



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



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie et santé

Intitulé :

Effet du stress oxydant dans l'apparition de quelques complications du diabète mellitus

Présenté et soutenu par : Adoui Amira
Fartas Hadia
Mecheri Amira

Le : 05/06/2016

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mme Amedah Souad (*Professeur* - UFM Constantine).

Rapporteur : Mr Benrebai Mouad (*MC A* - UFM Constantine).

Examineurs : Mme Benchaabane Samia (*MC A* - UFM Constantine)

Mr Boulkandoul Ramzi (*MA A* - UFM Constantine).

Année universitaire
2015 - 2016



Remerciements

**Nous exprimons nos remerciements et notre profonde gratitude avant tout au bon Dieu qui nous a donné la force et la volonté d'élaborer ce modeste travail.*

**Nous voudrions tout d'abord remercier notre encadreur, Mr Benrebai Mouad maitre de conférence à l'université de Constantine Merci pour son soutien et sa Contribution à la réalisation de ce mémoire et pour ses Précieux conseils.*

** Nous tenons à dresser nos remerciements les plus sincères aux membres de jury qui vont juger notre mémoire :*

**Mme Amedah Souad, professeur à l'université de Constantine qui nous a fait l'honneur de présider ce jury.*

**Mme Benchaabane Samia, maitre de conférence à l'université de Constantine ainsi que Mr Boulkandoul Ramzi, maitre assistant à l'université de Constantine qui ont bien voulu examiner ce travail.*

** A nos professeurs sans exception qui n'ont ménagé aucun effort pour nous avoir acquérir toutes ces connaissances durant notre formation.*

**Nous sommes heureuses d'avoir remercié tous ceux et celles qui nous ont accompagné et soutenu tout au long de cette aventure.*

Merci infiniment à tous

Dédicace

Avant toute chose je remercie Allah le tous puissant de m'avoir donné la santé, la patience et le courage pour réaliser ce travail.

J'ai l'honneur de dédie ce modeste travail à mes chers parents, qui m'avez dirigé et suivi pondent toute mes années d'étude et surtout MA Mère Fatma la plus belle mère dans la vie, pour toutes tes efforts fournée, toutes tes sacrifices pour toute la confiance que vous m'avez donné afin de me motivé dans mes études et me voir satisfaite et heureuse.

A mon père Larbi pour sa patience, sa confiance et son respect de mes choix rien au monde ne vont les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être

Je vous offre toutes mes années d'étude ainsi que mon diplôme.

Je ne pourrai jamais oublier d'exprimer ma profonde gratitude à :

Ma grande -mère que dieu la garde pour nous.

Mes frères et ses enfants : Wissal, Manar, Doae

Mes très chères sœurs :Bibia, Rayan, Mouna, Smahan et Firouz .

Leurs enfants :Takwa, Abd Elazize Malak , Abd Elmalek, Taki Eddine, Adam, Saif Eddine, Fares et Amani .

Mes camarades : Amira et Hadia .

Mes amies les plus proches :Takwa , Amira, Fatma , Hadjer et Houda .

Et bien sur tous mes enseignants depuis la période de primaire jusqu'à l'université et spécialement Mme Ameddah Souade Mme Bouchiha Chahra et M^{elle}Talbi Sabah

Amira Adoui

Dédicace

A la personne la plus chère à mon cœur à ma mère Dalila , qui a le droit de recevoir mes chaleureux remerciements pour tous les sacrifices qu'elle a consenti pour me permettre de suivre mes études dans les meilleures conditions possibles et n'avoir jamais cessé de m'encourager tout au long de mes années d'études en lui souhaitant une longue vie pleine de joie et de santé

A toi papa Saci rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuits pour mon éducation et mon bien être ; j'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi, que Dieu tout puissant te garde santé, bonheur et longue vie pour que tu demeureras le flambeau illuminant mon chemin

Je ne pourrai jamais oublier d'exprimer ma profonde gratitude à:

Mon cher frère Badis et sa femme Khawla, je vous souhaite une vie pleine de bonheurs.

Ma très chère sœur Faiza merci pour vos encouragements, je vous souhaite de réussir brillamment dans vos études ainsi que votre vie privée.

Ma soeur: Nadjat, son mari Ismail et ses enfants: Lina, Mohammed et Ahmed

Ma soeur: Khalida, son mari Ramdhane et ses enfants: Widjdan, Fatima et Ichrak

Ma soeur: Yasmina, son mari Djaber et ses enfants: Taha et Imtinane

Ma soeur: Sara, son mari Lyamine et son petit ange Assil

Ma tante Naima et mon oncle Ibrahim ...les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

A La mémoire de ma sœur Imtinane

Ma très chère tante Ghania

Mes très chers cousins : Ibtihel, Anfel, Marwa, Ahlam, Ismahen, Wail et Saci.

Mes collègues Amira A et Amira M on a passé de bons moments ensemble que Dieu garde notre amitié pour toujours.

Mes meilleures amies; Amina, Ghania, et Hala

Mes camarades de promotion

Tous ceux qui sont proche de mon cœur et dont je n'ai pas cité le nom

Hadia Fartas

Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance c'est tous simplement que : Je dédie cette thèse de master à :

A Ma tendre Mère : Tu représente pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je t'aime maman

A Mon très cher Père : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

Je t'aime papa

A mes sœurs : Nedjoua et son mari Ramzi, Farida et son mari Abdou, Amani Pour votre soutient et encouragements, vous occupez une place particulière dans mon cœur Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un avenir radieux, plein de bonheur et de succès.

*A mon très cher frère chaouki
Mon cher petit frère présent dans tous mes moments d'examens par son soutien moral et ses belles surprises sucrées.*

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A ma grand-mère et mon grand père : que dieu vous procure bonne santé et long vie.

*A mes camarades : Amira et Hadia
En souvenir de nos éclats de rire et des bons moments. En souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble. J'espère que cette période reste inoubliable.*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection*

*A tous les membres de ma promotion.
A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.
A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.*

Amira Mechri

Sommaire

Introduction.....	1
I. Diabète	
1. Historique.....	2
2. Epidémiologie.....	2
3. Définition.....	3
4. Classification.....	4
5. Physiopathologie.....	7
5.1. Définition.....	7
5.2. Physiopathologie du diabète de type 1.....	7
5.3. Physiopathologie du diabète de type 2.....	9
6. Complications.....	10
6.1. Les complications métaboliques aiguës.....	10
6.2. Les complications chroniques de diabète.....	11
7. L'insuline.....	13
7.1. Définition.....	13
7.2. Structure et biosynthèse.....	13
7.3. Mécanisme d'action.....	14
7.4. Effets métaboliques de l'insuline.....	15
7.4.1 Action de l'insuline sur les glucides.....	15
7.4.2. Action de l'insuline sur les lipides.....	16
7.4.3. Action de l'insuline sur les protéines.....	16
II. Stress oxydatif	
1. Définition.....	17
2. Les radicaux libres.....	17
3. L'Origine des radicaux libres.....	18
3.1. Origine Endogène.....	18
3.2. Origine exogène.....	20

4. Rôles des espèces réactives dans des situations physiologiques.....	22
5. Les différents types des radicaux libres.....	23
5.1. ERO radicalaires.....	23
5.2. ERO non radicalaires.....	25
6. Les conséquences du stress oxydant.....	26
6.1. Dommage de l'ADN.....	26
6.2. Oxydation des protéines.....	27
6.3. Oxydation des glucides.....	28
6.4. Peroxydation lipidique.....	28
7. Défenses antioxydantes.....	29
7.1. Les antioxydants enzymatiques.....	29
7.2. Antioxydants non enzymatiques.....	31
7.3. Autres antioxydants non enzymatique.....	33
III. Diabète et stress oxydatif	
1. Voies de production d'ERO au cours des états d'hyperglycémie.....	35
1.1. La formation d' α -cétaldéhyde.....	36
1.2. Auto-oxydation du glucose.....	36
1.3. Voie de polyol.....	37
1.4. La glycosylation non enzymatique ou glycation.....	39
1.4.1. Formation des AGEs.....	39
➤ Formation de la base de Schiff.....	40
➤ Réarrangement d'Amadori.....	40
➤ Formation d'AGE.....	41
1.4.2. Les AGE-RAGE.....	42
1.5. La voie de la protéine kinase C.....	43
1.6. Voie des hexosamines.....	43
1.7. Production des radicaux libres par la mitochondrie.....	44
2. Stress oxydant et sécrétion d'insuline.....	45
3. Insulinorésistance et stress oxydant.....	46
4. Rôle du stress oxydant dans les complications associées au diabète.....	48

4.1. L'athérosclérose.....	49
4.2. La néphropathie.....	52
4.3. Rétinopathie.....	52
4.4. La neuropathie.....	53
5. Marqueurs du stress oxydant au cours du diabète.....	53
5.1. Les aldéhydes (MDA).....	53
5.2. Les isoprostanes.....	54
5.3. Baisse du HDL-cholestérol indicateur du stress dans le diabète de type 2.....	57

Liste des figures

N°	Page
Figure 1 : La résistance à l'insuline dans le diabète de type-2.....	4
Figure 2 : Structure primaire de l'insuline.....	13
Figure 3 : transcription et traduction de l'insuline.....	14
Figure 4 : Action hypoglycémisante de l'insuline.....	15
Figure 5 : Déséquilibre de la balance entre antioxydants et pro-oxydants.....	17
Figure 6 : Radiolyse de l'eau.....	20
Figure 7 : formation de radicaux superoxydes à partir de l'adriamycine.....	21
Figure 8 : formation de radicaux superoxydes à partir du paraquat.....	21
Figure 9 : Principaux sites cellulaires de productions des ERO.....	22
Figure 10 : Rôles physiologiques des espèces réactives.....	23
Figure 11 : Les principaux dommages oxydatifs médiés à l'ADN par les ERO.....	27
Figure 12 : Structure de la vitamine E.....	31
Figure 13 : Synergie d'action des antioxydants cellulaires.....	32
Figure 14 : Régénération du tocophérol (vit.E) par l'acide ascorbique (vit.C).....	32
Figure 15 : Les six voies de production d'ERO par le glucose.....	36
Figure 16 : Représentation de Fischer du glucose et de sa forme ène-diol.....	37
Figure 17 : Différentes voies de métabolisation du glucose.....	38
Figure 18 : Compétition de réactions pour le NADPH.....	38
Figure 19 : Les différentes étapes de la glycoxydation dans le temps.....	39
Figure 20 : Formation de la base de Schiff.....	40
Figure 21 : Formation de produit d'Amadori.....	41
Figure 22 : Formation d'AGE.....	41
Figure 23 : Effets de la fixation des AGE sur leurs récepteurs RAGE.....	42
Figure 24 : Voie des hexosamines en conditions d'hyperglycémie.....	44
Figure 25 : Sites de production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire.....	45
Figure 26 : Stress oxydant et apoptose de la cellule bêta dans diabète de type 1.....	46
Figure 27 : Mécanismes liant le stress oxydant à la résistance à l'insuline.....	47

Figure 28 : Stress oxydant et complications microangiopathiques du diabète.....	49
Figure 29: la formation de la plaque d'athérome.....	51
Figure 30 : Principe de la formation de 8-iso-PGF2a, à partir de l'acide arachidonique.....	55

Liste des abréviations

- AAPH:** 2, 2'-azobis (2-amidinopropane)
- ADN:** Acide désoxyriboucléique
- ADP :** Adénosine diphosphate
- AGE:** Advanced glucated end-product.
- AGL:** Acide gras libre
- AGPI:** Acides gras polyinsaturés
- AR:** Aldose réductase
- ARN:** Acide ribonucléique
- ATP:** Adénosine triphosphate
- CAT:** Catalase
- CoQ:** Ubiquinone
- DAG:** Diacylglycerol
- 3-DG:** 3 Désoxyglucosone
- DHAP:** Dihydroxyacétone phosphate
- DID:** Diabète insulín-dépendant
- DNID :** Diabète non insulín-dépendant
- ELISA:** Linked immuno sorbed assay
- ERO:** Espèces réactives de l'oxygène
- FADH:** Flavine adénine dinucléotide réduit
- G6P:** Glucosamine-6 phosphate
- GAD:** Glutamate acide décarboxylase
- GFAT:** Glutamine fructose-6 phosphate amino- transférase
- GLUT4:** Glucose Transporter 4
- GPx:** Glutathion peroxydase
- GR:** Glutathion réductase
- GSH:** Glutathion réduit
- GSSG:** Glutathion oxydé
- H₂O₂ :** Peroxyde d'hydrogène
- HbA1c:** Hémoglobine glyquée

HDL: High density lipoprotein
HLA: Human leucocyte antigen
HNF: Hépatocyt nuclear factor
HOCl: Acide hypochlorique
ICA: islet cell antibody:
ICAM-1: Intercellulaire adhésion molécule
IL: Interleukine
IPF-1: Insuline promotor factor
IRS: Insuline receptor substance
IsoPs : Isoprostane
8isoPGF_{2α} : 8-isoprostaglandine F_{2α}
KATP: Canaux potassique ATP dépendant
L· : Radical lipidique
LDL: Low Density Lipoprotein
LOO·: Radical peroxyde
LOOH: Hydroperoxyde lipidique
LpA-1: Apolipoprotéine A1
MAP kinase : Mitogen-activated protein Kinases
MDA: Malondialdéhyde
MGO: Méthylglyoxal
MIDD: Maternally Inherited Diabetes and Deafness
MODY : Maturity onset diabetes of the young
NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide
NADP⁺: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
NF-κb: Nuclear factor kappa b
NO: Nitrique oxide
NO·: Radical oxyde nitrique
NO₂· : Dioxyde d'azote
NOS: Nitrique oxide-synthase

NOX: NO oxidase
O₂⁻ : Anion superoxyde
¹O₂ : Oxygène singulet
OH[•]: Radical hydroxyle
8-OH-dG : 8-hydroxy-2' déoxyguanosine
OMS: Organisation mondial de santé
ONOO[•] : Peroxynitrite
PAI-1: Plasminogen Activator inhibitor-1
PI 3-kinase: Phosphatidylinositol 3-kinase
PKC: Protéines kinases C
PS: Phosphatidylsérine
PTP: Pore de transition de perméabilité
RAGE: Receptor of- advanced glucated end product
RE: Réticulum endoplasmique
RL: radical libre
RONS: Réactives oxygene nitrogene species
ROO[•] : Radical peroxyde
SH: sulfhydryle
SOD: Superoxyde dismutase
STZ: Streptozotocine
TBA: Thiobarbiturique
TBARS: Acide thiobarbiturique
TGF: Transforming growth factor
TNF: Tumor nucrosis factor
TrxR: Thiorédoxine réductase
UCP: Uncoupling protein
UDPGlcNAc: Uridine diphosphate N acétyl glucosamine
UV: Ultra violet
VCAM: Vascular cell adhésion molécule
VEGF: Vascular endothéliale growth factor

Introduction

Introduction

Le diabète est une maladie considérée par l’OMS comme une épidémie et dont la prévalence a augmenté de façon très importante au cours de ces dernières années. Actuellement, près de 220 millions d’individus affectés en 2011, un nombre qui pourrait bien doubler d’ici 2030. En Algérie le taux d’atteinte du diabète est passé de 8% à 16% entre 1998 et 2013 après standardisation à la population mondiale (Malek, 2008). Ces estimations concernent la population Algérienne âgée de 20 à 75 ans.

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un niveau de sucre trop élevé dans le sang et l’altération de la production d’insuline, l’hormone qui contrôle le passage du sucre du sang vers les cellules. On distingue le diabète de type 1 ou insulino-dépendant, dans lequel il n’y a aucune production d’insuline, et le diabète de type 2 ou résistant à l’insuline, où la production d’insuline et/ou ses effets sont altérés. Les deux types dépendent de facteurs génétiques et environnementaux, mais ces derniers jouent un rôle plus important dans le déclenchement du type 2, qui peut représenter jusqu’à 90% des cas de diabète.

De nombreuses pathologies, impliquant le stress oxydant dans leur développement, ont été recensées. Outre les maladies cardio-vasculaires (oxydation des lipides) et le cancer (oxydation de l’ADN), c’est certainement dans le cadre du diabète que des avancées spectaculaires ont été réalisées au cours des dernières années. Il est maintenant admis que des concentrations élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires induisent un stress oxydant qui favorise le développement de la maladie en perturbant l’insulino-sécrétion et favorisant l’insulino-résistance et les complications cardiovasculaires comme l’athérosclérose ainsi que des complications sévères aiguës (hypoglycémie, hyperglycémie, céto-acidose et coma osmolaire) ou chroniques (néphropathie, rétinopathie et neuropathie).

Chapitre I: Diabète

I. Diabète

1. Historique

Le diabète a existé depuis l'histoire de l'humanité, les signes de l'existence du diabète remontent en Egypte ancienne (plus de 1500 ans avant J.-C.). Le terme « diabète » proprement dit est attribué à Demetrios d'Apnée (275 avant J.-C.). Il provient du grec dia-baino qui signifie « passer au travers » (Langlois, 2008).

Les médecins de cette époque pensaient qu'il existait un lien entre le tube digestif et la vessie qui explique le besoin fréquent de boire et d'uriner. Puis les médecins hindous, dans les millénaires précédents Jésus-Christ avaient décrit cette maladie en notant que les personnes qui urinent beaucoup avaient des urines sucrées et développaient une maladie incurable avec mort certaine. Avicenne (Ibn Sina) 980-1037 après J.-C., est l'un des premiers qui a donné une classification très proche de cette maladie avec ses deux types.

Au XVII^{ème} siècle ; il a été montré que les patients diabétiques ont des urines très sucrées ou des urines avec un goût salé.

Durant le XVIII^{ème} siècle les médecins constatèrent que les symptômes régressent lorsque les malades diminuent la consommation du sucre à la fin de ce siècle, on s'aperçoit que le pancréas est responsable du contrôle du sucre, les chercheurs ont noté que l'ablation du pancréas des chiens entraîne le diabète, il a été découvert ensuite une molécule appelée «insuline» responsable de la régulation du sucre dans le sang.

Les canadiens Frédéric Granbating et Harles Herbert Best ont réussi à isoler des extraits pancréatiques pour la production d'insuline en 1921, ce qui leur a valu un prix Nobel. C'est en 1922 que l'insuline fut injectée à Léonard Thompson un garçon de 14 ans en acidocétose, l'insuline lui sauva la vie et depuis ce jour des milliers de malades sont traités à l'insuline.

Après l'apparition du traitement, on s'aperçoit que des complications à long terme apparaissent au niveau oculaire, rénal et cardio-vasculaire (Amarouche, 2006).

2. Epidémiologie

Le diabète peut être considéré comme une maladie émergente. Cette maladie se développe de manière épidémique depuis quelques décennies et sa prévalence augmente

fortement et rapidement dans tous les pays, principalement dans les pays industrialisés, mais aussi dans les pays pauvres.

- **Dans le monde :** Le diabète est une maladie mondialement répandue, Cette pandémie mondiale concerne principalement le diabète de type 2 qui représente environ 80% de l'ensemble des diabétiques et le type 1 environ 15 %, les autres formes étant plus rare ou exceptionnelles (Chevenne & Fonfrède, 2001).

L'OMS (2011) estimait à plus de 220 millions de diabétiques dans le monde et que leur nombre pourrait bien doubler d'ici 2030. L'essentiel de cette augmentation se produira dans les pays en développement et sera due à l'accroissement démographique, au vieillissement de la population, à des régimes alimentaires déséquilibrés, à l'obésité et à un mode de vie sédentaire (Malek, 2008).

- **En Algérie et dans les pays du Maghreb :** En Algérie, le diabète de type 2 occupe la quatrième place parmi les maladies non transmissibles. D'après le registre national du diabète de l'année 2005, l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents est de 9 pour 100 000 et quelques cas de diabète de type 2 commencent à être recensés chez les enfants (Bouziane & Touhami, 2006). Par ailleurs, dans la région de Constantine, l'incidence du diabète de type 1 passe de 9,1 en 1997 à 12,3 pour 100 000 habitants en 2002 ; et dans la même année chez les touaregs du sud algérien, la prévalence était de 0,7% (Belhadj *et al.*, 2005).

Au Maroc, selon une enquête nationale menée en 2000, la prévalence de diabète était de 6,6% dans la population âgée de 20 ans et plus. Alors qu'en Tunisie, le diabète représente une véritable épidémie. La prévalence déclarée est de 9,9% (10,1 chez la femme et 9,5% chez l'homme). Après ajustement sur l'âge et le sexe, la prévalence augmente avec l'âge et l'indice de masse corporelle (BMI) diminue avec l'augmentation du niveau scolaire atteint (Bouguerra *et al.*, 2007 ; Ezzidi *et al.*, 2009).

3. Définition

Le diabète désigne une maladie qui apparaît lorsque l'organisme ne parvient plus à utiliser ou à stocker convenablement le glucose. Il peut provenir d'une incapacité, partielle ou totale du pancréas à fabriquer l'insuline comme dans le (type-1) et/ou d'une inaptitude des cellules des tissus périphériques à utiliser l'insuline pour absorber le glucose comme dans le (type-2), le glucose qui s'accumule dans le sang provoquant une hyperglycémie (Allan, 2008).

le diabète sucré se définit comme un état d'hyperglycémie permanente avec une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7mmol) à deux reprises et/ou supérieure ou égale à 2 g/l (11mmol/l) à n'importe quel moment de la journée (Grimaldi,2000).

4. Classification

4.1. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 était autrefois connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (IDD) ou diabète juvénile, ce type de diabète apparaît le plus souvent pendant l'enfance, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, rarement chez les personnes plus âgées. Il touche environ 10 % des personnes diabétiques. Il se caractérise par la destruction auto-immunitaire des cellules productrices de l'insuline suite de l'infiltration des macrophages dans les îlots de Langerhans. Les gens atteints sont donc dépendants de l'insuline qui doit être administrée par injection ou d'une pompe à insuline pour assurer sa survie. (Grimaldi, 2009)

4.2. Le diabète de type 2

Le diabète de type-2 ou non insulino-dépendant (NIDD) représente 90% de l'ensemble des formes de diabète, il concerne surtout des individus âgés de plus de 40 ans et chez les obèses il survient lorsque l'organisme développe une résistance à l'insuline au niveau des tissus périphériques associé à un déficit relatif de la sécrétion d'insuline et perd sa capacité à absorber et à métaboliser le glucose (**Figure 1**) (Guillausseau *et al.*, 2000, Romain,2010).

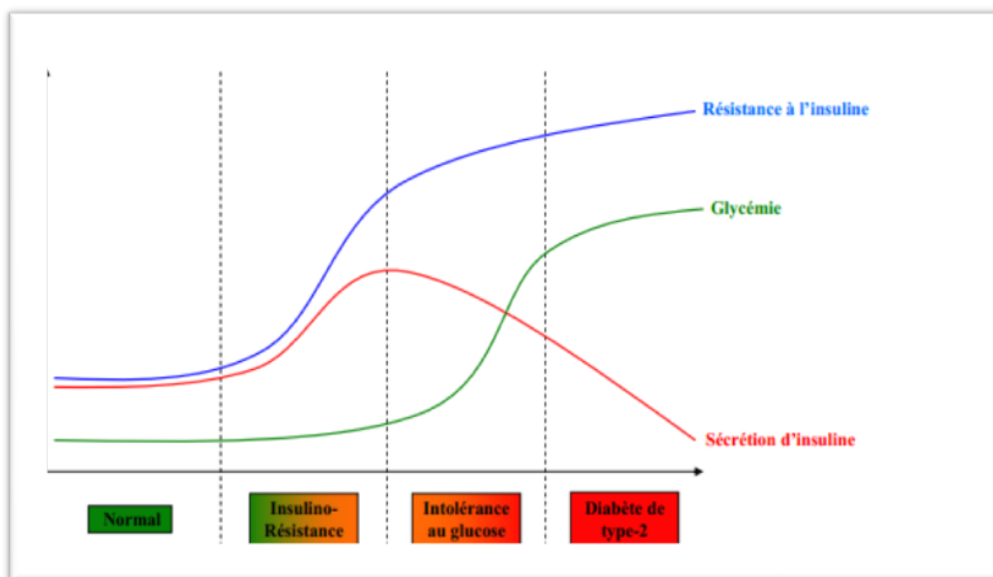


Figure 1 : La résistance à l'insuline dans le diabète de type 2 (Romain, 2010).

