteur. Le «donneur de méthyle» est le 5 méthyl-tétrahydrofolate, dérivé du 5, 10 méthylène-tétrahydro-folate, sous l'effet de la 5, 10 méthylène-tétrahydrofolate réductase. Le précurseur (au départ du cycle) est le tétrahydrofolate [Buyschaert et Hermans, 2003].

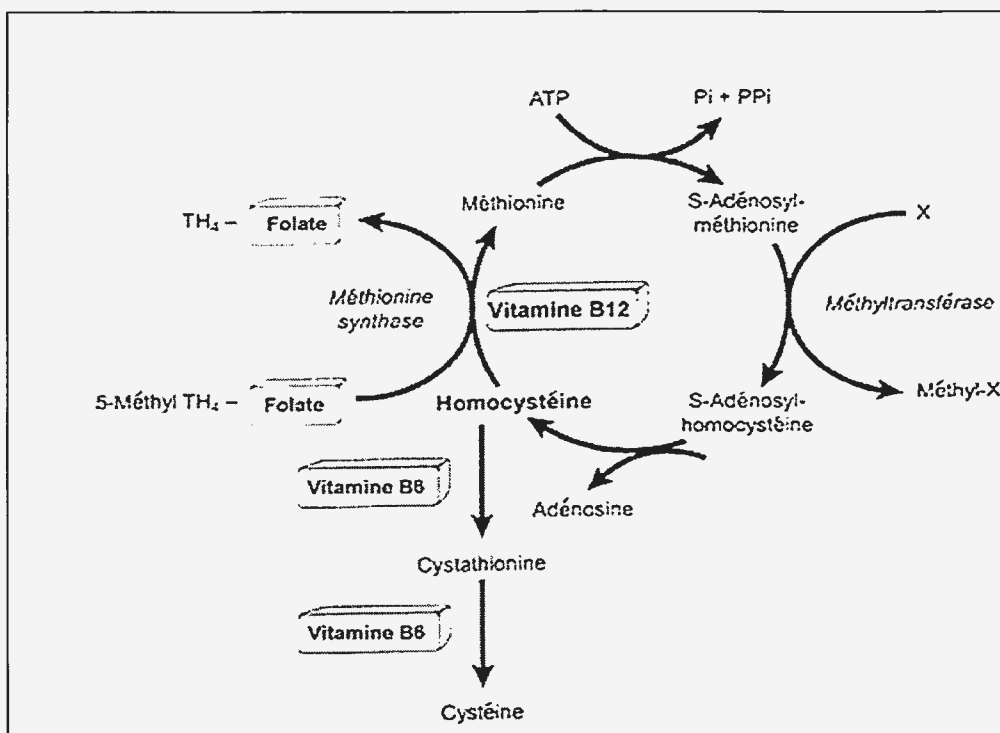


Figure 19 : Métabolisme de l'homocystéine [Becker *et al*, 2003].

De nombreuses personnes affichant des taux élevés d'homocystéine n'absorbent pas assez d'acide folique, de vitamines B6 et B12 via leur alimentation, elles se traduisent par une hyperhomocystéinémie [David, 2000].

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 préclinique (au stade de la microalbuminurie) ou clinique, et/ou lorsque les taux plasmatiques de folates sont abaissés [Becker *et al*, 2003].

## 2. Etudes expérimentales montrant le rôle des vitamines B dans la prévention de la néphropathie diabétique.

Des études ont montré qu'il y avait une corrélation entre l'élévation de la concentration d'homocystéine et un risque de développer une ND et des événements cardiovasculaires [Jager *et al*, 2001].

Alors que une récente étude sert à montrer que cette hyperhomocystéinémie peut être améliorée facilement et en toute sécurité grâce à l'administration d'une telle association : l'acide folique, des vitamines B12 et B6, réduit les taux d'homocystéine dans le sang, peut ralentir la progression de la ND et prévient les complications vasculaires [Housse *et al*, 2010].

### 2.1. Hyperhomocystéinémie et néphropathie diabétique

- ❖ Dans la *Hoorn Study*, 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 [Jager *et al*, 2001].

