

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الجيلالي بونعامة خميس مليانة



Université Djilali BOUNAAMA de Khemis- Miliana

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre

Département des Sciences Biologiques

MÉMOIRE EN VUE DE L'OPTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologique

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

Effets de la curcumine dans le rein des rats atteint de diabète de type 2

Réalisé par :

- ✓ Melle Benrabah Khouloud
- ✓ Melle Kellaci Khawla

Devant le jury :

PRESIDENT : MR BOUSSOUBEL ABDELKADER

PROMOTEUR : MR SAHRAOUI HAMID

EXAMINATEUR: MR CHAOUAD BILAL

Année universitaire : 2023/ 202

Dédicaces

Nulle œuvre n'est exaltante que celle réalisée avec le soutien moral, surtout, et financier des personnes qui nous sont proches.

Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie. Reçois, chère mère, à travers ce travail, aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments de profonde et éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier de moi et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte ses fruits. Merci pour les valeurs nobles et l'éducation que tu m'as inculquées. Merci pour le soutien permanent que j'ai trouvé auprès de toi.

Mon beau-père pour son soutien précieux, notamment pour m'avoir généreusement prêté sa voiture lorsque j'en avais besoin. Sa gentillesse et son aide ont grandement facilité mes déplacements et ont été d'une aide inestimable tout au long de cette période. Merci sincèrement pour votre générosité et votre soutien continu.

Mon mari Raouf et à ma petite fille Nour pour leur soutien inébranlable tout au long de l'écriture de ce mémoire. Leur amour, leur encouragement constant et leur patience infinie ont été mes piliers et ma source de force. Leur présence à mes côtés a rendu ce parcours non seulement possible, mais aussi enrichissant et mémorable. Merci du fond du cœur pour votre précieux soutien.

Ma petite sœur Souheyla pour son soutien indéfectible. Sa confiance en moi, ses encouragements constants et son soutien pratique ont été d'une aide précieuse. Sa présence bienveillante et son écoute attentive ont enrichi mon parcours et rendu cette expérience significative. Merci du fond du cœur pour ta présence précieuse et ton soutien inestimable.

Mes remerciements vont également à :

Mes chers frères Amine et Youcef, avec mes meilleurs vœux de réussite dans la vie.

Mon binôme Khouloud, pour son aide très précieux dans la rédaction de ce travail, mais surtout pour la patience dont il a fait preuve à mon égard ainsi que tous les moments de bonheur qu'il m'a apportés et qu'il m'apportera encore.

Ihsene et Ibtissem merci pour votre aide

Tous mes enseignants.

Au Dieu Tout-Puissant pour m'avoir donné la force, le courage et la patience nécessaires pour achever ce travail

Khawla

Dédicaces

Je dédie ce projet :

A ma chère mère,

A mon cher père,

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A mon frère,

A ma chère sœur et son bébé,

Pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A ma chère amie lointaine

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

A ma chère binôme,

Pour son entente et sa sympathie.

Khouloud

Résumé :

Le diabète de type 2 représente un problème majeur de santé publique en raison de sa prévalence croissante et de ses conséquences graves. Les traitements conventionnels du diabète peuvent avoir leurs limites, et de plus en plus de recherches suggèrent que certaines plantes médicinales pourraient offrir des bénéfices complémentaires.

Notre objectif est d'évaluer les bénéfices potentiels de la curcumine sur les altérations histologiques rénales.

L'analyse des coupes histologiques a révélé plusieurs altérations telles qu'un rétrécissement des glomérules, une nécrose des tubules rénaux et une fibrose interstitielle. En revanche, l'administration de curcumine a conduit à une réduction notable de ces altérations, voire à une régénération cellulaire.

En conclusion, les résultats obtenus indiquent que la curcumine présente des effets bénéfiques sur les lésions rénales, grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et régénératrices.

Mots clés : diabète – néphropathie – insuffisance rénale - curcumine – régime cafeteria.

ملخص

يمثل داء السكري من النوع الثاني مشكلة صحية عامة كبيرة بسبب زيادة انتشاره وعواقبه الوخيمة. قد يكون للعلاجات التقليدية لمرض السكري حدودها، وتشير مجموعة متزايدة من الأبحاث إلى أن بعض النباتات الطبية قد تقدم فوائد تكميلية.

هدفنا هو تقييم الفوائد المحتملة للكرمين على التغيرات النسيجية الكلوية.

كشف تحليل المقاطع النسيجية عن عدد من التغيرات مثل تضيق الكبيبات ونخر الأنابيب الكلوية والتليف الخلالي. في المقابل، أدى تناول الكركمين إلى انخفاض كبير في هذه التغيرات، وحتى إلى تجدد الخلايا.

في الختام، تشير النتائج التي تم الحصول عليها إلى أن الكركمين له تأثيرات مفيدة على تلف الكلى، وذلك بفضل خصائصه المضادة للالتهابات والتجدد.

الكلمات الرئيسية: السكري - اعتلال الكلى - الفشل الكلوي - الكركمين - حمية الكافثيريا.

Abstract:

Diabetes type 2 represents a major public health problem due to its increasing prevalence and serious consequences. Conventional treatments for diabetes may have their limitations, and a growing body of research suggests that certain medicinal plants may offer complementary benefits.

Our aim is to evaluate the potential benefits of curcumin on renal histological alterations.

Analysis of histological sections revealed several alterations such as glomerular shrinkage, renal tubular necrosis and interstitial fibrosis. In contrast, curcumin administration led to a significant reduction in these alterations, and even to cell regeneration.

In conclusion, the results obtained indicate that curcumin has beneficial effects on renal lesions, thanks to its anti-inflammatory and regenerative properties.

Key words: diabetes - nephropathy - renal failure - curcumin - cafeteria diet.

Liste

Des figures

Figure 1 : Structure de corpuscule rénal.

Figure 2 : Interactions entre résistance à l'insuline, dysfonction des cellules β ainsi que glucoet lipotoxicité dans la pathogenèse du diabète de type 2.

Figure 3 : étuve régulée à 60C°.

Figure 4 : Microtome de type Américan optique.

La liste des abréviations

AGE: produits finaux de glycation

TGF: facteur croissance transformant

IRD: insuffisance rénale diabétique

IRT: insuffisance rénale terminal

DT2: diabète type 2

TCD: Tube collecteur distal

Hb1Ac: hémoglobine 1Ac

MEC: matrice extracellulaire

CML: cellules musculaires lisses

PDGF: growth facteur de plaquette

EMT: transition épithéliales mésenchymateux

TNF: facteur de nécrose témural

HSPG: protéoglycane heparin sulphate

GAG: glycosaminoglycan

ROS: espace réactif d'oxygène

Sommaire

Table des matières

Introduction	1
Bibliographique	3
I. LE REIN.....	4
1. Généralité :	4
2. Physiologie rénale :	4
3. Formation de l'urine	5
4. Physiopathologie néphropathie chez les diabétiques.....	6
II. LE DIABETE	6
1. Définition :.....	6
2. Physiopathologie de la maladie :	7
3. Diagnostique de la maladie.....	8
4. Complications du diabète	9
III. LA FIBROSE	10
1. Définition.....	10
2. Les effecteurs cellulaires de la fibrose diabétique.....	10
Les fibroblastes :	10
A. Les myofibroblastes :	11
B. Les péricytes :.....	11
C. Les cellules épithéliales et endothéliales.....	11
D. Les macrophages et Les lymphocytes	12
E. Les cellules mésangiales:	12
3. Les effecteurs moléculaires de la fibrose diabétique.....	13
A. Les effets fibrogènes de l'hyperglycémie	13
B. Les effets fibrogènes d'Hyperlipidémie	13
C. TGF- β (transforming growth factor beta)	13
D. PDGF (Platelet-derived growth factor	14
E. Des produits finaux de glycation avancée AGE.....	14

F. Les cytokines :	15
G. TNF-α (Tumor necrosis	15
IV. PROTÉOGLYCANE	16
1. Définition.....	16
2. L'héparane sulfate	16
A. Structure d'héparan sulfate	17
B. Les classes d'héparan sulfate	17
3 Les protéoglycanes et diabète.....	19
V. CURCUMINE	20
1 Curcuma Longa	20
A. La présentation de plant curcuma longa :	20
B. La composition chimique de la curcuma	20
2. La curcumine	21
A. Definition	21
B. La structure chimique de la curcumin	21
C. Les propriétés anti-inflammatoires	21
D. La propriété antioxydant	22
E. La propriété anti-diabetique	22
Matériels et méthodes	24
I. Matériel:	24
3. Matériel biologique.....	24
1. animale:	24
A. Les rats de wistar:	24
B. Classification :	24
C. Élevage des animaux :	24
1. Matériel non biologique :	26
A. Equipements et instruments	26
B. Produits et solutions utilisé	27
C. les colorants histologiques utilisés :	27
II. Méthodes:	28
1. Technique histologique.....	28
A. Fixation	28
a. Déshydratation	28

b. Clarificatio.....	28
B. Incorporation:	29
a. La mise en bloc	29
C. Sectionnement:	29
D. Coloration.....	29
Résultats et discussion.....	31
I. Resultats	32
II. Discussion	38
Conclusion.....	40

Introduction

Introduction

L'hyperglycémie à long terme entraîne souvent diverses complications diabétiques microvasculaires et macrovasculaires, qui sont principalement responsables de la morbidité et de la mortalité associées au diabète notamment la néphropathie (Cade, 2008).

L'insuffisance rénale diabétique (IRD) est la principale cause d'insuffisance rénale terminale (IRT) (Cade, 2008). Elle est considérée comme une complication microvasculaire et survient dans le diabète de type 2 (DT2). La maladie se manifeste par une albuminurie persistante et une diminution progressive du taux de filtration glomérulaire (Poloni & Rotta, 2022). L'hyperglycémie entraîne la production d'espèces réactives de l'oxygène et les produits finaux de glycation avancée (AGE) (Nowotny et al., 2015). Une caractéristique importante est l'inflammation marquée qui se manifeste par une augmentation des cytokines et des chimiokines, notamment l'IL-69 (interleukine), le TGF- β (facteur de croissance transformant β) et le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), provoquant une inflammation, une fibrose et une augmentation de la perméabilité vasculaire (Nowotny et al., 2015).

La curcumine est une composante polyphénol, qui présente plusieurs propriétés physiologiques et pharmacologiques telles que des activités antioxydantes, anti-inflammatoires, néphroprotectrices et antidiabétiques, qui réduit la glycémie et l'hyperlipidémie, elle peut également élever le taux d'insuline plasmatique (Nowotny et al., 2015).

La curcumine a un impact significatif sur la fibrose rénale. Elle exerce de puissants effets antifibrotiques en empêchant le dépôt de la matrice extracellulaire, inversant l'inflammation rénale, améliorant la fonction rénale et elle atténue le stress oxydatif. En outre, la curcumine bloque la fibrose dans la glomérulonéphrite (Nowotny et al., 2015).

La curcumine peut améliorer les lésions rénales. Elle favorise la clairance de la créatinine et de l'urée, diminue les niveaux d'albuminurie et réduit le facteur de croissance transformant- β (TGF- β), l'IL-8 et les niveaux de protéines urinaires (Nowotny et al., 2015).

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les effets pharmacologiques de la curcumine sur l'inflammation rénale chez les rats Wistar obèses en cas de diabète de type 2. Dans cette situation, notre objectif est d'évaluer l'obésité et l'hyperglycémie causées par un régime cafétéria chez les rats.

Notre étude a été réalisée sur 18 rats repartis en 3 groupes :

- Groupe témoin : 6 rats soumis au régime standard.
- Groupe expérimental : 6 rats soumis à un régime déséquilibré hyperglucido-lipidique.
- Groupe traité : 6 rats soumis au même régime que le groupe expérimental, puis traité par la curcumine.

Nous effectuons des études histologique et morphologique des tissus rénales prélevés des trois groupes d'animaux.

L'organisation générale de ce travail est divisée en trois parties distinctes. La première partie est consacrée à définir le rein, la physiologie rénale et la physiopathologie de la néphropathie diabétique. Ainsi la définition du diabète, sa physiopathologie et les méthodes de diagnostic. Après, on va parler de la fibrose et de l'ensemble des cellules et molécules qui participent à cette pathologie. Aussi on va parler sur la protéoglycane et sa structure et les groupes constitués dans les reins. Enfin, on va parler de la plante médicinale le curcuma longa et de son composant actif, la curcumine.

Dans la deuxième partie, nous aborderons l'exploration du régime sur les rats, ainsi que la présentation des équipements utilisés et des méthodes méthodologiques employées.

La troisième partie présente en détail les résultats histologiques et morphométriques obtenus, suivis d'une discussion et d'une conclusion, ainsi que ses perspectives.

Premier chapitre

Synthèse

Bibliographique

I. LE REIN

1. Généralité :

Le rein est l'un des organes les plus complexes et les plus organisés du corps humain. Cet organe contient environ un million d'unités fonctionnelles appelées néphrons qui sont responsables de la filtration du sang. Chaque néphron, qui se compose de divers types de cellules spécialisées, comprend un corpuscule rénal relié à des complexes et tubules contournés qui se drainent dans un conduit collecteur (Liao et al., 2020).

2. Physiologie rénale :

Le néphron comprend l'espace de Bowman, encapsulant les capillaires (glomérule), et les tubules rénaux (tubule proximal et tubule contourné distal), qui réabsorbent les molécules restantes dans la circulation sanguine. Le tubule proximal réabsorbe la majeure partie du chlorure de sodium et du bicarbonate de sodium, achève la réabsorption du glucose et est le seul site de transport des acides aminés et des anions importants, tels que le citrate et le phosphate.(Godin-Ribout, 2011).