4.3. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel ou diabète gravidique est un trouble de la tolérance glucidique de sévérité variable débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse (Blumental *et al.*, 2009), il touche 4 à 7 % des femmes enceintes et disparaît après l'accouchement. (Buyschaert, 2006) Cependant, les femmes qui ont fait l'objet de cette manifestation lors de la grossesse (environ 5%) présentent un plus grand risque de développer plus tard un diabète de type 2. Il est à noter que le contrôle du poids après l'accouchement réduit de façon conséquente le risque de développer un future diabète de type 2. (Yvon, 2010)

4.4. Autres types de diabètes sucrés

Ils sont secondaires à une autre maladie : maladies pancréatiques, endocrinopathies ou peuvent être secondaires à la prise de certains médicaments.

4.4.1. Diabète insipide

C'est une maladie métabolique rare causée par une déficience en vasopressine ; l'hormone du lobe postérieur de l'hypophyse qui contrôle la quantité d'urine éliminée par les reins. Il se caractérise par une soif intense et l'élimination d'une grande quantité d'urine de 4 à 10 litre / jour.

4.4.2. Diabète MODY

Le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) est défini par sa survenue chez des sujets jeunes avant l'âge de 30 ans, avec une prédisposition familiale. Il existe habituellement une transmission autosomique dominante, et plusieurs régions génétiques sont associées à la maladie, (Tourniaire *et al.*, 1994) On en connaît actuellement 6 types classés en MODY :

- Le diabète MODY 2 : il s'agit du diabète MODY le plus fréquent. Il est secondaire à une mutation du gène de la glucokinase. Il se manifeste par le survenue d'une hyperglycémie modérée Il est en général bien contrôlé par le régime. Les hypoglycémifiants oraux sont rarement utiles. L'insulinothérapie n'est envisageable que pendant la grossesse.
- Le MODY 3 : il représente 25 % des diabètes MODY. il est secondaire à une mutation au niveau HNF (Hépatocyte Nuclear Factor), en particulier du HNF-1 alpha.
- Les autres diabètes MODY sont moins fréquents. Il s'agit du MODY 1 (mutation au niveau HNF-4 alpha), du MODY 4 (mutation au niveau de l'IPF-1 : (Insulin Promoter Factor) et du diabète MODY 5 (mutation HNF-1 bêta). A nouveau, on évoquera ce

diagnostic devant l'existence d'un diabète chez une personne de moins de 25 ans ayant une forte hérédité familiale (Duron *et al.*, 2007).

- MODY-6 (Neuro D1/MODY-6) qui est beaucoup plus rare que les précédents. Il existe enfin des MODY dont la cause génétique n'a pas encore été identifiée (Wémeau *et al.*, 2014).

4.4.3. Le diabète mitochondrial

Le diabète mitochondrial (MIDD pour Maternally Inherited Diabetes and Deafness) est une forme de diabète à transmission exclusivement maternelle. C'est une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial en position 32-43 qui en est responsable. Les mitochondries sont impliquées dans le métabolisme oxydatif du glucose et des acides gras et fournissent de l'énergie à la cellule. Dans Le diabète mitochondrial ; il existe un déficit en ATP conduisant à une diminution de l'insulinosécrétion (Buyschaert, 2006).

4.4.4. Diabète hémochromatosique

L'hémochromatose primitive est une maladie autosomique récessive secondaire à une mutation du gène HFE, la mutation la plus fréquente est la mutation Cystéine 282 Tyrosine Cette maladie est caractérisée par une hyper-absorption intestinale de fer aboutissant progressivement à une surcharge multi-viscérale. (Duron *et al.*, 2007), Cette surcharge en fer affecte plusieurs organes dont principalement le foie, le pancréas, le cœur et l'hypophyse, Le stockage excessif de fer entraîne de multiples anomalies. Dans le foie, il provoque une cirrhose et favorise l'apparition d'un cancer. Dans le pancréas, il perturbe la sécrétion d'insuline, entraînant l'apparition d'un diabète sucré, Ce diabète est essentiellement lié à l'existence d'une cirrhose. En l'absence de cirrhose, il est beaucoup plus rare (20 %) (Yaouanq *et al.*, 1990).

4.4.5. Diabètes endocriniens

La majorité des endocrinopathies s'accompagnent d'anomalies de la tolérance glucidique. Parmi ces endocrinopathies, on peut citer : l'acromégalie, le syndrome de cushing, le phéochromocytome, l'hyperthyroïdie, l'hyperaldostéronisme et l'hyperparathyroïdie. Cette intolérance glucidique peut rarement évoluer vers un diabète qui disparaît quand la maladie endocrinienne est traitée (Grimaldi, 2009).

4.4.6. Le diabète lipoatrophique

Le diabète lipoatrophique englobe un groupe hétérogène de syndromes génétiques rares caractérisé par l'insulino-résistance associée à une absence partielle ou totale du tissu adipeux sous-cutané et la présence d'hypertriglycéridémie (Khan *et al.*, 2005). Plusieurs formes de

diabète lipoatrophie sont causées par des anomalies génétiques. Syndrome Seip-Berardinelli, acanthosis ; Le syndrome Dunnigan.

4.4.7. Diabète pancréatique

Le diabète pancréatique résulte d'une destruction ou d'une disparition anatomique partielle ou totale du pancréas (Buysschaert, 2006) il se caractérise par une hyperglycémie chronique, toute affection qui touche le pancréas peut provoquer un diabète. La liste des affections comprend :

- les pancréatites, quelle qu'en soit la cause.
- les traumatismes du pancréas.
- les pancréatectomies.
- les cancers du pancréas. (Monnier & Colette, 2014)

4.4.8. Diabète africain

Il doit être suspecté chez les africains et les indiens. Ce diabète apparaît entre 30 et 40 ans, son début est aigu, généralement avec cétose. L'évolution se fait secondairement vers un mode non insulino-dépendant. Il n'y a pas de marqueur d'auto-immunité, pas d'insuffisance pancréatique externe. Ce diabète associe carence insulinique et insulino-résistance (Chanson, 2007).

4.4.9. Diabètes iatrogènes

Ils correspondent aux hyperglycémies provoquées par certains médicaments tels que, les glucocorticoïdes, les contraceptifs oraux, ou encore, les antirétroviraux, ou les interférons α (Monnier & Colette, 2014).

5. Physiopathologie

5.1. Définition

La physiopathologie nous apprend que le diabète de type 1 a une origine auto-immune. Le système immunitaire va détruire les îlots de Langerhans du pancréas en raison de facteurs génétiques et /ou d'une infection virale (rubéole par exemple). La physiopathologie du diabète de type 2 est caractérisée par une diminution de la sécrétion d'insuline entraînant une hyperglycémie. Néanmoins il ne s'agit pas d'une pathologie auto-immune. Le diabète de type 2 est dû à un ensemble de gènes qui peuvent s'exprimer en fonction de facteurs environnementaux et alimentaires (Guillausseau & Laloi, 2003).

5.2. Physiopathologie du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules β situées dans le pancréas. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules β fonctionnelles. Le processus auto-immun évolue habituellement sur plusieurs années. Il débute bien avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Des facteurs génétiques mais aussi liés à l'environnement jouent un rôle important dans la pathogénie du diabète.

5.2.1. Facteurs génétiques

L'existence d'un terrain génétique de susceptibilité au diabète de type 1 est démontrée. Le déterminisme de la maladie est polygénique. Des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1, mais pas encore d'identifier les gènes.

Le 1^{er} est le principal se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes ou du système HLA de classe II avec un risque relatif de 3 à 5%, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4.

Le risque relatif atteint 20 à 40% lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés, ce qui veut dire que l'association DR3-DR4 est fréquente dans la population diabétique alors qu'elle est exceptionnelle dans la population non-diabétique. Ainsi, le risque pour des frères et sœurs peut être précisé en fonction de l'identité HLA avec le diabétique. Le risque est de 15 % lorsque les frères ou sœurs présentent les deux haplotypes HLA en commun avec le diabétique. Il n'est que de 7 % lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplotype en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux haplotypes sont différents (Grimaldi, 2000).

Le 2^{ème} gène repéré se situe dans la région codant pour l'insuline sur le chromosome 11p 15 (gène appelé maintenant DSID2, ou en anglais IDDM2) (Arfa *et al.*, 2008), mais d'autres régions du génome sont impliquées. Leur étude permettra peut-être d'améliorer le dépistage du risque génétique. Elle devrait surtout permettre de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie.

5.2.2. Facteurs immunitaires

La destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper CD4 et des lymphocytes T cytotoxiques CD8 (Grimaldi, 2009). Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps

n'ont pas en eux-mêmes de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique. Ces anticorps sont essentiellement au nombre de 4 :

- Les anticorps anti-îlots (islet cell antibody: ICA).
- Les anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase). Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée au niveau pancréatique. Leur présence traduit l'existence d'un processus auto-immune dirigé contre les cellules β du pancréas.
- Les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant.
- L'anticorps anti-IA2 : c'est un anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules β (Allan, 2008).

5.2.3. Facteurs environnementaux

Les facteurs de l'environnement comme les virus ou certains facteurs alimentaires, jouent probablement un rôle dans le déclenchement de la maladie en modulant la pénétrance des gènes de susceptibilité et/ou en activant les cellules impliquées dans la réaction auto-immunitaire dirigée contre les cellules β (Tourniaire *et al.*, 1994).

Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type 1 est suspecté mais non démontré. En faveur de cette hypothèse, la haute prévalence du diabète de type 1 (environ 20 %) en cas de rubéole congénitale, ou la présence du virus coxsackie B4. Certains virus pourraient présenter un antigène commun avec des protéines des cellules β (virus Coxsackie ou Cytomégalovirus). (Baalbaki, 2012)

5.2.4. Autres facteurs

Les substances toxiques tels que les nitrosamines, nitrites, rodenticides, et même la vaccination dans certains cas, mais qui reste encore comme hypothèse (Johanston & Openshaw, 2001 ; Boudera, 2008).

5.3. Physiopathologie du diabète de type 2

Il existe deux phénomènes distincts qui expliquent l'apparition d'un diabète de type 2. Ils sont présents à des degrés variables :

Tout d'abord, une **insulino-résistance** qui siège au niveau des tissus périphériques et du foie. Cette insulino-résistance se traduit dans les tissus périphériques par une diminution de la sensibilité des récepteurs à l'insuline et une diminution de la réponse de ces récepteurs une fois que l'insuline s'y est fixée. Puisque l'insuline permet de faire rentrer le glucose dans les cellules,

cette insulino-résistance entraîne une augmentation de la concentration sanguine en glucose soit une hyperglycémie. Cette insulino-résistance n'est pas responsable du diabète si elle est isolée (pas de déficit d'insulino- sécrétions) comme c'est le cas chez de nombreux patients obèses qui présentent uniquement un hyperinsulinisme réactionnel témoignant de la compensation du pancréas.

L'insulino-résistance serait due à priori à des causes essentiellement environnementales (alimentation et sédentarité) mais aussi génétiques.

En parallèle, il existe un **déficit de l'insulino-sécrétion** lié à une atteinte des cellules β de Langerhans. Ces cellules, qui permettent la sécrétion d'insuline, ont perdu en moyenne 50% de leur masse au moment du diagnostic du diabète. Cette destruction des cellules β serait liée à des phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité. Ainsi, l'hyperglycémie étant toxique pour les cellules β (Bories, 2012).

6. Complications

Les personnes atteintes de diabète sont exposées à un risque de développer divers problèmes de santé invalidants et potentiellement mortels. Une glycémie en permanence élevée peut être à l'origine de maladies graves touchant le système cardiovasculaire, les yeux les reins et les nerfs. En outre, les personnes atteintes de diabète sont davantage exposées aux infections.

6.1. Complications métaboliques aiguës

6.1.1. L'acidocétose diabétique

L'acidocétose est une manifestation clinique grave représentative d'une carence absolue ou relative en insuline. Elle complique surtout le DID mais survient dans 15% des cas au cours d'un DNID par carence insulinaire (Wémeau *et al.*, 2014).

Elle se développe chez un patient diabétique qui oublie son injection d'insuline ou pour lequel le nombre d'unités à injecter est inadapté (en raison d'une augmentation des besoins), cela peut conduire à une accumulation d'éléments appelés corps cétoniques dans le sang, ce qui augmente son acidité. A défaut de glucose comme source d'énergie, le corps utilise des acides gras, ce qui produit des corps cétoniques.

Le déficit en insuline provoque : Une augmentation de la lipolyse, avec une libération accrue des acides gras libre dans le sang circulant, hypertriglycéridémie et d'autres perturbations rénales et gastriques (William *et al.*, 2005).

6.1.2. L'hypoglycémie

Les malaises hypoglycémiques sont des complications métaboliques aiguës relativement fréquentes au cours du diabète. Ils sont associés aux traitements antidiabétiques qui élèvent le taux d'insuline circulante (insuline et insulino-sécrétagogues). (Wémeau *et al.*, 2014). Elle relève le plus souvent de surdosage en médicaments hypoglycémifiants ou d'apports glucidiques insuffisants. On définit l'hypoglycémie par une glycémie inférieure ou égale à 0,60 g/L (3,3 mmol/L).

6.1.3. Le coma hyperosmolaire

C'est une complication métabolique du diabète liée à un état sévère de déshydratation dont les conditions d'installation sont souvent liées à la méconnaissance ou à la négligence d'une hyperglycémie et/ou à un défaut d'hydratation elle affecte essentiellement les diabétiques de type 2 d'un âge avancé (Wémeau *et al.*, 2014). Il se caractérise surtout par une hyperglycémie, une polyurie, une insuffisance rénale et une forte déshydratation.

6.1.4. L'acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique sévère associée au diabète de type 2. Il s'agit d'une acidose métabolique liée à l'accumulation de lactate dans le sang (Wémeau *et al.*, 2014), elle se manifeste chez les diabétiques traités par la phénformine (antidiabétique orale de la classe des biguanides). L'acidose lactique est mortelle dans 50% des cas, heureusement elle demeure relativement rare et ne concerne quasi exclusivement que les patients traités par les biguanides (Piquilloud *et al.*, 2004).

6.2. Les complications chroniques de diabète

Les complications chroniques du diabète représentent aujourd'hui les causes essentielles de morbidité et de mortalité chez le patient diabétique. Les lésions concernant les petits vaisseaux sont appelées microangiopathies. Elles touchent essentiellement le rein ; l'œil et certains nerfs périphériques. Au contraire les atteintes des vaisseaux plus gros ou vaisseaux de conductance sont les macroangiopathies. (Auberval, 2010)

6.2.1. La macro-angiopathie diabétique

Le terme de macro-angiopathie désigne l'ensemble des lésions des grosses et moyennes artères. Il s'agit de complications macrovasculaires ; une atteinte des artères de calibre supérieur à 200µm (artère des membres inférieurs, du cœur et du cerveau) qui consiste en une athérosclérose accélérée.

L'hyperglycémie peut fragiliser la paroi des artères et favoriser la formation de plaque d'athérome (en parle d'athérosclérose). A la longue, les parties qui sont mal irriguées ne reçoivent plus assez d'oxygène pour leur fonctionnement normal (on parle d'ischémie), et les tissus ont un risque d'être endommagés.

En plus de l'hyperglycémie, d'autres facteurs de risque d'avoir une maladie du cœur et des vaisseaux peuvent favoriser l'apparition des ces complications. Comme l'hypertension artérielle, un taux de lipides (graisses) trop important dans le sang et la consommation de tabac.

6.2.2. Micro-angiopathie diabétique

Ce sont les complications regroupant l'ensemble des lésions observées au cours du diabète sur les petits vaisseaux, d'un diamètre inférieur à 30µm. (Dekkar, 2012). Elle englobe les complications spécifiques du diabète : rétinopathies, néphropathie neuropathie. Ces complications sont directement liées à l'hyperglycémie et sont fonction de trois facteurs principaux : l'ancienneté du diabète, la qualité de l'équilibre glycémique et une susceptibilité individuelle.

6.2.2.1. La rétinopathie diabétique

La rétinopathie représente une des complications les plus fréquentes et les plus précoces de la microangiopathie diabétique. Dans les pays industrialisés, elle représente la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans (Wémeau *et al.*, 2014).

Cette pathologie se développe petit à petit et pendant longtemps le patient ne perçoit pas le moindre symptôme. Sur le plan physiopathologique, on observe une atteinte privilégiée des vaisseaux capillaires rétiniens, par épaissement de la membrane basale, qui entraîne une fragilisation et une dilatation capillaire avec augmentation du débit sanguin (Dekkar, 2012).

6.2.2.2. La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est un problème majeur chez les patients diabétiques, elle se définit par une atteinte glomérulaire spécifique et se traduit au stade précoce par une microalbuminurie, définie par une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 30 et 300 mg/24 heures. Elle évolue progressivement vers une protéinurie et une diminution du débit de filtration glomérulaire jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale.

6.2.2.3. La neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique constitue une complication plutôt tardive, au moins cliniquement il est rare qu'elle précède la rétinopathie. La neuropathie diabétique présente deux composantes, l'une périphérique et l'autre autonome.

La neuropathie périphérique : est la plus fréquente des neuropathies (80% des neuropathies) et le plus souvent asymptomatique. Elle est généralement sensitive (Le plus souvent localisée à l'extrémité des membres inférieurs et parfois aux mains), avec atteinte des petites fibres caractérisée le plus souvent par une perte de la sensibilité thermique et douloureuse.

La neuropathie autonome qui est l'atteinte du système nerveux autonome. Elle a des répercussions multiples notamment sur le système cardiovasculaire (l'hypotension orthostatique est fréquente), digestive et urogénitale.

7. L'insuline

7.1. Définition

L'insuline est une hormone polypeptidique produite par le pancréas, qui permet au glucose de pénétrer dans les cellules de l'organisme où il est transformé en énergie. Elle contribue à maintenir constant le taux de la glycémie, cette action est largement utilisée en thérapeutique dans le traitement du diabète.

7.2. Structure et biosynthèse

La molécule d'insuline est un polypeptide d'un poids moléculaire de 6 KDA. C'est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne α à 21 acides aminés et la chaîne β à 30 acides aminés, reliées entre elles par deux ponts disulfures. (Idelman & Verdetti, 2000).

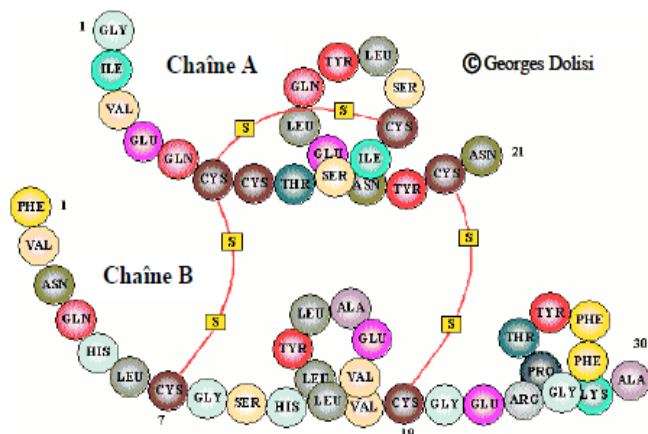


Figure 2: Structure primaire de l'insuline (Sanger, 1955)

L'insuline est produite dans les cellules β qui constituent 75% des îlots de Langerhans du pancréas. La biosynthèse de l'insuline s'amorce dans le noyau des cellules β , à partir de l'information contenue dans le code génétique, située sur le chromosome 11 chez l'homme (Langlois, 2008). La transcription du gène aboutit à un ARN messager qui est traduit en pré pro insuline, une protéine de 11,5 KDA, le pré pro insuline en cours d'élongation est rapidement déversée dans le réticulum endoplasmique où les enzymes protéolytiques clivent la séquence finale, formant ainsi la pro-insuline qui est un peptide de 9 KDA contenant les chaînes α et β de l'insuline connectées entre elles par le peptide C. Cette étape dure entre 10 et 20 minutes. Après son passage au réticulum endoplasmique, la pro-insuline est transportée dans des microvésicules intermédiaires vers l'appareil de Golgi (Baalbaki, 2012). C'est dans cet organite que la pro-insuline est clivée pour donner le peptide-C (31 acides aminés ayant un poids moléculaire de 3 KDA) et un peptide bicaténaire ; l'insuline d'une taille finale de 51 acides aminés et de poids moléculaire de 6KDA. Ces deux peptides sont stockés dans des granules jusqu'à sécrétion (Auberval, 2010).

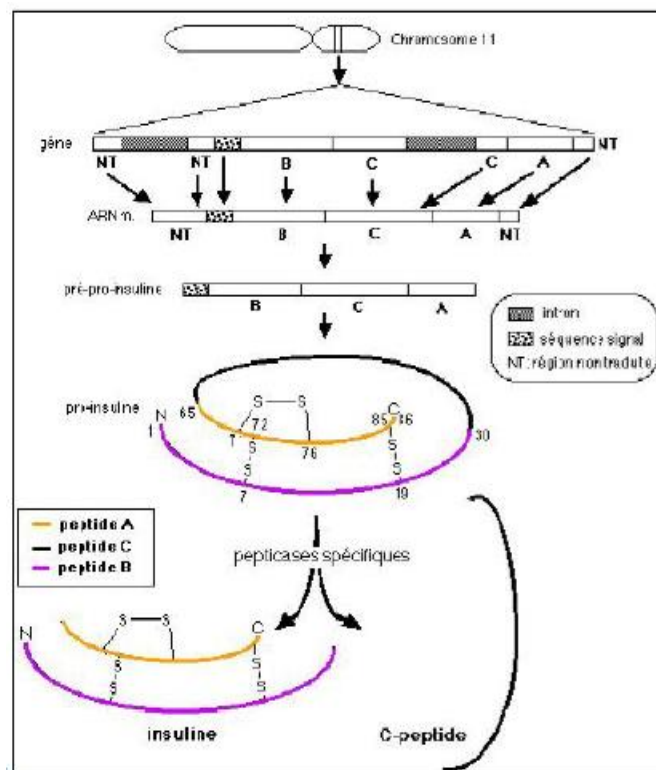


Figure 3 : transcription et traduction de l'insuline (Idelman & Verdeti, 2000).