### 2.2. Hyperhomocystéinémie, maladies cardiovasculaires et vitamine B

- ❖ En 2000, Chambers *et al* publient les résultats d'une étude réalisée sur 89 hommes âgés entre 39 et 67 ans, ayant des maladies cardiovasculaires et des hyperhomocystéinémie, qui sont suivies pendant 8 semaines après un traitement par acide folique (5 mg) et B12 (1 mg) et B6 montre que la supplémentation de ces vitamines diminue le taux élevé d'homocystéine et aussi bien réduit les risques des maladies cardiovasculaires [Chambers *et al*, 2000].

### 2.3. Hyperhomocystéinémie, néphropathie diabétique et vitamines B

- ❖ Dans un échantillon de 238 patients (âge moyen 60 ans principalement des hommes (89%)) ont participé, avec un diabète de type 1 (18%) ou 2 (82%) et un diagnostic de néphropathie. Ils furent suivis pendant 32 mois après une administration d'une composition de vitamines B (acide folique : 2.5 mg, vitamin B6 : 25 mg et vitamin B12 : 1 mg) vs. Placebo). L'étude DEVIN (*Diabetic Intervention with Vitamins to Improve Nephropathy*) a montré que la prise quotidienne du complexe vitaminique réduisait effectivement de façon significative le niveau d'homocystéinémie par rapport au placebo (-2.2  $\mu\text{mol/L}$  versus +2.6  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0.001$ ). Par contre, la filtration glomérulaire (un témoin de la progression de la maladie rénale) se dégradait plus chez les patients traités avec les vitamines, comparé aux patients n'obtenant que des comprimés vides de substances actives (16.5 ml/minute/1.73m<sup>2</sup> versus 10.7 ml/minute/1.73 m<sup>2</sup>,  $p = 0.02$ ) [Housse *et al*, 2010].



# Conclusion

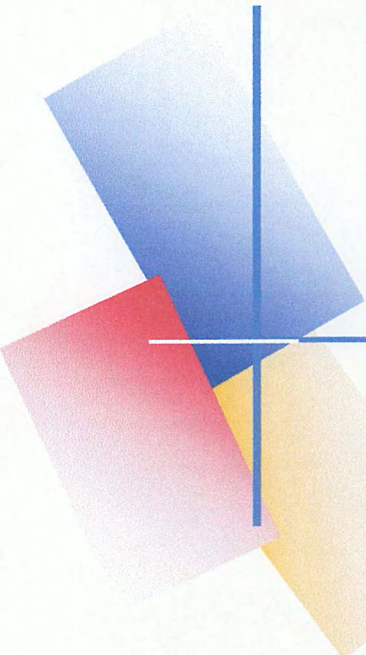


Les concentrations élevées en glucose dans le milieu extra et intra cellulaires induisent à une production accrue des radicaux libres contribuées au développement des complications liées au diabète notamment les atteintes rénales par une néphropathie diabétique qui est une maladie progressive très vaste et multifactorielle.

- ✓ Plusieurs facteurs interviennent dans la progression de cette pathologie qui représente la première cause d'insuffisance rénale terminale.
- ✓ Les mécanismes physiopathologiques impliqués essentiellement dans le développement de la néphropathie diabétique sont : la voie des AGEs, le stress oxydant, la production des facteurs de croissance, l'oxyde nitrique et le système rénine angiotensine.
- ✓ La compréhension de ces mécanismes physiopathologiques et l'identification des sujets à risques permettrait de limiter et retarder sa progression.
- ✓ Un contrôle régulier de la glycémie, de la tension artérielle et de régime alimentaire sont des solutions pour mieux vivre avec le diabète et ses complications.

Notre étude nous a permis de conclure que une supplémentation en quelques vitamines du groupe B (acide folique, vitamine B12 et B6) a été envisagée comme une nouvelle thérapie.

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



Références

---

bibliographiques

**Ahia C. (2008).** Gestion du diabète au travail. Thèse Doctorat en médecine. Université de Paris. PP: 24-25.

**Apfelbaum M., Picoux J. B. (2010).** Nitrate- Nitrite- Oxyde nitrique : nouvelles perspectives pour la santé. *Académie Nationale de Médecine*. Paris. PP: 1-6.

