



لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث 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 والحياة

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*

Intitulé :

L'intérêt thérapeutique de la plante *Moringa oleifera* ; à l'égard du
Diabète et du stress oxydant

Présenté et soutenu par :

Le :04/09/2019

- Charef Amina
-Tadjine Rayane
-Mansouri widad

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr MENAD Ahmed (*Professeur* - UFM Constantine).

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

Examineurs : Mr KANDOULI Chouaïb (MC B - UFM Constantine).

Mr DEROUICHE Med Taha (MC A - UFM Constantine).

Année universitaire
2018- 2019

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 :*

**Mr Menad Ahmed , professeur à l'université de Constantine qui nous a fait l'honneur de présider ce jury.*

**Mr Kandouli Chouaïb, maitre de conférence à l'université de Constantine ainsi que Mr Derouiche Med Taha , maitre de conférence 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.*

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.

*A la personne la plus chère à mon cœur à ma mère **ALDJIA**, 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 ma chère Papa **tahar** 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 :

*Ma soeur: **Kanza** , son mari **kamal** et ses enfants: **Mohamed Amine** , **Seif dine** et **Noue elyagine** .*

*Mon frère **yassine** et sa femme **Chahrazad** et et ses enfants: **alaa elrahman***

*Mon cher frère : **Bilal** tu es toujours dans ma mémoire et ma cœur*

*Mon cher frère : **Issam***

*Mes amies les plus proches : **Selma** , **Roukia** , **Amina**, **khadidja**.
A tous les membres de ma famille, petits et grands Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection*

*A mes camarades : **Amina**, **fatima** , **Asma**, **ahlem**, **Ibtissam**, **Rayane**, **Souhiala***

En souvenir de nos éclats de rire et des bons moments. En souvenir de tout ce qu'on avécu ensemble. J'espère que cette période reste inoubliable

A tous les membres de ma promotion

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

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

Mansourí widad



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.

*Au précieux esprit de mon père **BELKACEM**, qui a mené sa vie pour nous, pour nos études et pour nous voir dans les rangs les plus élevés Dieu vous bénisse, mon cher père, je n'oublierai pas vos faveurs sur nous jamais....*

*A ma chère mère **AICHA** qui m'a tout donné sans rien en retour.
Que dieu la procure bonne santé et longue vie.*

*A celui que j'aime et qui m'a soutenue tout au long de ce projet :
mon époux **MOUAD MENAD** et bien sûr a ma chère belle famille*

*A Mes très chères sœurs que j'adore **HADJER** et **MERIEM** et
leurs époux **BILLAL** et **HAMZA***

*A mes très chers frères **TAREK .HAMZA** et **SAIF-ISLAM***

*Aux femmes de mes frères **MALIKA** et **ABIR***

Aux enfants :

mouhamed,yasmin,wael,adem,ibtisem,oussama,barae,islam,Acil

*A tous mes proches, ma grande famille, mes amis et ceux qui
m'aiment*

*A mes collègues **WIDAD** et **AMINA** merci pour votre soutien*

*J'espère que vous avez passé une période avec moi que vous
n'oublierez pas jamais*

TADJINE-RAYENE



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.

*A la personne la plus chère à mon cœur à ma mère **Saliha**, 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 meilleurs 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 mon père **Massoud** 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 :

*Mes sœurs : **Linda, Zayneb** .*

*Mes frères : **khaled et Salim***

*Aux précieux esprits de mon frère **fares** et ma **grand père** .*

*Mes amies les plus proches : **widad, rayne, fatima, souhiala,***

Imeme, asma, ahlem, Ibtissam. Roukia.

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.

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

Charef AMINA

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des tableaux.

Liste des figures.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.

	Page
Introduction.....	01

Chapitre 1 : Diabète

Généralités

I. Le métabolisme de contrôle de la glycémie.....	03
1. La glycémie : stabilité et régulation	03
2. Un organe essentiel : le pancréas	04
3. Les deux acteurs principaux de la régulation : l'insuline et le glucagon	05
3.1 L'insuline.....	05
3.1.2. Action de l'insuline	05
3.1.3. Les effets métaboliques de l'insuline.....	06
3.1.3.1. Les effets sur le foie.....	06
3.1.3.1.1. Effets anaboliques.....	06
3.1.3.1.2. Effets anti cataboliques.....	06
3.1.3.1.2. L'Effet sur le muscle.....	06
3.1.3.1.3. Effets sur le tissu adipeux.....	06
3.2. Le glucagon	06
II. LE DIABETE.....	07
1. Définition.....	07
2. Critères diagnostics.....	07
III. La pathologie diabétique :	08
1. Le diabète de type I.....	08
2. Le diabète de type 2.....	09
3. Autres types de diabète.....	10
3.1. Diabète gestational.....	10
3.2. Le diabète de type MODY (maturity-onset diabetes of the young).....	10