7.3. Mécanisme d'action

L'insuline libérée permet d'augmenter le captage de glucose par les adipocytes et les cellules musculaires, ce phénomène est régulé par des mécanismes d'exocytose et d'endocytose des récepteurs GLUT4 insulino-dépendant en présence de l'hormone. Dans le foie et le muscle, le glucose est stocké sous forme de glycogène par le processus de glycogénogenèse et il est utilisé dans le cycle de la glycolyse dans les myocytes pour produire de l'énergie. De plus, au niveau du tissu adipeux, elle induit un stockage des acides gras en favorisant la lipogenèse. La fixation de l'insuline sur ses récepteurs membranaires spécifiques entraîne l'autophosphorylation des sous unités β transmembranaires faisant apparaître dans le domaine intra cellulaire une activité tyrosine kinase aboutissant à l'adhésion des molécules intracellulaires. Ces molécules activent une série de processus en cascade au niveau intracellulaire de réaction de phosphorylation et de déphosphorylation entraînant l'effet biologique (stimulation du transport de glucose, etc).

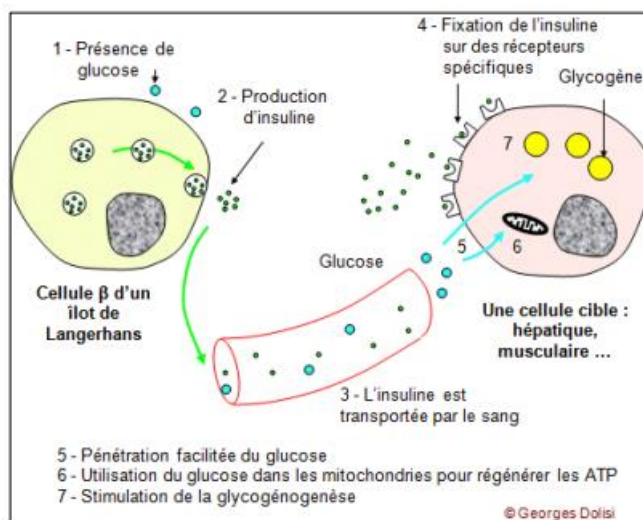


Figure 4: Action hypoglycémiante de l'insuline (Dolisi, 2014).

7.4. Effets métaboliques de l'insuline

7.4.1 Action de l'insuline sur les glucides

L'insuline est une hormone anabolisante par excellence, en phase d'absorption alimentaire la sécrétion d'insuline s'accroît facilitant la pénétration du glucose sanguin dans les muscles le foie et le tissu adipeux. Dans ces cellules, l'insuline produit les effets suivants (Brunner *et al.*, 2006) :

- Elle stimule le transport du glucose à travers la membrane plasmique et sa transformation en énergie.
- Elle incite le foie et le muscle à mettre le glucose en réserve sous forme de glycogène (glycogénogénèse) en activant la glycogène synthétase et en inhibant la glycogène phosphorylase.
- Elle empêche la libération du glucose par le foie en inhibant la néoglucogénèse. Elle inhibe également la dégradation du glycogène en glucose.

7.4.2. Action de l'insuline sur les lipides

L'insuline joue un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides, elle fait baisser la concentration d'acides gras dans le sang en favorisant le stockage des triglycérides (Sherwood & Lockart, 2006).

- Elle favorise l'entrée d'acides gras venant du sang dans les cellules et le tissu adipeux
- Elle stimule les réactions chimiques qui aboutissent à la synthèse des triglycérides à partir du glucose et d'acides gras.
- Elle inhibe l'action de la lipase hormono-sensible favorisant le stockage des graisses dans les adipocytes et freine par un effet direct, la production hépatique de lipoprotéines riches en triglycérides.

7.4.3. Action de l'insuline sur les protéines

L'insuline fait baisser la concentration d'acides aminés dans le sang et stimule la synthèse des protéines (Sherwood & Lockart, 2006) :

- Elle favorise le transport d'acides aminés du sang vers les cellules musculaires et vers d'autres tissus.
- Elle stimule la synthèse des protéines à partir des acides aminés dans les cellules.
- Elle inhibe le catabolisme protéique et diminue la néoglucogénèse à partir d'acides aminés glucoformateurs.

Chapitre II: Stress oxydatif

II. Stress oxydatif

1. Définition

Le stress oxydatif, dénommé également stress oxydant, résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants / antioxydants » en faveur des oxydants, ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec altérations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation (Sergent *et al.*, 2000).

Un stress oxydatif pourra être induit lors de la surproduction des ERO et/ou par suite de l'inhibition des systèmes antioxydants qui peuvent être inactivés, soit directement soit par défaut de synthèse. (Pelletier *et al.*, 2004).

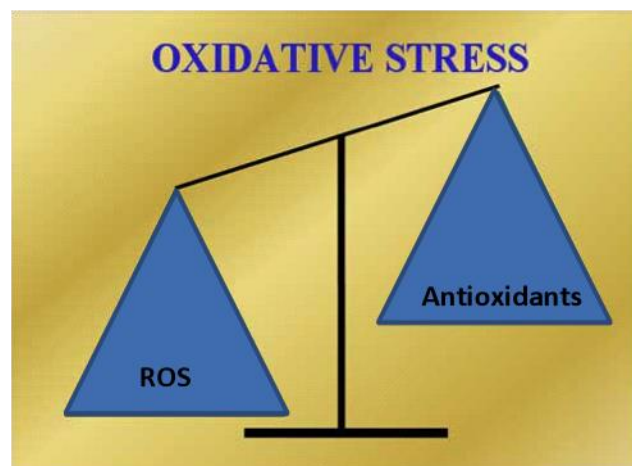


Figure 5: Déséquilibre de la balance entre antioxydants et pro-oxydants (Choi *et al.*, 2011).

2. Les radicaux libres

Un radical libre se définit comme un atome, une molécule ou une espèce chimique contenant un ou plusieurs électrons non appariés sur leur orbitale externe. Ce déséquilibre structural souvent transitoire, peut être comblé par l'acceptation d'autres électrons ou par le transfert d'électrons non appariés vers une autre molécule. La présence d'électrons libres augmente la réactivité des molécules et les rend hautement instables. La probabilité que surviennent les réactions d'acceptation et de transfert d'électrons d'une molécule à une autre dépend essentiellement de l'instabilité du radical libre considéré (Halliwell, 1999).

3. L'Origine des radicaux libres

Les radicaux libres peuvent être d'origine endogène par le biais de différents mécanismes physiologiques dans l'organisme, mais aussi d'origine exogène, provoqués par plusieurs sources chimiques et physiques.

3.1. Origine Endogène

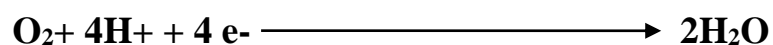
Plusieurs inclusions intracellulaires sont des sièges importantes pour la production des radicaux libres comme la mitochondrie, les microsomes, le cytosol.

Aux doses faibles, les ERO sont très utiles pour l'organisme et jouent des rôles importants dans divers mécanismes physiologiques.

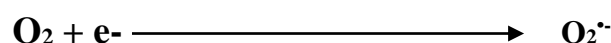
3.1.1. La chaîne respiratoire

La mitochondrie est un organite intracellulaire qui est responsable de la production d'énergie sous forme d'ATP ; elle est considérée comme une des principales sources des radicaux libres dans la cellule pour le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Au niveau de la membrane des mitochondries ; les composés réduits issus du cycle de Krebs (NADH et FADH₂) sont oxydés, libérant de l'hydrogène (H⁺) et des électrons. (Delteil *et al.*, 2012). Les électrons sont transférés le long de la chaîne respiratoire au cours des réactions d'oxydoréduction jusqu'à l'accepteur final, l'oxygène, qui est réduit complètement en H₂O (Carrière *et al.*, 2006).



Environ 2% de l'oxygène subit une réduction univalente conduisant à la formation du radical superoxyde.



3.1.2. La réaction immunitaire

L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées qui sont le siège d'un phénomène appelé explosion oxydative consistant en l'activation du complexe de la NADPH oxydase, enzyme capable d'utiliser l'oxygène moléculaire pour produire de grandes quantités d'anions superoxydes au niveau de la membrane cellulaire. Ce mécanisme, lorsqu'il est contrôlé, est capital dans la lutte anti-infectieuse car il permet la phagocytose des bactéries et des corps étrangers. (Leverve, 2001).

3.1.3. Peroxysome

Le peroxysome est une source importante dans la production cellulaire de H_2O_2 car cet organelle contient de nombreuses enzymes générant du H_2O_2 . Toutefois ce dernier est utilisé comme substrat par la catalase peroxysomale afin de réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats. Ces réactions sont importantes dans les processus de détoxification présents dans le foie et le rein. Il semble cependant que seule une faible quantité de H_2O_2 produit au niveau du peroxysome pourrait échapper à la catalase (Servais, 2004).

3.1.4. Les microsomes

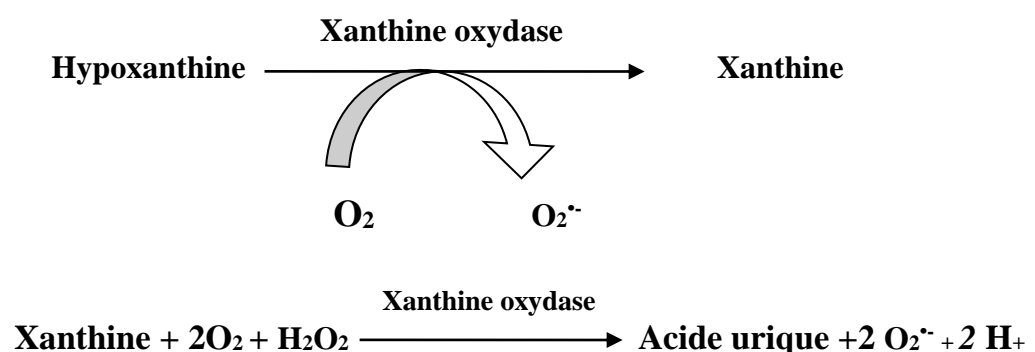
L'auto-oxydation du cytochrome P450 et l'oxydation du NADPH par le NADPH déshydrogénase sont les deux principales sources de production d' $\text{O}_2^{\cdot-}$ (Vallyathan & Xianglin, 1997).

3.1.5. Le cytosol

C'est la localisation des différentes réactions enzymatiques responsables à la production des radicaux libres.

➤ La xanthine oxydase

La xanthine oxydase est une enzyme soluble qui génère des ERO en réduisant l'Hypoxanthine en xanthine. Mais elle peut également catalyser l'oxydation de la xanthine en acide urique. La production d'ERO par la xanthine oxydase est faible en condition basale, mais joue un rôle important lors de l'ischémie-reperfusion (Harrison, 2002).



Ces espèces sont hautement réactives et toxiques. Certains comme le peroxyde d'hydrogène ou le radical hydroxyle, sont très oxydantes et vont réagir avec les molécules présentes dans le milieu (Galy & Fraysse, 2012).

3.2.2. Certains médicaments

Un certain nombre de médicaments, notamment l'adriamycine, la bléomycine et des toxiques comme le paraquat, constituent une source renouvelable de radicaux libres, grâce à des phénomènes de recyclage, c'est-à-dire de régénération des formes oxydées/réduites, appelés cycles futiles. Les deux exemples ci-dessous montrent la formation de radicaux superoxydes à partir de l'adriamycine et du paraquat, changeant d'état d'oxydoréduction par acceptation d'un électron qui est ensuite cédé à l'oxygène, ainsi transformé en ion superoxyde (Allain, 2008).

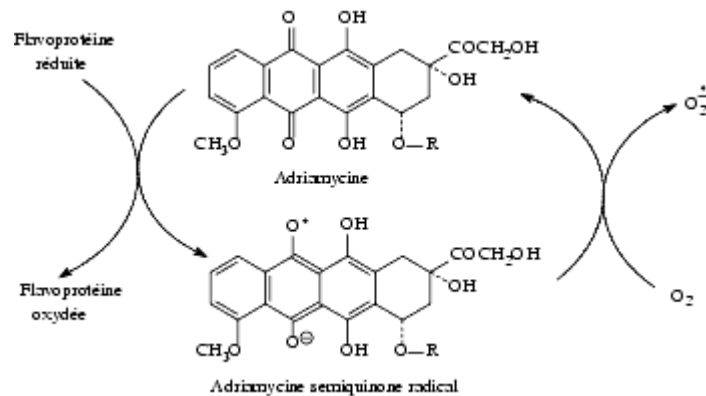


Figure 7 : formation de radicaux superoxydes à partir de l'adriamycine (Allain, 2008).

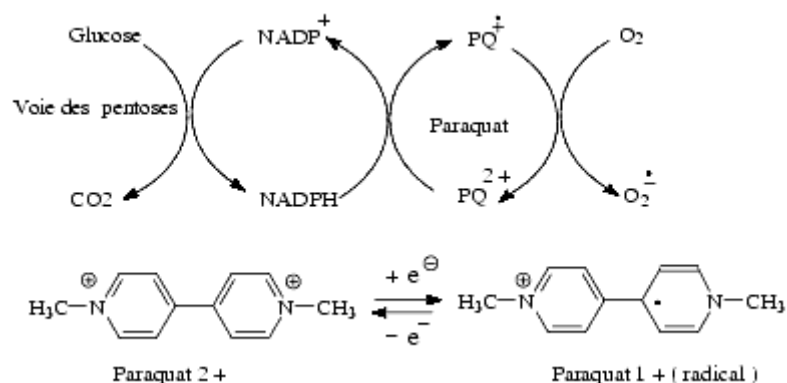


Figure 8 : formation de radicaux superoxydes à partir du paraquat (Allain, 2008).

3.2.3. Fumé du tabac

La fumée de cigarette est un mélange complexe de plus de 4700 produits chimiques. Elle se compose de deux phases, l'une gazeuse, l'autre solide et constituée de goudrons, qui se caractérisent toutes deux par une concentration très élevée des donneurs des radicaux libres. Dans les poumons, la fumée de cigarette peuvent libérer H_2O_2 , qui peut diffuser dans les noyaux de cellules et réagissent avec le fer pour produire OH^\cdot qui provoque des dommages d'ADN, ce qui peut conduire à l'activation de l'oncogène et le gène suppresseur de tumeur inactivation et cause ainsi la cancérogenèse (Pryor *et al.*, 1983).

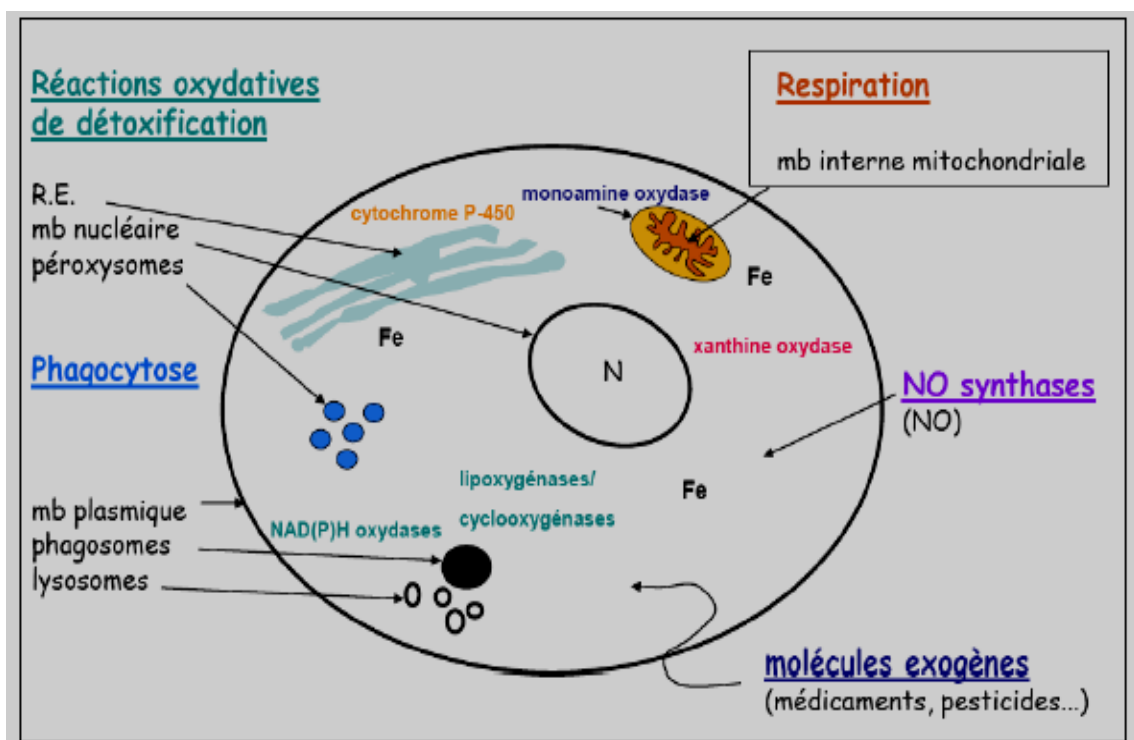


Figure 9 : Principaux sites cellulaires de productions des ERO (Sekli, 2011)

4. Rôles des espèces réactives dans des situations physiologiques

Du fait de l'importance de l'oxygène dans les systèmes biologiques, en situation physiologique, les espèces réactives sont créées en continu dans l'organisme. Ainsi, les radicaux libres générés de façon permanente par le métabolisme normal de l'oxygène, ne sont pas seulement des produits agressifs mais aussi des modulateurs de voies de transduction du signal et

de l'expression de gènes qui participent à l'homéostasie vasculaire. Ils jouent le rôle de messenger pour la cellule, dans l'apoptose et dans la défense contre les infections (Sun *et al.*, 2009).

L'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ produit dans la chaîne respiratoire des mitochondries ou durant la phagocytose, est nécessaire à la performance de la réponse immunitaire; par exemple, un déficit de sa production peut déterminer la survenue de la granulomatose septique chronique caractérisée par l'incapacité de l'organisme à lutter contre l'agression d'agents microbiens pyogènes (Qiu *et al.*, 2007 ; Wang *et al.*, 2008). L'oxyde nitrique (NO) joue un rôle important en établissant le tonus vasculaire et en modulant la réponse inflammatoire (**figure 10**).

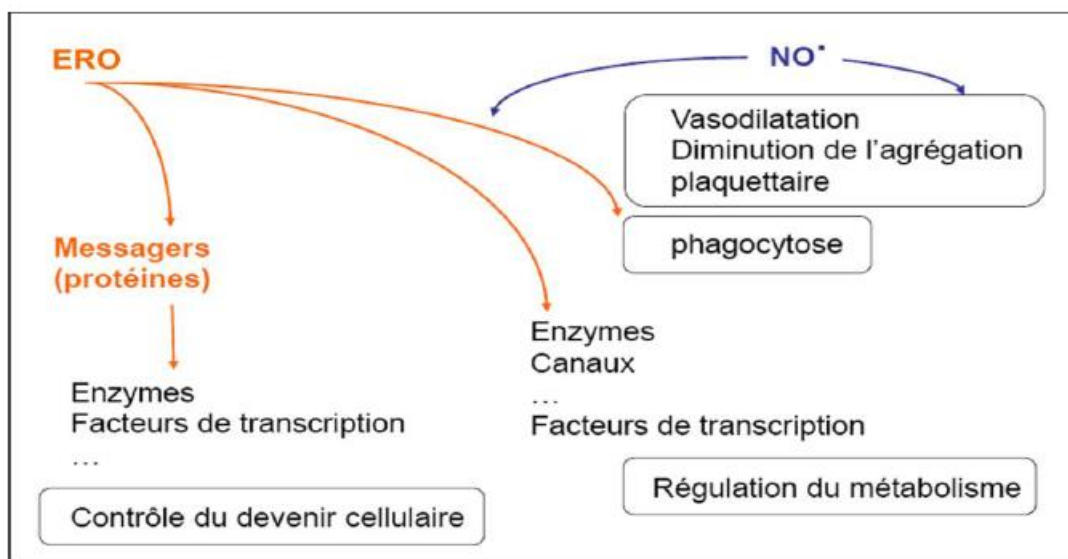


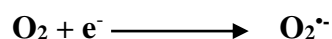
Figure 10 : Rôles physiologiques des espèces réactives (Sekli, 2011)

5. Les différents types des radicaux libres

5.1. ERO radicalaires

5.1.1. Le radical anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$

C'est la forme réduite de l'oxygène moléculaire par la réception d'un électron, c'est le premier radical formé lors du transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire.

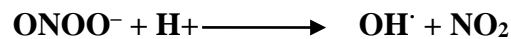


Il est produit en grande quantité dans les macrophages pendant la destruction bactérienne (phagocytose), (Babior *et al.*, 1990), dans la chaîne respiratoire mitochondriale (phosphorylation oxydative) et dans d'autres types cellulaires comme les lymphocytes (Fridovich, 1989), les cellules endothéliales et les fibroblastes (Maly, 1990). La réactivité et le pouvoir oxydant de

l' $O_2^{\cdot-}$ sont faibles, mais son pouvoir réducteur en présence des métaux de transition (fer, cuivre et zinc) présents dans les sites actifs des enzymes est la base de la formation d'espèces plus réactives. Dans cette logique, il est désormais bien établi que le radical super oxyde est le principal précurseur conduisant à la formation d'un puissant radical libre qui est le radical hydroxyle.

L'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ joue un rôle très important dans la génération d'autres radicaux libres tels que le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , le radical hydroxyle OH^{\cdot} , et l'oxygène singlet 1O_2 (Stief, 2003).

L'anion superoxyde capable de réagir avec l'oxyde nitrique pour former le peroxynitrite ($ONOO^-$) qui est capable de donner par la suite des composés très toxiques comme le radical hydroxyle et le dioxyde nitrique (Halliwell, 1997).

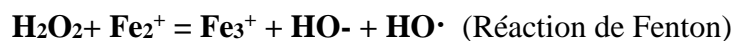


5.1.2. Le radical hydroxyl OH^{\cdot}

C'est le radical le plus dangereux dans l'organisme, il est formé de la réaction de l'anion superoxyde avec l'hydrogène peroxyde.



Ainsi la fission homolytique de la liaison O-O du peroxyde d'hydrogène donne deux radicaux hydroxyles. Cette fission peut être causée par la chaleur ou par des radiations ionisantes. Cependant, une solution de peroxyde d'hydrogène avec des ions ferreux suffit à fournir des radicaux hydroxyles. Cette réaction fut observée pour la première fois par Fenton en 1894 (Halliwell & Gutteridge, 1984). C'est ce qu'on appelle réaction d'Haber-Weiss. Haber et Weiss, en 1934, qui proposèrent le concept selon lequel le radical hydroxyle, OH^{\cdot} , pouvait être généré suite à l'interaction entre l' $O_2^{\cdot-}$ et l' H_2O_2 (Kehrer, 2000)



5.1.3. L'oxyde nitrique

Le radical oxyde nitrique (NO^{\cdot}) ou monoxyde d'azote, est produit par diverses cellules à partir de l'arginine et de l'oxygène dans une réaction catalysée par des NO synthases constitutives et induites, présentes au sein des cellules endothéliales, vasculaires et neuronale ainsi que dans les macrophages et les neutrophiles (Moncada *et al.*, 1991). Même si le NO^- n'est

pas un ERO comme la majorité de ces molécules, il possède des capacités oxydantes et peut avoir des propriétés néfastes vis-à-vis des cellules. Toutefois, il est bien établi que le NO[•] peut agir comme une molécule de signalisation clé puisqu'il favorise la relaxation endothéliale, régule le tonus vasculaire et participe à la transduction du signal au niveau neuronal (Rush *et al.*, 2005). Le radical NO[•] représente la principale espèce radicalaire contenant un atome d'azote qui dans les conditions aérobies est capable de réagir avec l'oxygène moléculaire pour donner naissance au radical dioxyde d'azote (NO₂[•]).