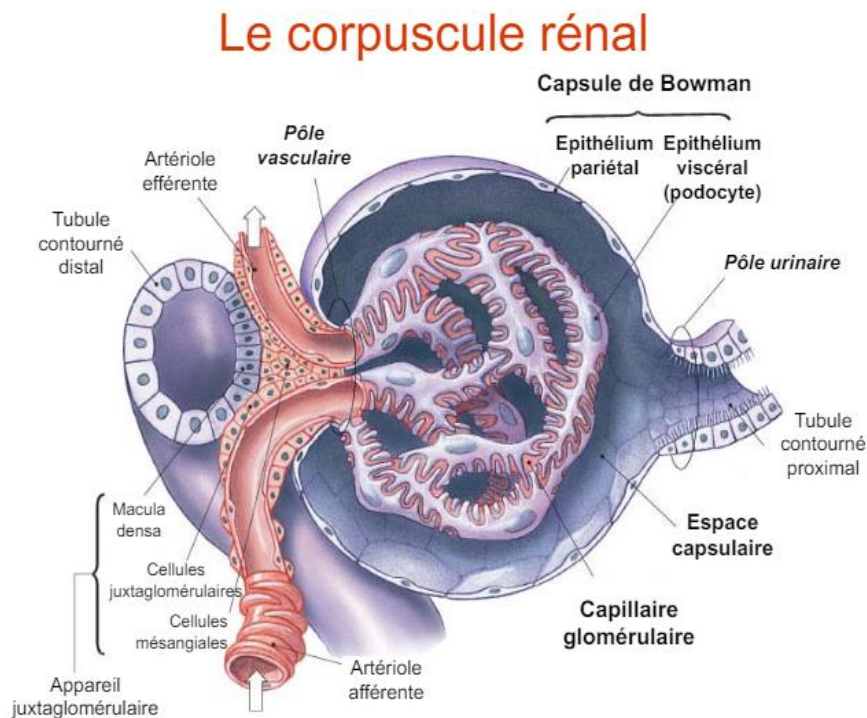


Figure 1 : Structure de corpuscule rénal (Godin-Ribout, 2011)

3. Formation de l'urine

Etape 1 : la filtration glomérulaire

Phénomène passif liée à la différence de pression entre les vaisseaux capillaires et la capsule de Bowman.

- Théoriquement, toute variation de la pression artérielle affecte le volume de plasma filtré par le glomérule.

- en réalité, le rein ajuste la résistance de ses vaisseaux de telle sorte que la filtration glomérulaire reste constante pour toute variation de la pression artérielle entre 80 et 180 mm Hg.

(Maillard et al., 2015)

Etape 2 : la réabsorption tubulaire

Les mécanismes de réabsorption tubulaire impliquent des processus de transport passif, des processus de transport actif et l'intervention d'hormones (aldostérone, ADH ou vasopressine). Les reins sains réabsorbent presque tous les nutriments organiques tels que le glucose et les acides aminés afin de maintenir ou de rétablir les concentrations plasmiqes normales. Les ions Na^+ sont les cations les plus importants dans le filtrat, et environ 80% de l'énergie consommée par le transport actif est consacré à leur réabsorption qui est presque toujours active.

Le non réabsorbé des substances est cause par l'une des trois raisons suivante :

- absence de transporteur protéique.
- la non liposolubilité.
- gros calibre.

(Laroche & Boyer, 2005)

Etape 3 : La sécrétion tubulaire

L'urine est composée à la fois de substances filtrées et de substances sécrétées. Les substances telles que les ions H^+ , K^- , NH_4^+ , la créatinine et certains acides organiques passent des capillaires péri tubulaires au filtrat. Sauf pour les ions K^+ , la sécrétion à lieu dans le TCP mais la partie cortical du tubule collecteur et la fin du TCD y participent aussi.

Fonction :

- éliminer médicament.

- éliminer substances nuisibles.
- débarrasser l'organisme des ions K^+ en excès.
- Régler PH sanguin

(Zanetti, 2020)

4. Physiopathologie néphropathie chez les diabétiques

La néphropathie diabétique se développe chez, au maximum, 40 % des patients diabétiques, lorsque des taux de glucose élevés sont maintenus pendant de longues périodes. Cette observation a fait naître l'idée qu'un sous-ensemble de patients présente une susceptibilité accrue à la néphropathie diabétique.

Le diabète entraîne des modifications uniques de la structure rénale. La glomérulosclérose classique se caractérise par une augmentation de la largeur de la membrane basale glomérulaire, une sclérose mésangiale diffuse, une hyalinose, un microanévrisme et une artériosclérose hyaline. Des modifications tubulaires et interstitielles sont également présentes (Brito et al., 1998). Des zones d'expansion mésangiale extrême appelées nodules de Kimmelstiel-Wilson ou expansion mésangiale nodulaire sont observées chez 40 à 50 % des patients développant une protéinurie. Les patients micro et macroalbuminuriques atteints de diabète de type 2 présentent une plus grande hétérogénéité structurelle que les patients atteints de diabète de type 1 (Katz et al., 2002).

II. LE DIABETE

1. Définition :

Le diabète est défini par une hyperglycémie survenant lorsque la quantité d'insuline plasmatique n'est plus suffisamment produite et/ou assez active par rapport aux besoins de l'organisme. La physiopathologie à l'origine de cette carence, complexe et hétérogène, permet de distinguer différents types de diabète : le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel. (Tenenbaum et al., 2018)

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % des formes diagnostiquées de diabètes. L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et environnementaux. L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge. La maladie surviendrait suite à une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme causée, elle, par une augmentation de la résistance

à l'insuline des tissus cibles de l'insuline tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux. Cette insulino-pénie est d'abord la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose. Dans l'histoire de la maladie, la perte relative ou absolue de la sensibilité de l'insuline précède le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques. Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules bêta, ce qui participerait au développement de la maladie (Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, 2003).

2. Physiopathologie de la maladie :

En cas de résistance à l'insuline, comme c'est souvent le cas chez les personnes obèses, les cellules β augmentent leur production d'insuline. Pour maintenir une tolérance normale au glucose. Toutefois, si les cellules β sont incapables d'accomplir cette tâche, les concentrations plasmatiques de glucose augmentent. L'augmentation de la demande sécrétoire de chaque cellule β au fur et à mesure que leur nombre diminue entraîne une perte continue de cellules β . (Kahn et al., 2014).

Un excès d'acide gras libre et l'hyperglycémie entraîne un dysfonctionnement des cellules β en induisant un stress du réticulum endoplasmique par l'activation des voies de réponse apoptotique aux protéines dépliées (Unfolded protein response).(Yamamoto et al., 2013).

En fait, la lipotoxicité, glucotoxicité et la glucolipotoxicité qui se produisent dans l'obésité, induisent un stress métabolique et oxydatif qui conduit à des lésions de la cellule β - β (Galicia-Garcia et al., 2020).

Cette perte n'est pas compensée par le renouvellement des cellules β , car le pancréas humain semble être incapable de renouveler ces cellules après 30 ans de vie (Kahn et al., 2014).

Donc en résumé que le dysfonctionnement des boucles de rétroaction entre l'action de l'insuline et la sécrétion d'insuline entraîne des taux de glucose anormalement élevés dans le sang. En cas de dysfonctionnement des cellules β , la sécrétion d'insuline est réduite, ce qui limite la capacité de l'organisme à maintenir un taux de glucose physiologique. D'autre part, l'insulino résistance contribue à l'augmentation de la production de glucose dans le foie et à la diminution de l'absorption du glucose dans les muscles, le foie et le tissu adipeux (Galicia-Garcia et al., 2020).

Glucose plasmatique à jeun :

<6,1 mmol/l (<110 mg/dl) pas de diabète sucré

≥6,1 mmol/l et <7 mmol/l (≥110 mg/dl et <126 mg/dl) trouble du glucose à jeun (trouble de l'homéostasie du glucose)

≥7 mmol/l (≥126 mg/dl) diabète sucré (diagnostic provisoire, à vérifier par une 2eme détermination)

c)- Glucose plasmatique 2 heures après charge orale de glucose (75 g) ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)

(Spinas & Lehmann, 2001)

L'hémoglobine A1c (HbA1c) représente un biomarqueur clé dans le diagnostic et la gestion du diabète, car elle permet aux cliniciens d'estimer la concentration moyenne de glucose dans le sang au cours des 2 derniers mois. En effet, la glycation de l'hémoglobine est un processus irréversible non enzymatique qui est favorisé par l'exposition prolongée des érythrocytes à des concentrations élevées de glucose (R. Kumar et al., 2016).

Les facteurs les plus courants affectant l'HbA1c sont les hémoglobinopathies, certaines anémies et les troubles associés à un renouvellement accéléré des globules rouges, tels que le paludisme. D'autres situations dans lesquelles l'HbA1c n'est pas appropriée pour le diagnostic incluent celles dans lesquelles le diabète est présent depuis moins de 2 mois. Cela peut être suggéré par la présence de symptômes depuis moins de deux mois, la prescription au cours des deux derniers mois de médicaments diabéto-gènes (par exemple, des corticostéroïdes) ou un contexte d'atteinte pancréatique aiguë ou de grossesse. Dans ces scénarios cliniques, les critères de glucose plasmatique doivent être utilisés pour le diagnostic (Egan & Dinneen, 2019).

4. Complications du diabète

Les complications chroniques du diabète, restent les principales causes de mortalité. La littérature divise traditionnellement le spectre diversifié de la vasculopathie associée au diabète en deux sous-types principaux : premièrement, les complications microvasculaires spécifiques au diabète que sont la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie; et deuxièmement, les complications macrovasculaires athérombotiques de l'infarctus du myocarde, de l'hypertension et de la maladie artérielle périphérique (Heydari et al., 2010).

III. LA FIBROSE

1. Définition

La fibrose est une cicatrisation et un durcissement des tissus causés par le dépôt excessif et inapproprié des protéines de la matrice extracellulaire (MEC), elle est souvent observée dans les tissus diabétiques et peut être à l'origine du dysfonctionnement des organes. Elle se développe par le biais d'interactions complexes entre les cellules, la matrice extracellulaire et les cytokines. Différents types des cellules sont impliqués dans la fibrose comme les cellules mésenchymateuses résidentes, les cellules productrices d'ECM dérivées des cellules épithéliales et endothéliales et les cellules péricytes. Bien que Les mécanismes liant le diabète et la fibrose impliquent des voies telles que l'augmentation du flux de glucose, la glycation non enzymatique des protéines, le stress oxydatif, l'activation des facteurs de croissance et l'induction de cytokines pro-inflammatoire (Specca, 2012) (Tuleta & Frangogiannis, 2021).

La fibrose rénale tubulo-interstitielle, caractérisée par un dépôt progressif de tissu conjonctif nuisible sur le parenchyme rénal, semble être un processus nuisible conduisant inévitablement à une détérioration de la fonction rénale, indépendamment de la maladie rénale primaire à l'origine de la lésion rénale initiale. caractérisée par une infiltration de cellules inflammatoires est la manifestation finale de l'insuffisance rénale chronique (Cho, 2010). Bien que le diabète sucré et la néphropathie obstructive puissent être les causes principales de l'IRC, la fibrose rénale est toujours la conséquence finale commune de l'IRC (Remuzzi & Bertani, 1998),(Liu, 2006). Si elle n'est pas contrôlée, elle peut entraîner la défaillance et la mort d'un organe.

2. Les effecteurs cellulaires de la fibrose diabétique

Les fibroblastes :

Les fibroblastes sont ont des cellules présentes dans l'interstitium de tous les tissus et organes normaux, elles jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité structurelle, la

régulation de l'homéostasie de la matrice et la participation aux processus de cicatrisation et de régénération.

Dans le diabète, le dérèglement métabolique peut stimuler l'activation et l'expansion des populations de fibroblastes (Specca, 2012).

En réponse à une activation et une stimulation par des facteurs de croissance ou à un stress mécanique, les fibroblastes deviennent contractiles et sécrétoires, produisent de grandes quantités de protéines matricielles favoriser le dépôt de matrice, stimuler la fibrose tissulaire et entraîner un dysfonctionnement de l'organe. En plus le collagène glyqué peut activer la conversion des fibroblastes en myofibroblastes. Plusieurs facteurs de croissance présents dans les tissus diabétiques, tels que l'IGF-I, le PDGF et les cytokines pro-inflammatoires, telles que les interleukines IL-1 β , IL-6 et le TNF- α , augmentent leur taux de prolifération (Wynn, 2008).

A. Les myofibroblastes :

Les myofibroblastes représentent un type de cellule hautement contractile. Lorsqu'elles sont activées synthétisent des niveaux élevés d'ECM en particulier du collagène, des glycosaminoglycanes, de la ténascine et de la fibronectine. Les myofibroblastes peuvent également jouer un rôle dans la régulation à la hausse ou à la baisse de la réponse inflammatoire par la sécrétion de chimiokines et de cytokines. Lorsque les processus de la sécrétion des chimiokines et de cytokines ne sont pas contrôlés, c'est le cas dans plusieurs maladies fibroprolifératives, la prolifération des myofibroblastes se poursuit, entraînant une accumulation excessive de la MEC et conduisant à des altérations et défaillance de l'organe (Rieder et al., 2007).