SOMMAIRE

3.3. Le LADA (latent auto-immune diabète in adulte).....	11
3.4. Le diabète secondaire à la prise des médicaments	11
3.5. Diabète secondaire à certaines maladies.....	11
IV. Symptômes	11
V. Principales complications du diabète.....	12
1. complication métabolique aiguës.....	12
1.1. Céto-acidose diabétique	12
1.2. Coma hyperosmolaire.....	12
1.3. Acidose lactique	12
2. Complications chroniques.....	12
2.1. Complications cardiovasculaires.....	12
2.2. La neuropathie	13
2.3. La néphropathie.....	13
3.3.Rétinopathie.....	14

Chapitre 2 : Stress oxydant

I. Généralités	
1. Définition	15
2. Les symptômes du stress oxydant.....	16
3. Origine du stress oxydatif.....	16
4. Les radicaux libres.....	16
4.1 Définition.....	16
4.2. Espèces réactives de l'oxygène (ERO).....	16
4.3. Les différents types des radicaux libres	17
4.4 Les ERO radicalaires	17
4.3.2. Les ERO non radicalaires.....	18
4.4. Sources cellulaires des radicaux libres.....	20
4.4.1. Sources endogènes des dérivés réactifs de l'oxygène	20
4.4.2. Sources exogènes des espèces réactives de l'oxygène.....	23
5. Conséquences du stress oxydant.....	24
5.1. La peroxydation lipidique	24
5.1.1. Conséquences fonctionnelles des altérations des lipides membranaires.....	25
5.2. Oxydation des protéines	25
5.2.1. Conséquences fonctionnelles des altérations des protéines.....	25

SOMMAIRE

5.3. Oxydation des lipoprotéines.....	26
5.4. dommage nucléiques.....	26
5.4.1. Conséquences fonctionnelles des altérations de l'ADN.....	27
6. Les maladies du stress oxydant	27
7. Le système de défense antioxydant.....	28
7.1. Les systèmes antioxydants enzymatiques.....	30
7.2. Les systèmes antioxydants non enzymatiques.....	31
7.3. Autres antioxydants non enzymatiques.....	34
8. Risque des antioxydants.....	34

Chapitre 3 : Diabète et stress oxydatif

I. Le diabète et le stress oxydatif.....	36
1. Mécanismes impliqués dans la genèse d'un stress oxydant dans le diabète.....	36
1.1. La glycation	36
1.2. Formation des AGE	37
2. Effet synergique de la glycation et du stress oxydant.....	37
3. Impact du stress oxydant sur les cellules β et sur l'action de l'insuline.....	38
4. Oxydation de l'ADN et le dysfonctionnement mitochondrial	38
au cours du diabète	
5. Augmentation des marqueurs du stress oxydant au cours du diabète.....	38

Chapitre 4 : La Plante MORINGA oleifera

I. Généralités sur la plante <i>Moringa Oleifera</i>	
1. Introduction	40
2. L'Origine de <i>Moringa oleifera</i>	40
3. La morphologie du <i>Moringa oleifera</i>	41
4. Systématique et nomenclature du <i>Moringa oleifera</i>	43
5. Valeurs nutritionnelles du <i>Moringa oleifera</i>	43
6. Ecologie du <i>Moringa oleifera</i>	44
7. Constituants du <i>Moringa oleifera</i>	44
✓ Huiles.....	45
✓ Sterols	46