Du fait de son grand pouvoir oxydant, le NO₂[•] est impliqué dans plusieurs voies oxydatives, incluant la peroxydation lipidique au sein des molécules de cholestérol (LDL) en circulation et la formation de résidus de nitrotyrosine.

5.2. ERO non radicalaires

5.2.1. L'oxygène singlet ¹O₂

Il correspond à une forme excitée de l'oxygène O₂ : il possède la même structure électronique que l'oxygène mais 'agencée' différemment, à savoir que les électrons de la couche externe initialement non appariés se sont appariés. Il n'est donc pas radicalaire. Son état 'excité' lui confère un potentiel oxydant supérieur à celui de l'oxygène (Halliwell & Gutteridge, 2007).

5.2.2. Le peroxyde d'hydrogène H₂O₂

Le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ n'est pas une espèce radicalaire, il n'est pas chargé et peut donc diffuser très facilement à travers les membranes. De ce fait son action n'est pas restreinte à son lieu de production mais peut se dérouler dans différents compartiments cellulaires tel que le noyau, ce qui en fait un ERO assez toxique. C'est un oxydant impliqué notamment dans la voie de l'apoptose (Halliwell & Gutteridge, 1999).

Le peroxyde d'hydrogène est produit à partir du radical superoxyde en solution aqueuse. Cet ion provoque la dismutation de l'eau pour former du peroxyde d'hydrogène et du dioxygène (Halliwell & Gutteridge, 1984). Cette réaction est catalysée par le superoxyde dismutase.



5.2.3. Le Peroxynitrite

La réaction du NO[•] avec l'anion superoxyde donne naissance au peroxynitrite.

Le peroxy-nitrite est un dérivé d'oxygène très toxique provoque des lésions tissulaires très graves en plus de l'oxydation des LDL. Le Peroxy-nitrite apparait comme l'espèce la plus toxique pour les tissus au niveau des sites de l'inflammation et participe dans plusieurs désordres neurodégénératif et des lésions rénales.

Le peroxy-nitrite (OONO^-) est capable d'oxyder les protéines et les bases azotées des brins d'ADN par une grande similarité de l'oxydation par le radical hydroxyle.



5.2.4. L'acide hypochlorique (HOCl)

Il est formé à partir du peroxyde d'hydrogène. Il passe facilement à travers les membranes biologiques, et peut altérer les constituants protéiques de la cellule à cause de son fort pouvoir oxydant (Ognjanovic *et al.*, 2008).



6. Les conséquences du stress oxydant

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions des molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, et des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides.

6.1. Dommage de l'ADN

L'ADN est une cible privilégiée pour les ERO, cinq classes principales de dommages oxydatifs médiées par OH^{\cdot} peuvent être générées : les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaux, des cassures des brins et des pontages ADN-protéines. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîne l'oxydation des bases, La guanine, par exemple, peut réagir avec OH^{\cdot} pour former la 8-hydroxy-2' déoxyguanosine (8-OH-dG) qui, au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement (Favier, 2003).

Mais le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin.

Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dans la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou éthénodérivés. L'attaque radicalaire des protéines qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), entraîne des pontages des protéines ou des adduits sur des bases de type lysinoguanine (Pincemail *et al.*, 2007).

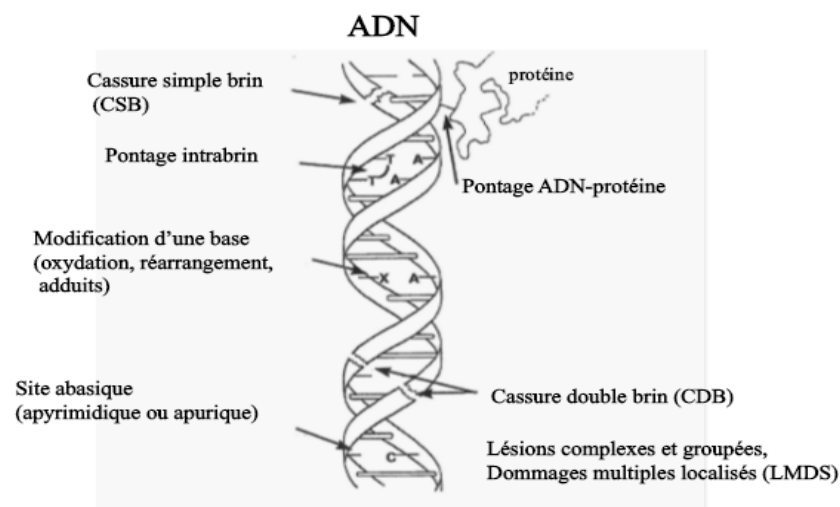


Figure 11: Les principaux dommages oxydatifs médiés à l'ADN par les ERO

(Averbeck, 2006).

6.2. Oxydation des protéines

Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées. D'autres lésions irréversibles conduisent à la formation d'un intermédiaire radicalaire. Les protéines peuvent alors soit subir des réticulations par formation notamment de ponts bi-tyrosine détectables par leur fluorescence, soit subir des coupures en cas d'agression forte, soit des modifications de certains acides aminés en cas d'agressions modérées. Les protéines modifiées par oxydation deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases (Barnoud *et al.*, 2007).

6.3. Oxydation des glucides

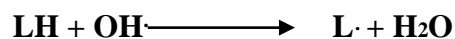
Le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes, H_2O_2 et OH^\bullet , qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde (Barnoud *et al.*, 2007).

6.4. Peroxydation lipidique

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par les espèces réactives (Esterbauer *et al.*, 1992) La peroxydation lipidique distingue en 3 phases : l'initiation, la propagation et la terminaison.

a. Initiation

Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI).

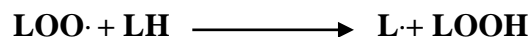


b. Propagation

Le radical lipidique (L^\bullet) réagit avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxyde (LOO^\bullet) (Atkin *et al.*, 2005).

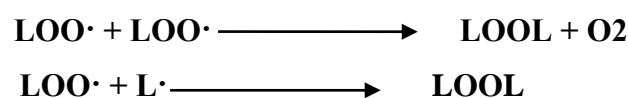


Le LOO^\bullet va propager la réaction en chaîne avec une molécule LH voisine pour former un nouveau L^\bullet et un hydroperoxyde lipidique ($LOOH$). De cette manière, de nombreuses molécules d'hydroperoxydes lipidiques peuvent être formées pour chaque RL initial.



c. Terminaison

Cette étape consiste en la formation de composés stables issus de l'association de 2 composés radicalaires. Leurs électrons non appariés s'associent rapidement pour former une liaison covalente stable. La réaction peut également être stoppée à l'aide d'antioxydants (Colas, 2011)



7. Défenses antioxydantes

L'organisme dispose des systèmes de protection contre les ERO. Un antioxydant est un composé capable de combattre les dommages oxydants alors qu'il est en moindre quantité que les molécules qu'il protège. La protection antioxydante comprend des enzymes antioxydantes et de nombreux composés endogènes réagissant et inactivant les ERO. Les cellules maintiennent leur niveau d'antioxydants par les apports alimentaires et/ou la synthèse de novo.

7.1. Les antioxydants enzymatiques

Les systèmes antioxydants enzymatiques sont largement représentés par les protéines cellulaires dont la principale fonction est de maintenir un environnement réduit à l'intérieur de la cellule (Halliwell, 1999) en plus de maintenir les niveaux d'antioxydants extracellulaires. Les principales enzymes antioxydantes cellulaires sont présentées par la SOD, la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et la glutathion réductase (GR). Leurs niveaux sont normalement régulés de manière à combattre une production excessive d'ERO dans la cellule. Lorsque la production de ces derniers augmente, les cellules vont réguler les défenses antioxydantes en augmentant leur activité et leur niveau d'expression dans le but de restaurer la balance avec la production des ERO. De telles modifications métaboliques sont souvent attribuées au phénomène d'adaptation cellulaire face au stress oxydant (Plantin *et al.*, 2005).

7.1.1. Les superoxydes dismutases (SOD)

Ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assurent l'élimination de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot -}$ par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. Chez l'homme, on décrit 3 isoenzymes ; la Cu/Zn-SOD cytosolique ; la Mn-SOD₂ mitochondriale et la Cu/Zn-SOD₃, qui diffèrent par la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire. La SOD₃ est sécrétée par les cellules musculaires lisses et constitue le système antioxydant majeur de la paroi artérielle : son expression et sa sécrétion sont augmentées par les facteurs vaso-actifs (histamine, endothéline 1, angiotensine II) et diminuées par l'homocystéine. (Pincemail *et al.*, 2007)

7.1.2. Les glutathion peroxydases (GPxs)

La glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme tétramérique permettant également la décomposition du H₂O₂. La GPx est donc essentielle à la décomposition du H₂O₂ produit de manière continue et à des niveaux physiologiques dans la cellule (Pincemail *et al.*, 2007). Il en existe plusieurs isoformes. Elles sont présentes dans le cytosol et la matrice mitochondriale (GPx-1), ou uniquement dans le cytosol (GPx-2), avec toutefois moins d'affinité pour l'H₂O₂ chez cette dernière, la seule dépourvue de sélénium (Mullenbach *et al.*; 1988). D'autres isoformes peuvent être extracellulaires (GPx-3), ou spécifiques de la membrane cellulaire (GPx-4) (Takahashi *et al.*, 1987). La GPx-4 est impliquée spécifiquement dans la réduction des peroxydes lipidiques.

Les GPx permettent la décomposition de H₂O₂ par l'oxydation de son Co-substrat le GSH en GSSG qui sera réduit ensuite par l'action de la glutathion réductase (Pincemail *et al.*, 2007).



7.1.3. Le système thiorédoxine

Le milieu intracellulaire est plutôt réducteur, les protéines contiennent des groupements thiols libres et les ponts disulfures sont rares. L'antioxydant majeur responsable du maintien des protéines à l'état réduit est la thiorédoxine qui sera régénérée par le NADPH sous l'action de la thiorédoxine réductase (TrxR) qui possède un groupement séléno-cystéine dans son site actif. Elle intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène, ainsi que dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique (Pincemail *et al.*, 2007).

7.1.4. La catalase

La catalase (CAT) est une protéine ubiquitaire mais fortement concentrée dans le foie et les érythrocytes. Dans toutes les cellules des mammifères, à l'exception des érythrocytes, elle est localisée presque exclusivement dans les peroxysomes (riches en oxydases) ce qui limite son action par rapport à des peroxydases cytoplasmiques. Cette enzyme métabolise l'H₂O₂ résultant de l'action des SOD ou celui généré par l'action des oxydases pour donner de l'eau.



En éliminant l'H₂O₂, la CAT détoxifie indirectement la cellule des O₂⁻ qui sont transformés en H₂O₂ par les différentes SOD. Cette enzyme possède également une activité de peroxydase qui lui permet de réagir avec des peroxydes et les alcools organiques ainsi que toute

molécule capable de donner de l'hydrogène à l'eau (Wassmann, 2004). La CAT est très efficace en présence d'un stress oxydant élevé et protège les cellules contre la production de l' H_2O_2 . (White *et al.*, 1989 ; Tsan *et al.*, 1990).

7.2. Antioxydants non enzymatiques

Les principaux antioxydants non-enzymatiques sont le glutathion, la vitamine E, la vitamine C, les caroténoïdes et l'acide urique. Ces molécules vont interrompre la chaîne de réaction radicalaire.

7.2.1. La vitamine E

La vitamine E (α -tocophérol) est l'antioxydant liposoluble majeur des lipides. Elle protège *in vivo* les structures moléculaires particulièrement sensibles à l'oxydation (double liaisons des acides gras polyinsaturés, bases nucléotidiques des brins d'ADN) et les structures condensées riches en lipides (membranes, lipoprotéines).

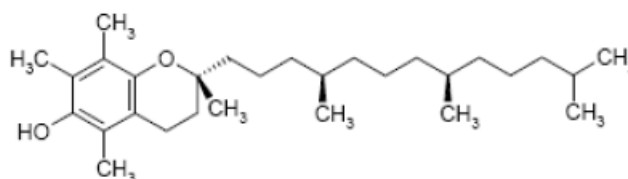


Figure 12 : Structure de la vitamine E

La régénération de l' α -tocophérol se fait en permanence par les quinones et la vitamine C au niveau des sites d'action de la vitamine E, à l'interface entre les lipides et l'eau (**figure 13 ; 14**). Le potentiel antioxydant de l' α -tocophérol est important malgré sa faible concentration membranaire. La teneur en vitamine E membranaire et son stockage adipeux hépatique et musculaire sont d'ailleurs peu influencés par les apports nutritionnels (Angelopoulos *et al.*, 1987) sauf au cours des syndromes de mal absorption intestinale.

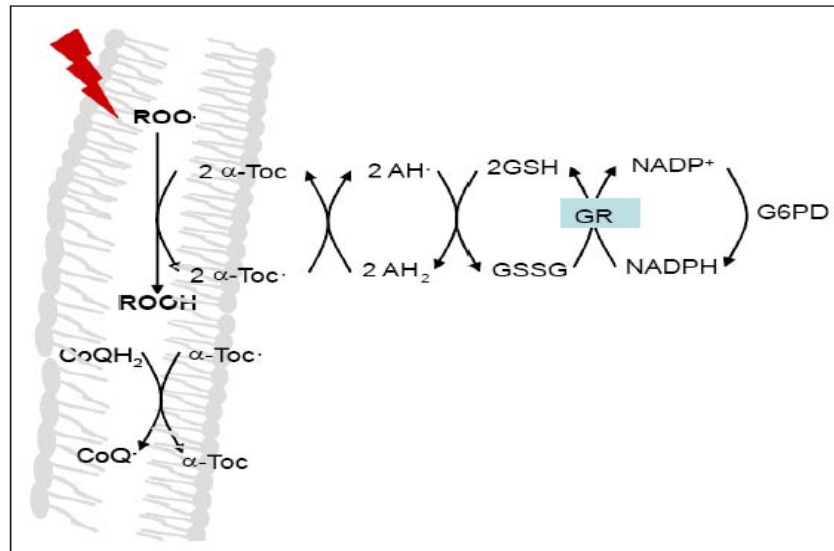


Figure 13 : Synergie d'action des antioxydants cellulaires. (Sekli, 2011)

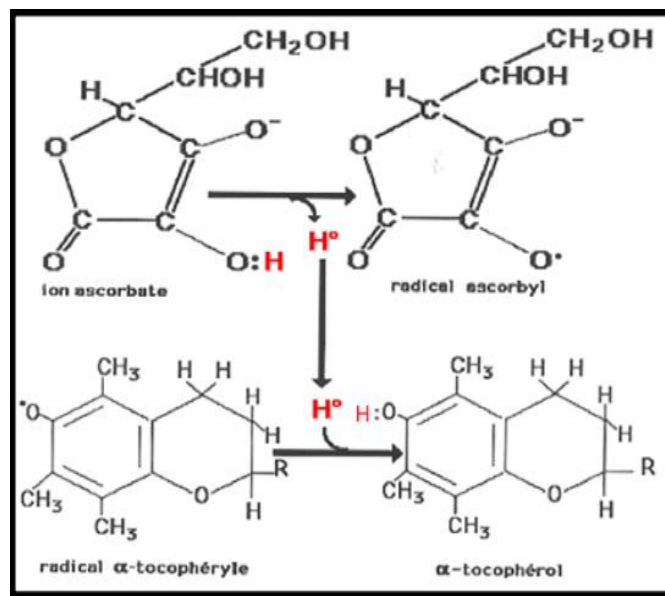


Figure 14: Régénération du tocophérol (vit.E) par l'acide ascorbique (vit.C) (May *et al.*, 1997)

7.2.2. Caroténoïdes

Ils sont majoritairement représentés par le β -carotène, appelé aussi « **pro-vitamine A** » du fait de leur faible concentration dans l'organisme, leurs rôles antioxydants sont considérés comme faibles, mais complémentaires des systèmes principaux évoqués plus haut. Le β -carotène désactive l'oxygène singlet 1O_2 , et piège les radicaux peroxydes $ROO\cdot$ (Krinsky, 1989).

7.2.3. Vitamine C (acide ascorbique)

L'acide L-ascorbique, ou vitamine C, est considérée comme le plus important antioxydant dans les fluides extracellulaires. C'est un piègeur très efficace des ions superoxydes, du peroxyde d'hydrogène, de l'hypochlorite, des radicaux hydroxyles et peroxydes et de l'oxygène singlet. Elle agit en régénérant la vitamine E *in vivo* (**figure 14**), mais peu *in vitro*. *In vivo*, elle est maintenue sous forme réduite par l'action de la déshydroascorbate réductase qui utilise le glutathion comme cofacteur (Berliner & Heineche, 1996).

7.2.4. Glutathion (GSH)

Le glutathion est un tripeptide, il joue un rôle majeur dans la protection des lipides, des protéines et des acides nucléiques contre l'oxydation. En situation de stress oxydant, son rôle protecteur et détoxifiant il résulte principalement de sa fonction de coenzyme des GSHP_x.

Le GSH intervient également dans le cycle de régénération de 2 vitamines antioxydantes : la vitamine E et la vitamine C (Powers & Jackson, 2008).

7.3. Autres antioxydants non enzymatique

7.3.1. L'acide urique

L'acide urique est le produit final du catabolisme des purines (Baillie *et al.*, 2007), il est issu de l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine, réaction catalysée par la xanthine oxydase et la déshydrogénase. L'acide urique est considéré comme un antioxydant car il piège l'oxygène singlet, les radicaux peroxyde et hydroxyle ainsi que l'acide hypochloreux, même si son rôle comme tel n'est pas totalement clarifié (Staels *et al.*, 1998). La réaction de l'acide urique avec les oxydants entraîne la formation du radical urate, qui peut être alors réduit par l'ascorbate (Stocker *et al.*, 2004).

7.3.2. Les oligo-éléments

Il a été montré que certaines plantes sont considérées comme source potentielle offrant des quantités raisonnables d'éléments minéraux plus que la ration alimentaire chez les diabétiques, seulement ces éléments doivent être pris avec précaution afin d'éviter leur possible effets toxique, comme Cl, K, Cu, Ti, Cr, Mo, Fe, Ni, Zn, Ba, Rb.

7.3.3. Coenzyme Q10 ou ubiquinol

Le coenzyme Q10 est un transporteur d'électrons présent dans la chaîne oxydative mitochondriale, dans les membranes cellulaires, dans le plasma et dans les lipoprotéines. Il est capable de donner des électrons et permet à ce titre une protection des membranes contre la

lipoperoxydation (Powers & Jackson, 2008). Il assure également un recyclage de la vitamine E par réduction de la forme oxydée (Ernster & Forsmark-Andree, 1993).

7.3.4. Bilirubine

La bilirubine est le produit de dégradation des hèmes (ex : hémoglobine). Ses propriétés antioxydantes sont liées à sa capacité à lutter contre les radicaux peroxy $\text{ROO}\cdot$ et contre le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (Powers & Jackson, 2008). Elle est alors transformée en biliverdine oxydée, qui sera recyclée grâce à la biliverdine réductase aux dépens d'une molécule de NADPH (Liu *et al.*, 2006).

**Chapitre III:
Diabète et
stress oxydatif**

III. Diabète et stress oxydatif

Le stress oxydant augmente dans les différents tissus que se soit dans le cas du diabète expérimentale ou chez les patients diabétiques, l'hyperglycémie induit une production prolongée des espèces réactives de l'oxygène (ERO) intracellulaires et ceux-ci prolongent le gradient électrochimique des protons générés dans la chaîne mitochondriale menant à une surproduction d'anions superoxydes, qui est l'une des espèces réactives de l'oxygène qui peut endommager les cellules dans de nombreuses voies à travers le stress oxydatif, en l'absence d'une compensation appropriée de la réponse des réseaux antioxydants endogènes des cellules, le système est débordé, entraînant un déséquilibre d'oxydo-réduction, ce qui aggrave encore la situation (Korshunov *et al.*, 1997).

Les espèces réactives de l'oxygène générées lors de l'hyperglycémie causent principalement des dommages de l'ADN, des protéines et des lipides. En plus il est évident que dans le diabète de type 2, l'activation des voies du stress oxydant est sensible par l'élévation du glucose et des acides gras elle conduit à deux niveaux de résistance à l'insuline et une diminution de la sécrétion d'insuline et la dysfonction des cellules β sécrétrices de l'insuline (Evans *et al.*, 2003).

1. Voies de production d'ERO au cours des états d'hyperglycémie

L'état d'hyperglycémie chronique du diabète sucré conduit à un stress oxydant. Une fois entré dans la cellule, le glucose est d'abord converti en glucose-6-phosphate, fructose-6-phosphate, fructose-1,6-diphosphate et deux glycéraldéhyde-3-phosphate, pour être dégradé ensuite en pyruvate. Le pyruvate rejoint alors la mitochondrie et se transforme en acetyl CoA qui continue sa dégradation dans le cycle de Krebs pour sustenter le processus d'oxydation phosphorylante et la synthèse d'ATP. Cependant, dans la cellule, principalement lorsque le glucose est excédentaire par rapport à la demande énergétique, six voies de production d'ERO à partir de ses métabolites sont possibles (Robertson, 2004) (**Figure 15**).

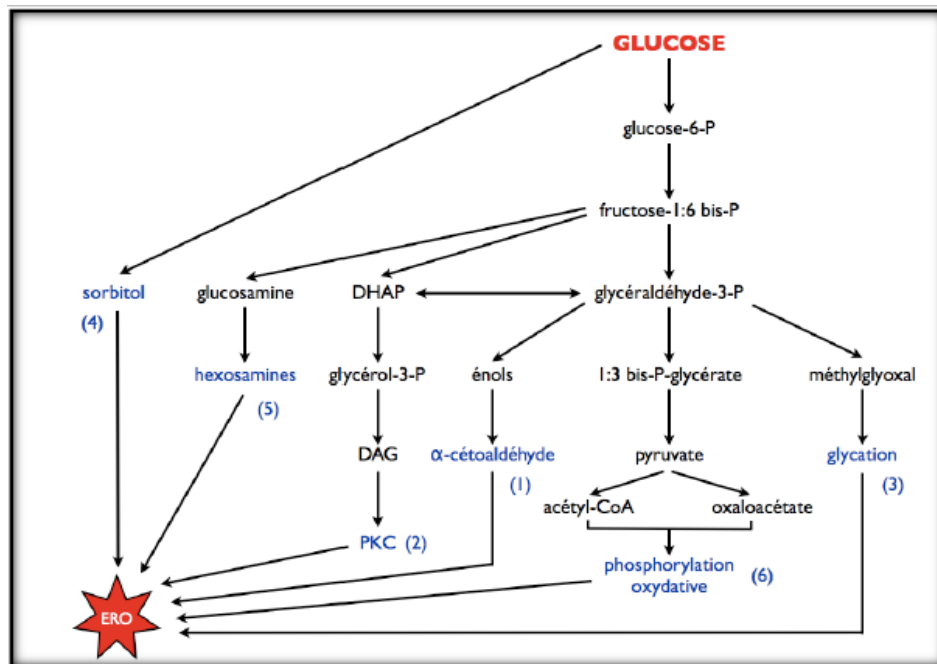


Figure 15 : Les six voies de production d'ERO par le glucose (Robertson, 2004).

Dans les conditions physiologiques, le glucose est métabolisé dans la glycolyse puis par la phosphorylation oxydative. Dans les conditions pathologiques associées à l'hyperglycémie, le glucose peut dériver de cette voie classique et inhiber le catabolisme du glycéraldéhyde, causant une réorientation des flux métaboliques du glucose, du fructose-1,6-bisphosphate et du glycéraldéhyde-3-phosphate vers les mécanismes impliqués dans la genèse de stress oxydant.