B. Les péricytes :

Les péricytes sont des cellules dérivées de cellules mésenchymateuses non différenciées. Ils entourent les cellules endothéliales des capillaires et des petits vaisseaux sanguins. Les péricytes contrôlent la différenciation des cellules endothéliales, la signalisation endothéliale, l'angiogenèse et la dégradation de la MEC. En outre, en raison de leur phénotype intermédiaire entre les CML vasculaires et les fibroblastes, les péricytes représentent une réserve utile de fibroblastes pendant la cicatrisation des plaies et sont donc considérés comme un excellent contributeur à la fibrose associée à l'inflammation en raison de leur capacité à se différencier en cellules de type fibroblaste productrices de collagène. Les péricytes augmentent le dépôt de protéines ECM à proximité des vaisseaux sanguins pendant la phase initiale des processus fibrotiques (Mifflin et al., 2011).

C. Les cellules épithéliales et endothéliales

C'est Les principales cellules fibrogènes peuvent également dériver de cellules non mésenchymateuses. La transition épithéliale-mésenchymateuse, est un processus clé dans la fibrose des organes, et se caractérise par des changements spectaculaires dans le phénotype et la fonction des cellules. Les cellules épithéliales ou endothéliales adoptent une morphologie fusiforme, perdent les marqueurs cellulaires classiques et acquièrent des marqueurs typiques des fibroblastes ou des myofibroblastes, tels que la FSP-1, la vimentine, et montrent la capacité de produire des collagènes interstitiels et de la fibronectine (Wynn, 2008).

D. Les macrophages et Les lymphocytes :

Les macrophages peuvent produire une large gamme des médiateurs fibrogéniques puissants, y compris les TGF- β et les facteurs de croissance dérivés des plaquettes PDGF, stimulant ainsi l'activation des fibroblastes. le recrutement et l'activation des macrophages dans des modèles expérimentaux de diabète et ont démontré que l'accumulation de macrophages est associée à la fibrose tissulaire et au dysfonctionnement des organes.

Les lymphocytes ont également été impliqués dans la pathogenèse des conditions fibrotiques, ils participent à la régulation de la réponse fibrotique diabétique. Il a été suggéré que l'hyperglycémie chronique chez les sujets diabétiques pouvait activer les cellules T par le biais de mécanismes épigénétiques médiés par RAGE, induisant l'expression de cytokines Th1, Th2 et Th17. Les cytokines dérivées des lymphocytes telles que l'IL-4 et l'IL-13 sont de puissants médiateurs fibrogéniques et peuvent ensuite activer les fibroblastes, contribuant ainsi à la pathogenèse de la fibrose diabétique. les perturbations du métabolisme des acides gras ont été impliquées dans la modulation du profil des lymphocytes T (Martinez et al., 2014).

E. Les cellules mésangiales:

Les cellules mésangiales sont des cellules spécialisées situées dans les glomérules des reins. Elles jouent un rôle crucial dans la filtration du sang et l'excrétion des déchets elles sont les principales productrices de la matrice extracellulaire (MEC) dans le glomérule) (Avraham et al., 2021). Dans le diabète, L'hyperglycémie favorise la synthèse de l'ECM par les cellules mésangiales. L'accumulation excessive d'ECM dans le mésangium entraîne l'épaississement et la rigidification des parois capillaires glomérulaires. L'hyperglycémie favorise également la prolifération des cellules mésangiales. Le nombre croissant de cellules favorise la dilatation et la fibrose du mésangium. L'hyperglycémie entraîne la production de cytokines et de facteurs de croissance par les cellules mésangiales diabétiques, ce qui peut entraîner la fibrose et la mort cellulaire dans d'autres cellules rénales (Genovese et al., 2014), (Brosius, 2008)

3. Les effecteurs moléculaires de la fibrose diabétique:

Dans le diabète, les voies de signalisation sous-jacentes impliquées dans la fibrose sont très complexes, avec un large éventail de moteurs fonctionnels (Cooper, 2001).

A. Les effets fibrogènes de l'hyperglycémie :

L'hyperglycémie joue un rôle important dans la fibrose associée au diabète. Tout d'abord, l'exposition des fibroblastes tissulaires à un environnement riche en glucose induit la synthèse de collagènes fibrillaires et non fibrillaires, ainsi que de protéines spécialisées de la MEC, telles que la fibronectine et les macromolécules matricielles. La fibrose induite par l'hyperglycémie implique l'activation de plusieurs voies fibrogéniques, notamment le stress oxydatif, la signalisation neurohumorale, les cascades pro-inflammatoires et les réponses médiées par les facteurs de croissance (Twigg, 2008)

En outre, la résistance à l'insuline joue un rôle central dans la pathogenèse des lésions tissulaires lipotoxiques, une condition dans laquelle l'accumulation de lipides nocifs perturbe le fonctionnement des organites et contribuant au développement de lésions fibrotiques (Tuleta & Frangogiannis, 2021).

B. Les effets fibrogènes d'Hyperlipidémie :

Les perturbations des profils de lipoprotéines circulantes peuvent avoir un impact direct sur l'activité des fibroblastes, contribuant ainsi à l'augmentation de la fibrose observée chez les sujets diabétique. Les LDL oxydées activent directement les fibroblastes, induisant un phénotype de synthèse matricielle. Les niveaux réduits de HDL généralement trouvés chez les patients diabétiques peuvent contribuer à l'accentuation des changements fibrotiques. Les modifications des HDL associées au diabète peuvent également favoriser la fibrose (Tuleta & Frangogiannis, 2021).

C. TGF- β (transforming growth factor beta) :

Le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) est considéré comme le principal médiateur de la fibrose rénale (Strutz & Muller, 2006). Le TGF- β peut être produit à la fois par les cellules rénales résidentes et par les leucocytes infiltrés, et il est filtré dans le plasma en cas de protéinurie (Schuster & Krieglstein, 2002). La signalisation en aval du TGF- β 1 est profondément liée à une famille de protéines Smad qui stimulent la fibrose (Smad2 et Smad3) ou l'inhibent (Smad7). Le TGF- β stimule l'activation myofibroblastique ou la transition des cellules mésangiales, des fibroblastes interstitiels et des cellules épithéliales tubulaires en cellules fibrogènes productrices de matrice.

La surexpression du TGF- β provoque également une fibrose glomérulaire et interstitielle (Cho, 2010). Ces effets fibrotiques du TGF- β peuvent être résumés par deux

événements cellulaires, l'apoptose et l'EMT. L'apoptose induite par le TGF- β entraîne généralement une perte des capillaires glomérulaires et péritubulaires et une atrophie tubulaire (Schiffer et al., 2001). D'autre part, l'EMT induite par le TGF- β peut jouer un rôle critique dans l'atrophie tubulaire et la génération de myofibroblastes interstitiels (Cho, 2010).

L'induction et l'activation des cascades de signalisation TGF- β par l'hyperglycémie dans les tissus diabétiques impliquent plusieurs voies distinctes. Tout d'abord, la stimulation du SRAA peut déclencher la synthèse du TGF- β et promouvoir son activation à partir d'un stock latent. Ainsi, l'hyperglycémie déclenche un stress oxydatif qui induit l'expression et l'activation du TGF- β (Tanaka et al., 2018).

D. PDGF (Platelet-derived growth factor):

Les membres de la famille PDGF exercent de puissantes actions fibrogéniques médiées principalement par le PDGFR α . Le diabète peut induire la sécrétion de PDGF par les macrophages, stimulant ainsi la prolifération des fibroblastes. Dans les tissus diabétiques le glucose élevé induit l'activation de PDGFR β a été associée à un dépôt de collagène (Wynn, 2008).

PDGF également impliqué de manière centrale dans la pathogenèse de la fibrose rénale, tout comme le CTGF3. Le traitement de glomérulonéphrite mésangioproliférative progressive par un antagoniste du PDGF-B a atténué les changements mésangioprolifératifs, l'hypertrophie glomérulaire et les lésions podocytaires et, à long terme, a empêché la glomérulosclérose et les lésions tubulointerstitielles (OSTENDORF et al., 2001). Dans la famille des PDGF, les PDGF-C et D augmentent également dans la zone de lésion fibrotique tubulo-interstitielle, ce qui suggère un rôle potentiel dans la fibrose rénale (Cho, 2010).

E. Des produits finaux de glycation avancée AGE :

L'accumulation de produits finaux de glycation avancée (AGES) dans l'espace intracellulaire et extracellulaire joue un rôle important dans la fibrose rénale par le biais de plusieurs mécanismes différents (Zhao, 2014). Dans des conditions hyperglycémiques, les sucres réducteurs réagissent de manière non enzymatique avec les groupes aminés des protéines, des lipides formant des bases de Schiff et des produits d'Amadori qui à un stade avancé, aboutissent à des composés irréversibles appelés AGE (Singh et al., 2001).

Les glycations non enzymatiques du collagène et de la laminine entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire à l'albumine, qui sont les caractéristiques de la néphropathie diabétique (Silbiger et al., 1993).

En effet, l'activation des AGE/RAGE stimule plusieurs voies fibrogéniques, dans les cellules mésangiales glomérulaires (Panizo et al., 2021). En résumé, dans le diabète, l'axe AGE/RAGE est un autre facteur important impliqué dans la fibrose rénale par stimulation des plusieurs voies fibrogéniques, par l'activation directe de la signalisation de la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK), par l'activation de facteurs de croissance fibrogéniques, tels que le TGF- β et par la stimulation de la synthèse du collagène dépendante du facteur nucléaire (Fukami et al., 2004).

F. Les cytokines :

L'hyperglycémie déclenche une réaction inflammatoire qui pourrait jouer un rôle important dans la fibrose associée au diabète. La cascade inflammatoire qui influence la progression de la fibrose peut impliquer de nombreuses cytokines, telles que IL-1 β , IL-4, IL-6 et TNF- α .

Les cytokines et les chimiokines sécrétées par les cellules immunitaires et non immunitaires, et on observe également qu'elles possèdent des effets pro-fibrotiques, ce qui jette les bases de la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques dans les troubles fibrotiques. (Xiaomin Wu., et al,2023).(Specca, 2012).

IL-1 : L'IL-1, en combinaison avec le TNF et l'INF- γ , est capable d'augmenter la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) induite par le TGF- β , un processus cellulaire important de la fibrogenèse. Qui induit l'activation des fibroblastes, augmente la production de cytokines pro-fibrotique, inhibe la dégradation de la MEC et augmente l'expression des collagènes (Lan et al., 1993).

L'IL-4 est présente à des niveaux élevés dans les processus fibrotiques et induit l'activation et la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes. Elle induit également la production de collagènes et favorise la fibrose.

IL-6 Favorise l'activation des CML, favorise l'activation et la prolifération des fibroblastes, augmente la production d'ECM, module le TGF- β et le TGF- β . Sa neutralisation améliore la fibrose.

G. TNF- α (Tumor necrosis_factor ALPHA):

TNF- α , est une cytokine pro-inflammatoire. Cette cytokine est produite par diverses cellules telles que les macrophages, les adipocytes et les cellules T. Elle provoque l'activation des macrophages et des cellules T et la stimulation de la formation de granulomes. Le TNF- α est capable d'induire une fibrose rénale, en augmentant l'accumulation de collagène. En outre, il a des effets mitogènes sur les myofibroblastes et est capable de prolonger l'état

inflammatoire en augmentant l'expression d'autres médiateurs de l'inflammation, tels que l'IL-6 et l'IL-1 β . Le TNF- α agit en se liant à deux récepteurs TNF- α immunologiquement distincts d'environ TNF-R1 et TNF-R2 qui provoque la fibrose (Tuleta & Frangogiannis, 2021).

IV. PROTÉOGLYCANE

1. Définition

Les protéoglycanes sont des composants biologiquement actifs de la matrice extracellulaire (Tanaka et al., 2018). constitués d'un noyau protéique spécifique modifié de manière post-traductionnelle et lié de manière covalente à des glycosaminoglycanes hautement anioniques (Yanagishita, 1993) linéaires constitués de disaccharides répétitifs (Sarrazin et al., 2011). La diversité de composition résultant des diverses combinaisons de noyaux protéiques substitués par une ou plusieurs chaînes de glycosaminoglycanes permet aux protéoglycanes d'interagir avec un grand nombre de récepteurs cellulaires, de cytokines et d'autres composants extracellulaires. Ces interactions entraînent la modulation de processus cellulaires essentiels par exemple, la différenciation, la prolifération et la croissance (Yanagishita, 1993).

2. L'héparane sulfate

Les protéoglycanes à base d'héparane sulfate (HSPG) sont également l'un des composants de la MEC les plus étudiés dans les tissus rénaux (Simon-Assmann et al., 1995).

Les protéoglycanes à base de sulfate d'héparane sont des protéines hautement glycosylées attachées d'une chaîne de sucre glycosaminoglycanique. Ils sont des molécules linéaires chargées négativement (Sarrazin et al., 2011), et constituées d'unités répétitives d'acides uroniques, de glucuroniques ou d'iduroniques et de glucosamine (Yamamoto et al., 2013). la longueur de la chaîne d'héparane sulfate, qui varie de 60 à 100 kD (Hiebert, 2021). Les HSPG sont impliquées dans le développement, la migration cellulaire, la transduction des signaux, l'hémostase, l'inflammation et régulent les cytokines, les chimiokines, les facteurs de croissance et les enzymes (Matsuzaka & Yashiro, 2024).

Par l'intermédiaire des chaînes HS, les HS-PG à la surface des cellules endothéliales peuvent interagir spécifiquement ou sélectivement avec un certain nombre de protéines plasmatiques notamment le collagène, la fibronectine et la laminine (Hiebert, 2021).