SOMMAIRE

✓ Composés phenoliques	46
✓ Les flavonoïdes.....	46
✓ Les glucosinolates.....	47
✓ Les isothiocyanates.....	47
✓ Les vitamines et minéraux.....	47
8. Utilisations du <i>Moringa oleifera</i>.....	48
✓ Aliments	48
✓ Cosmétique.....	48
✓ Traitement d'eau.....	49
✓ Usage médicaux-traditionnel	49
II. L'effet d'extraits des différents parties de <i>MORINGA OLEIFERA</i>.....	51
1. Les Propriétés Pharmacologiques de <i>Moringa oleifera</i>	51
1-1 Effets Antibactérienne et anti fongiques	51
1-2 Effets Anti-inflammatoire	51
1-3 Effets Antioxydant.....	52
1-3.1 L'extrait méthanolique de feuilles de la <i>M.oleifera</i>	52
1-3.2 Peroxydation lipidique.....	52
1.4. Effets Antidiabétique	54
1.4.1. Le Moringa protège t-il contre le diabète	54
1-4.1-1 Les feuilles de la <i>Moringa</i>	54
1.4.2.Effets sur la glycémie.....	55
1.4.2.1.Réduction de certaines complications du diabète.....	55
1.4.2.2.Effets sur le diabète de type 1 et le diabète de type 2.....	56
III. Le Moringa a-t-il des effets secondaires	58
Conclusion.....	60
Références	61
Sites webs	74
Résumé	75

Abréviations

- AGE : Advanced Glycated End product
- ALP : Phosphatase Alkaline
- ALT : Alanine Aminotransférase
- ARA2 : Antagonistes de la Rénine-Angiotensine 2
- AST : Aspartate Aminotransférase
- ATP : Adenosine Triphosphate
- ATP : Adénosine triphosphate
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- DID: Diabète insulino-dépendant
- DL50 : Dose Létale Médiane
- DNID : Diabète non-insulino-dépendant
- FID : Fédération internationale de diabète
- GP_x : Glutathion Peroxydase
- GR : Glutathion Réductase
- GSH : Glutathion
- GST : Glutathion-S Transférase
- GTF : Glucose Tolerance Factor
- HbA1c : Hémoglobine glyquée,
- HFD : High Fat Diet
- HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
- IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- IL2 : Interleukine 2
- LADA : latent auto-immune diabète in adulte
- LDL : Low Density Lipoprotein
- LPO : Lipoperoxidation
- MO : *MORINGA oleifera*
- MODY: Maturity onset diabetes of the young
- NFK-B : Nuclear Factor-Kappa B
- NO : Nitric oxyde

Abréviations

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCM : Paracétamol

RAGE : Receptor for Advanced Glycation End Products

ROS : Reactive Oxygen Species

SOD :Superoxyde Dismutase

STZ : Streptozotocine

TNF : Tumorale Nécrose Factor

VLDL: Very Low Density Lipoproteins.

Liste des tableaux

N°	Page
Tableau 1: les types des espèces réactives oxygénée	17
Tableau 2: Structure des principaux caroténoïdes	29
Tableau 3: Les systèmes antioxydants chez l'homme	33
Tableau 4: Quelques noms du la <i>Moringa oleifera</i>	43
Tableau 5: Principales exigences écologiques de <i>Moringa oleifera</i>	44
Tableau 6: Comparaison entre les compositions des cosses ..	44
Des feuilles et des graines de la <i>Moringa</i> .	
Tableau 7: Le pourcentage des compositions en acide gras.....	45
Tableau 8: La quantité des acides aminés dans les cosses	48
et les feuilles de la <i>Moringa</i> .	
Tableau 9: L'usage médico-traditionnels de la <i>Moringa oleifera</i>	49
Tableau 10: Les études qui fait sur des différents extrait de feuille de <i>M. oleifera</i>	52
pour exprimer l'effet du MO sur la LPO.	
Tableau 11: Les dernières études sur l'effet de la <i>Moringa</i> sur le diabète.....	58

Liste des figures

N°	Page
Figure 1 : Fonction de pancréas et la distribution des différents types cellulaires.	04
Figure 2 : Structure primaire de l'insuline.	05
Figure 3 : Structure primaire du glucagon.	07
Figure 4 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose.....	09
dans le diabète de type 1.	
Figure 5 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose.....	10
dans le diabète de type 2.	
Figure 6 : Le stress oxydant induit par un déséquilibre entre pro-oxydant	15
Et système antioxydant .	
Figure 7 : Espèces réactives de l'azote dérivées de NO.....	23
Figure 8 : Les principales réactions conduisant à la production des ROS.....	23
Figure 9 : Conséquences cellulaires de peroxydation lipidique.....	24
Figure 10 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine.....	26
génétique des cellules.	
Figure 11 : Principaux dommages cellulaires induits par les espèces réactives.....	27
de l'oxygène et provoqués sur les lipides, les protéines et l'ADN.	
Figure 12 : Exemples d'affections rencontrées chez l'homme causées.....	28
par les ERO, classées par organe cible.	
Figure 13 : Sites d'action des nutriments antioxydants (En rouge)	29
et des enzymes antioxydants(En noir) .	
Figure 14 : Structure de la vitamine C.....	31
Figure 15 : Structure de la vitamine E.....	32
Figure 16 : Classification des poly phénols.....	33
Figure 17 : Activité biologique des poly phénols.....	34
Figure 18 : Différentes classes d'antioxydants. Exogènes (vert).	34
antioxydants endogènes (jaune).	
Figure 19 : Les différentes étapes de la glycoxydation dans le temps.....	36
Figure 20 : Formation des AGE par la glycation.	37
Figure 21 : The distribution of <i>Moringa oleifera</i> in the World.....	41