1.1. La formation d' α -cétoaldéhyde

Une première voie alterne à la voie classique du métabolisme du glucose est l'auto-oxydation du glycéraldéhyde (**Figure 15**), susceptible de produire des α -cétoaldéhydes qui contribuent à la glycosylation des protéines, et à la production d' H_2O_2 (Boussekine, 2014).

1.2. Auto-oxydation du glucose

L'auto-oxydation du glucose a été décrite par Wolff et Dean (1987). Le glucose dans sa forme linéaire (projection de Fischer) possède une fonction aldéhyde et une fonction hydroxyle adjacente en équilibre avec la forme éne-diol.

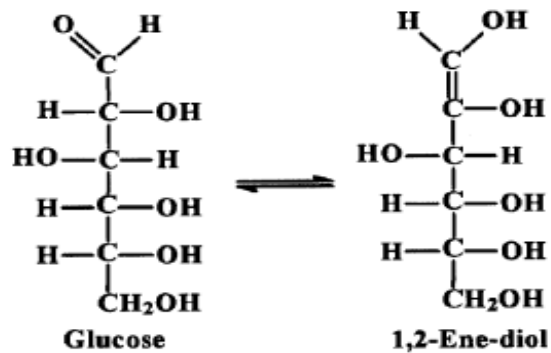


Figure 16: Représentation de Fischer du glucose et de sa forme ène-diol
(Thornalley *et al.*, 1999).

Le glucose sous sa forme ène-diol en présence de métaux de transition donne un radical anionique ène-diol. Le radical ène-diol en réduisant l'oxygène moléculaire libère des anions superoxyde ($O_2^{\bullet-}$). De plus, il y a formation concomitante d'un composé carbonyle au cours de cette réaction. L'anion superoxyde peut se dismuter en peroxyde d'hydrogène qui en présence de métaux de transition il produit des radicaux hydroxyles (OH^{\bullet}) très réactifs (Hunt *et al.*, 1988).

1.3. Voie de polyol

Dans des conditions physiologiques normales, le glucose est activé en glucose-6-phosphate par l'hexokinase puis est métabolisé soit dans la voie de la glycolyse, soit dans la voie des pentoses phosphates, le métabolisme du glucose par cette dernière voie représente un faible pourcentage de l'utilisation totale du glucose en conditions normoglycémiques.

Dans le diabète, lorsque le taux de glucose augmente, l'hexokinase est alors saturée et le glucose en excès est métabolisé par la voie des polyols. Cette voie fait intervenir deux enzymes l'aldose réductase et le sorbitol déshydrogénase, l'aldose réductase, qui n'est active qu'à de fortes concentrations de glucose du fait de sa faible affinité pour celui-ci, réduit le glucose en sorbitol (King & Brownlee, 1996). Le donneur d'hydrogène est le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH) qui est oxydé en $NADP^+$. Le deuxième enzyme de la voie des polyols est le sorbitol déshydrogénase, il oxyde une partie du sorbitol formé en fructose, en utilisant le NAD^+ comme cofacteur (**figure 17**). L'augmentation de la concentration en sorbitol et fructose conduit à un œdème osmotique au niveau oculaire, ce qui explique que la voie des polyols joue un rôle clé dans la cataracte induite par le diabète (Régis, 2011).

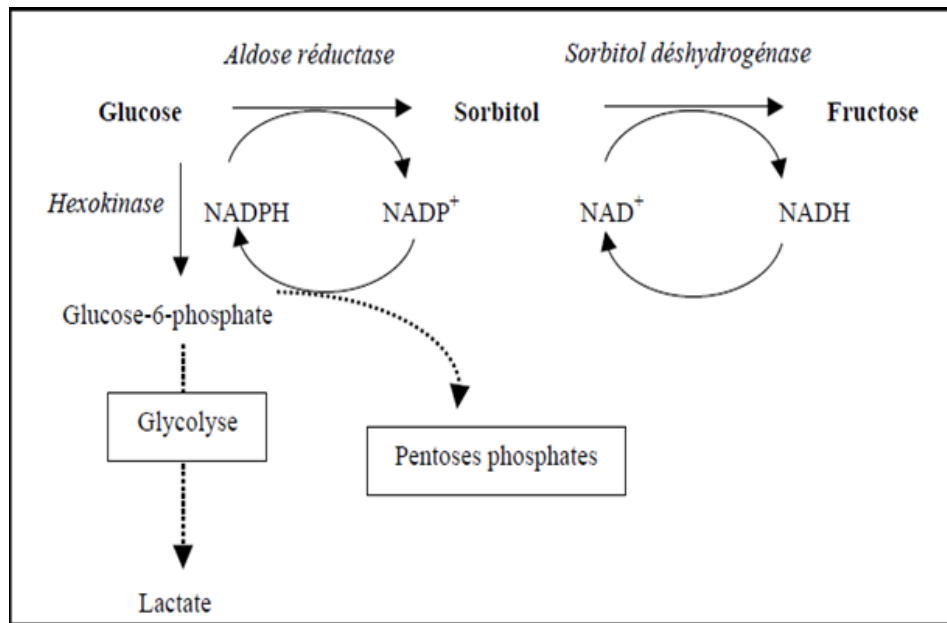


Figure 17: Différentes voies de métabolisation du glucose (Régis, 2011)

L'activation de la voie des polyols conduit à :

- * L'accumulation du sorbitol (agent du stress osmotique très actif).
- * L'accumulation du fructose (caractérisé par son grand pouvoir réducteur par rapport au glucose) qui stimule la glycosylation non enzymatique des protéines.
- * La diminution du rapport $\text{NADPH, H}^+/\text{NADP}^+$ et $\text{NAD}^+/\text{NADH, H}^+$ (altération du potentiel redox) ce qui affecte la régénération du GSH : La voie des polyols consomme du NADPH et du NAD⁺, au détriment d'autres réactions qui requièrent ces mêmes cofacteurs en particulier, la GSSG-réductase, enzyme majeure pour la régénération du GSH, utilise des niveaux élevés de NADPH (**figure18**). La diminution des ressources en NADPH pour le cycle redox du glutathion pourrait augmenter le stress oxydant dans de nombreux tissus et contribuer ainsi à la pathogenèse des complications diabétiques. Ces conséquences sont directement impliquées dans la production des ERO et l'inhibition de certains antioxydants.

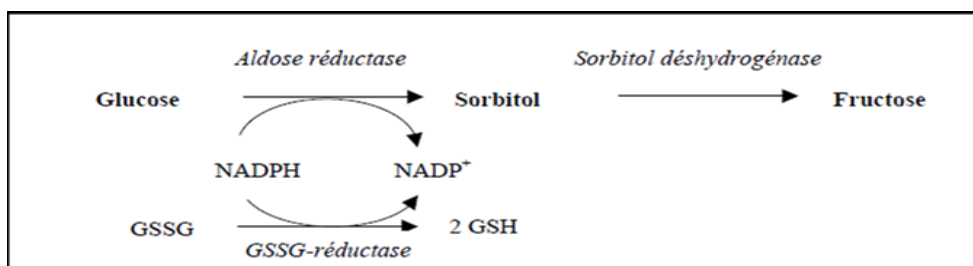


Figure 18: Compétition de réactions pour le NADPH (Régis, 2011).

1.4. La glycosylation non enzymatique ou glycation

La réaction de Maillard, connue dans le monde médical sous le nom de « **glycation** non enzymatique des protéines », d'abord a été étudiée dans le cadre du diabète sucré grâce à l'hémoglobine glyquée. En effet, lors d'une hyperglycémie, de nombreuses protéines principalement plasmatiques, vont subir le phénomène de glycation. Chez les diabétiques, la glycation est considérée comme la principale altération qui affecte les protéines, parmi lesquelles les protéines circulantes comme l'albumine et l'hémoglobine sont les plus souvent concernées. La structure des protéines se trouve ainsi modifiée, ce qui confère à ces dernières une altération de ses propriétés intrinsèques et un rôle néfaste sur la physiologie cellulaire (Vidot *et al.*, 2014).

La glycation a été décrite comme un mécanisme pathogène entrant dans le processus d'apparition des maladies associées au diabète. La glycation figure aussi parmi la plus caractéristique des modifications post-traductionnelles tardives des protéines, qui fournissent les bases métaboliques à de nombreux phénomènes physiopathologiques chez l'homme, tels que le vieillissement, l'insuffisance rénale, l'athérosclérose ou le diabète sucré (Levine *et al.*, 2000).

1.4.1. Formation des AGEs

La glycation des protéines est un processus se déroulant en trois étapes de différentes durées. La première étape correspondant à la formation de la base de Schiff (quelques heures) suivie de la formation des produits intermédiaires de glycation (produits d'Amadori) par réarrangement moléculaire (quelques jours). Vient ensuite, le processus lent de formation des produits finaux de glycation (AGEs) (plusieurs semaines) (**Figure 19**). La formation des AGE est dépendante des ERO, elle est augmentée par la production de dialdéhyde malonique (MDA) et par la déplétion en glutathion réduit (GSH) (Jain & Palmer, 1997).

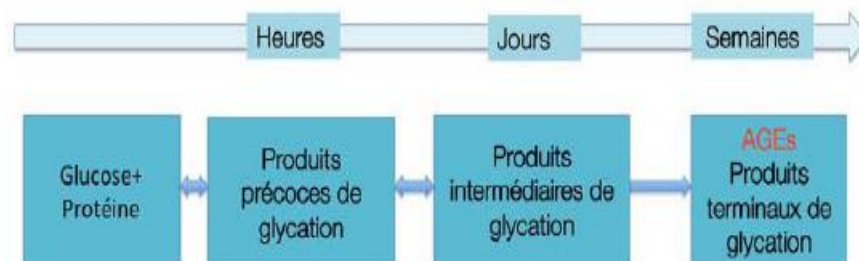


Figure 19: Les différentes étapes de la glyoxydation dans le temps (Jain & Palmer, 1997)

➤ Formation de la base de Schiff

La première étape consiste en la condensation nucléophile du groupement aldéhyde d'un sucre réducteur sous forme linéaire (souvent le glucose) avec un groupement amine d'acides aminés (lysine, arginine ou avec la fonction amine N-terminale). Cette réaction entraîne la formation d'un dérivé aldimine ou base de Schiff (Meerwaldt *et al.*, 2005). Cette étape est rapide et réversible. (**Figure 20**)

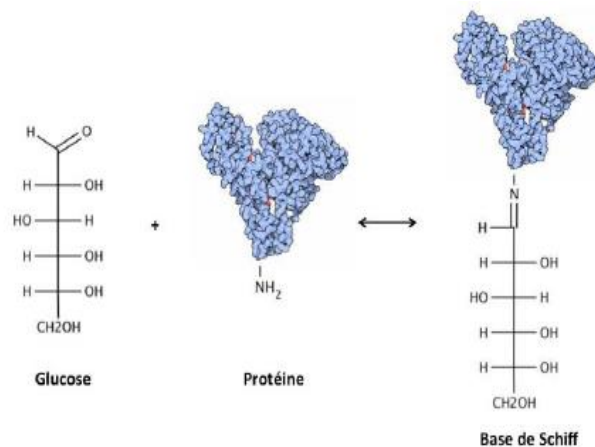


Figure 20 : Formation de la base de Schiff (Meerwaldt *et al.*, 2005)

➤ Réarrangement d'Amadori

La base de Schiff est stabilisée par différents réarrangements dits d'Amadori conduisant à la formation des produits précoces de glycation céto-amine qui sont des protéines intermédiaires (**Figure 21**). Ces derniers sont aussi connus sous le nom de « produits d'Amadori ». L'hémoglobine glyquée (HbA1c) et les fructosamines sont des exemples caractéristiques de produits d'Amadori évalués en biologie clinique au cours du suivi des patients diabétiques (Meerwaldt *et al.*, 2005).

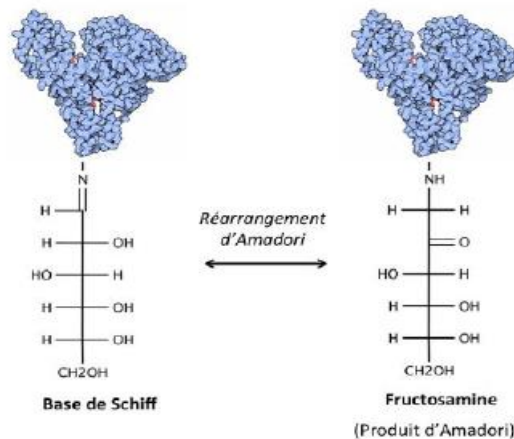


Figure 21: Formation de produit d'Amadori (Meerwaldt *et al.*, 2005)

➤ **Formation d'AGE**

Les produits d'Amadori ne constituent pas un état définitif. Au cours d'une phase plus tardive, ils subissent des réactions oxydatives formant des composés dicarbonylés réactifs comme le méthylglyoxal (MGO) ou le 3-désoxyglucosone (3-DG) et aboutissant à la formation de manière irréversible des AGE et des radicaux libres on parle alors de glycoxydation, phénomène combinant les mécanismes de glycation et d'oxydation des protéines. **(Figure 22).**

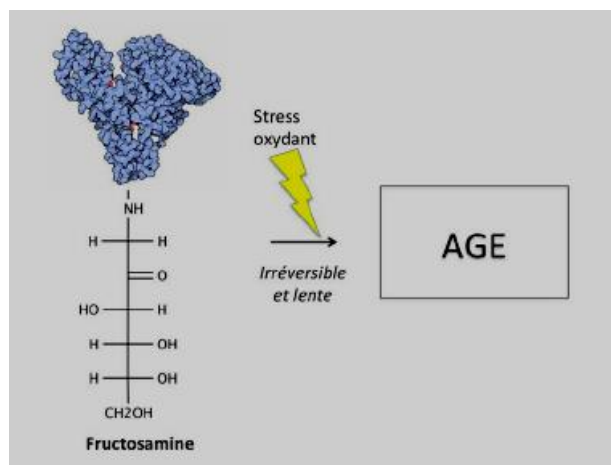


Figure 22: Formation d'AGE (Meerwaldt *et al.*, 2005)

Les dicarbonylés sont les précurseurs majeurs des AGEs par le fait qu'ils sont produits par d'autres voies que la voie "classique" de Maillard comme la voie des polyols. L'interaction des AGE avec leurs récepteurs cellulaires (RAGE) induit une production massive de RONS à

travers l'activation de la NOX. La production d'ERO par l'intermédiaire des AGE a été clairement démontrée dans la survenue des complications vasculaires du diabète.

1.4.2. Les AGE-RAGE

La formation des produits finaux de glycation (AGE) est due à l'augmentation de la glycation non enzymatique des protéines, des lipides et des acides nucléiques. Une fois formés les AGE peuvent influencer la fonction cellulaire en se liant à plusieurs sites membranaires, y compris le récepteur de l'AGE (RAGE).

La fixation des AGE sur le RAGE déclenche une signalisation entraînant un stress oxydant intracellulaire et l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire (MAP kinase, NF-Kb) (Gillery, 2001). En effet, la fixation des AGE sur leurs récepteurs membranaires spécifiques déclenche une série de réactions en cascade débutant par la formation d'espèces réactives de l'oxygène ou ERO induisant ainsi un stress oxydant intracellulaire (Wautier *et al.*, 1996). Ce stress s'accompagne de signaux cellulaires impliquant l'activation de la p21ras et des MAP kinases (Lander *et al.*, 1997), ainsi que du facteur de transcription NF-KB (Yan *et al.*, 1994) qui permet l'activation de différents gènes impliqués dans l'inflammation comme les cytokines pro-inflammatoires (IL-1a, IL-6 et TNF-a), ou impliqués dans l'adhésion cellulaire (VCAM-1), la vasoconstriction (endothéline-1) ou la coagulation (thrombomoduline) (Figure 23).

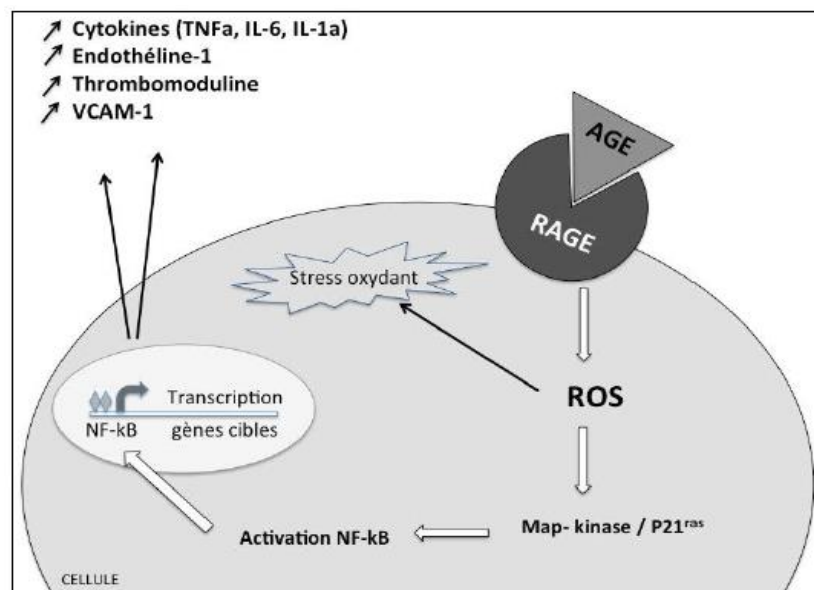


Figure 23: Effets de la fixation des AGE sur leurs récepteurs RAGE. (Yan *et al.*, 1994)

1.5. La voie de la protéine kinase C

La famille des protéines kinases C (PKC) comprend au moins onze (11) isoformes de la sérine thréonine kinases, qui participent à des voies de signalisation activées par la phosphatidylsérine, le calcium et le diacylglycerol (DAG). La concentration de DAG augmente dans l'environnement hyperglycémique ou diabétique en raison d'une augmentation de la Dihydroxyacétone Phosphate, (DHAP) un intermédiaire de la glycolyse. Ce produit intermédiaire est réduit en glycérol-3-phosphate, qui est conjugué avec des acides gras, augmente la synthèse de novo de DAG. (Lazo & Fernández, 2013).

L'augmentation de la concentration en DAG dans la cellule conduit à l'activation de certaines isoformes de PKC comme la PKC- β et la PKC- δ . L'activation de ces protéines kinases a plusieurs conséquences comme l'augmentation des :

- TGF- β à l'origine de l'expansion des cellules mésangiales.
- PAI-1 induisant une diminution de la fibrinolyse.
- VEGF qui augmente la perméabilité et la prolifération vasculaire. Le VEGF a un rôle important dans la rétinopathie proliférante.

Les PKC agissent sur plusieurs enzymes en :

- Diminuant l'activité de la NO-synthase, consécutive à la chute du rapport $\text{NADPH,H}^+/\text{NADP}^+$.
- activant les NADPH oxydases ce qui favorise la production des espèces réactives de l'oxygène.
- conduisant à la formation de peroxy-nitrite, oxydant puissant; à partir d'une réaction du NO \cdot avec l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\cdot-}$.
- activant la phospholipase A2 ce qui conduit à la libération d'acide arachidonique intracellulaire oxydé en prostaglandines et ayant pour conséquence l'inhibition de la pompe Na^+ , K^+ ATPase (Delattre *et al.*, 2003).

1.6. Voie des hexosamines

Lorsque les concentrations de glucose intracellulaire sont élevées, la majorité de ce dernier est métabolisé via la glycolyse, cependant, une partie du fructose-6 phosphate est détournée de cette voie et est convertie en glucosamine-6 phosphate par la glutamine fructose- 6-phosphate amino transférase. Celui-ci est ensuite converti en uridine diphosphate N acétyl glucosamine qui va modifier différents facteurs de transcription conduisant à l'expression de

gènes et à la synthèse de protéines tels que « Transforming Growth Factor- β »(TGF- β) et «Plasminogen Activator Inhibitor-1 » (PAI-1) (Du *et al.*, 2000) (**Figure 24**).

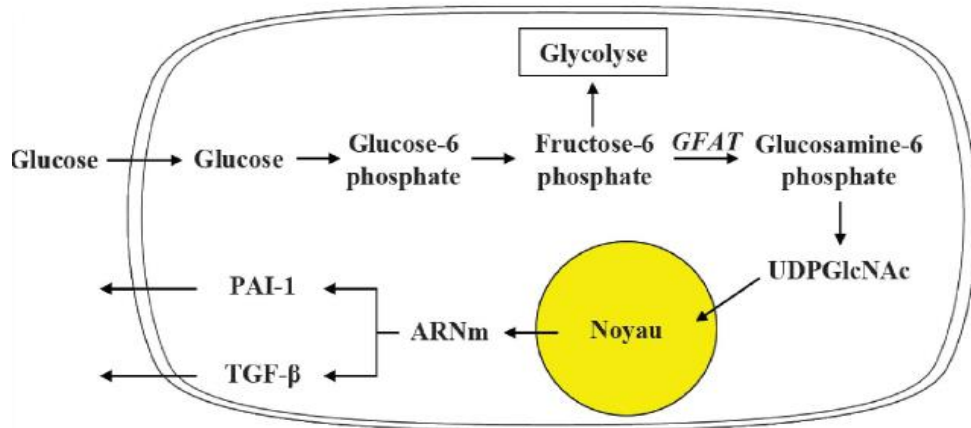


Figure 24 : Voie des hexosamines en conditions d'hyperglycémie. (Brownlee, 2005).

ARNm, acide ribonucléique messenger; GFAT, glutamine fructose-6 phosphate amino-transférase; PAI-1, « Plasminogen activator inhibitor-1 »; TGF- β , « Transforming Growth Factor- β »; UDPGlcNAc, uridine diphosphate Nacétylglucosamine.

L'activation de la voie des hexosamines conduit à :

- L'augmentation de l'expression des facteurs de croissance TGF- α et TGF- β qui sont à l'origine de certaines complications diabétiques comme l'épaississement de la membrane basale des capillaires.
- La formation d'uridine diphosphate N acétyl glucosamine qui est un précurseur de protéoglycanes et de la formation de protéines glyquées et donc la production des ERO.
- Elle conduit aussi à l'augmentation de la production de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1).Le facteur plasminogène joue un rôle dans la fibrinolyse donc, son inhibition entraîne un effet pro-coagulant. ((Delattre *et al.*, 2003).

1.7. Production des radicaux libres par la mitochondrie

La chaîne respiratoire mitochondriale est composée de quatre complexes protéiques nommés I, II, III et IV (**Figure 25**). En conditions normales, lorsque le glucose est métabolisé via le cycle des acides tricarboxyliques, il génère des donneurs d'électrons. Le principal est le nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH,H⁺), donnant des électrons au complexe I, et l'autre est le flavine adénine dinucléotide réduit (FADH₂), formé par la succinate déshydrogénase, donnant des électrons au complexe II. Les électrons ainsi récupérés sont

transférés au coenzyme Q puis au complexe III, au cytochrome c, au complexe IV et finalement à l'oxygène moléculaire, ainsi réduit en eau. L'énergie de ces électrons est utilisée pour pomper des protons à travers la membrane mitochondriale via les complexes I, III et IV.

Ceci génère un potentiel de membrane, utilisé par l'adénosine triphosphate (ATP) synthase pour produire de l'ATP ou par les « uncoupling protein » (UCP) pour générer de la chaleur.