**Bagnis C. (2001).** L'ornithine décarboxylase, la taille des reins et l'hyperfiltration Glomérulaire au cours du diabète. *Néphrologie*. Vol 22. N° 5. PP : 205- 206.

**Becker A., Smulders Y. M., Van Culderer C., Stehaver C. D. (2003).** Epidemiologie of homocystein as risk factor in diabetes. *Metab Syndr Relat Disord*. Vol 1. PP : 105-120.

**Bergeron L., Pouliont F. (2011).** La carence en vitamines B12 sous-estimée et sous diagnostiquée. *Médecin du Québec*. Vol 46. N°2. PP : 79-83.

**Bessine N. (2000).** Acidocétose diabétique et grossesse. Thèse Doctorat en médecine. Université de Genève. PP : 19-23.

**Boulanger E., Dequiedt Ph., Wantier J. L. (2002).** Les produits de glycations avancées (AGE) : de nouvelles toxines. *Néphrologie*. Vol 23. N° 7. PP : 349-357.

**Bouras D. A. (1988).** Les constituants alimentaires et leur rapport avec la santé. 3<sup>ème</sup> édition. Office des Publications Universitaires. Alger. PP : 192-210.

**Buléon M. (2008).** Physiologie rénale du récepteur B2 de la Brady kinine : de la néphropathie diabétique au choc septique. Thèse Doctorat. Université de Toulouse. PP : 45-50.

**Busch Brafim M.S., Pingt M. (2001).** Le diabète gestationnel. *Médecin Nucléaire*. Vol 25. N°2. PP : 27-32.

**Buysschaert M., Vandemeene B., Hermans M. P. (1999).** Le diabète sucré d'une réalité d'aujourd'hui à un défi de demain. *Med Louvain*. Vol 118. PP : 189-195.

**Chambers J. C., Veland P. M., Obeid O.A., et al. (2000).** Improved vascular endothelial function after oral B- vitamins : an effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation*. Vol 102. PP : 2479-2483.

**Charles A., Guy L., Laurent M. (2008).** Biochimie alimentaire. 6<sup>ème</sup> édition. Dunod. Paris. PP : 115-121.

**Colin I. M., Bouhassira D., Mathieu C., Van Acker K. L. (2007).** Les neuropathies diabétiques : Quand la crise de nerf rouge, le corps et l'esprit de nos patient. *Louvain Med.* Vol 126. N° 3. PP : 50-55.

**Crusse J. (2003).** Structure chimique et propriétés physicochimique *in* vitamines dans les industries agroalimentaires. Edition Tec et Doc. Paris. PP : 5-23.

**David J. L. (2000).** L'hyperhomocystéinémie : facteur du risque thromboembolique veineux. *Louvain Med.* Vol 119. PP : 191-196.

**Delattre J., Durand G., Jardillier J C. (2003).** Biochimie pathologique : aspects moléculaires et cellulaires. Flammarion. Paris. PP : 177-199.

**Diakité Y.D. (2007).** Complications métaboliques aiguës du diabète en milieu de réanimation au point « G ». Thèse de médecine. Université de Bamako. PP : 34-35.

**Drouin P., Blicke J.F., Charbonnel B., Eschwege E et al. (1999).** Diagnostic et classification du diabète sucré : les nouveaux critères. *Diabète et Métabolisme.* Vol 25. N° 1. PP : 72-83.

**El Housseini Y., Phan O., Vagt B., Burnier M., (2009).** Tabagisme et rein. *Rev Med Suisse.* Vol 5. N°192. PP : 457- 462.

**Eli A., Friedaman M. D. (2010).** Evolving pandemic diabetic nephropathy. *Ramdam Maïmonide Medical.* Vol 1. PP : 1-12.

**Elmurr T., Ghayad E. (2005).** Biopsie rénale : Corrélation clinicopathologie. Expérience Libanaise. *J Med Lib.* Vol 53. N° 4. PP : 213- 219.

**Fantus I. G. (2002).** La pathogénèse des complications chroniques du diabète sucré. *Endocrinologie Conférences Scientifique.* Vol 2. N° 4. PP : 1-6.