A. Structure d'héparan sulfate

➤ La première partie : carbohydrate

Un protéoglycane est constitué d'une protéine centrale et d'une ou plusieurs chaînes de GAG liées de manière covalente. Les GAG sont des polysaccharides linéaires constitués d'unités disaccharidiques répétitives définies par la composition et la liaison chimique des monosaccharides de sucre aminé et d'acide uronique dans l'unité disaccharidique (Kjellén & Lindahl, 1991). La répétition disaccharidique caractéristique d'un polysaccharide heparan sulfat/héparine est GlcUA β 1-4GlcNAc α 1-4, le sulfate de chondroïtine (CS) est GlcUA β 1-3GalNAc β 1-4, le sulfate de dermatane (DS) est IdoUA β 1-3GalNAc β 1-4, le sulfate de kératane (KS) est Gal β 1-4GalNAc β 1-3, et l'hyaluronane (HA) est GlcUA β 1-3GlcNAc β 1-4 (Park, 2022).

Les GAG sont liés à des résidus Ser spécifiques d'une séquence dipeptidique Ser-Gly, souvent répétée deux fois ou plus, et s'y polymérisent (Ravikumar et al., 2020). Le GAG le plus hétérogène du point de vue structurel, qui a une longueur de 20 à 150 disaccharides en fonction du type de cellule et de la protéine nucléaire (Sarrazin et al., 2011),(Park, 2022).

➤ La deuxième partie : protéine central

La protéine centrale peut contenir des résidus de sérine ; ces résidus agissent comme un point d'attache auquel différents glycosaminoglycanes se fixent. Les glycosaminoglycanes s'attachent aux protéines centrales perpendiculairement et donnent naissance à une structure en forme de brosse. Leur fixation dans la plupart des protéoglycanes, mais pas tous, se fait par l'intermédiaire d'un lien tétrasaccharidique composé d'acide glucuronique (GlcA), de deux résidus de galactose (Gal) et d'un résidu de xylose (Xyl) par l'intermédiaire de le biais liaisons glycosidiques (Kjellén & Lindahl, 1991). Certains glycosaminoglycanes sont liés au noyau protéique des protéoglycanes par une liaison trisaccharidique dépourvue de résidu GlcA (Bartlett & Park, 2010). Ces protéines sont riches en acides aminés tels que la sérine et la thréonine (Matsuzaka & Yashiro, 2024).

B. Les classes d'héparan sulfate

Les HSPGs sont généralement classées en 05 types : le syndécan, biglycane , le perlecan et l'agrine et décorin (De Pasquale et al., 2021).

Dans les syndécans, les GAG se trouvent dans la partie extracellulaire et sont principalement constitués d'héparane sulfate (Matsuzaka & Yashiro, 2024). Cet ectodomaine peut être libéré enzymatiquement dans le compartiment extracellulaire par un processus connu sous le nom de "shedding" (Park, 2018).

Les syndécans agissent comme des récepteurs, sont impliqués dans la signalisation et régulent la distribution de facteurs de croissance et de cytokines importants (Gondelaud & Ricard-Blum, 2019).

Le perlecan, un HSPG multifonctionnel, est présent dans toutes les membranes basales et la MEC. Est fortement chargés négativement. Le perlecan est sécrété par l'endothélium, d'autres épithéliums et les cellules de Schwann (Matsuzaka & Yashiro, 2024)(Guss et al., 2023). Le perlecan fournit une structure aux tissus et interagit avec la laminine, la fibronectine, le collagène et d'autres constituants de la MEC. La molécule contient un long noyau protéique constitué de cinq domaines (Matsuzaka & Yashiro, 2024). Il a été suggéré que le rôle principal du perlecan est d'aider à séparer les tissus et les couches de tissus (Noonan et al., 1991).

L'agrine est un protéoglycane sécrété à l'extérieur de la cellule et formant la matrice extracellulaire, c'est le principal heparan sulfate du glomérule dans les reins. La protéine centrale est constituée de trois domaines globulaires, dont un site de liaison à la laminine à l'extrémité N-terminale. L'agrine est présente dans les membranes basales des tissus nerveux et d'autres tissus, mais celles qui ont subi un épissage unique sont localisées au niveau des synapses (Matsuzaka & Yashiro, 2024).

La décorine, le biglycane et la fibromoduline sont des petits protéoglycanes riches en leucine (SLRPs) qui agissent comme de puissants régulateurs du TGF- β (Genovese et al., 2014) jouant ainsi un rôle important dans la pathogenèse des maladies rénales fibrotiques (Stokes et al., 2000).

La décorine est détectée dans le rein humain à de très faibles niveaux dans les cellules mésangiales et les podocytes, mais elle est préminente dans les fibroblastes interstitiels et les vaisseaux (Diehl et al., 2021). La décorine améliore la fonction rénale dans le cas de glomérulonéphrite et de néphropathie diabétique (Harvey, 2012). La décorine possède des propriétés anti-fibrotiques bien connues : elle neutralise l'activité du TGF- β en interférant avec sa signalisation, elle exerce une activité anti-apoptotique sur les cellules épithéliales et endothéliales tubulaires. Le

traitement des cellules épithéliales tubulaires humaines avec de la décorine inhibe la réponse apoptotique à l'hyperglycémie en liant le récepteur de l'IGF-I (Harvey, 2012).

La biglycane est exprimée par les cellules endothéliales des capillaires interstitiels et glomérulaires, l'épithélium du canal distal et du canal collecteur (Diehl et al., 2021). Le biglycane pourrait agir comme un initiateur et un régulateur de l'inflammation dans le rein. Bien que son accumulation interstitielle dans les maladies rénales provienne des cellules inflammatoires infiltrantes (Harvey, 2012).

Les niveaux de biglycane augmentent ensuite en réponse à la stimulation du TGF- β , ce qui peut favoriser l'expansion mésangiale par ses effets antiadhésifs, en contrant la signalisation du PDGF pour favoriser la prolifération, et en inhibant l'apoptose via la caspase-3 (Bülow & Boor, 2019).

3. Les protéoglycanes et diabète

Les heparan sulfat protéoglycane(HSPG) jouent un rôle dans les nombreux changements observés dans l'état diabétique (Hiebert, 2021), et les altérations du diabète peuvent être dues à des modifications de la production des HSPG (Han et al., 2005). L'hyperglycémie augmente l'héparanase dans de nombreux endroits. Ainsi, L'augmentation de l'héparanase et l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène entraînent la dégradation des HSPG (Pessentheiner et al., 2020).

L'état pro-inflammatoire existant dans le diabète est dû à plusieurs circonstances. Les AGE favorisent l'inflammation qui accélère les lésions vasculaires chez le patient diabétique (Hiebert, 2021). Les AGE augmentent l'expression de l'héparanase qui peut être empêchée par des anticorps dirigés contre les récepteurs des AGE, connus sous le nom de RAGE, Ce qui indique que les AGE augmentent l'expression de l'héparanase par l'intermédiaire du récepteur RAGE (Qin et al., 2013).

L'augmentation de l'expression de l'héparanase entraîne une augmentation de la migration des macrophages, médiée par l'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT. En outre, l'héparanase remodèle l'MEC et libère des cytokines inflammatoires, précédemment liées aux HSPGs, ce qui attire les macrophages inflammatoires dans la région (Baker et al., 2010). Dans le rein, les altérations de la composition et de la structure des HSPG glomérulaires induites par le diabète réduisent la capacité à limiter la filtration des molécules chargées, ce qui entraîne une néphropathie diabétique (Hiebert, 2021).

V. CURCUMINE

1. Curcuma Longa

A. La présentation de plant curcuma longa :

Le curcuma est une plante vivace qui appartient à la famille des Zingibéracées (Fuloria et al., 2022). Il atteint une hauteur de trois à cinq pieds et est largement cultivé en Asie, en Inde, en Chine et dans d'autres climats tropicaux. Il possède des feuilles allongées et pointues et des fleurs jaunes en forme d'entonnoir (A. Kumar et al., 2017).

Le curcuma est largement consommé dans les pays d'origine pour diverses raisons, notamment en tant qu'épice et pigment alimentaire, et en tant que médicament populaire indien pour le traitement de diverses maladies (Bhandary et al., 2023). La médecine traditionnelle indienne actuelle l'utilise pour les troubles biliaires, l'anorexie, la toux, les plaies diabétiques, les troubles hépatiques, les rhumatismes et la sinusite (Holt et al., 2005), (Thi Sinh., et al., 2021).

Les différentes propriétés de la poudre de curcuma lui viennent de sa composition biochimique, et notamment de la curcumine qu'elle renferme son principe actif (Niranjan & Prakash, 2008). La couleur jaune caractéristique du curcuma est due aux curcuminoïdes, isolés pour la première fois par Vogel en 1842 (Fuloria et al., 2022).

Le nom du genre "Curcuma" provient de la latinisation de l'arabe "al-kurkum" qui signifie "jaune" et désigne à l'origine le safran. Ce terme est utilisé pour décrire le curcuma.

B. La composition chimique de la curcuma

Le rhizome est la partie la plus utilisée de la plante Les principaux composants actifs du rhizome sont les curcuminoïdes. Trois curcuminoïdes ont été isolés à partir du curcuma, à savoir Les curcumine, déméthoxycurcumine et bisdéméthoxycurcumine, sont des dérivés polyphénoliques non toxiques de la curcumine qui exercent une large gamme d'activités biologiques. Ces trois substances confèrent la pigmentation jaune caractéristique de la plante curcuma longa. (Dosoky & Setzer, 2018).

La curcumine est la principale composant chimique du curcuma sont étroitement liées à leur efficacité dans le traitement des maladies humaines. (Hewlings & Kalman, 2017)

Des études sur la valeur nutritionnelle du Curcuma longa ont montré qu'il contient les glucides 69,4 %, les protéines 6,3 %, 2,85 % de cendres, les lipides 5,1 %, les minéraux 3,5 % et l'humidité 13,1 %, ainsi que son huile, pourraient atteindre 5,8 % par distillation à la vapeur d'eau des rhizomes de curcuma avec du bornéol (0,5 %), de l' α -phellandrène (1 %), du zingibérène (25 %), du sabinène (0,6 %), du cinéole (1 %) et des sesquiterpènes (53 %) (Li, 2011), (Fuloria et al., 2022).

2. La curcumine

A. Definition

La curcumine appartient à une classe de composés polyphénoliques et sa source est le rhizome du curcuma (Salehi et al., 2020). La curcumine est obtenue par extraction par solvant du curcuma, c'est-à-dire des rhizomes broyés du *Curcuma longa* L (El-Saadony et al., 2023). Des expériences pharmacologiques ont confirmé qu'elle peut présenter des activités anti-inflammatoires, antioxydantes, antifongiques, antimicrobiennes, antiulcéreuses, anticancéreuses et hépatoprotectrices (A. Kumar, 2011) ce qui lui confère un potentiel dans la lutte contre diverses maladies malignes, le diabète, les maladies infectieuses et les maladies cardiaques, les allergies, l'arthrite, la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies chroniques (Jayaprakasha et al., 2005), (Itokawa et al., 2008).

B. La structure chimique de la curcumine

La curcumine possède de nombreuses bioactivités, telles que des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antivirales, antifongiques, chimiopréventives et chimiothérapeutiques contre le cancer (Salehi et al., 2020).

La curcumine désigne généralement la (1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione), ou diféruoylméthane (Thimmasandra.N.R., et al., 2020). La curcumine a une structure énorme composée de deux phénols méthoxylés et de dicétone. Sa formule moléculaire est $C_{21}H_{20}O_6$. Elle se présente sous la forme d'un solide jaune-orange, d'un poids moléculaire de 368 g/mol et d'un point de fusion de 183 °C (Salehi et al., 2020). Chimiquement, il s'agit d'un composé polyphénolique bêta-dicétone avec deux anneaux aromatiques, chacun avec un substituant hydroxy (-OH) et un substituant méthoxy (-OCH₃). Une chaîne de sept carbones avec deux groupes carbonyles α - β insaturés relie les anneaux (Anand, P., et al., 2007), (Zhai, K., et al., 2020)

C. Les propriétés anti-inflammatoires

La curcumine est susceptible d'inhiber le métabolisme de l'acide arachidonique, les activités de la cyclooxygénase, de la lipoxygénase, des cytokines (interleukines et facteur de nécrose tumorale), du facteur nucléaire- κ B (NF- κ B) et la libération de stéroïdes (Itokawa et al., 2008). La curcumine stabilise les membranes lysosomales et provoque le découplage de la phosphorylation oxydative (Menon, V. P., Sudheer, A. R. 2007). Elle possède également une forte activité de piégeage des radicaux d'oxygène, ce qui lui confère des propriétés anti-inflammatoires (Chainani-Wu, 2003).

D. La propriété antioxydant

Les curcumines sont de puissants piègeurs de radicaux libres qui stimulent les enzymes qui détruisent les ions superoxyde O₂ et protègent les érythrocytes des peroxydes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, glutathion réductase, glucose-6-phosphate déshydrogénase, catalase). La curcumine est également un puissant inhibiteur de la peroxydation des lipides et neutralise les enzymes oxydantes (Sreekanth, K. S., et al., 2003).

De nombreuses fonctions de la curcumine sont liées à son activité antioxydantes (Preetha Anand., et al., 2008) L'activité de piégeage des ROS de la curcumine peut provenir du groupe CH₂ de son fragment hydroxyle phénolique ou β-dicétone. Des études ont rapporté que le groupe hydroxyle phénolique de la curcumine est crucial pour l'activité de piégeage des ROS, et le groupe méthoxy en fait des ROS est plus actif (José L., et al., 2002), (Jayaraj R., et al., 2010).

E. La propriété anti-diabetique

Les curcuminoïdes du curcuma ont récemment montré une activité hypoglycémiant dans le diabète de types 2. Les rapports d'études expérimentales prouvent également l'efficacité du curcuma pour le diabète (Kuroda, M., et al., 2005). La curcumine diminue également les complications induites par les produits finaux de glycation avancée dans le diabète sucré (Sajithlal, G. B., Chithra, P., Chandrakasan, G., 1998). Cette activité hypoglycémiant est due à l'activation des PPARγ (Proliferative-Activated Receptor-gamma) par l'intermédiaire de son ligand GAL-4- PPARγ (Nishiyama, T., et al., 2005).