Dans des conditions où les concentrations de glucose intracellulaire augmentent, une plus grande quantité de glucose est métabolisée, fournissant plus de donneurs d'électrons. Le potentiel de membrane augmente jusqu'à un seuil critique où le transfert des électrons au complexe III est bloqué (Korshunov *et al.*, 1997). Ces derniers sont alors données à l'O₂, un à un par le coenzyme Q conduisant à la formation d'anion superoxyde (O₂⁻).

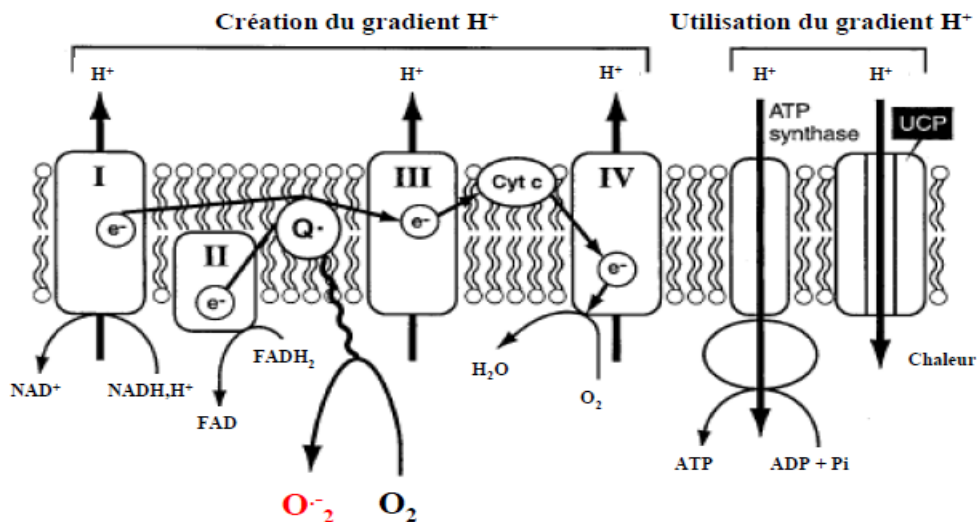


Figure 25 : Production d'anion superoxyde par la chaîne respiratoire mitochondriale dans des conditions hyperglycémiques. (Brownlee, 2005). ADP, adénosine diphosphate; ATP, adénosine triphosphate; ATP synthase, adénosine triphosphate synthase; Cyt c, cytochrome c; FAD/FADH₂, flavine adénine dinucléotide oxydée/réduite; NAD⁺/NADH,H⁺, nicotinamide adénine dinucléotide oxydé/réduit; O₂⁻, anion superoxyde; UCP, « uncoupling proteins ».

2. Stress oxydant et sécrétion d'insuline

Dans le diabète de type 1, certains travaux ont pu montrer que le stress oxydant conduit vers la destruction insulaire du pancréas, soit par nécrose ou apoptose de la cellule bêta (Bonfont, 2002). Les effets délétères à la fois de l'hyperglycémie chronique (glucotoxicité) et des acides gras libres (lipotoxicité) trouvent leur impact au niveau mitochondrial (Brownlee, 2001). En effet, l'élévation accrue des AGL favorise la synthèse de céramides qui vont activer la

NO synthase. L'excès de NO formé accentue la formation du radical du monoxyde d'azote, ce qui va inhiber la cytochrome C oxydase, entraînant l'ouverture du Pore de Transition de Perméabilité (PTP) de la membrane interne mitochondriale. Cette brèche du PTP conduit à la fuite de protons et entraîne à son tour un gonflement mitochondrial, la sortie du cytochrome C dans le cytosol et l'activation des caspases, phénomène relié à la mort de la cellule bêta (Detaille *et al.*, 2002). D'autre part, les ERO agissent comme second messager des interleukines, ce qui explique la destruction de la cellule bêta dans le diabète type 1 auto-immune (Cunningham & Green, 1994).

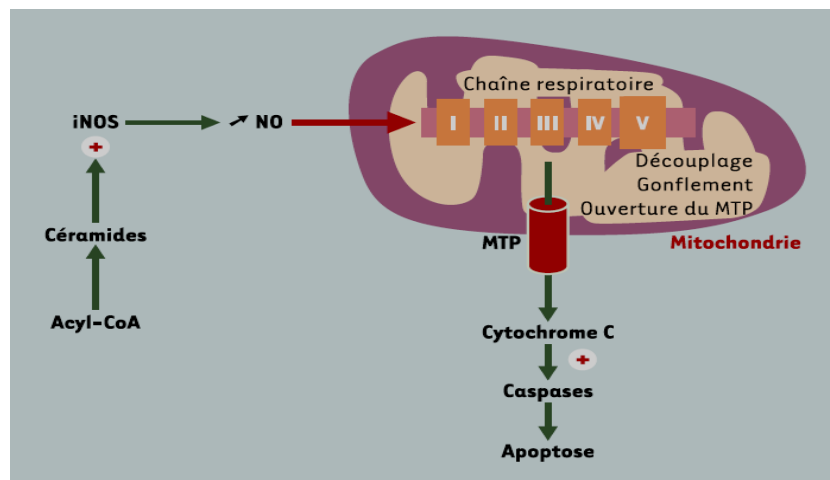


Figure 26: Stress oxydatif et apoptose de la cellule bêta dans le diabète de type 1 (Girard, 2003)

En plus, dans des conditions de stress oxydatif, il a été montré que la présence de RONS tels que H_2O_2 et HO^\bullet inhibe la sécrétion d'insuline en interférant avec les enzymes de la glycolyse aboutissant à la diminution de la production d'ATP et affectant par conséquent le ratio ATP/ADP. Ces espèces réactives sont également capables de provoquer une hyperpolarisation membranaire en activant directement les canaux K^+ATP , un processus qui maintiendra la fermeture des canaux calciques voltage-dépendants et altère la sécrétion d'insuline.

3. Insulinorésistance et stress oxydatif

Le stress oxydatif est également un facteur de l'apparition d'une insulinorésistance (Figure 27), il a ainsi été montré qu'un stress oxydatif inhibe la captation du glucose dans le muscle et le tissu adipeux via GLUT 4 (Ogihara *et al.*, 2004). Récemment, l'implication des ERO en tant que facteur causal de l'insulinorésistance a été clairement établie (Houstis *et al.*, 2006). L'insulinorésistance qui caractérise le syndrome métabolique, précède le plus souvent le

diabète de type 2. Il est maintenant admis que l'insulinorésistance a une composante génétique mais qu'elle peut être acquise par des facteurs environnementaux. Au début, la résistance est compensée par un hyperinsulinisme, ce qui permet de préserver la tolérance au glucose. La détérioration de la tolérance au glucose intervient quand la résistance à l'insuline augmente, ou que la réponse compensatoire de la sécrétion diminue, ou bien quand les deux phénomènes se produisent simultanément. Une augmentation de la concentration en insuline, en AGL et/ou en glucides augmente la production des ERO, et induit un stress oxydant, et active les voies métaboliques génératrices des ERO, ce qui en retour aggrave à la fois l'action et la sécrétion d'insuline, et, de ce fait, accélère l'installation du diabète de type 2. Enfin, l'attaque radicalaire modifie la transcription des transporteurs du glucose, et le taux de GLUT-1 est augmenté alors que le GLUT-4 est réduit (Bloch & Bashan, 2005). L'activation de la PKC par des ERO pourrait aussi être impliquée dans l'insulinorésistance. L'activation de la PKC entraîne une phosphorylation des résidus sérine/thréonine des IRS, qui conduit à l'inactivation des récepteurs hormonaux (Kahn *et al.*, 2005 ; Shulman, 2000 ; Yu *et al.*, 2002), inhibant ainsi la transmission du signal insulinique et la capture cellulaire du glucose qui en découle. De plus, Maddux *et al* (2001) ont observé sur des myotubes L6, une inhibition du transport du glucose, après exposition des cellules à un stress oxydant.

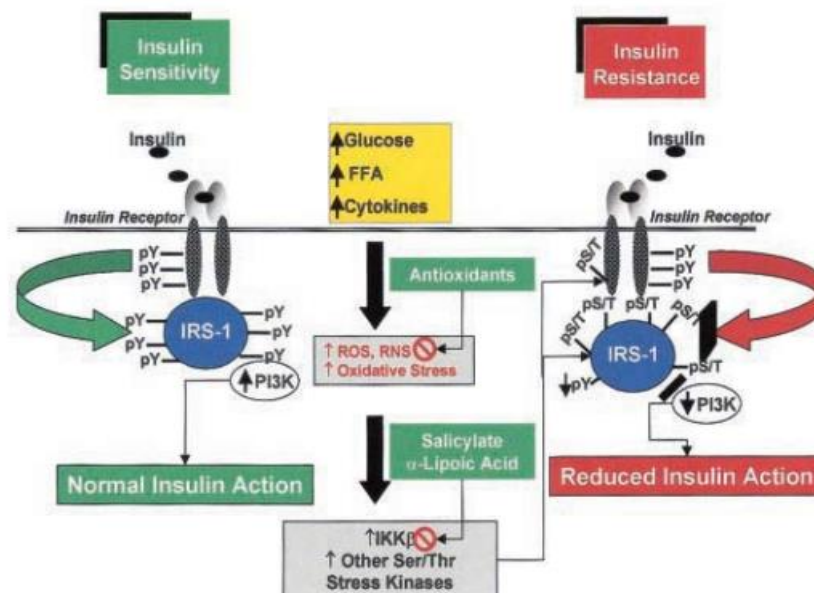


Figure 27: Mécanismes liant le stress oxydant à la résistance à l'insuline (Evans *et al.*, 2003)

La fixation de l'insuline sur son récepteur (sous-unité α) induit une autophosphorylation d'un résidu tyrosine de la sous-unité β (Evans *et al.*, 2003). Une fois phosphorylé, IR va activer les molécules de IRS-1 dans un processus de phosphorylation, sur des résidus tyrosine, avant de compléter la voie de signalisation de l'insuline par l'activation de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3-kinase) (Nishikawa *et al.*, 2007). Des études réalisées chez l'animal ont démontré que l' H_2O_2 inhibe la transduction du signal de l'insuline en bloquant l'activation de IR et IRS, ainsi que celle de la PI 3-kinase (Evans *et al.*, 2005). La présence d' H_2O_2 et celle d' $O_2^{\cdot-}$ augmente la phosphorylation des molécules de IRS sur certains résidus serine et/ou thréonine, ce qui a pour effet de réduire leur association avec IR et d'inhiber la cascade de signalisation impliquant la PI 3-kinase (Avogaro *et al.*, 2008). Hormis l'action directe d'espèces réactives, le rôle des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α) dans la résistance à l'insuline a également été suggérée dans le diabète de type 2. La succession des événements précis conduisant à la résistance à l'insuline dans ce mécanisme n'est pas totalement connue, mais elle passe par un processus de phosphorylation des résidus serine et thréonine au niveau de IRS-1.

4. Rôle du stress oxydant dans les complications associées au diabète

Différentes études ont pu montrer que les effets du stress oxydant jouent un rôle important dans la genèse des complications vasculaires du diabète, ces complications sont catégorisées en deux sortes : macrovasculaires et microvasculaires. Les maladies artéro-coronariennes ou l'athérosclérose représentent des exemples des complications macrovasculaires, alors que les complications microvasculaires regroupent la néphropathie la rétinopathie et la neuropathie autonome et périphérique (Jenkins *et al.*, 2007) donc la plus part des organes sont susceptibles d'être touchés par les conséquences délétères du diabète et du stress oxydant que ce soit le foie, le pancréas, les reins, la rétine, le coeur et les artères. Les mécanismes mis en jeu font intervenir les produits de glycation avancée des protéines (AGE ou advanced glycation endproducts) (**figure 28**).

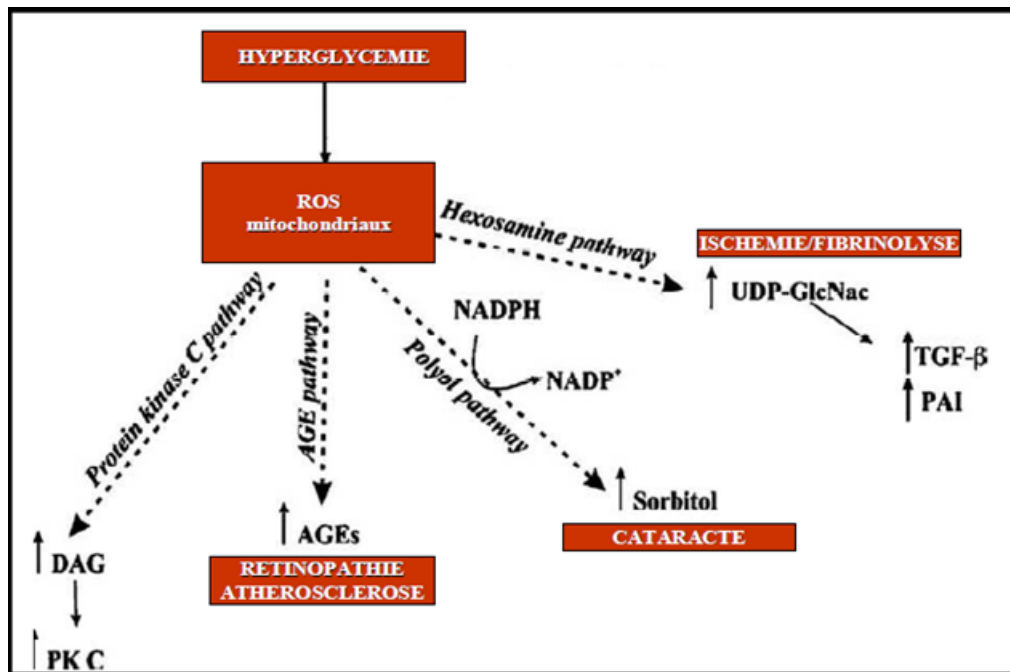


Figure 28 : Stress oxydatif et complications microangiopathiques du diabète

4.1. L'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie cardiovasculaire inflammatoire chronique lentement évolutive de l'intima des grosses et moyennes artères; cette maladie est associée à un dysfonctionnement endothélial (Beaudeau & Dominique, 2005), et à une accumulation des lipides dans les artères (Werstuck, 2006).

Les progrès réalisés durant ces dernières années dans la compréhension des événements conduisant au développement de cette pathologie ont révélé le rôle essentiel joué par le stress oxydatif (Beaudeau & Dominique, 2005) notamment celui engendré par le diabète sucré.

L'activation de certaines voies métaboliques par l'hyperglycémie (PKC, voies des polyols...etc.) augmente la production des ERO intervenant dans le processus d'endommagement de l'endothélium vasculaire qui aboutit à l'augmentation des protéines d'adhésion, des facteurs chimiotactiques recrutant les monocytes et les lymphocytes T, ainsi que l'augmentation de l'infiltration des lipoprotéines (essentiellement les LDL) à l'intima favorisée par la modification de la perméabilité endothéliale. Tous ces facteurs qui s'ajoutent à la diminution du NO suite à l'inactivation du NOS (Nitrique oxyde synthase) par la glycation non

enzymatique s'unissent pour promouvoir l'athérosclérose suivant des mécanismes initiés par le stress oxydant induit par l'hyperglycémie (Meagher & rader., 2001 ; Jhonstone & Gelfand, 2005, Beaudeau & Dominique, 2005 ; Werstuck, 2005).

4.1.1. Mécanisme

C'est le processus par lequel une plaque athérosclérotique se forme. Tout d'abord, il se produit une lésion au niveau de l'endothélium d'une artère qui peut être occasionnée par des substances circulantes hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, l'hypertension artérielle et des infections virales ou bactériennes. Il s'en suit la fixation et l'accumulation des lipoprotéines sanguines circulantes à basse densité les LDL « low density lipoprotein », plus particulièrement dans la matrice sous-endothéliale. La matrice et les fibres de collagène viennent s'agglomérer sur cet amas lipidique, puis le processus inflammatoire s'enclenche, les monocytes adhèrent à la surface de l'endothélium grâce à des molécules d'adhésion (VCAM-1) « vascular cell adhesion molécule » ou ICAM-1 « intercellulaire adhésion molécule » et migrent vers l'intima par chimiotactisme. Cette réaction inflammatoire est consécutive à l'oxydation des LDL à l'intérieur de la paroi, ces monocytes prolifèrent et se différencient en macrophages qui absorberont les lipoprotéines oxydées accumulées pour ensuite former des cellules spumeuses. À ce moment, le processus athérosclérotique prend la forme de stries lipidiques. (Watkins, 2003).

Au fil du temps, les cellules spumeuses vont mourir et leur contenu en lipides fera partie intégrante de la lésion nécrotique. Puis, à l'intérieur de ces stries lipidiques, s'accumuleront des cellules musculaires lisses qui migreront vers le média de l'artère, ces cellules musculaires lisses vont contribuer aux développements de la lésion en sécrétant des éléments fibreux et formeront une plaque fibreuse occlusive. Cette lésion continuera à proliférer au fil des années à travers l'adventice. Au delà de ce point, la plaque provoque des modifications de la paroi artérielle (**Figure 29**). La plaque continuera à prendre de l'expansion et les cellules faisant parties de l'athérome mourront. La paroi deviendra ainsi plus rigide et occasionnera entre autres la formation d'autres maladies vasculaires et cardiovasculaires.

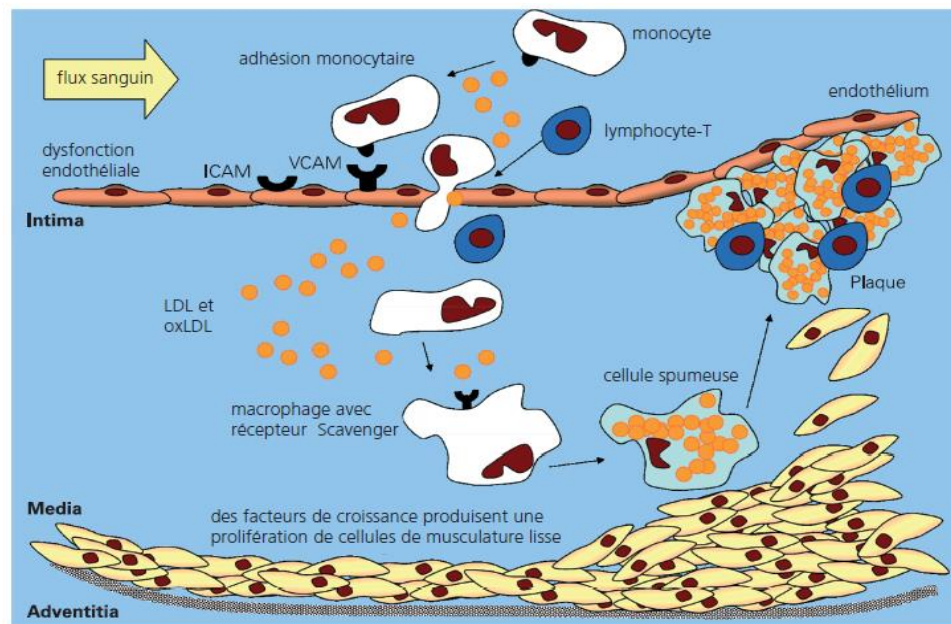


Figure 29: la formation de la plaque d'athérome

Les AGE agissent selon plusieurs mécanismes différents dans la maladie de l'athérosclérose par l'altération des propriétés des protéines cibles, agrégation de molécules, augmentation de la formation de cellules spumeuses, diminution de la vasodilatation, production d'espèces réactives de l'oxygène et induction de l'expression de cytokines et de facteurs de croissance. La formation d'AGE sur des protéines intracellulaires peut altérer leur fonctionnement. (Brownlee, 2001). Dans l'espace extracellulaire, les protéines glyquées diminuent aussi la vasodilatation en piégeant le NO (Cooper, 2001). Les AGE peuvent former des liaisons croisées, et si des protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène sont glyquées, des agrégats protéiques se forment dans la paroi vasculaire. Ces agrégats sont peu dégradables et favorisent la formation des lésions d'athérosclérose. La glycation favorise également une des premières étapes de la formation de la plaque d'athérosclérose par l'intermédiaire des LDL. Une fois glyquées, les LDL deviennent plus sensibles à l'oxydation et plus athérogènes, car elles peuvent se lier plus facilement aux protéines de la matrice extracellulaire et être phagocytées par les macrophages, qui se transforment ainsi en cellules spumeuses et aggravent la lésion.

La liaison des AGE à leurs récepteurs entraîne une activation cellulaire, avec pour conséquence la production d'espèces réactives de l'oxygène, de cytokines, de facteurs de croissance et de molécules d'adhésion telles que VCAM-1 (Brownlee, 2001). L'augmentation

de l'expression de ces molécules d'adhésion est une autre étape clé dans la formation des lésions d'athérosclérose, car elles permettent l'adhésion des monocytes/macrophages à la barrière endothéliale. Dans des modèles animaux, l'inhibition de l'interaction entre le RAGE et les AGE diminue l'athérosclérose et l'expression de molécules d'adhésion dans les vaisseaux sanguins.

4.2. La néphropathie

Des études expérimentales récentes ont mis en évidence le rôle de l'hyperglycémie dans le développement et la progression de la néphropathie associée au diabète par le biais du stress oxydant. Ces études ont révélé la déplétion des antioxydants endogènes comme le glutathion réduit au niveau des reins.

Des biopsies réalisées sur des échantillons rénaux des patients diabétiques ont montré l'augmentation de la déposition des AGE (produits de glycation avancée) au niveau de leurs sites spécifiques à travers le cortex rénal ce qui prouve le rôle du stress glycooxydatif dans la pathogenèse des lésions rénales au cours du diabète. En effet, en présence d'hyperglycémie chronique, les protéines ayant une demi-vie supérieure à dix semaines subissent des modifications irréversibles formant des AGE, générant un stress oxydant. Ces derniers se lient à des récepteurs spécifiques (RAGE), mais aussi à des protéines de la matrice extracellulaire (collagène, laminine, protéoglycanes), ce qui augmente la perméabilité de la barrière glomérulaire. Ces phénomènes expliquent partiellement la protéinurie observée dans la néphropathie du diabétique. Ces résultats sont supportés par d'autres études faites sur un diabète expérimental induit par la STZ et visant à déterminer le rôle des inhibiteurs de la formation des AGE (tel que l'aminoguanidine, l'inhibiteur le plus étudié expérimentalement), Ces inhibiteurs semblent améliorer effectivement les lésions rénales (Derubertis & Craven, 2005), alors qu'une thérapie utilisant des antioxydants exogènes chez des rats diabétiques révèle leur effet néphroprotectif avec une évidence de réduction du stress oxydant (Winiarska *et al.*, 2008).

4.3 Rétinopathie

La rétinopathie représente la complication oculaire la plus sévère du diabète (Lorenzy & Oates, 2005), elle est détectée chez les trois quarts des patients diabétiques (Peppia *et al.*, 2005) comme pour les autres complications, le stress oxydant joue un rôle pertinent. Les AGE produits lors d'un état d'hyperglycémie sont quantifiés dans les tissus oculaires des patients et des rats diabétiques; il s'est avéré que leur taux élevé induit des effets toxiques contre les cellules rétiniennes aboutissant à la mort apoptotique via la déplétion de l'activité enzymatique du SOD (Alan, 2005) et l'augmentation du stress oxydant qui inhibe les facteurs antiapoptotiques de

survie (Salvayre *et al.*, 2005). L'activation de la voie des polyols joue un rôle crucial dans la rétinopathie. Tous les types des cellules rétinales humaines et animales contiennent l'AR. Le métabolisme à travers cette enzyme est accéléré par des concentrations élevées en glucose conduisant ainsi au stress oxydant qui génère les précurseurs des AGE amenant à l'apoptose (Lorenzy & Oates, 2005).