**Favier A. (2003).** Le stress oxydant intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique.* PP : 108-115.

**Favier A. (2006).** Stress oxydant et pathologie humaines. *Annales pharmaceutique Françaises.* Vol 64. N° 6. PP : 390-396.

**Ferrari C. K. B. (2001).** Oxidative stress pathophysiology : searching for an effective antioxydant protection. *International Medical Journal.* Vol 8. PP : 175-184.

- Ferrari R., Ceconic., Currellos., Cargnoni A., Pasini E., De Giuli F., Albertini A. (1991).** Role of oxygen free radicals in ischemic and reper fused myocardium. *Am J clin Nutr.* Vol 53. PP : 215-222.
- Ferson D. (2010).** Significations physiopathologiques des hémorphines de type 7 dans le diabète. Thèse Doctorat. Université de Rochelle. PP : 6-8.
- Fontaine E., Barnoud D., Schwebel C., Leverve X. (2002).** Place des antioxydants dans la nutrition du patient septique. *Science et médicale.* Vol 11. PP: 411-420.
- Frénot M., Vierling E. (2001).** Biochimie des aliments diététique du sujet bien portant. 2<sup>ème</sup> édition. Doin. France. PP : 157-158.
- Frier B.M., Truswell A.S., Shepherd J., De Looy A., Jung R. (2000).** Diabète sucrés, troubles nutritionnels et métaboliques in Médecine interne. 18<sup>ème</sup> édition. Maloine. Paris. PP : 471-542.
- Gaw A., Murphy M J., Cowan R A., Stewart M J et al. (2004).** Biochimie clinique. Elsevier. Paris. PP : 58-62.
- Gentile R. (2002).** Les diabètes. Edition Mango. France. PP : 50-53.
- Geoffrey K. (2005).** Rôle des sphingolipides dans la modification de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse aux produits avancés de glycation (AGE) ; implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse Doctorat en biochimie. Université paris VII. Denis Diderot. PP : 31-97.
- Gionti S., Bariti D., Mork E. (2006).** Mechanisms of diabetic nephropaty. *J Am Soc Nephrol.* Vol 16. PP : 30-33
- Gmenez F., Brazier M., Calop J., Dine Th., Tchiakpil. (2002).** Pharmacie clinique et thérapeutique. 2<sup>ème</sup> édition. Masson. Paris. PP : 388-393
- Godin R. D. (2010).** Le néphron et la circulation rénale. Physiologie rénale. Medatice. Université Joseph Fourier. PP : 1-6.
- Goudable J., Favier A. (1997).** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutr Clin Métabol.* Vol 11. PP : 115-120.
- Grimaldi A., Jacqueminet S., Heurtier A., Bosquet F., Masseloeuf N., Hallron M., Sachon C. (2005).** Guide pratique du diabète. 3<sup>ème</sup> édition. Masson. Paris. PP : 171-174.
- Guigliano D., Ceriello. (1996).** Oxidative stress and diabetic vascular complication. *Diabetic Care.* Vol 19. PP : 257-267.

**Hadjadj S., Roussel R. (2010).** Néphropathie diabétique : contrôle du diabète et Risque de maladie rénale. *Rien Echos*. N°8. PP : 11- 15.

**Haleng J., Pincemail J., Defraigne J.O., Charlier C., Chapelle J.P. (2007).** Le stress oxydant. *Rev Mec Liege*. Vol 62. PP : 628-638.

**Halimatou S. M. (2005).** Etude du traitement traditionnel du diabète par une recette et les curces de tronc de Mamikara multinervis Dub (sapotaceae). Thèse. Doctorat en pharmacie. Université de Bamako. PP : 38-40.

**Halimi J. M. (2010).** Contrôle de la pression artérielle et prise en charge de l'insuffisance rénal chez les patients diabétique type 2. *Rien Echos*. N°8. PP : 16-17.

**Hormych A., Marre M., Mimran A., Chaignon M., Asmar R., Fauvel J.P. (2000).** Micro albuminurie dans l'hypertension artérielle : mesure, variation, interprétation recommandation. Tome 93. PP : 1304-1308.