Liste des figures

Figure 22 : Tronc de <i>Moringa oleifera</i>	42
Figure 23 : Branches de <i>Moringa oleifera</i>	42
Figure 24 : Feuillet de <i>Moringa oleifera</i>	42
Figure 25: Fleures de <i>Moringa oleifera</i>	42
Figure 26 : Fruits de <i>Moringa oleifera</i>	42
Figure 27 : Grains de <i>Moringa oleifera</i>	42
Figure 28: Les valeurs nutritionnelles dans les feuilles de la <i>Moringa oleifera</i>	43
Figure 29: Structure chimique de kaempferol.....	46
Figure 30 : Utilisation des gousses de la <i>Moringa oleifera</i> en alimentation humaine.....	48
Figure 31 : Crème anti-âge revitalisante Milaya Galénic.....	49
Figure 32: Structure chimique d'acide quercétine.....	55
Figure 33: Structure chimique d'acide chlorogénique.....	56
Figure 34 : Mécanisme d'hyperglycémie menant au diabète et effet du la.....	57
<i>Moringa</i> sur la progression du diabète .	
Figure 35: Mécanisme du diabète conduisant à l'athérosclérose et effet du la.....	57
<i>Moringa</i> sur la progression de l'athérosclérose.	

INTRODUCTION

Le diabète sucré est une maladie hétérogène caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion ou de l'action de l'insuline. Cette physiopathologie a une étiologie variable. Plusieurs défaillances existent et caractérisent les différentes formes du diabète sucré.

Le diabète est l'une des causes de décès les plus importants dans le monde (une personne toutes les dix secondes). Il prend des proportions alarmantes et suscite de vives inquiétudes chez les praticiens en charge de cette maladie. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), il y a plus de 180 millions de diabétiques dans le monde. Un chiffre d'autant plus effarant qu'on prévoit le double à l'horizon de 2030. Alors qu'ils étaient très rares il y a encore vingt ans, 63 % des diabétiques vivent dans les pays en développement. L'OMS estime que le taux de mortalité dû au diabète va augmenter de 50 % durant la prochaine décennie si aucune mesure urgente n'est prise.

En Algérie, le diabète constitue l'un des problèmes majeurs de santé publique, en particulier le diabète de type 2 et ce en raison de l'explosion de son incidence (**Kourta, 2006**). Sur une population estimée à 32 millions d'habitants, et selon la Fédération algérienne des associations des diabétiques, le nombre de diabétiques a atteint le chiffre de 2 millions dont 21 % d'insulinodépendants. Selon la Société algérienne de diabétologie, 90 % de la population des diabétiques présentent le diabète de type 2 et 10 % de type I (**Hadjiat, 2006**).

Un bon contrôle glycémique est basé sur un régime alimentaire équilibré et hypocalorique, l'exercice physique et le traitement médicamenteux. Ce dernier est représenté seulement par l'insuline chez les diabétiques de type I. Aussi, il est constitué des antidiabétiques oraux (ADO) et d'insuline chez les diabétiques de type 2.

Comme tout médicament, ces thérapies causent chez la majorité des patients, de graves effets secondaires (état d'hypoglycémie, coma d'acidocétose, problèmes digestifs et autres). De plus, Pour ces raisons les gens retournent de nouveau vers la médecine traditionnelle.

La médecine traditionnelle basée sur l'utilisation des plantes médicinales pour le traitement de nombreuses maladies, dont le diabète sucré, continue à être utilisée, et au cours de ces dix dernières années sa popularité n'a fait qu'augmenter. (**Farnsworth et al, 1985; OMS, 2002**).

INTRODUCTION

L'OMS encourage l'intensification de la recherche des pistes incluant également celles qui recourent aux traitements traditionnels à base de plantes médicinales (OMS, 1995).