Le rapport suggère que l'activité antidiabétique du curcumin peut être principalement à travers la vitalisation des cellules pancréatiques et par la stimulation de la production d'insuline (Lekshmi, P. C., et al., 2012).

Deuxième chapitre

Matériels et Méthodes

Matériels et méthodes

I. Matériel:

3. Matériel biologique :

1. animale:

A. Les rats de wistar:

Cette souche a été sélectionnée par DONALDSON en 1906 à l'Institut Wistar (USA) à partir d'un stock de l'université de Chicago (Russel-Lindsay, 1979). Le rat albinos est facile à manipuler pour la recherche médicale et biologique. La souche WISTAR représente une variété polyvalente, non consanguine. Dans cette recherche, on a employé des rats de l'Institut Pasteur d'Alger (Koubba). Les rats étaient des individus mâles de 7 à 8 semaines, pesant entre 120 et 130 grammes.

B. Classification :

- Règne : Animalia
- Phylum : Chordata
- Sous phylum : Vertebrata
- Classe : Mammalia
- Ordre : Rongeurs
- Sous-ordre : Myomorphes
- Famille : Muridae
- Sous famille : Muridés
- Genre : ratus
- Espèce : R.norvegicus(Descat, 2002)

C. Élevage des animaux :

Les rats ont été accueillis séparément dans des cages en acier inoxydable équipées de biberons pour l'alimentation. Avant l'expérience, les animaux ont été acclimatés pendant deux semaines, pendant lesquelles ils ont été nourris avec un régime de laboratoire standard et ont eu accès à l'eau à leur convenance. Des conditions environnementales standard ont été mises en place pour les rats, avec une température de 18°C, une humidité de 64,5% et un cycle lumineux de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. Il est crucial de respecter ces conditions afin de garantir le bien-être des rats et réduire au minimum les variations environnementales susceptibles d'influencer les résultats de l'étude.

➤ **Le régime alimentaire :**

Le régime cafétéria consiste en un régime alimentaire qui a pour objectif de provoquer l'obésité chez les rongeurs en leur proposant une diversité d'aliments appétissants et riches en graisses saturées, glucides raffinés ou les deux. La conception de ce régime vise à reproduire l'environnement alimentaire contemporain et encourage l'hyperphagie et le gain de poids rapide chez les rongeurs. Ce régime alimentaire inclut des gâteaux, des biscuits sucrés et des collations salées riches en matières grasses.

C'est un régime déséquilibré, hyperglucido-lipidique, Ce régime présente des quantités caloriques variées. Il présente une consommation excessive de calories, avec une moyenne de 32,87 % de calories provenant des lipides, tandis que pour le régime standard, seulement 16 % des calories proviennent des lipides.

Les régimes riches en graisses (HFD) traditionnellement utilisés dans les modèles d'obésité induite par l'alimentation chez les rongeurs (DIO), ce régime est couramment consommés par les humains, y compris les aliments riches en sel et en matières grasses, pauvres en fibres et à forte densité énergétique, tels que les biscuits, les chips et les viandes transformées, céréales, chocolat, crackers, gaufres et gâteaux apéritifs (Sampey et al., 2011).

➤ **Constitution des groupes:**

Les rats ont été distribués de manière aléatoire en 3 groupes:

- premier groupe témoin (T) : composé de 6 rats, soumis au régime standard.
- deuxième groupe (expérimenté) soumis au régime cafétéria (riche en lipide et glucide) composé de 6 rats.
- troisième groupe diabétique traité a la curcumine (TR) : Un groupe de 6 rats, qui ont été soumis à un régime cafétéria et qui ont reçu du curcumine en solution à une dose de 350 mg/kg/jour, a été administré in vivo par voie orale (gavage).

1.1. végétale :

➤ La curcumine:

La curcumine utilisé dans notre projet comme un traitement de l'inflammation rénale dans le cas de diabète. Dans ce travail, nous avons utilisé d'une molécule Pure de curcumin pour le traitement des rats sous forme solution à dose 350 mg/kg/jour, a été administré in vivo par voie orale.

1. Matériel non biologique :

A. Equipements et instruments :

- Microtome de type Américan optique.
- étuve réglée à 60C°.
- balance de précision
- microscope optique de type Optica,
- Agitateur.
- réfrigérateur, lames et lamelles, bicher, pince, pinceau.
- bain-marie.



Figure 3 : étuve réglée à 60C°.



Figure 4 : Microtome de type Américain optique.

B. Produits et solutions utilisé :

Alcool (éthanol 50C°, 70C°, 90C°et 100C°), toluène, paraffine en pastille, eau distillée, eau acétique, eau acétifiée, acide phosphomolybdique.

C. les colorants histologiques utilisés :

- ✓ La première coloration trichrome de masson :
 - Hématoxyline de groat.
 - fuchsine ponceau.
 - orange G molybdique.
 - bleu d'aniline.

- ✓ La deuxième coloration d'APS (*Periodic Acid Schiff*) :
 - Acide périodique.
 - réactif de schiff.
 - hématoxyline de groat.
 - l'orange G.
 - le bleu d'alciane.

II. Méthodes:

1. Technique histologique :

Afin de mettre en évidence des éventuelles l'altération matricielle touchant les reins de rats lors d'un régime alimentaire hyperglucido-lipidique, nous avons procédé à une technique histologique (fixation, déshydratation, Clarification , inclusions, mise en bloc, Sectionnement, coloration de trichrom de masson et de passe)(Alturkistani et al., 2015)(“Histological Methods,” 1976), ((Musumeci, 2014).

A. Fixation

La fixation est réalisée immédiatement après le prélèvement de l'échantillon à observer. Elle permet de fixer et de conserver durablement l'échantillon dans un état aussi proche que possible de l'état vivant. Elle peut être réalisée à l'aide d'une solution de fixation. Le fixateur utilisé est le formol. Il préserve la morphologie des tissus.

a. Déshydratation :

Il est essentiel de déshydrater l'échantillon afin de substituer les molécules d'eau présentes dans l'échantillon par de l'éthanol. L'objectif est de plonger les organes dans des bains d'alcool à des degrés croissants (50°, 70°, 90°, 100°) pendant une durée de 30 minutes chacun.

b. Clarification :

L'éthanol et la paraffine n'étant pas miscibles, l'utilisation de butanol permet l'élimination totale de l'éthanol. D'abord on utilise deux bains de butanol le premier de 1h30 après Le 2ème bain constitue un bain d'attente.

B. Incorporation:

La phase d'inclusion implique de durcir l'échantillon dans deux bains de paraffine fondue à 60°C dans l'étuve pendant 2 heures chacun, dans le but de permettre l'entrée progressif de la paraffine dans les organes, permettant ainsi la coupe.

a. La mise en bloc :

Les reins ont été retirés de la paraffine d'inclusion à l'aide d'une pince et placés dans des moules remplis de paraffine chaude. Une fois refroidie et solidifiée, la paraffine a été démoulée.

C. Sectionnement:

La coupe est effectuée avec un microtome de type américain optique. Il s'agit d'une étape importante dans la préparation des lames de microscope. Les échantillons sont coupés en section transversale en fines tranches de 5 micromètres. Les coupes sont étalées dans un bain-marie réglé à 40°C.

D. Coloration

➤ **Trichrome de Masson**

Avant la coloration, les lames sont plongés dans deux bains de cyclohexane pour dissoudre la paraffine: 15 minutes.

- Réhydratées dans des bains d'alcool de degré décroissant (100°, 96°, 70°) de 10 minutes chacun.
- Plongés dans un bain d'eau distillée de 5 min.
- Coloré dans hématoxyline de Grocott pendant 5 min pour colorer les noyaux en noir.
- Rinçage par l'eau courante presque 5 min.
- Fuchsin ponceau aussi 5 min pour colorer le cytoplasme en rose.
- Rinçage dans 2 bains d'eau acétique suivi par coloration dans orange G de 5 min aussi pour colorer le cytoplasme en rose.
- Rinçage dans 2 bains d'eau acétique quelques mouvements.
- Coloration par bleu d'aniline pour colorer la matrice (collagène en bleu).
- Dans un bain d'eau distillée enfin une déshydratation dans des bains d'alcool de degré croissant (70°, 96°, 100°).

➤ **APS (Acide périodique réactif de Schiff)**

- Deux bains de cyclohexane pour dissoudre la paraffine: 15 minutes.
- Réhydratées dans des bains d'alcool de degré décroissant (100°, 96°, 70°) de 10 minutes

chacun.

- Plongés dans un bain d'eau distillée de 5 min.
- Coloré dans hématoxyline de groat pendant 3 min pour colorer les noyaux en noir.
- Rinçage par l'eau courant presque 5 min.
- Acide périodiques pendant 10 min- -Rinçage par l'eau courant 5 min
- L'eau distillée quelques mouvements
- Reactif de schiff pendant 10 min
- l'eau robinet 10 min
- Bleu d'alciame 5 min
- L'eau robinet 10 min
- Orange G 2 min
- Rinçage par l'eau istillée
- Déshydratation dans des bains d'alcool de degré croissant (70°, 96°, 100°).

Avant la coloration, les lames sont plongées dans deux bains de cyclohexane pour dissoudre la paraffine: 15 minutes.

- Réhydratées dans des bains d'alcool de degré décroissant (100°, 96°, 70°) de 10 minutes chacun.

- Plongés dans un bain d'eau distillée de 5 min.
- Coloré dans hématoxyline de groat pendant 5 min pour colorer les noyaux en noir.
- Rinçage par l'eau courant presque 5 min.
- Fuchsine ponceau aussi 5 min pour coloré le cytoplasme en ros.
- Rinçage dans 2 bains d'eau acétique suit par coloration dans orange G de 5 min aussi pour colorer le cytoplasme en rose.
- Rinçage dans 2 bain d'eau acétique quelques mouvements.
- Coloration par bleu d'aniline pour coloré la matrice (collagène en bleu).
- Dans bain de l'eau distillée enfin une déshydratation dans des bains d'alcool de degré croissant (70°, 96°, 100°).

➤ Coloration APS :

-

E. Observation

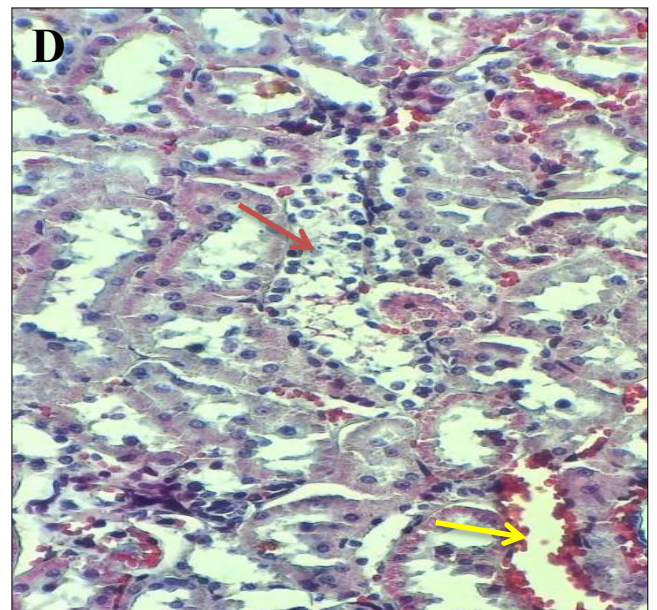
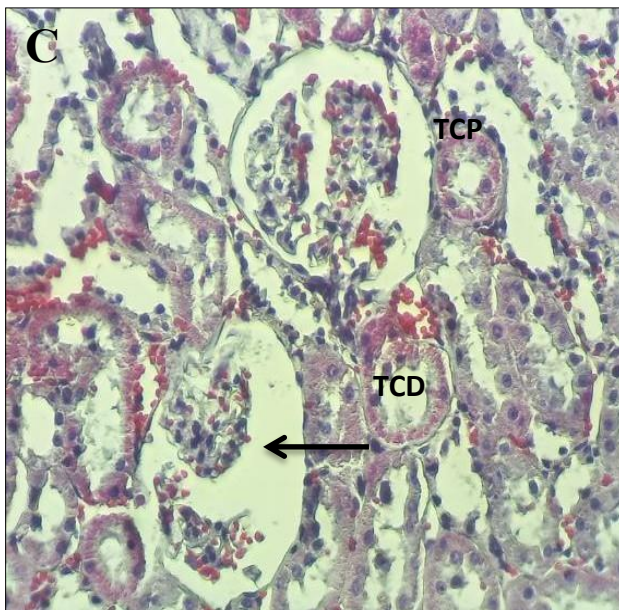
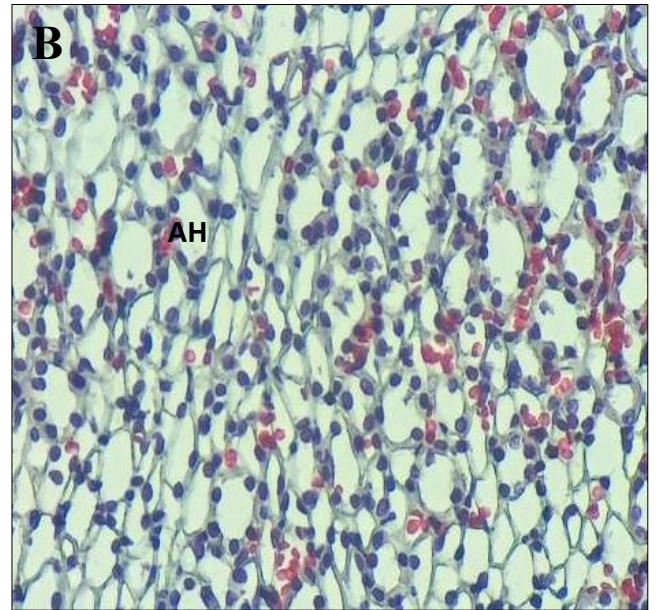
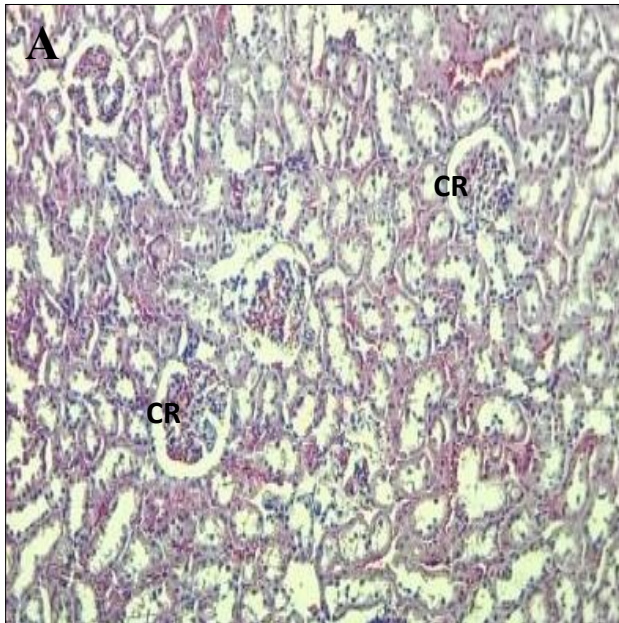
Assemble les coupes colorées entre lame et lamelle en utilisant un liquide de montage (Eukit). On observe les coupes histologiques à l'aide d'un microscope photonique de type Optica. Ces coupes sont photographiées à différents grossissements avec un appareil photo numérique.