**Horn F., Lindenmeier G., Moc I., Grillhosl C., Berghold S., Schneider N., Munster B. (2005).** Biochimie humaine. Flammarion. Médecine- science. Paris. PP : 536- 539.

**Housse A. A., Eliasziw M., Cattran D.C et al. (2010).** Effect of B- vitamin therapy en progression of diabetic nephropathy. *JAMA*. Vol 303. PP : 1603-1609.

**Jager A., Kostense PJ., Nijpels G., Dekker JM., Heine RJ., Bouter LM., Donker AJ., Stehouwer CD. (2001).** Serum homocysteine levels are associated with the development of (micro) albuminuria: the Hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Vol 21. PP : 74-81.

**Karazivan P., Vodoin V. (2010).** La néphropathie diabétique : une source de Complication. *Médecin du Québec*. Vol 47. N°9. PP : 49- 55.

**Khalifa S. (2001).** Le diabète sucré. Office des Publications Universitaires. Alger. PP : 79-119.

**Kohen R., Nyska A. (2002).** Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, autoxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology*. Vol 30. N°6. PP : 620-650.

**Komers R., Anderson S. (2003).** Paradoxes of nitric oxide in diabetic kidney. *J Am Physiol Renal Physiol*. Vol 284. PP : 1121-1137.

**Lacquemant C. (2000).** Etude génétique de l'insulinorésistance du diabète et leurs complications cardiovasculaires. Thèse doctorat. Université de Lille. PP : 29- 31.

**Langlois A. (2002).** Optimisation de la revascularisation des lots pancréatiques au cours de la transplantation : approche génétique ou pharmacologique. Thèse Doctorat. Université Louis Pasteur Strasbourg I. PP : 23-24

**Lardean P. (1995).** Biochimie et nutrition des activités physiques et sportives. Edition Masson. Paris. PP : 481-535.

**Lattre J. D., Durand G., Jardillier. (2003).** Biochimie pathologique : aspect moléculaires et cellulaires. Flammarion. Paris. PP : 56-60.

**Le hman R., Schleicher E. D. (2000).** Molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Clinica Chimica Acta*. Vol 297. PP : 135-144.

**Lépori L R. (2006).** Insuffisance cardiaque et diabète. Euroclimat Communication Médicale. PP : 129-195.

**Levey S., Goresh J., Balk E., Kausz A.T., et al. (2003).** National kidney foundation Partice guidelines for chronic kidney disease : evolution, classification and stratification. *Ann Inter Med*. Vol 139. N°2. PP : 137- 147.

**Marieb E. M. (2008).** Biologie humaine : principe d'anatomie et de physiologie. 8<sup>ème</sup> éditon. Pearson Education. Paris. PP : 544- 549.

**Marshall W J., Bangert S K., (2005).** Biochimie médicale : physiologie et diagnostic. Elsevier. Paris. PP : 188-195.

**Martin L., Forest M. (2009).** Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. Edition Boeck. Belgique. PP : 520-521.

**Matough A.F., Budin S.B., Zariyante A.H., Alwahaibi N. (2012).** The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *J Med SQU*. Vol 12. PP : 5-18.

**Médart J. (2005).** Manuel Pratique de nutrition : l'alimentation préventive et curative. Edition de Boeck. Paris. PP : 68-72.

**Mimouni S. (2008).** Le diabète sucré. Office des Publications Universitaires. Alger. PP : 9-93:

**Moller P., Wallin H., Knudren L.E. (1996).** Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chem Biol Interact*. Vol 102. PP : 17-36.

**Morel Y., Barouki R. (1999).** Repression of gene expression by oxidative stress. *J Biochem*. Vol 342. PP : 481-496.

**Moussard C. (2005).** Biologie moléculaire, Biochimie des communications cellulaires. Edition de Boeck. Bruxelles. PP : 206-208. .

**Najafian B., Mauer M. (2009).** Progression of diabetic nephropaty in type 1 diabetic patient. *Diabetes research end clinacal patrice.* Vol 83. PP : 1-8.