Les plantes médicinales ont été utilisées pendant des siècles comme remède aux différentes affections que les populations peuvent encourir, des études indiquent que 70 à 80% des habitants de la planète utilisent des plantes médicinales à des fins thérapeutiques (Sobiecki, 2014).

Le moringa oleifera est un arbre cultivé dans toutes les zones tropicales pour ses usages. Ses bienfaits sont nutritionnels, médicaux, cosmétiques et même industriels (traitement de l'eau avec la graine) www.moringanews.org.

En médecine traditionnelle, toutes les parties de la plante mais surtout les feuilles ont de très nombreuses applications, en raison de leur richesse nutritive. Elles sont sources de protéines végétales, de vitamines B complexe, A, C et E, de minéraux (potassium, calcium, magnésium, fer, manganèse, sélénium), d'acides aminés dont les acides aminés essentiels (isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane, valine, Histidine). Leurs propriétés antidiabétiques, vermifuge, soins cutanés, renforcement des défenses immunitaires, des capacités cognitives, digestion et transit... Les racines contiennent entre autres un puissant antiseptique. Il permet aussi de réguler la vue. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Moringa#M%C3%A9dicinales>

Moringa oleifera possède une activité antioxydante due à la présence de différentes variétés d'antioxydants comme l'acide ascorbique, les flavonoïdes, les composés phénoliques et les caroténoïdes (Anwar et al, 2005)

Le Moringa semble avoir des effets antidiabétiques, probablement grâce à des composants végétaux bénéfiques retrouvés dans les feuilles (Ghasi et al, 2000 ; Giridhari et al, 2011 ; Kumari, 2010).

L'objectif de notre travail est de faire la lumière sur les vertus de la moringa oleifera et d'étudier son double effet (l'effet antioxydant et l'effet antidiabétique).

Chapitre 1

LE DIABETE

Généralités

Du fait de l'allongement de l'espérance de vie et de l'augmentation de l'exposition aux facteurs de risque (tabac, alcool, sédentarité, précarité), les maladies chroniques non transmissibles sont en augmentation dans le monde et rendent compte de 75% des années vécues avec handicaps et plus de 59% des décès (**Lyhyaoui, 2011**) Les maladies chroniques, que se soient diabète ou autres sont des pathologies lourdes qui entraînent dans le temps nécessitant des prises en charge étroites, lentes et multidisciplinaires et dont l'impact est très marqué et sur le patient et sur son environnement. Le diabète parmi eux est un problème de santé publique majeur, l'OMS le décrit comme une épidémie qui connaît une expansion significative à l'échelle mondiale, il est aussi la 1^{ère} maladie non transmissible reconnue par les Nations-Unies comme menace pour la santé mondiale aussi grave que les épidémies infectieuses telles que le paludisme, la tuberculose et le sida (**Résolution 61/225 adoptée en novembre, 2007**). C'est une maladie chronique invalidante et coûteuse qui s'accompagne de sérieuses complications et fait courir de graves risques aux malades et à leurs familles (**FID. Journée mondiale du diabète adoptée en novembre, 2007**)

I. Le métabolisme de contrôle de la glycémie :

Le sucre est un élément essentiel pour le bon fonctionnement de notre organisme. Source d'énergie, le sucre est un apport énergétique indispensable pour notre métabolisme. Le glucose est l'une des principales sources énergétiques métaboliques car il peut être dégradé dans la voie de la glycolyse pour générer deux molécules de pyruvate et de l'énergie sous forme d'ATP. (**Marieb, 2008**).

✓ La glycémie : stabilité et régulation

La régulation de la glycémie est l'une des fonctions les plus importantes de notre organisme. En effet, le taux de glucose dans notre sang, que l'on appelle glycémie, doit être maintenu à une concentration dite « normo glycémique » qui est d'environ 0,8 à 1,26 g/L (5 mM/L). Lorsque la glycémie est supérieure à 1,26 g/L (hyperglycémie) après la prise d'un repas, une hormone hypoglycémisante, connue sous le nom d'insuline, va faciliter la captation du glucose par les cellules hépatiques après l'absorption intestinale. À l'inverse, lorsque la glycémie est trop basse (inférieure à 0,8g/L), souvent après un effort physique, une hormone hyperglycémisante, le glucagon, va permettre de libérer du glucose dans la circulation

sanguine. Ces deux hormones de la régulation de la glycémie sont synthétisées par le pancréas.