4.4. La neuropathie

La neuropathie diabétique qui peut affecter le système nerveux centrale et autonome résulte de l'hyperglycémie chronique qui semble déterminer son apparition et progression (Peppas *et al.*, 2005). L'un des mécanismes par les quels l'hyperglycémie provoque la dégénérescence neuronale est le stress oxydatif élevé accompagnant le diabète sucré. Les lésions métaboliques et oxydatives provoquent souvent des changements rapides des cellules gliales qui se traduit par une synthèse excessive des marqueurs astrocytiques (Rahimi *et al.*, 2005).

5. Marqueurs du stress oxydant au cours du diabète

L'augmentation du stress oxydant au cours du diabète est principalement démontrée par l'augmentation des dommages causés par les radicaux libres sur les protéines et les lipides. Le principal marqueur de l'augmentation des radicaux libres est l'élévation de la peroxydation lipidique.

La mesure des radicaux libres est difficile à cause de leur haute réactivité, de leur demi-vie extrêmement courte et de leur très faible concentration. C'est la raison pour laquelle on fait appel à des marqueurs indirects qui permettent d'évaluer les produits secondaires de la peroxydation lipidique comme les substances aldéhydiques réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS) et les isoprostanes (Delattre *et al.*, 1999).

5.1. Les aldéhydes (MDA)

Le MDA est un cétoaldéhyde produit par décomposition oxydative de lipides insaturés comme produit secondaire du métabolisme de l'acide arachidonique.

L'excès du MDA produit dans un tissu peut se combiner aux groupements aminés libres des protéines (essentiellement les résidus lysines), conduisant à la formation des produits d'addition susceptibles d'altérer les propriétés biologiques des protéines concernées. En outre les protéines modifiées par le MDA sont immunogènes et peuvent conduire à la formation

d'anticorps dirigés en particulier contre les résidus lysines modifiés par le MDA. Comme il en a déjà été détecté chez l'homme, notamment en association avec les maladies cardiovasculaires (Beaudeau & Durand, 2008). La détermination de la MDA par l'acide thiobarbiturique (TBARS méthode) a été utilisée pour évaluer *in vivo* la présence d'une peroxydation lipidique.

La réaction de dosage du MDA, décrite par d'Ohkawa *et al.* (1979), repose sur la formation, en milieu acide et à chaud entre le MDA et deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA), d'un pigment absorbant à 532 nm, extractible par les solvants organiques comme le butanol. La réaction colorée, observée avec l'acide thiobarbiturique, mesure non seulement le malondialdéhyde préexistant, mais aussi le malondialdéhyde formé de manière artéfactuelle par décomposition thermique de peroxydes, et de ceux générés au cours même de la réaction.

Dennouni *et al.* (2015) a vérifié les niveaux de concentrations plasmatiques du malondialdéhyde (MDA), comme reflet de stress oxydant chez des individus diabétiques, et d'évaluer leur implication comme biomarqueur du stress oxydatif dans le diabète de type 2. L'étude a porté sur une population de 33 sujets diabétiques de type 2, comparés à 32 sujets témoins indemnes de toutes pathologies. Cette étude a montré une nette augmentation du MDA chez les diabétiques par rapport aux témoins.

Les taux de MDA ont été trouvés plus élevés chez les diabétiques de type 2 que chez les témoins sains. Le groupe de recherche a également observé que les patients diabétiques souffrant d'une maladie coronarienne avaient des niveaux plus élevés de MDA que les diabétiques sans cette maladie. Il a montré que les maladies cardio-vasculaires ont également été associées à des mécanismes des radicaux libres et de peroxydation des lipides. (Grotto *et al.*, 2009).

5.2. Les isoprostanes

Les isoprostanes sont une famille d'écosanoides produits lors de réaction oxydative des phospholipides par les radicaux libres. Ils apparaissent normalement dans le plasma et les urines et sont augmentés par le stress oxydant (Tsikas *et al.*, 2003). A la différence des prostaglandines qui sont synthétisées par voie enzymatique (action des cyclo-oxygénases sur l'acide arachidonique), les isoprostanes résultent de l'attaque directe des ERO sur l'acide arachidonique des phospholipides (**figure 30**), suivie d'une libération par une phospholipase (Roberts & Morrow, 2000). Parmi les biomarqueurs du stress oxydant ; les isoprostanes ont été reconnus

comme étant les plus fiables, en particulier les F2-isoprostanes. Ils sont excrétés dans les urines sous forme d'isoprostanes libres, composés relativement stables permettant une mesure plus juste du stress oxydant *in vivo* (Milne *et al.*, 2007), fournissant un outil important pour étudier le rôle du stress oxydatif dans la pathogenèse de la maladie humaine (Takahashi *et al.*, 1992).

Les isoprostanes F2 sont formés de 5 types d'isoprostanes, la 8-isoprostaglandine F_{2α} (8-isoPGF_{2α}) est l'isomère majoritaire, mesuré dans les urines, il est considéré comme le marqueur de référence de la peroxydation lipidique *in vivo* (Roberts & Morrow, 2000).

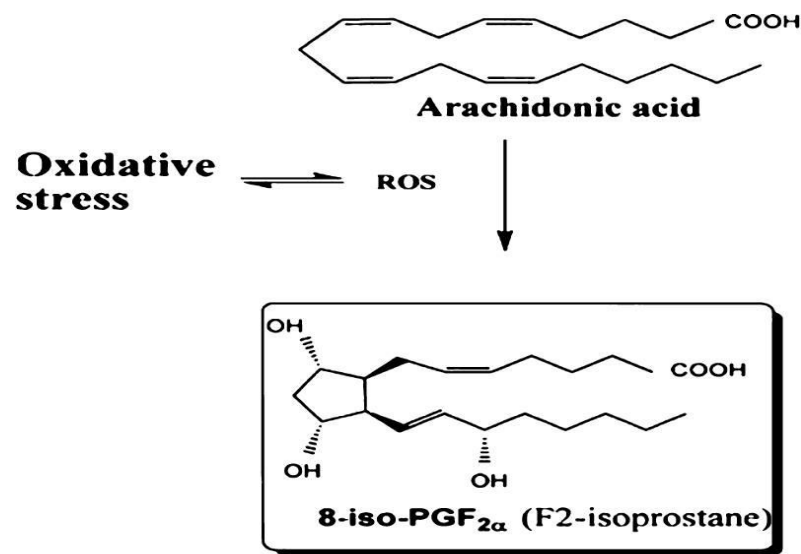


Figure 30 : principe de la formation de 8-iso-PGF_{2α}, à partir de l'acide arachidonique

(Basu, 2003)

Le dosage du 8-isoprostane peut être réalisé par des méthodes par chromatographie en phase gazeuse ou liquide couplée à la spectrométrie de masse dans les milieux biologiques. Des méthodes immunologiques (ELISA) ont été développées, et certains kits ELISA sont commercialisés, notamment la méthode par compétition proposée par Cayman chemical (Beaudeau & Durand, 2008).

Les isoprostanes constituent actuellement les meilleurs marqueurs de stress oxydant au cours de diverses situations cliniques, telles que l'inflammation aiguë et chronique, le diabète de type 2, l'athérosclérose et différents types de cancer.

L'étude du stress oxydant au cours du diabète de type 2 a fait l'objet de nombreux travaux chez l'animal mais peu de données sont disponibles chez l'homme.

L'IsoPs, issus de la peroxydation non enzymatique de l'acide arachidonique sont associées à l'hyperglycémie, la vasoconstriction et la néphropathie diabétique. F2-Isops, dans l'urine ou le plasma, fournissent une approche très précise et fiable pour évaluer la peroxydation lipidique *in vivo*. Des niveaux accrus d'isoprostanes ont été observés dans le plasma et l'urine du diabète de type 2 (DNID) (Subramanian *et al.*, 2009).

Gopaul *et al.* (1995) ont rapporté que 8-iso-PGF2a a été trouvé pour être trois fois plus élevés chez les diabétiques de type 2 que chez les individus en bonne santé. En outre l'augmentation de l'excrétion urinaire de 8-iso-PGF2a était statistiquement significative chez les patients atteints d'acidocétose diabétique (Catella-Lawson *et al.*, 1996). Il existe une corrélation significative entre le glucose dans le sang (glucose sanguin) et les niveaux d'IsoPs urinaire, ce qui suggère que la peroxydation est liée au contrôle de la glycémie.

En outre, la suggestion que l'altération du contrôle glycémique est responsable de la formation accrue de F2-IsoPs dans la maladie de type 2 est également soutenue par la constatation que le traitement antidiabétique intensif a donné lieu à des réductions des niveaux de glucose dans le sang et dans les niveaux IsoP urinaires. L'amélioration du contrôle métabolique chez les patients diabétiques de type 2 réduit significativement les taux de 8-iso-PGF2a urinaire de 32% (Davi & Ciabattoni, 1999).

Dans une autre étude contrôlée chez 21 Patients avec diabète de type 2, les auteurs ont montré que la cause principale de stress oxydant évalué par l'excrétion de 8-IsoPs était l'existence de variations rapides de la glycémie entre les phases pré- et post-prandiale (Monnier *et al.*, 2006).

Laight *et al.* (1999) ont récemment rapporté une augmentation de 5 fois dans le plasma de 8-iso-PGF2a, chez le rat Zucker obèse, un modèle de résistance à l'insuline.

La principale conclusion des études est que l'hyperglycémie après une charge de glucose dans le diabète de type 2 est associée à une augmentation des concentrations plasmatiques de 8-iso-PGF2a isoprostane. Cela doit indiquer une augmentation de la production des radicaux libres, de ces composés à partir d'acide arachidonique dans la membrane et de phospholipides.

Cela fournit une preuve sensible et directe d'un lien entre l'hyperglycémie et les dommages des radicaux libres dans le diabète de type 2.

5.3. Baisse du HDL-cholestérol indicateur du stress dans le diabète de type 2

A cause de son insolubilité dans l'eau, le cholestérol nécessite un transporteur (protéine) pour circuler dans le sang. Il existe deux types de lipoprotéines pouvant transporter le cholestérol: les lipoprotéines LDL (Low Density Lipoprotein) qui apportent le cholestérol du foie vers les cellules et les lipoprotéines HDL (High Density Protein) qui récupèrent le cholestérol dans les tissus pour le ramener au foie. Les HDL sont riches en plusieurs protéines antioxydants comme la paraoxonase et, peuvent prévenir l'oxydation des LDL. De plus, ils ont des effets bénéfiques directs sur l'endothélium vasculaire en stimulant la production du monoxyde d'azote (NO) et en diminuant l'expression des molécules d'adhésion à l'endothélium (Aruna *et al.*, 2014 ; Kontush, 2014). C'est la fraction HDL2 qui est responsable des effets bénéfiques, et une sous fraction des HDL ne contenant que l'apolipoprotéine A1 (LpA-1) qui serait la fraction la plus efficace dans la récupération du cholestérol cellulaire (Silver *et al.*, 2013).

Des études ont mis en évidence une baisse significative du taux de cholestérol-HDL chez les personnes diabétiques de type 2, cela est très probablement lié à un degré important traduisant l'oxydation du HDL-cholestérol à la base du stress oxydatif observé chez les sujets ayant un diabète de type 2, la preuve d'existence du stress oxydatif chez ces individus.

La diminution du cholestérol-HDL est directement liée à la baisse du bon cholestérol avec comme conséquences directes la survenue des complications liées à une hypercholestérolémie. Etant donné que lors du diabète, le stress oxydatif est à la base de beaucoup de complications, et le taux de HDL-cholestérol peut donner une idée du degré du stress oxydatif. La baisse du cholestérol-HDL laisse penser qu'il y a une grande quantité de cholestérol dans le sang qui reste exposé au stress oxydatif ou pouvant induire la dégradation des vaisseaux (Zhan *et al.*, 2014 ; Ben Slama, 2009).

Hedrick, (2000) et son groupe, ont isolé des particules HDL de sujets diabétiques de type 2 atteints de maladie coronarienne et de sujets contrôlés atteints de maladie coronarienne non diabétiques. Ils ont testé les capacités de ces particules à inhiber l'activation de l'endothélium par

des LDL oxydées. Ils ont retrouvé une capacité antioxydante diminuée des particules HDL isolées des sujets diabétiques par comparaison aux sujets contrôlés.

Ferreti, (2001) et son groupe se sont intéressés aux capacités antioxydantes des particules HDL en testant leur habilité à protéger des membranes d'érythrocytes contre l'oxydation par l'AAPH. Ils ont testé 31 sujets diabétiques de type 1 mal contrôlés (HbA_{1C} 9.6 \pm 2%) et 31 sujets non diabétiques ; ils ont trouvé que HDL isolées de sujets diabétiques sont moins efficaces pour protéger les membranes érythrocytaires de l'oxydation par l'AAPH que les HDL isolées de sujets contrôlés.

Conclusion

Conclusion

Dans le diabète, il a été observé à la fois une augmentation de la production des radicaux libres et une diminution des défenses antioxydantes, conduisant à une augmentation des marqueurs du stress oxydant, comme les marqueurs de la peroxydation lipidique.

Le traitement actuel du diabète vise à soigner et non à guérir la maladie. Il repose, d'une part, sur l'amélioration de la sensibilité à l'action de l'insuline par l'activité physique régulière, les mesures diététiques et les médicaments insulinosensibilisateurs, d'autres part, sur l'amélioration de la sécrétion d'insuline par les médicaments insulinosécréteurs. De plus, le traitement peut comprendre une adjonction d'insuline.

Par ailleurs, le stress oxydant peut être partiellement réduit au cours du diabète par les antioxydants, tel que la vitamine C et E qui ont été proposées comme un traitement complémentaire et par d'autres antioxydants à activité catalytique comme les mimétiques de longue demi-vie couplant les activités de la SOD et de la catalase, parviennent à prévenir très efficacement les effets délétères des ERO induits par l'hyperglycémie sur le plan vasculaire.

Résumé

Résumé

L'état d'hyperglycémie chronique du diabète sucré conduit à un stress oxydant, c'est-à-dire un déséquilibre entre pro-oxydants et anti-oxydants au profit des premiers. Plusieurs mécanismes semblent impliqués dans la genèse de ce stress oxydant : auto-oxydation du glucose, glycation des protéines, voie des polyols, surproduction de radicaux superoxyde au niveau de la mitochondrie et de la NAD(P)H oxydase. L'équilibre glycémique joue un rôle très important dans la balance pro-oxydants/anti-oxydants. Les macromolécules telles que les molécules de la matrice extra-cellulaire, les lipoprotéines et l'acide désoxyribonucléique sont aussi les cibles des radicaux libres dans le diabète sucré. Ce stress oxydant est impliqué dans la physiopathologie des complications du diabète. L'état d'hyperglycémie chronique favorise également les réactions de glycation (fixation irréversible du glucose sur les fonctions amines des protéines), en donnant les produits de glycation avancée (AGE). Ces derniers, grâce à leur reconnaissance par des récepteurs cellulaires, participent au développement d'un stress oxydant et d'un état pro-inflammatoire. L'implication du stress oxydant et des AGE dans les complications du diabète est à l'origine du développement de thérapeutiques complémentaires par des molécules anti-oxydantes et/ou anti-AGE.

Mots clés

Diabète. Stress oxydatif. Complications. Athérosclérose. AGE

Abstract

Chronic hyperglycemia in diabetes mellitus is an oxidative stress created by an imbalance of prooxidants over antioxidant defenses. The pathogenesis would involve several mechanisms including glucose auto-oxidation, protein glycation, the polyol pathway, and overproduction of superoxide radicals in mitochondria and via NAD(P)H oxidase. Glycemic equilibrium plays a very important role in the prooxidant/antioxidant balance. Macromolecules such as found in the extracellular matrix, lipoproteins, and deoxyribonucleic acid also constitute targets for free radicals in diabetes mellitus. This oxidative stress is involved in the pathophysiology of diabetes complications. The chronic hyperglycemic status also favors glycation reactions (irreversible glucose binding on protein amino groups), thereby leading to advanced glycation endproducts. Via their recognition by cell receptors, advanced glycation end products also participate in the development of oxidative stress and the inflammatory status. Involvement of oxidative stress and advanced glycation end products in diabetes complications is the basis of the development of adjunct therapies with antioxidant and/or anti-advanced glycation end products molecules.

Keywords :

Diabetes. Oxidative stress. Complications. Atherosclerosis. AGE

المخلص

تؤدي حالة ارتفاع السكر المزمن في الدم إلى اضطراب الاجهاد التاكسدي إذ يخل بالتوازن بين المؤكسدات و مضادات الاكسدة . هناك العديد من الآليات التي تؤدي الى تكوين هذا الاضطراب : الأوكسدة الذاتية للغلوكوز، تشكل رابطة الدهيد-امين ، مسلك كحولات عديدة الهيدروكسيل، فائض في انتاج الجذور الحرة على مستوى الميتوكوندري و كذا إنزيم المؤكسد ل NAD(P)H، يلعب التوازن السكري دورا مهما في التوازن بين المؤكسدات و مضادات الاكسدة . الجزيئات الكبيرة كتلك الموجودة في الحشوة خارج الخلوية ، و البروتينات الدهنية، والأحمضة النووية الريبية منقوصة الأوكسجين هي أيضا مستهدفة من طرف الجذور الحرة الناتجة عن ارتفاع السكر. و يساهم هذا الاجهاد التاكسدي أيضا في الحالة الفيزيولوجية المرضية لاعراض مرض السكري. حالة ارتفاع السكر المزمن تؤدي الى زيادة المركبات الادهيدية -الامينية وتعطي مركبات ال AGE هذه الأخيرة عن طريق ارتباطها بمستقبلاتها الغشائية تساهم في تطوير الاجهاد التاكسدي و الحالات الإلتهابية. كما أن مساهمة هذا الاضطراب و تكوين مركبات AGE أدى إلى تطوير علاجات مكملة بواسطة خلايا مضادة للأوكسدة و مضادة ل AGE،

الكلمات الدالة

مرض السكري. الاجهاد التاكسدي . مضاعفات. تصلب الشرايين. AGE

Bibliographie

Bibliographie

Alan WS. (2005). The role of advanced glycation in diabetic retinopathy. Ed:E.Duch.Humana Press TotowaN.J :187-206

Allain P. (2008). Extrait de "Les médicaments". CdM Editions, 3ème édition.

Allan L. (2008). Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation: approche génétique ou pharmacologique; thèse de doctorat; Université Louis Pasteur Strasbourg I : 18-21

Amarouche M. (2006). Understanding diabetes, Novo Nordisk Media Prize: 25-31.

Angelopoulos M, Asturias GE, Ermer SP, Ray A, Scherr EM, MacDiarmid AG, Akhtar M, Kiss Z, Epstein AJ. (1987). Polyaniline: solutions, films and oxidation state. *Mol. Cryst. Liq. Cryst*, 160: 151-163

Arfa L, Abid A, Kéfi R, Nouira S. (2008). Base génétique du diabète. XI éme congrès de la Société Tunisienne de médecine interne.

Aruna Chalam G, Samuel SM, Marie I, Ding H, Triggle CR. (2014). Metformin modulates hyperglycaemia-induced endothelial senescence and apoptosis through SIRT1. *Br J Pharmacol.*; 171(2) :523-35.

Atkin MA, Gasper A, Ullegaddi R. (2005). Oxidative susceptibility of unfractionated serum or plasma: response to antioxidants *in vitro* and to antioxidants supplementation. *Clin Chem*; 51 :2138-2144

Aubervale N. (2010). Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle. Thèse de doctorat université Stratsbourg.

Averbeck D. (2006). Lésions radio-induites de l'ADN : Mécanisme de réparation, Inhibiteurs de la réparation.Centre universitaire d'Orsay.

Avogaro A, Kreutzenberg SV, Fadini GP. (2008). Oxidative stress and vascular disease in diabetes : is the dichotomization of insulin signaling still valid? *Free Radic Biol Med*; 44: 1209-15

Baalbaki L, (2012). Les traitements innovants du diabète de type 1 : Focus sur la greffe des îlots de Langerhans (son historique, son optimisation et ses défis réglementaires) ; thèse de doctorat en pharmacie ; Université Joseph Fourier : p 24

Babior BM, Woodman RC. (1990). Chronic granulomatous disease. *Semin hematol*; 27: 247-59.

Baillie JK, Bates MGD, Thompson AAR, Waring WS, Partridge RW, Schnopp M.F, Simpson A, Gulliver-Sloan F, Maxwell SRJ, Webb DJ. (2007). Lowland Subjects Exposed to High Altitude Plasma Antioxidant Capacity in Healthy Endogenous Urate Production Augments. *Chest*. 131: 1473-1478

- Barnoud D, Cano N, Schneider SM, Vasson MP, Hasselmann M, Leverve X. (2007).** Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Springer, troisième édition. Paris : 241-242
- Basdevant JL, Rich J, Spiro M. (2006).** Énergie nucléaire. Editions de l'école polytechnique, Palaiseau : 175-176
- Basu S. (2003).** Carbon tetrachloride induced lipid peroxidation: eicosanoid formation and its regulation by antioxidants. *Toxicology.* ; 189: 113–127.
- Beaudeau JL and Dominique BR. (2005).** Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Edition médicales. Internationales. p : 550.
- Beaudeau JL and Durand G. (2008).** Médicale marqueurs actuels et perspectives Lavoisier SAS ; Paris p : 120.
- Belhadj M, Aribi S, Arrada M, Ayad F, Bachaoui M, Benfenatki N, Berrah A, Berrah M, Bouchnak M, Bouderra Z, Boudiba A, Brouri M, Cherrak A, Guermaz R, Lezzar E, Malek R, Mimouni S, Nadir-Azirou D, Oudjit S, Roula D, Zekri S (2005).** Guide de diabétologie. pour la comité médical national de diabétologie, p : 11
- Ben Slama F, Boujmil A, Dekhil I, Trimeche A, Gaouar C, Ben Rayana MC. (2009).** Vitamins A, E and leptin in obese and non-insulin-dependent diabetes. *Tunis Med.* Nov ; 87(11): 726-30. PubMed | Google Scholar
- Bloch-Damti A and Bashan N. (2005).** Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* **7**: 1553-1567
- Blumental Y, Belghiti J, Driessen M. (2009).** Gynécologie-obstétrique. Edition Estem. Paris : 55-6
- Bonnefont-Rousselot D. (2002).** Glucose and reactive oxygen species. *Curr Opin Clin Nutr Met Care,* 5 : 561-68.
- Bories T. (2012).** Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. Thèse de doctorat en médecine.
- Bouderra Z. (2008).** Le diabète de type 1 chez l'enfant, généralités diagnostic et traitement. 5^{ème} Cours régional de FMC, Diabète et maladies métaboliques. Sétif.Algérie.
- Bouguerra R, Alberti H, Salem LB, Rayana CB. (2007).** The global diabetes pandemic: the Tunisian experience. *Eur. Clin.Nutr.* 61. (2): 160-5.
- Boussekine S. (2014).** Contribution a l'étude de l'effet du sélénium sur le mécanisme biochimique chez le diabète expérimental, Thèse de Doctorat en Biochimie, Université Badji Mokhtar P : 14

- Bouziane K and Touhami M. (2006)** : Aspects cliniques et génétiques du diabète de type 1 chez l'enfant de l'ouest Algérien, 3ème congrès Maghrébin d'endocrinologie diabétologie Alger. Améliorer la prévention et les soins du diabète, *Diabetes Voice*. 53(2) : 19-21.
- Brownlee M. (2001)**. Biochemistry and molecular cell biology of diabetes complications. *Nature*, 414 : 813-20
- Brownlee M. (2005)**. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54: 1615-1625
- Brunner SI, Smelter Sc, Bare B, Suddarth Ds. (2006)**. Soins Infirmiers En Médecine Et En chirurgie : 3. Fonction Digestives. De Boeck Université; 456 : 252-253
- Buyschaert M. (2006)**. Diabétologie clinique. éditions de boeck ; 3^e édition Bruxelles : 28-34
- Carrière A, Galinier A, Fernandez Y, Carmona M C, Pénicaud L, Casteilla L. (2006)**. Les espèces actives de l'oxygène : le *yin* et le *yang* de la mitochondrie. 22, (1) : 47-53.
- Catella-Lawson F, Kapoor S, Pratico D, Braunstein S.N, Caraballo V, FitzGerald GA. (1996)**. Oxidative stress and diabetes mellitus. *J.Invest.Med*; 44: 223. Abstract.
- Chanson P and Young J. (2007)**. Traité d'endocrinologie. Flammarion Médecine- Sciences. Type de diabète ; 2(3):20-35.
- Chevenne D and Fonfrède M. (2001)**. Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète. *Immunoanal. Biol. Spec.* 16 : 215-229.
- Choi H et al (2011)**. Effects of Astaxanthin on Oxidative Stress in Overweight and Obese Adults. *Phyto Res.*
- Colas R. (2011)**. Syndrome métabolique et diabète chez l'Homme. Composition lipidique et oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) plasmatiques en relation avec l'activation des plaquettes sanguines. *Biomolécules*. INSA de Lyon, France : 42-43
- Cooper M, Bonnet F, Olfield M. (2001)**. Mechanisms of diabetic vasculopathy : an overview. *Am J Hypertension* ; 14 : 475-86
- Cunningham JM and Green IC. (1994)**. Cytokines, nitricoxide and insulin secreting cells. *G Reg*, 4: 173-180
- Davi G, Ciabattoni G. (1999)**. In vivo formation 8-iso-prostaglandin f2alpha and platelet activation in diabetes mellitus : effects of improved metabolic control and vitamine E supplementation ; 99 : 224-9
- Dekkar O. (2012)**. L'éducation thérapeutique du patient diabétique (Pratiques et messages éducatifs); thèse de doctorat en médecine ; Université sidi Mohammed ben abdellah.