Troisième chapitre

Résultats et discussion

I. Resultats

Planche I



A et B : coupes histologiques au niveau du rein chez des rats témoins. Coloration TM. GX 400. C et D. Coupes histologiques au niveau du rein chez les expérimentés. Coloration TM. G X400. CR : corpuscule rénale. TCP : tube contourné proximal. TCD : tube contourné distal. HA : Anse de Henlé

Planche I (A et B): Coupes transversales au niveau du rein d'un rat contrôle montrant les deux régions anatomique du rein, la région corticale et médullaire. Gx400

- Dans la région corticale, les corpuscules sont normaux et leur architecture est normale. le glomérule a aspect normal, le réseau capillaire est pelotonné et occupe toute la capsule de Bowman.
- Dans la région médullaire, les tubules rénaux (Anse de Henlé) apparaissent normaux bordés d'un épithélium cubique bas.

Planche I (B et C)

Nous notons au niveau de ces coupes les différentes altérations :

- Rétrécissement au niveau des glomérules (→) indiquant une atteinte glomérulaire.
- Altération de la structure tubulaire, nous observons une disparition de certains tubules ce qui indique une nécrose tubulaire (→)
- Destruction tubulaire et vasculaire tubulo-interstitielle (→).

Planche II

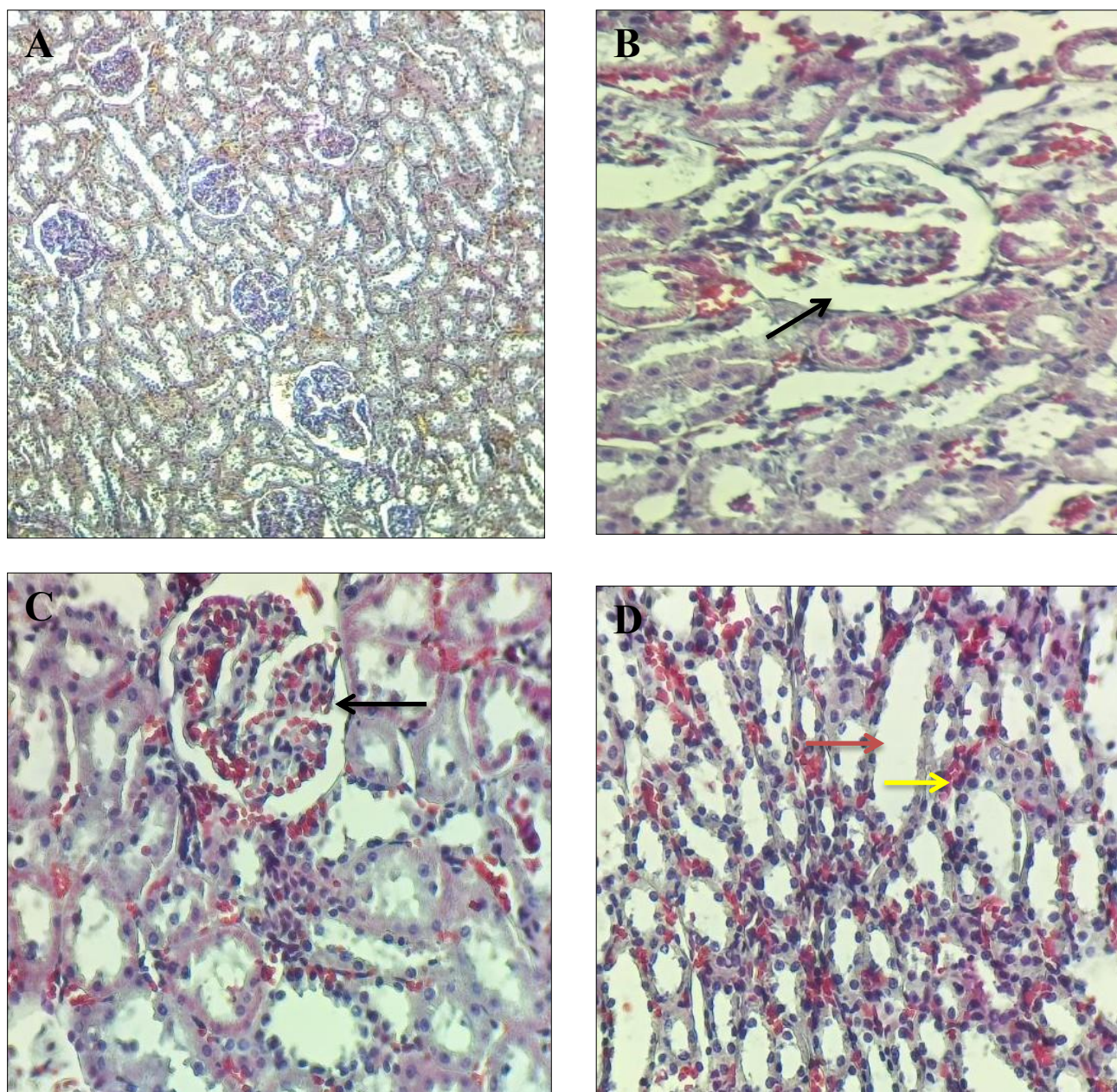


Figure A et B : coupes histologiques au niveau du rein chez des rats expérimentés atteints du diabète de type 2. Coloration TM. Gr x 100 et x 400. C et D. Coupes histologiques au niveau du rein chez les animaux traités par la curcumine. Coloration TM. G X400. CR : corpuscule rénale. TCP : tube contourné proximal. TCD : tube contourné distal. HA : Anse de Henlé

Planche II (A et B)

Coupes au niveau du rein des rats diabétiques, montrant la région corticale. Gx10 et Gx40

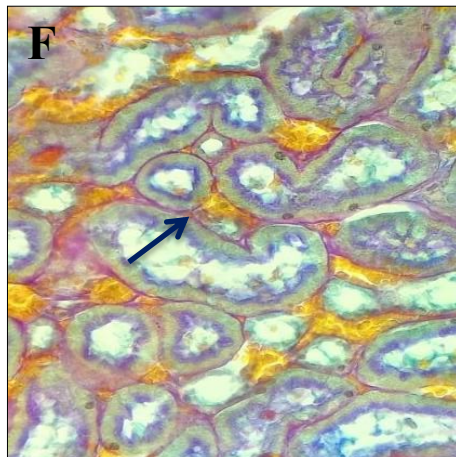
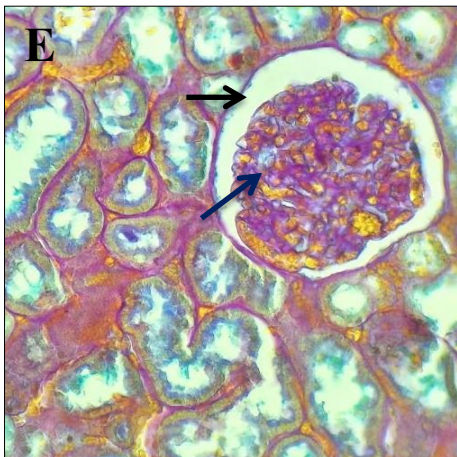
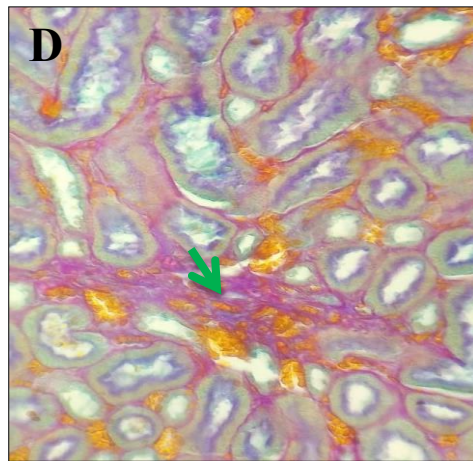
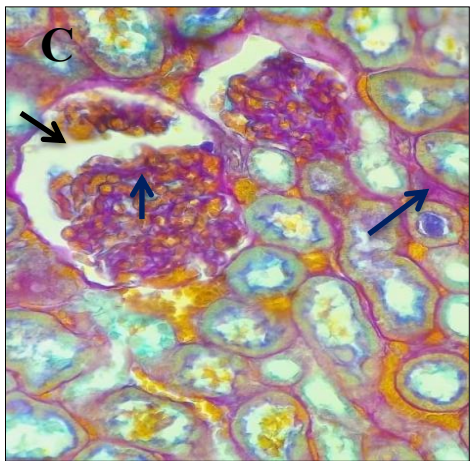
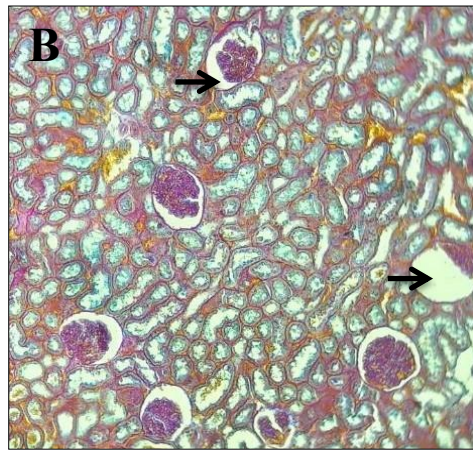
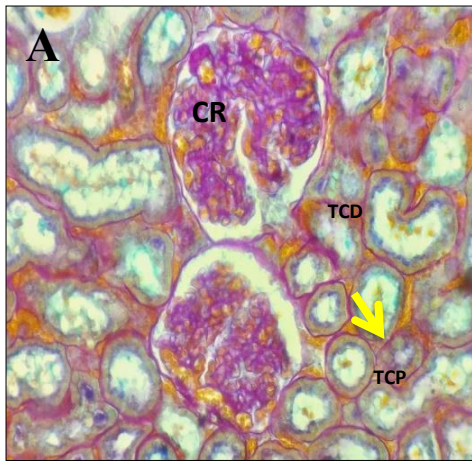
- Au faible et au fort grossissement, nous observons la région montrant les corpuscules rénaux avec un rétrécissement des glomérules.

Planche II (C et D)

Coupes au niveau du rein chez des animaux diabétiques et traités par la curcumine

- Les corpuscules rénaux reprennent leur aspect normal, nous observons l'absence du rétrécissement (→) du glomérule observé précédemment chez le groupe diabétique.
- Au niveau de la région médullaire, nous observons l'absence de toute lésion touchant les tubules, pas de destruction tubulaire (→) et vasculaire (→).

Planche III



A : coupe histologiques au niveau du rein chez le rat témoin. Coloration bleu Alcian-APS. Gr x 400. B, C et D. Coupes histologiques au niveau du rein chez les animaux diabétiques. Coloration Bleu-Alcian. G X400. E et F : coupes histologique au niveau du rein chez les rats traités avec de la curcumine. CR : corpuscule rénale. TCP : tube contourné proximal. TCD : tube contourné distal. HA : Anse de Henlé.

Planche III (A et B): Coupes transversales au niveau du rein d'un rat contrôle montrant les deux régions anatomique du rein, la région corticale et médullaire. Gx 400

- Dans la région corticale, les corpuscules apparaissent normaux, ils ont un aspect sphérique. A l'intérieur de ces corpuscules, se trouvent le glomérule, est un réseau capillaire et le mésangium, c'est la structure intramésangiale, formée par les cellules mésangiales entourées par la matrice extramésangiale.
Dans la région médullaire, les tubules rénaux (TCP et TCD) apparaissent également formés par un épithélium de cellules cubique qui sont plus basses dans le TCD que TCP.