✓ **Un organe essentiel : le pancréas**

C'est un organe vital, il participe à de nombreuses fonctions biologiques, ses fonctions de glande à sécrétion exocrine et endocrine font du pancréas une glande amphicrine (mixte). En effet, il participe à la digestion du bol alimentaire par déversement des sucs pancréatiques (exocrine), mais il sécrète aussi des hormones (endocrines).

Seul le pancréas synthétise les deux hormones jouant un rôle dans le maintien de la glycémie : l'insuline et le glucagon, qui sont produits au niveau des îlots de Langerhans. Ces îlots contiennent quatre types de cellules sécrétant chacune une hormone polypeptidique caractéristique l'insuline (hormone hypoglycémiant), synthétisée par les cellules β , le glucagon (hormone hyperglycémiant), sécrétée par les cellules α (Cameron,2011).

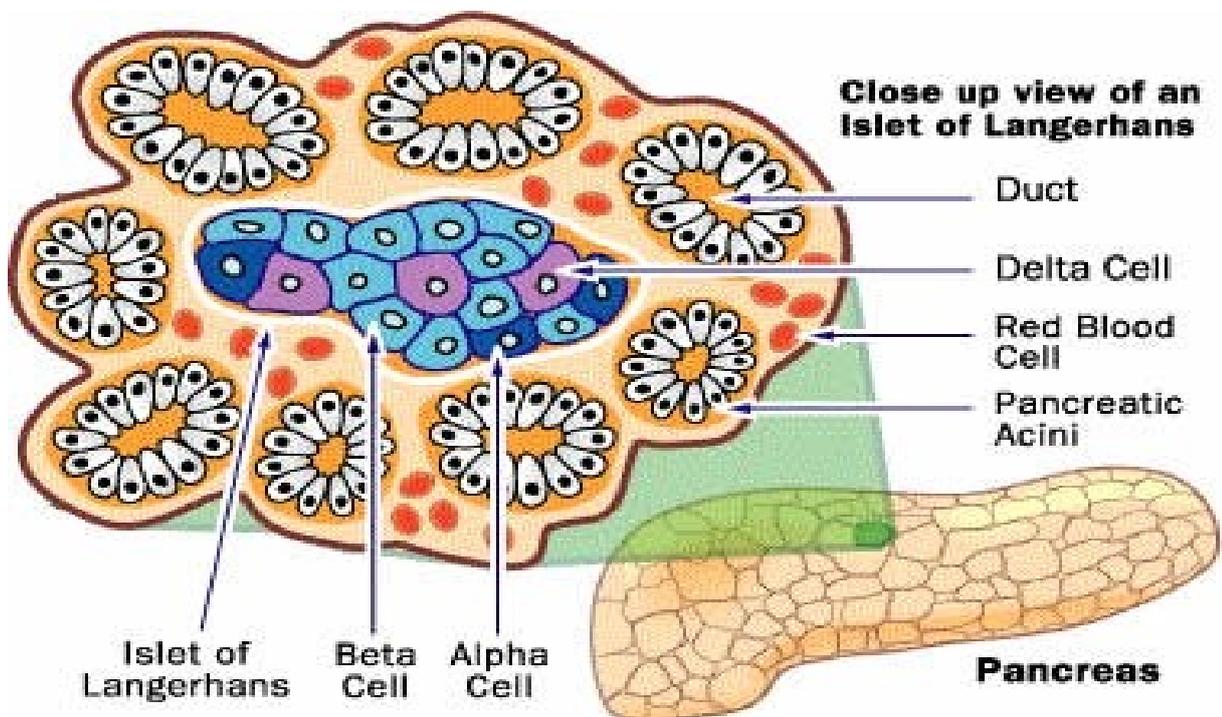


Figure 1 : fonction de pancréas et la distribution des différents types cellulaires. Source: http://ressources.unisciel.fr/physiologie/res/Digestion_figure15.png.

✓ **Les deux acteurs principaux de la régulation : l'insuline et le glucagon**

3.1 : l'insuline :

Assure l'assimilation des sucres alimentaires par les cellules et permet ainsi la régulation de la glycémie. Lorsque la concentration en glucose sanguin augmente, suite à une prise alimentaire, celle-ci entraîne la libération de l'insuline dans la circulation sanguine. L'insuline libérée va se lier à un récepteur spécifique constitué de 4 peptides glycosylés reliés par des ponts disulfures. Ce récepteur à activité tyrosine kinase permet au glucose de pénétrer dans les cellules afin d'être stocké et converti en énergie. (Marieb, 2008) .