- Delattre G, Durand JC, Jardillier. (2003).** Biochimie pathologique, diabète sucré. **11**, 177-202.
- Delattre J, Bonnefont-Rousselot D, Bordas-Fonfrède M, Jaudon MC. (1999).** Diabète sucré et stress oxydant ; 57 p: 4.
- Delteil L, Bréchet C, Fournier E, Leborgne MC. (2012).** Nutrition et alimentation des animaux d'élevage. Educagri éditions, troisième édition. Dijon P :113
- Dennouni N, Medjati M, Dali S. (2015).** Diabetes & Metabolism; 41 (1) : 66
- Derubertis FR and Craven Patricia A. (2005).** Oxidative and glycooxidative stress in diabetic nephropathy. Ed: P.Cortes and C.E Magensen. Humana press Inc, Totawa N.J.
- Detaille D, Guigas B, Leverve X, Wiernsperger NF., Devos P. (2002).**Obligatory role of membrane events in the regulatory effect of metformin on the respiratory chain function. *Biochem Pharmacol.*, 63 : 1259-127
- Dolisi G. (2014).** La baisse du taux de glucose sanguine.
- Duron F and Coll. (2007).** Endocrinologie : 240-242
- Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, Wu J, Brownlee M. (2000).** Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates.
- Ernster L and Forsmark-Andree P. (1993).** Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms. *Clin Investig* 71: 60-65.
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. (1992).** The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL, *Free Rad. Biol. Med* 13 p:341
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. (2003).** Are oxidative stress- activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*; 52: 1-8
- Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. (2005).** The molecular basis for oxidative stress induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal*; 7: 1040-52.
- Ezzidi I, Mtiraoui N, Gauchi S, Vaillant E. (2009).** Contribution of type 2 diabète associated loci in the Arabic population from Tunisia. A case-control-study. *BMC. Medical.Genetics.* 10 : p 33
- Favier A. (2003).** Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique : 111-112
- Ferritti G, Bachetti T, Marchionni C, Caldarelli L, Curatola G.(2001).** Effect of glycation of high-density lipoprotein on their physicochemical properties and on paraoxanase activity. ;38 (4) :163

- Fridovich I. (1989).** Super oxide dismutases An adaptation to a paramagnetic gas. *J Biol Chem* ;264: 7761-4.
- Galy G and Frayse M (2012).** Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. Editions TEC et DOC lavoisier. Paris : 127-128
- Gillery P. (2001).** Advanced glycation end products (AGEs), free radicals and diabetes. *J Soc Biol*, 195(4):387-390
- Girard J. (2003).** Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action d'insuline. Mécanisme de lipotoxicité. *M/S* .19(9) : 827-833.
- Gopaul NK, Anggård EE, Mallet AI, Betteridge DJ, Wolff SP, Nourooz-Zadeh J. (1995).** Plasma 8-epi-PGF2 alpha levels are elevated in individuals with non-insulin dependent diabetes mellitus. *FEBS Lett*; 368: 225–229
- Grimaldi A. (2000).** Diabétologie. Université Pierre et Marie Curie, Faculté de médecine : 15-17
- Grimaldi A. (2009).** Traité de Diabétologie. 2e éd. Médecine-Sciences.
- Grotto D, Santa Maria L, Valentini J, Paniz C, Schmitt G, Garcia SC, Pomblum VG, Batista J, Farina M. (2009).** Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects FOR malondialdehyde quantification, 32 :1
- Guillausseau P J., Laloi-Michelin M., (2003) :** Physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Int*; 24 (11) : 730 – 737.
- Guillausseau PJ, Virally M, Franck MJ, Monique M, Jean-Philippe K, André W, (2000).** Diabète de type 2 : le point sur le diagnostic, la classification et la pathogénie. *Sang Thrombose Vaisseaux*; 12(10): 658-63.
- Halliwell B. (1997).**Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutr Rev* .Vol 55:44–49.
- Halliwell B. (1999).**Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning) *Free Radic Res* ; 31: 261-72.
- Halliwell B and Gutteridge J.M. (2007).** Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University press.
- Halliwell B and Gutteridge JM. (1999).** Free Radicals in Biology and Medicine, 3rd ed. Oxford University Press
- Halliwell B and Gutteridge J.M. (1984).**Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem. J.* 219: 1–14.
- Harrison R. (2002).** Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med.*33(6):774-797.

- Hedrick C, Thorpe S, Fu M. (2000).** Glycation impairs high-density lipoprotein function; 43(3) : 312
- Houstis N, Rosen ED, Lander ES. (2006).** Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 440: 944-948.
- Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. (1988).** Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. *Biochem J*, 256: 205-12.
- Idelman S, Verdetti J. (2000).** Le pancreas endocrine. *Endocrinologie et communications cellulaires*, Les Ulis: EDP science, 277-327.
- Jain SK, and Palmer M. (1997).** The effect of oxygen radicals metabolites and vitamin E on glycosylation of proteins. *Free Radic Biol Med* 22: 593-6.
- Jenkins AJ, Hill MA, Rowley KG. (2007).** Diabetes and Oxidant Stress. *Atherosclerosis and Oxidant Stress. A New Perspective*. Ed Holtzman J.L :123-160.
- Jhonstone MT and Gelfand EN. (2005).** Nitric oxide and its role in diabetes mellitus. Ed:M.T, Johnstone. Humana.Press. Inc Totowa NJ.
- Johanston SL, Openshaw PJM, (2001).** The protective effect of childhood infections. *BMJ*, 322 (7283): 376-77.
- Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. (2005).** AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*. 1: 15-25.
- Kebieche M. (2009).** Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine , Thèse de doctorat en biochimie ; Université Mentouri Constantine : 96
- Kehrer J.P (2000).** The haber-weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology*; 149:43-50
- King GL and Brownlee M. (1996).** The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinol. Metab Clin. North Am*, 25 (2) :255-270
- Kontush A. (2014).** HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*.103(3):341-9. PubMed | Google Scholar
- Korshunov SS, Skulachev VP, Starkov AA. (1997).** High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS letters*. 416: 15-18
- Krinsky, NI. (1989).** Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radical Biology and Medicine* 7(6): 617-635
- Laight DW, Desai KM, Gopaul NK, Anggård EE, Carrier MJ. (1999).** F₂-isoprostane evidence of oxidant stress in the insulin resistant, obese Zucker rat: effects of vitamin E. *Eur. J. Pharmacol.*; 377 :89-92

- Lander HM, Tauras JM, Ogiste JS, Hori O, Moss RA. (1997).** Schmidt A.M: Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21(ras) dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. *J Biol Chem*, 272(28):17810-17814
- Langlois A. (2008).** Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation, approche génétique ou pharmacologique ? Thèse Doctorat en sciences de la vie et santé. Université Louis Pasteur. Strasbourg. France.
- Lazo M and Fernández C. (2013).** Oxidative Stress in Diabetes Mellitus and the Role Of Vitamins with Antioxidant Actions :p 214
- Leverve X, Cosnes J, Erny Ph, Hasselmann M. (2001).** Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Springer ; deuxième édition. France : 237
- Levine RL, Wehr N, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. (2000).** Determination of carbonyl groups in oxidized proteins *Methods Mol Biol* 99: 15-24
- Liu Y, Liu J et al. (2006).** Biliverdin reductase, a major physiologic cytoprotectant, suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Free Radical Biology and Medicine* 40(6): 960-967.
- Lorenzy M and Oates PJ. (2005).** The polyol pathway and diabetic Retinopathy. Ed: Johnstone. Humana. Press. Inc Totawa.NJ
- Malek R. (2008).** épidemiologie du diabète en Algerie;revue des donnés, analyse et préspective .*Med .Maladie Métab*, 2 :298-302
- Monnier L and Colette C. (2014).** Diabétologie, Elsevier Masson SAS : p 21
- Maddux BA, See W, Lawrence JC, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. (2001).** Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 50: 404-410.
- Maly FE. (1990).** The B lymphocyte: anewly recognized source of reactive oxygen species with immunoregulatory potential.*Free Radic Res Commun*; 8: 143-8
- May J.M, Mendiratta S, Hill K.E, Burk R.F. 1997.** Reduction of dehydroascorbate to ascorbate by the selenoenzyme thioredoxin reductase. *J Bio Chem*. 272: 22607-22610
- Meagher E and rader DJ. (2001).** Antioxidant therapy and Atherosclerosis: animal and human studies.*TCM*; 314 (9):162-165
- Meerwaldt R, Links T, Graaff R, Thorpe SR, Baynes JW, Hartog J, Gans R, Smit A. (2005).** Simple noninvasive measurement of skin autofluorescence. *Ann N Y Acad Sci* 1043: 290-298
- Milne G, Sanchez S, Musiek E, Morrow J. (2007).** Quantification of F2 isoprostanes as biomarker of oxidative stress.*Nature Protocols*; 2 :221-6

- Moncada S, Higgs EA. (1991).** Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *Eur J clin Invest*; 21:361-74
- Monnier L, Mas E et al. (2006).** activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes *JAMA* ;295 :1681-7
- Mullenbach GT, Tabrizi A, Irvine BD, Bell GI, Tainer JA, Halliwell RA. (1988).** Selenocysteine's mechanism of incorporation and evolution revealed in cDNAs of three glutathion peroxidases. *Protein Eng* 2, 239–246.
- Nicholas J. (2006).** Biological Effects of Irradiation
- Nishikawa T, Kukidome D, Sonoda K, Fujisawa K, Matsuhisa T, Motoshima H. (2007).** Impact of mitochondrial ROS productin in the pathogenesis of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* ; 77 (1): 161-164
- Ogihara T, Asano T, Katagiri H, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Fujishiro M, Kushiyaama A, Fukushima Y, Kikuchi M, Noguchi N, Aburatani H, Gotoh Y, Komuro I, Fujita T. (2004).** Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor-kappa B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia*. 47(5): 794-805.
- Ognjanovic BI, Markovic SD, Pavlovic SZ, Zikic RV, Stajn AS, Saicic ZS. (2008).** Effect of chronic cadmium exposure on antioxidant defense system in some tissues of rats: protective effect of selenium. *Physiol. Res.* 57: 403-411
- Okhawa H, Ohishi N, Yagi K. (1979).** Assay of lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95: 351–358.
- Pelletier E, Campbell P, Denizeau F. (2004).** Écotoxicologie Moléculaire: Principes Fondamentaux et Perspectives de développement ; Bibliothèque nationale du Québec ; Canada p : 182
- Peppas M., Uribarri J, Vlassara H. (2005).** Diabetes and advanced glycoxidation End products. Ed:M.T Jhonstone. Humana press Inc. Totowa N.J.
- Pincemail J, Haleng J, Defraigne JO, Charlier C, Chappelle JP. (2007).** Le stress oxydant. 62 (10): 628-38
- Piquilloud L., Blanc M.H., Milltet N. (2004).** Acidose lactique et biguanides, *Schweiz Med Forum.* 4, pp. 479–481.
- Plantin-Carrenard E, BERNARD M, Derappe C, Bringuier A, Vadrot N, Feldmann G. (2005).** Differential responses of proliferative and non-proliferative leukemia cells to oxidative stress. *Free Radic Res*; 39:1-13
- Powers S and Jackson M. (2008).** Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 88: 1243-1276.

Pryor WA, Hales BJ, Premovic PI, Church DF. (1983). The radicals in cigarette tar: their nature and suggested physiological implications. *Science* 220 :425-427

Qiu J, Hu P, Liang R. (2007). Separation and simultaneous determination of uric acid and ascorbic acid on a dynamically modified poly(dimethylsiloxane) microchip. *Analyt. Sci.*, 23: 1409-1414.

Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M (2005). A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomedicine and pharmacotherapy* 59: 365-373

Régis, B (2011). Les mécanismes toxiques liés à l'hyperglycémie chronique chez le diabétique de type 2, thèse de doctorat en pharmacie, Université de Limoges

Rush JW, Denniss SG, Graham DA. (2005). Vascular nitric oxide and oxidative stress determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol*; 30: 442-74

Roberts L and Morrow J. (2000). Measurement of the F2-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo : 505-513.

Robertson RP. (2004). Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet cells in diabetes. *J Biol Chem* 279: 42351–42354.

Romain C. (2010). Syndrome métabolique et diabète chez l'Homme. Composition lipidique et oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) plasmatiques en relation avec l'activation des plaquettes sanguines : thèse de doctorat en biochimie ; Université de Lyon ; P 32

Salvayre AN and Salvayre R. (2005). Effet protecteur des acides gras contre le stress oxydatif : implication en physiopathologie vasculaire. *OCL*. 12 (5): 433-438.

Sanger S. (1955). Epidémiologie de la neuropathie périphérique à propos de 37 cas dans le service de médecine interne CHU point G.

Sekli BF (2011). Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly(3,4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin : thèse de doctorat en Génie des Procédés et de l'Environnement ; Université de Toulouse III ;P17

Sergent O, Griffon B, Cillard P, Cillard J. (2000). Alcool et stress oxydatif. *Pathol. Biol.* 49: 689-695.

Servais S. (2004). Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone : effet de l'âge et d'une supplémentation en Oméga-3. Thèse de doctorat. L'université Claude Bernard –Lyon 1

Sherwood L and Lockhart A. (2006). Physiologie Humaine. 2ème édition. Paris : De Boeck; 692 :565-566

Shulman GI. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 106: 171-176

- Staels B, Koenig W, Habib A. et al. (1998).** Activation of human aortic smoothmuscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *393 :790-793*
- Stief TW. (2003).** The physiology and pharmacology of singlet oxygen. *Med Hypoth .Vol 60:567–572.*
- Silver M, Chen P, Li R, Cheng CY, Wong TY, Tai ES et al. (2013).** Pathways-driven sparse regression identifies pathways and genes associated with high-density lipoprotein cholesterol in two Asian cohorts. *Plos Genet. 9(11): e1003939. PubMed | Google Scholar*
- Stocker R and Keaney J.F. (2004).** Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev 84, 1381-1478*
- Subramanian K, Sekaran M, Rajes Q. (2009).** F₂-Isoprostanes as Novel Biomarkers for Type 2 Diabetes. *J Clin Biochem Nutr; 45: 1–8.*
- Sun D, Zhang Y, Wang F, Wu K , Chen J, Zhou Y . (2009).**Electrochemical sensor for simultaneous detection of ascorbic acid, uric acid and xanthine based on the surface enhancement effect of mesoporous silica. *Sens. Actuators B; 41: 641-645.*
- Takahashi K, Avissar N, Whitin J, Cohen H. (1987).** Purification and characterization of human plasma glutathione peroxidase: a selenoglycoprotein distinct from the known cellular enzyme. *Arch Biochem Biophys 256, 677–686*
- Takahashi K, Nammour TM, Fukunaga M, Ebert J, Morrow JD, Roberts LJD, Hoover RL, Badr KF. (1992).** Glomerular actions of a free radical-generated novel prostaglandin, 8-epi-prostaglandin F₂ alpha, in the rat: evidence for interaction with thromboxane A₂ receptors. *J. Clin. Invest.; 90: 136–141*
- Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS. (1999).** Formation of glyoxal,methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose.*Biochem J, 344 (1) :109-16*
- Tourniaire J, André J, Bachlot I, Bertheréne F, Borson.chazot F, Chay vialle JA, Chazot G, David M, Estour B, Fimble S, Gharib C, Hallmi S, Hamon P, Mornex R, Orgiazi J, Puget M ,Revol A, Riou JP, Rousset H, Sassolas G, Thivolet C. (1964).** *Endocrinologie diabète nutrition pour le praticien; SIMEP SA. PARIS : 362-366*
- Tsan MF, White JE, Treanor C, Shaffer JB. (1990).** Molecular basis for tum or necrosis factor induced increase in pulmonary superoxide dismutase activities *.Am J Physiol ; 259: 506-512*
- Tsikakos D, Schwedhelm E. (2003).** Divergence in urinary 8-isoPGF_{2α} Levels from gas chromatography-tandem mass spectrometry quantification after thin-layer chromatography and immunoaffinity column chromatography reveals heterogeneity of 8-isoPGF_{2α}.Possible methodological,mechanistic and clinical implications.*J chromatogr B ;794 :237-55*
- Vallyathan V, Shi X. (1997).** The Role of Oxygen Free Radicals in Occupational and Environmental Lung Diseases. *Environmental Health Perspectives ; 105, (1) :166*

Vidot BJ, Navarra G, Leone M, Bourdon E, Militello V, Rondeau, P. (2014). Deciphering metal-induced oxidative damages on glycated albumin structure and function *Biochim Biophys Acta* 1840: 1712-1724

Wang MY, Xu XY, Yang F, Zhang SY, Yang XJ. (2008). Development of an amperometric sensor for simultaneous determination of uric acid and ascorbic acid using 2- [bis(2-aminoethyl)amino]ethanol, 4,40-bipyridine bridged dicopper(II) complex. *J. Appl. Electrochem.*, 38 : 1269-1247.

Wassmann S, Wassmann K, Nickening G. (2004). Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *hypertension* ;44:381-6

Watkins PJ. (2003). Cardiovascular disease, hypertension and lipids. *Br Med J*; 326: 874-6.

Wautier JL, Zoukourian C, Chappay O, Wautier MP, Guillausseau PJ, Cao R, Hori O, Stern D, Schmidt. (1996). AM: Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest* 97(1) :238-243.

Wémeau JL, Vialettes B, Schlienger JL. (2014) Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition. Elsevier Masson SAS : 239-243

Werstuck GH. (2006). Molecular and cellular mechanisms by which diabetes Mellitus promotes the development of atherosclerosis. *Biochemistry of atherosclerosis* ed:S.K choma. Springer.Newyork : 284-297.

White CW, Ghezzi P, McMahon S, Dinarello CA, Re pine JE. (1989). Cytokines increase rat lung antioxidant enzymes during exposure to hyperoxia *J A ppl physiol* ;66:1003-7

William JM, Marshall S, Stephen K, Bongret, (2005). *Biochimie Medical Physiologie Et Diagnostic*. P : 385.

.Winiarska KS, Zymanski K, Gorniak P, Dudziak M, Bryla J. (2008). Hypoglycemic antioxidative and nephroprotective effects of Taurine in alloxan diabetic rabbits. *Biochimie* 91:261-270.

Wolff SP, Dean RT. (1987). Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem. J*, 245(1):243-50.

.Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, Stern D. (1994). Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem*, 269(13):9889-9897.

Yaouanq J, Poirier JY, Maugendre D, Brissot P, Alannic H. (1990). Genetic hemochromatosis and diabetes association: a study in 474 hemochromatosis patients. *Diabetologia* : 33-58.

Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ. (2002). Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin

receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem.* 277: 50230-50236.

Yvon R. (2010). Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne. Edition Elsevier Masson SAS : 211-231

Zhan Y, Yu J, Ding R, Sun Y, Hu D. (2014). Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio, total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol ratio and low ankle brachial index in an elderly population. *Vasa* ; 43(3):189- 97. PubMed | Google Scholar.

Année universitaire : 2015-2016	Amira Adoui Hadia Fartas Amira Mecheri
<p align="center">Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master II <i>Spécialité : Toxicologie et santé</i></p>	
<p align="center">Thème : Effet du stress oxydant dans l'apparition de quelques complications du diabète mellitus</p>	
<p>Résumé</p> <p>L'état d'hyperglycémie chronique du diabète sucré conduit à un stress oxydant, c'est-à-dire un déséquilibre entre pro-oxydants et anti-oxydants au profit des premiers. Plusieurs mécanismes semblent impliqués dans la genèse de ce stress oxydant : auto-oxydation du glucose, glycation des protéines, voie des polyols, surproduction de radicaux superoxyde au niveau de la mitochondrie et de la NAD(P)H oxydase. L'équilibre glycémique joue un rôle très important dans la balance pro-oxydants/anti-oxydants. Les macromolécules telles que les molécules de la matrice extra-cellulaire, les lipoprotéines et l'acide désoxyribonucléique sont aussi les cibles des radicaux libres dans le diabète sucré. Ce stress oxydant est impliqué dans la physiopathologie des complications du diabète. L'état d'hyperglycémie chronique favorise également les réactions de glycation (fixation irréversible du glucose sur les fonctions amines des protéines), en donnant les produits de glycation avancée (AGE). Ces derniers, grâce à leur reconnaissance par des récepteurs cellulaires, participent au développement d'un stress oxydant et d'un état pro-inflammatoire. L'implication du stress oxydant et des AGE dans les complications du diabète est à l'origine du développement de thérapeutiques complémentaires par des molécules anti-oxydantes et/ou anti-AGE.</p> <p>Mots clés Diabète. Stress oxydatif. Complications. Athérosclérose. AGE</p>	
<p>Jury d'évaluation : Président du jury : Amedah Souad (<i>Professeur</i> – UFM Constantine). Rapporteur : Benrebai Mouad (<i>MC A</i>- UFM Constantine). Examineurs : Benchaabane Samia (<i>MC-A</i> - UFM Constantine) Boukandoul Ramzi (<i>MA</i> - UFM Constantine).</p>	