**Natalizio A. D. (2002).** Etudes des glycosphingolipides des cellules microvasculaires rétiniennes : effet d'un environnement diabétique. Thèse Doctorat en Biochimie. Université Lyon I. PP : 34-35.

**Olmer M. (2005).** Vivre avec maladie des reins. Société de Néphrologie et Dialyse. 2<sup>ème</sup> édition. LIEN. Paris. PP : 11-14.

**Opara E. C. (2002).** Oxidative stress, micronutriments, diabetes antioxydants and mellitus its complications. *Diabetes Care.* Vol 25. PP : 148-198

**Ouedraogo M., Birba E., Drabo Y. J. (2000).** Complications aiguës du diabète sucré au centre hospithier national Yalgado Ouedraoge. Vol 47. N° 12. PP : 506-507.

**Pakin C. (2004).** Le dosage de vitamines du groupe B (acide pantothénique et cobalamine) dans les aliments après isolement chromatographique et détection fluométrique. Thèse Doctorat Université Strasbourg. PP : 20-21.

**Palatini P. (2012).** Hyperfiltration glomérulaire : un marqueur d'atteinte rénal au début de pré-diabète et pré- hypertension. *Science clinique.* Vol 27. N°5. PP : 1821- 1825.

**Parperview S. A. (2004).** La santé de A à Z. Tome 7. Bruxells. PP : 5- 6.

**Phillips C., Molitch M. (2003).** Prévention de la néphropathie diabétique. *Diabète Voice.* Vol 48. PP : 19- 22.

**Pruijm M. T., Battegay E. D., Burnier M. (2009).** Hypertension artérielle et insuffisance rénale. *Forum Med Suisse.* Vol 9. N° 29. PP : 497-498

**Raymond M. (2002).** La néphropathie diabétique cause première d'insuffisance rénale chronique. *Médecin du Québec.* Vol 37. N°5. PP : 69-73.

**Ré B. D., Nafia I., Nieoullon A., Le Goff K., Had-Aissouni L. (2005).** Cerebral oxidative stress : are astrocytes vulnerable to low intracellular glutamate concentrations ? Consequences for neuronal viability. *French Annals of Anesthesia and reanimation.* Vol 24. PP : 502-509.



**Rodier M. (2001).** Définition et classification du diabète. *Médecin Nucléaire*. Vol 25. N° 2.

PP : 91-93.

**Rodriguez N., Côte B. (2008).** Dépistage de la rétinopathie diabétique. *Québec. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé*. Vol 4. N° 6. PP : 5-41.

**Sapin R., Dermangeat C. (2001).** Aspect analytique des dosages d'insuline, peptide C, pro insuline et glucagon. *Médecine Nucléaire*. Vol 25. N°2. PP : 73-79.

**Schena F. P., Gesualdo L. (2005).** Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropaty. *J Am Soc Nephrol*. Vol 16. PP : 30-33.

**Scherijvers B., Jerg A.F., Devriese A. (2004).** The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Inter Soc Nephrol*. Vol 65. PP : 2003-2017.

**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*. Vol 67. N°1. PP : 47- 53.

**Sheetz M. J., King G.I. (2002).** Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA*. Vol 288. N°20. PP : 2579-2588.

**Silverthorn D. E., Ober W. C., Grrison C. W., Silverthorn A. C. (2007).** Physiologie Humaine : une approche intégrée. 4<sup>eme</sup> édition. Pearson Education. Paris. PP : 586- 589.

**Sing H. R., Barden A., Mori T., Eilin L. B. (2001).** Advanced glycation and products. *Diabetologie*. Vol 44. PP : 129-146.

**Spinas G. A., Lehman R. (2001).** Diabète sucré : diagnostic, classification et Pathogénèse. *Forum Med Suisse*. N°20. PP : 519-524.

**Sumaili E. K. (2008).** Epidémiologie de la maladie rénale chronique Akinshasa. Thèse Doctorat en Science médicales. Université de Liège. PP : 3-4.

**Tan L. Y., Forbes J. M., Cooper M. E. (2007).** AGE, RAGE and Ros in diabetic nephropathy. *Nephrology*. Vol 27. PP : 130-143.