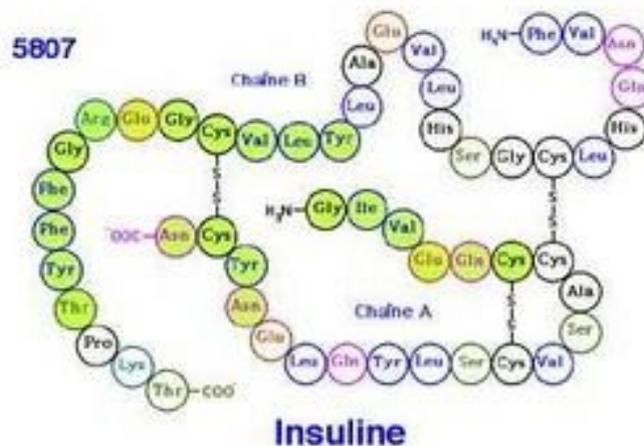


Figure2 : structure primaire de l'insuline (source : <http://a51.idata.over-blog.com/0/40/82/58/structure-insuline.jpg>).

3.1.2 Action de l'insuline:

L'action de l'insuline au niveau des tissus cibles se fait par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. De fait l'action de l'insuline au niveau des cellules du tissu adipeux du foie et des muscles est médiée par l'interaction entre la molécule d'insuline et les récepteurs spécifiques, comme le GLUT-4. Ces récepteurs sont des glycoprotéines de membrane composées de deux sous unités, une grande et une petite sous unité. La grande (poids moléculaire 130.000) est chargée de lier la molécule d'insuline, alors que la plus petite (poids moléculaire 9000), se situe plutôt du côté cytoplasmique et possède une activité enzymatique de phosphorylation. Une fois l'insuline liée à son récepteur, on

assiste à un phénomène d'internalisation des récepteurs aboutissant à l'action même de l'insuline.

3.1.3 Les effets métaboliques de l'insuline:

Son effet principal est de promouvoir le stockage des nutriments ingérés.

3.1.3.1. Les effets sur le foie :

3.1.3.1.1. Effets anaboliques : augmente la glycogénèse ; - augmente la synthèse des triglycérides, VLDL, cholestérol et protéines.

3.1.3.1.2. Effets anti cataboliques : Inhibe la glycogénolyse - Inhibe la cétogénèse.

3.1.3.2 L'Effet sur le muscle : Au niveau du muscle l'insuline agit comme suit :

- Augmente la synthèse protéique .
- Augmente le transport des acides aminés.
- Augmente la synthèse du glycogène.
- Inhibe le glycogène phosphorylase.

3.1.3.3 Effets sur le tissu adipeux :

Le tissu adipeux est le lieu de stockage d'énergie le plus important, car il fournit 9Kcal par gramme de tissu. A ce niveau; l'insuline entraîne:

- Une augmentation des stocks de triglycérides.
- Une activation de la lipoprotéine lipase; favorisant ainsi l'absorption d'acide gras libres dans les adipocyte (**Domon, 2010**) (**Robert, 2014**).

3.2 Le glucagon :

La sécrétion de glucagon est stimulée par l'hypoglycémie, les acides aminés et le système parasympathique. Le glucagon augmente la production endogène de glucose en favorisant la glycogénolyse et la néoglucogénèse à partir des acides aminés et des lactates. L'homéostasie du glucose est assurée entre autre par les effets antagonistes de l'insuline et du glucagon (**Beaugerie et Sokol, 2014**) L'hormone se fixe sur des récepteurs spécifiques et stimule la production intracellulaire de l'adénosine monophosphate cyclique. Il s'agit aussi d'un lipolytique puissant par stimulation de la lipase hormono-sensible (**Wémeau et al., 2014**) (**Beaugerie et Sokol, 2014**).