Planche III (C et D) : Coupes transversales au niveau du rein d'un rat diabétique montrant de la région corticale et montrant médullaire. Coloration, bleu Alcian et APS. Gx 400

Nous notons au niveau de ces coupes les différentes altérations :

- Rétrécissement au niveau des glomérules (→) indiquant une atteinte glomérulaire.
- Épaississement de la membrane basale glomérulaire et tubulaire (→)
- Fibrose tubulo-interstitielle (→).

Planche III (E et F) : Coupes transversales au niveau du rein d'un rat diabétique et traité par la curcumine montrant de la région corticale et médullaire. Coloration, bleu Alcian et APS. Gx 400

- Les corpuscules apparaissent d'un respect normal proche de contrôle, nous observons la disparition de rétrécissement (→) des glomérules observé chez les rats diabétique, les glomérules reprennent leur forme de départ.
- Disparition de l'épaississement (→) au niveau de la lame basale glomérulaire et tubulaire
- Absence de la fibrose tubulo-interstitielle.

II. Discussion

Le rein fait partie des cibles privilégiées des complications liées au diabète. Sur le plan histologique, nos résultats ont montré plusieurs altérations rénales dont les plus remarquables sont le rétrécissement glomérulaire, la nécrose tubulaire et vasculaire, l'épaississement de la membrane basale et la fibrose tubulo-interstitielle. Après traitement avec de la curcumine, une amélioration de toutes ces altérations ont été enregistrés dans les coupes histologiques issues d'animaux soumis au traitement

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude histologique comparative du rein. Nous avons administrés aux rats une dose de 350mg/kg de curcumine par voie oral pendant 30 jours à des rats atteints de diabète de type 2 et nous avons comparé les coupes histologiques des différents lots.

Chez les rats diabétiques non traité par la curcumine :

Notre étude montre que le régime cafétéria provoque l'obésité et le diabète. par la suite l'atteinte rénale est considérable, Caractérisé par un épaississement de la membrane basale, une fibrose tubulo-interstitielle, rétrécissement glomérulaire (La Russa et al., 2019).

En outre, d'autres altérations ont été enregistrées au niveau de certaines coupes des rats diabétique. Ces altérations tournent autour de l'inflammation.

Une étude similaire (Santos et al., 2024) montre que le régime cafétéria augmente l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire. Dans une autre étude qui a été réalisé par (Fioretto & Mauer, 2007) prouve que l'épaississement de la membrane basale est le 1 ère changement mesurable qui provoque la fibrose interstitielle.(Kitada et al., 2020) dans son étude sur les rats soumis au régime pauvre en protéines et restriction en méthionine détecté que la fibrose tubulo-interstitielle est plus élevé chez les rats diabétiques même si (Tonolo & Cherchi, 2014) dans son étude montre que l'inflammation rénale à une corrélation à la fibrose tubulo-interstitielle. Dans une autre étude de (Habib, 2018) montre que l'apoptose tubulaire conduire à un rétrécissement glomérulaire, pertes de néphron et une fibrose cellulaire.

➤ Chez les rats diabétiques traités par la curcumine :

L'administration de la curcumine aux rats diabétiques a amélioré la structure histologique de leurs reins. Cette amélioration s'est manifestée par un retour à un aspect normal des glomérules après rétrécissement, une inhibition de la destruction tubulaire, et une suppression de la fibrose tubulo-interstitielle, comparativement aux rats diabétiques non traités.

Notre étude est similaire à une expérience réalisée par (Bhandary et al., 2023) qui ont utilisé la curcumine à raison de divers effets il montre que les altérations interstitiels et glomérulaire ont été significativement améliorés par la curcumine (15 à 30mg/kg/J) chez les rats diabétiques. Une autre étude de (Ulubay et al., 2020), a montré que après l'utilisation de la curcumine, la tubule proximal et distal et le glomérule sont normaux avec absence de l'inflammation. (Lu et al., 2021)ont révélé que le traitement par la curcumine à dose de 200mg/kg réduit la fibrose tubulo-interstitielle.

Après avoir examiné nos résultats de l'histopathologie du rein de l'ensemble des

animaux de ces trois lots, nous pouvons conclure que la curcumine a pu corriger la plus part des altérations survenant chez les rats consommant le régime cafétéria et atteints du diabète, cela indique que la curcumine a un potentiel thérapeutique considérable et pourrait être considéré comme une alternative thérapeutique pour traiter les complications de l'obésité et le diabète au niveau du rein.

Conclusion

Notre étude a été réalisée sur des rats de souche Wistar, soumis à un régime hyperglucidolipidique de type cafétéria pour induire le diabète de type 2 et l'obésité. Ces rats ont été traités avec une dose de 350 mg/kg de curcumine pure pendant 30 jours, dans le but d'évaluer les effets histologiques de cette substance sur les reins affectés par le diabète.

Nos résultats ont révélé des variations histologiques montrant plusieurs altérations au niveau des reins.

➤ **Chez les rats témoins**

Dans la région corticale, les corpuscules rénaux sont normaux et leur architecture est intacte. Les glomérules présentent un aspect normal, avec un réseau capillaire pelotonné occupant toute la capsule de Bowman.

Dans la région médullaire, les tubules rénaux (Anse de Henlé) montrent un aspect normal avec un épithélium cubique bas.

➤ **Chez les rats diabétiques**

Les coupes histologiques des rats diabétiques, colorées en trichrome de Masson, Montrent

- Un rétrécissement des glomérules.
- L'altération de la structure tubulaire avec la disparition de certains tubules, indiquant une nécrose tubulaire. De plus, il y a une destruction tubulaire
- une fibrose tubulo-interstitielle.
- L'épaississement de la membrane basal glomérulaire.
- Inflammation

➤ **Chez les rats traités par la curcumine**

Nous avons observé une nette amélioration de toutes les altérations chez les rats obèses. Notamment,

- l'absence du rétrécissement du glomérule observé précédemment chez le groupe diabétique.
- l'absence de la destruction tubulaire et vasculaire.
- diminution de l'épaississement de la membrane basale glomérulaire et tubulaire.
- disparition de la fibrose tubulo-interstitielle.

Nos résultats ont confirmé l'action préventive et protectrice de la curcumine.

En conclusion, cette étude ouvre de nouvelles perspectives pour des recherches approfondies et enrichissantes, notamment :

- L'étude morphométriques de capsule de Bowman et le s tube rénaux
- La caractérisation par l'immunohistochimie de certaine cytokine inflammatoire.
- La caractérisation par l'immunohistochimie

Nous suggérons l'utilisation de cette molécule ou de la plante Curcuma-longa dans le traitement de plusieurs pathologies.

Reference bibliographique

- Alturkistani, H. A., Tashkandi, F. M., & Mohammedsaleh, Z. M. (2015). Histological Stains: A Literature Review and Case Study. *Global Journal of Health Science*, 8(3), 72.
<https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n3p72>
- Avraham, S., Korin, B., Chung, J.-J., Oxburgh, L., & Shaw, A. S. (2021). The Mesangial cell — the glomerular stromal cell. *Nature Reviews Nephrology*, 17(12), 855–864.
<https://doi.org/10.1038/s41581-021-00474-8>
- Baker, A. B., Chatzizisis, Y. S., Beigel, R., Jonas, M., Stone, B. V., Coskun, A. U., Maynard, C., Rogers, C., Koskinas, K. C., Feldman, C. L., Stone, P. H., & Edelman, E. R. (2010). Regulation of heparanase expression in coronary artery disease in diabetic, hyperlipidemic swine. *Atherosclerosis*, 213(2), 436–442.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.003>
- Bartlett, A. H., & Park, P. W. (2010). Proteoglycans in host–pathogen interactions: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 12, e5. <https://doi.org/10.1017/S1462399409001367>
- Bhandary, S., Shetty, M. S., Sharma, D., Tanna, D. A., & Jain, M. (2023). The Medicinal Chemistry of Curcuma Longa: A Narrative Review. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 22(Special Issue), 67–71. <https://doi.org/10.3329/bjms.v22i20.66312>
- Brito, P. L., Fioretto, P., Drummond, K., Kim, Y., Steffes, M. W., Basgen, J. M., Sisson-Ross, S., & Mauer, M. (1998). Proximal tubular basement membrane width in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney International*, 53(3), 754–761.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00809.x>
- Brosius, F. C. (2008). New insights into the mechanisms of fibrosis and sclerosis in diabetic nephropathy. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 9(4), 245.
<https://doi.org/10.1007/s11154-008-9100-6>
- Bülow, R. D., & Boor, P. (2019). Extracellular Matrix in Kidney Fibrosis: More Than Just a Scaffold. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 67(9), 643–661.
<https://doi.org/10.1369/0022155419849388>
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. (2003). *No Title*.
- Cade, W. T. (2008). Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting. *Physical Therapy*, 88(11), 1322–1335.
<https://doi.org/10.2522/ptj.20080008>
- Chainani-Wu, N. (2003). Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric (*Curcuma longa*). *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*,

- 9(1), 161–168. <https://doi.org/10.1089/107555303321223035>
- Cho, M. H. (2010). Renal fibrosis. *Korean Journal of Pediatrics*, 53(7), 735.
<https://doi.org/10.3345/kjp.2010.53.7.735>
- Cooper, M. E. (2001). Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 44(11), 1957–1972.
<https://doi.org/10.1007/s001250100000>
- De Pasquale, V., Quiccione, M. S., Tafuri, S., Avallone, L., & Pavone, L. M. (2021). Heparan Sulfate Proteoglycans in Viral Infection and Treatment: A Special Focus on SARS-CoV-2. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6574.
<https://doi.org/10.3390/ijms22126574>
- Descat, F. (2002). *Hematologie Du Rat : Hemogramme Et Myelogramme*. 22–52.
- Diehl, V., Huber, L. S., Trebicka, J., Wygrecka, M., Iozzo, R. V., & Schaefer, L. (2021). The Role of Decorin and Biglycan Signaling in Tumorigenesis. *Frontiers in Oncology*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.801801>
- Dosoky, N., & Setzer, W. (2018). Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of Curcuma Species. *Nutrients*, 10(9), 1196.
<https://doi.org/10.3390/nu10091196>
- Egan, A. M., & Dinneen, S. F. (2019). What is diabetes? *Medicine*, 47(1), 1–4.
<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.10.002>
- El-Saadony, M. T., Yang, T., Korma, S. A., Sitohy, M., Abd El-Mageed, T. A., Selim, S., Al Jaouni, S. K., Salem, H. M., Mahmmoud, Y., Soliman, S. M., Mo'men, S. A. A., Mosa, W. F. A., El-Wafai, N. A., Abou-Aly, H. E., Sitohy, B., Abd El-Hack, M. E., El-Tarabily, K. A., & Saad, A. M. (2023). Impacts of turmeric and its principal bioactive curcumin on human health: Pharmaceutical, medicinal, and food applications: A comprehensive review. *Frontiers in Nutrition*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1040259>
- Fioretto, P., & Mauer, M. (2007). Histopathology of Diabetic Nephropathy. *Seminars in Nephrology*, 27(2), 195–207. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2007.01.012>
- Fukami, K., Ueda, S., Yamagishi, S.-I., Kato, S., Inagaki, Y., Takeuchi, M., Motomiya, Y., Bucala, R., Iida, S., Tamaki, K., Imaizumi, T., Cooper, M. E., & Okuda, S. (2004). AGEs activate mesangial TGF- β -Smad signaling via an angiotensin II type I receptor interaction. *Kidney International*, 66(6), 2137–2147. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66004.x>
- Fuloria, S., Mehta, J., Chandel, A., Sekar, M., Rani, N. N. I. M., Begum, M. Y.,

- Subramaniyan, V., Chidambaram, K., Thangavelu, L., Nordin, R., Wu, Y. S., Sathasivam, K. V., Lum, P. T., Meenakshi, D. U., Kumarasamy, V., Azad, A. K., & Fuloria, N. K. (2022). A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of *Curcuma longa* Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. *Frontiers in Pharmacology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820806>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Genovese, F., Manresa, A. A., Leeming, D. J., Karsdal, M. A., & Boor, P. (2014). The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis & Tissue Repair*, *7*(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-7-4>
- Godin-Ribout, D. (2011). La filtration glomérulaire et sa régulation. *En Ligne] Http://Www.Uvp5. Univparis5.Fr/Wikinu/Docvideos/Grenoble_1011/Godin_ribuot_diane/Godin_ribuot_diane_P04/Godi N_ribuot_diane_P04. Pdf (Consultation: 10/2015).*
- Gondelaud, F., & Ricard-Blum, S. (2019). Structures and interactions of syndecans. *The FEBS Journal*, *286*(15), 2994–3007. <https://doi.org/10.1111/febs.14828>
- Guss, E. J., Akbergenova, Y., Cunningham, K. L., & Littleton, J. T. (2023). Loss of the extracellular matrix protein Perlecan disrupts axonal and synaptic stability during *Drosophila* development. *ELife*, *12*. <https://doi.org/10.7554/eLife.88273>
- Habib, S. L. (2018). Kidney atrophy vs hypertrophy in diabetes: which cells are involved? *Cell Cycle*, *17*(14), 1683–1687. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1496744>
- Han, J., Mandal, A. K., & Hiebert, L. M. (2005). Endothelial cell injury by high glucose and heparanase is prevented by insulin, heparin and basic fibroblast growth factor. *Cardiovascular Diabetology*, *4*(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-4-12>
- Harvey, S. J. (2012). *Models for Studies of Proteoglycans in Kidney Pathophysiology* (pp. 259–284). https://doi.org/10.1007/978-1-61779-498-8_17
- Hewlings, S., & Kalman, D. (2017). Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*, *6*(10), 92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
- Heydari, I., Radi, V., Razmjou, S., & Amiri, A. (2010). Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. *International Journal of Diabetes Mellitus*, *2*(1), 61–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2009.08.001>
- Hiebert, L. M. (2021). Heparan Sulfate Proteoglycans in Diabetes. *Seminars in Thrombosis*