**Tisher C. C. (1997).** Structure et fonction du rein (maladies rénales) in *Traité de médecine interne*. 1<sup>er</sup> édition. Flammarion. Paris. PP : 517-524.

**Tissier F., Marconnet P. (1995).** Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Science et Sport*. Vol 10. PP : 1-13.

**Tortora G J., Parent J C. (1995).** Biologie humaine : Cytogénétique, régulation, reproduction. Centre éducatif et cultural Inc. Québec. PP : 577-579.

**Valensi P., Cosson E. (2006).** Physiopathologie des complications du diabète. *Réalité Cardiologique*. N°213. PP : 9-14.

**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. Faculté de Médecine de Marseille. PP : 5-6.

**Weekers L., Krzesinski J. M. (2005).** La néphropathie diabétique. *Rev Med Liege*. Vol 60. N° 6. PP : 479-486.

**Weekers L., Schieen A. D., Rouve G. (2003).** Prévention de la néphropathie diabétique : de la microalbuminurie à l'insuffisance rénale terminale. *Rev Med Leige*. Vol 58. PP : 297-306.

**Wolf G. (2005).** Mécanisme moléculaire de l'atteinte rénale d'origine diabétique. Flammarion. Actualités néphrologiques. PP : 205-216.

## Mécanismes physiopathologiques de la néphropathie diabétique : Rôle préventif des vitamines B.

### Résumé

L'instabilité chronique de taux du glucose dans le sang est corrélée à une augmentation accrue de la production des radicaux libres et une réduction des systèmes de défense antioxydant. Cela se traduit par un stress oxydant, qui conduit à des dommages cellulaires irréversibles impliqués dans la survenue et la progression des complications liés au diabète sucré notamment la néphropathie diabétique. Dans notre étude, nous avons démontré les différents mécanismes impliqués dans le développement de la néphropathie diabétique essentiellement la voie des AGEs, le stress oxydant, les facteurs de croissance, l'oxyde nitrique et le système rénine angiotensine. Enfin nous avons essayé de montrer les effets bénéfiques possibles de quelques vitamines de groupe B dans la prévention de cette complication du diabète sucré.

**Mots clés :** le diabète sucré, le stress oxydant, la néphropathie diabétique, les mécanismes de la néphropathie diabétique, les vitamines B.

### Abstract

The rate of chronic instability of blood glucose was correlated with an increasing production of free radicals and reducing antioxidant defense systems. These results an oxidative stress, which leads to irreversible cell damage involved in the onset and progression of complications associated with diabetes mellitus including diabetic nephropathy. In our study, we demonstrated the different mechanisms involved in the development of diabetic nephropathy mainly, the way of AGEs, oxidative stress, growth factors, nitric oxide and the renin angiotensin system. Finally we have tried to show possible beneficial effects of some B group vitamins in the prevention of this complication of diabetes mellitus.

**Key words:** diabetes mellitus, oxidative stress, diabetic nephropathy, mechanisms of diabetic nephropathy, the B vitamins.

### المخلص

التوازن غير المستقر المزمن لمعدل السكر في الدم مرتبط بزيادة في إنتاج الجذور الحرة وانخفاض في مستوى النظام الدفاعي المضاد للأكسدة، و هذا ما يولد الإجهاد التأكسدي المؤدي إلى أضرار غير عكسية على مستوى الخلية، مساهما بذلك في تطور المضاعفات المرتبطة بداء السكري، من أهمها اعتلال الكلية السكري. في دراستنا هذه، تطرقنا إلى مختلف الآليات المتدخلة في هذا المرض أساسا منهج المواد النهائية للتحويل السكري، الإجهاد التأكسدي، عوامل النمو، أكسيد النيتريك، نظام الرينين أنجيوتونسين. وفي الأخير حاولنا توضيح الآثار المفيدة المحتملة لبعض فيتامينات المجموعة (ب) في الوقاية من مضاعفات مرض السكري.

**الكلمات المفتاحية:** مرض السكري، التوتر التأكسدي، اعتلال الكلية السكري، ميكانيزمات اعتلال الكلية السكري، فيتامين (ب).