- and Hemostasis*, 47(03), 261–273. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1724118>
- Histological Methods. (1976). In *Antigen-Antibody Reactions in Vivo* (pp. 375–456). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-754405-2.50015-2>
- Holt, P. R., Katz, S., & Kirshoff, R. (2005). Curcumin Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Study. *Digestive Diseases and Sciences*, 50(11), 2191–2193. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-3032-8>
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., & Matthews, D. R. (2012). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Spectrum*, 25(3), 154–171. <https://doi.org/10.2337/diaspect.25.3.154>
- Itokawa, H., Shi, Q., Akiyama, T., Morris-Natschke, S. L., & Lee, K.-H. (2008). Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chinese Medicine*, 3(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-3-11>
- Jayaprakasha, G. K., Jagan Mohan Rao, L., & Sakariah, K. K. (2005). Chemistry and biological activities of *C. longa*. *Trends in Food Science & Technology*, 16(12), 533–548. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2005.08.006>
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 383(9922), 1068–1083. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
- Katz, A., Caramori, M. L. A., Sisson-Ross, S., Groppoli, T., Basgen, J. M., & Mauer, M. (2002). An increase in the cell component of the cortical interstitium antedates interstitial fibrosis in type 1 diabetic patients¹¹See Editorial by Fogo, p. 2274. *Kidney International*, 61(6), 2058–2065. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00370.x>
- Kitada, M., Ogura, Y., Monno, I., Xu, J., & Koya, D. (2020). Methionine abrogates the renoprotective effect of a low-protein diet against diabetic kidney disease in obese rats with type 2 diabetes. *Aging*, 12(5), 4489–4505. <https://doi.org/10.18632/aging.102902>
- Kjellén, L., & Lindahl, U. (1991). PROTEOGLYCANS: STRUCTURES AND INTERACTIONS. *Annual Review of Biochemistry*, 60(1), 443–475. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.60.070191.002303>
- Kumar, A. (2011). a Review on Spice of Life Curcuma Longa (Turmeric). *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 2(4), 371–379.
- Kumar, A., Singh, A. K., Kaushik, M. S., Mishra, S. K., Raj, P., Singh, P. K., & Pandey, K.

- D. (2017). Interaction of turmeric (*Curcuma longa* L.) with beneficial microbes: a review. *3 Biotech*, 7(6), 357. <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0971-7>
- Kumar, R., Nandhini, L. P., Kamalanathan, S., Sahoo, J., & Vivekanadan, M. (2016). Evidence for current diagnostic criteria of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 396. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i17.396>
- La Russa, D., Giordano, F., Marrone, A., Parafati, M., Janda, E., & Pellegrino, D. (2019). Oxidative Imbalance and Kidney Damage in Cafeteria Diet-Induced Rat Model of Metabolic Syndrome: Effect of Bergamot Polyphenolic Fraction. *Antioxidants*, 8(3), 66. <https://doi.org/10.3390/antiox8030066>
- Lan, H. Y., Nikolic-Paterson, D. J., Zarama, M., Vannice, J. L., & Atkins, R. C. (1993). Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist. *Kidney International*, 43(2), 479–485. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.70>
- Laroche, M., & Boyer, J.-F. (2005). Diabète phosphorés, réabsorption tubulaire du phosphore, phosphatonines. *Revue Du Rhumatisme*, 72(9), 789–795. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2004.07.017>
- Li, S. (2011). Chemical Composition and Product Quality Control of Turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharmaceutical Crops*, 5(1), 28–54. <https://doi.org/10.2174/2210290601102010028>
- Liao, J., Yu, Z., Chen, Y., Bao, M., Zou, C., Zhang, H., Liu, D., Li, T., Zhang, Q., Li, J., Cheng, J., & Mo, Z. (2020). Single-cell RNA sequencing of human kidney. *Scientific Data*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1038/s41597-019-0351-8>
- Liu, Y. (2006). Renal fibrosis: New insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney International*, 69(2), 213–217. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000054>
- Lu, M., Li, H., Liu, W., Zhang, X., Li, L., & Zhou, H. (2021). Curcumin attenuates renal interstitial fibrosis by regulating autophagy and retaining mitochondrial function in unilateral ureteral obstruction rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 128(4), 594–604. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13550>
- Maillard, N., Delanaye, P., & Mariat, C. (2015). Exploration de la fonction glomérulaire rénale : estimation du débit de filtration glomérulaire. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(1), 54–67. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2015.01.002>
- Martinez, N., Vallerskog, T., West, K., Nunes-Alves, C., Lee, J., Martens, G. W., Behar, S. M., & Kornfeld, H. (2014). Chromatin Decondensation and T Cell Hyperresponsiveness in Diabetes-Associated Hyperglycemia. *The Journal of Immunology*, 193(9), 4457–4468. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401125>

- Matsuzaka, Y., & Yashiro, R. (2024). Classification and Molecular Functions of Heparan Sulfate Proteoglycans and Their Molecular Mechanisms with the Receptor. *Biologics*, 4(2), 105–129. <https://doi.org/10.3390/biologics4020008>
- Mifflin, R. C., Pinchuk, I. V., Saada, J. I., & Powell, D. W. (2011). Intestinal myofibroblasts: targets for stem cell therapy. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 300(5), G684–G696. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00474.2010>
- Musumeci, G. (2014). Past, present and future: overview on histology and histopathology. *Journal of Histology and Histopathology*, 1(1), 5. <https://doi.org/10.7243/2055-091X-1-5>
- Niranjan, A., & Prakash, D. (2008). Chemical constituents and biological activities of turmeric (*Curcuma longa* L.) -A review. *Journal of Food Science and Technology*, 45(2), 109–116.
- Noonan, D. M., Fulle, A., Valente, P., Cai, S., Horigan, E., Sasaki, M., Yamada, Y., & Hassell, J. R. (1991). The complete sequence of perlecan, a basement membrane heparan sulfate proteoglycan, reveals extensive similarity with laminin A chain, low density lipoprotein-receptor, and the neural cell adhesion molecule. *Journal of Biological Chemistry*, 266(34), 22939–22947. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)54445-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)54445-8)
- Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., & Grune, T. (2015). Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*, 5(1), 194–222. <https://doi.org/10.3390/biom5010194>
- OSTENDORF, T., KUNTER, U., GRÖNE, H. J., BAHLMANN, F., KAWACHI, H., SHIMIZU, F., KOCH, K. M., JANJIC, N., & FLOEGE, J. (2001). Specific Antagonism of PDGF Prevents Renal Scarring in Experimental Glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(5), 909–918. <https://doi.org/10.1681/ASN.V125909>
- Panizo, S., Martínez-Arias, L., Alonso-Montes, C., Cannata, P., Martín-Carro, B., Fernández-Martín, J. L., Naves-Díaz, M., Carrillo-López, N., & Cannata-Andía, J. B. (2021). Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 408. <https://doi.org/10.3390/ijms22010408>
- Park, P. W. (2018). *Isolation and functional analysis of syndecans* (pp. 317–333). <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2017.08.019>
- Park, P. W. (2022). Extracellular Matrix: Surface Proteoglycans. In *Encyclopedia of Respiratory Medicine* (pp. 157–163). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11650-2>
- Pessentheiner, A. R., Ducasa, G. M., & Gordts, P. L. S. M. (2020). Proteoglycans in Obesity-Associated Metabolic Dysfunction and Meta-Inflammation. *Frontiers in Immunology*,

11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00769>

- Poloni, J. A. T., & Rotta, L. N. (2022). Diabetic kidney disease: pathophysiological changes and urinalysis contribution to diagnosis—a narrative review. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 7, 3–3. <https://doi.org/10.21037/jlpm-21-20>
- Qin, Q., Niu, J., Wang, Z., Xu, W., Qiao, Z., & Gu, Y. (2013). Heparanase induced by advanced glycation end products (AGEs) promotes macrophage migration involving RAGE and PI3K/AKT pathway. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 37. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-37>
- Ravikumar, M., Smith, R. A. A., Nurcombe, V., & Cool, S. M. (2020). Heparan Sulfate Proteoglycans: Key Mediators of Stem Cell Function. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.581213>
- Remuzzi, G., & Bertani, T. (1998). Pathophysiology of Progressive Nephropathies. *New England Journal of Medicine*, 339(20), 1448–1456. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811123392007>
- Rieder, F., Brenmoehl, J., Leeb, S., Scholmerich, J., & Rogler, G. (2007). Wound healing and fibrosis in intestinal disease. *Gut*, 56(1), 130–139. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.090456>
- Salehi, B., Machin, L., Monzote, L., Sharifi-Rad, J., Ezzat, S. M., Salem, M. A., Merghany, R. M., El Mahdy, N. M., Kılıç, C. S., Sytar, O., Sharifi-Rad, M., Sharopov, F., Martins, N., Martorell, M., & Cho, W. C. (2020). Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health. *ACS Omega*, 5(20), 11849–11872. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01818>
- Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M., Freerman, A. J., Muehlbauer, M. J., Fueger, P. T., Newgard, C. B., & Makowski, L. (2011). Cafeteria Diet Is a Robust Model of Human Metabolic Syndrome With Liver and Adipose Inflammation: Comparison to High-Fat Diet. *Obesity*, 19(6), 1109–1117. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.18>
- Santos, P. F. dos, Souza, D. B. de, Torres, E. J. L., Costa, W. S., Sampaio, F. J. B., & Gregorio, B. M. (2024). Metabolic and ultrastructural renal changes in adult Wistar rats fed by a cafeteria diet. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 39. <https://doi.org/10.1590/acb392224>
- Sarrazin, S., Lamanna, W. C., & Esko, J. D. (2011). Heparan Sulfate Proteoglycans. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(7), a004952–a004952. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004952>
- Schiffer, M., Bitzer, M., Roberts, I. S. D., Kopp, J. B., ten Dijke, P., Mundel, P., & Böttinger, E. P. (2001). Apoptosis in podocytes induced by TGF- β and Smad7. *Journal of Clinical*

- Investigation*, 108(6), 807–816. <https://doi.org/10.1172/JCI12367>
- Schuster, N., & Krieglstein, K. (2002). Mechanisms of TGF- β -mediated apoptosis. *Cell and Tissue Research*, 307(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00441-001-0479-6>
- Silbiger, S., Crowley, S., Shan, Z., Brownlee, M., Satriano, J., & Schlondorff, D. (1993). Nonenzymatic glycation of mesangial matrix and prolonged exposure of mesangial matrix to elevated glucose reduces collagen synthesis and proteoglycan charge. *Kidney International*, 43(4), 853–864. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.120>
- Simon-Assmann, P., Keding, M., De Arcangelis, A., Rousseau, V., & Simo, P. (1995). Extracellular matrix components in intestinal development. *Experientia*, 51(9–10), 883–900. <https://doi.org/10.1007/BF01921739>
- Singh, R., Barden, A., Mori, T., & Beilin, L. (2001). Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 44(2), 129–146. <https://doi.org/10.1007/s001250051591>
- Specia, S. (2012). Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*, 18(28), 3635. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i28.3635>
- Spinas, G., & Lehmann, R. (2001). Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*. <https://doi.org/10.4414/fms.2001.04147>
- Stokes, M. B., Holler, S., Cui, Y., Hudkins, K. L., Eitner, F., Fogo, A., & Alpers, C. E. (2000). Expression of decorin, biglycan, and collagen type I in human renal fibrosing disease. *Kidney International*, 57(2), 487–498. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00868.x>
- Strutz, F., & Muller, G. A. (2006). Renal fibrosis and the origin of the renal fibroblast. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(12), 3368–3370. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl199>
- Tanaka, Y., Tateishi, R., & Koike, K. (2018). Proteoglycans Are Attractive Biomarkers and Therapeutic Targets in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 3070. <https://doi.org/10.3390/ijms19103070>
- Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2018(502), 26–32. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30145-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30145-X)
- Tonolo, G., & Cherchi, S. (2014). Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 107. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S37883>
- Tuleta, I., & Frangogiannis, N. G. (2021). Diabetic fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1867(4), 166044.

<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.166044>

Twigg, S. (2008). Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vascular Health and Risk Management, Volume 4*, 575–596.

<https://doi.org/10.2147/VHRM.S1991>

Ulubay, M., Alkan, I., Yurt, K. K., & Kaplan, S. (2020). The protective effect of curcumin on the diabetic rat kidney: A stereological, electron microscopic and immunohistochemical study. *Acta Histochemica, 122*(2), 151486. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2019.151486>

Wynn, T. (2008). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology, 214*(2), 199–210. <https://doi.org/10.1002/path.2277>

Yamamoto, S., Nakase, H., Matsuura, M., Honzawa, Y., Matsumura, K., Uza, N., Yamaguchi, Y., Mizoguchi, E., & Chiba, T. (2013). Heparan sulfate on intestinal epithelial cells plays a critical role in intestinal crypt homeostasis via Wnt/ β -catenin signaling. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 305*(3), G241–G249.

<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00480.2012>

Yanagishita, M. (1993). Function of proteoglycans in the extracellular matrix. *Acta Pathologica Japonica, 43*(6), 283–293. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1993.tb02569.x>

Zanetti, F. (2020). Kidney-on-a-chip. In *Organ-on-a-chip* (pp. 233–253). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817202-5.00007-3>

Zhao, J. (2014). Molecular mechanisms of AGE/RAGE-mediated fibrosis in the diabetic heart. *World Journal of Diabetes, 5*(6), 860. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.860>