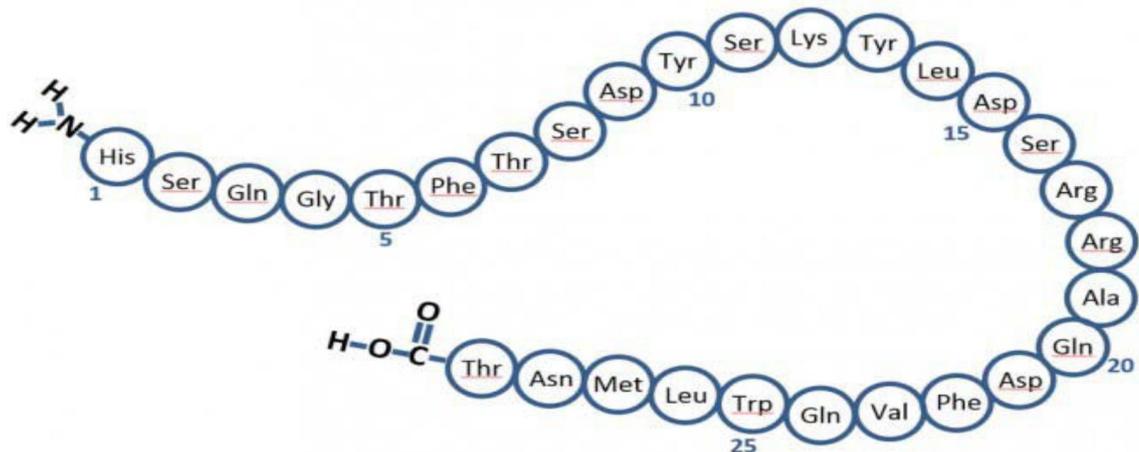


Figure 3 : Structure primaire du glucagon (Source :
https://www.diapedia.org/img_cache/markdown_lightbox_bb0a3320ddd20f49ab777d848d289566621d18c6-9fb00.png

II. LE DIABETE

1. Définition :

Le mot diabète vient du grec « dia-baïno » signifiant « passer au travers » (**Mosca et al., 2013**)

Le diabète sucré est une hyperglycémie chronique [glycémies plasmatiques à jeun (≥ 8 heures de jeun) supérieures à 1.26 g/l (7mmol/l)], liée à une déficience de sécrétion d'insuline, et ou d'action de l'insuline

Il est associé aux complications aiguës, mais aussi aux complications à long terme touchant notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (**Gabir et Hanson, 2017**)

2. Critères de diagnostics :

La fédération internationale de diabète, reconnaît comme critère de diabète l'existence d'un des paramètres suivants :

- Une glycémie veineuse à jeun (depuis au moins 8 heures de jeûne) supérieure ou égale à 1,26 g/l (ou 7 mmol/l) à au moins deux reprises ou ;
- Une glycémie veineuse à n'importe quelle heure de la journée supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ou ;

- Une glycémie 2 heures après une charge en glucose (+ de 75 g) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) associés à des symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) ;
- Une Hémoglobine Glyquée (HbA1c) supérieures ou égale à 6,5 %.

On parlera d'intolérance au glucose lorsque la glycémie veineuse à jeun $<$ à 1,26 g/l (7 mmol/l) et la glycémie veineuse à la 2ème heure de l'HGPO (charge en glucose) \geq à 1,4 g/l (7,8 mmol/l) mais $<$ 2g/l (11,1mmol/l) **FID 8 eme édition 2017. ATLAS DU DIABETE DE LA FID. 2017.**

III. La pathologie diabétique :

Le diabète est la conséquence de deux mécanismes pathogéniques différents. Cette anomalie est due, soit à un déficit de sécrétion d'insuline par le pancréas, ou bien à l'incapacité de l'organisme à utiliser efficacement l'insuline sécrétée. En temps normal, le taux de glucose sanguin reste stable grâce à l'action de l'insuline et du glucagon et les cellules disposent donc de l'énergie dont elles ont besoin pour fonctionner. Un dysfonctionnement au niveau de l'insuline entraîne ainsi une dérégulation de la glycémie (**Mosca et al ., 2013**).

Ces deux mécanismes pathogéniques correspondent à deux types de diabète : le type I et le type II. Un diabète dit gestationnel peut également se développer au cours de la grossesse

1. Le diabète de type I

Le diabète de type 1, anciennement connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (DID), est caractérisé par une absence ou une trop faible production d'insuline par les cellules du pancréas (**Figure4**).

C'est une maladie auto-immune au cours de laquelle les défenses de l'organisme, en particulier des anticorps produit par des lymphocytes, détruisent les cellules bêta du pancréas, d'où l'incapacité de l'individu atteint à sécréter de l'insuline (**Institut de veille sanitaire France, 2010**) (**Grimaldi, 2009**).

Le diabète de type 1 représente environ 10% des cas de diabète en France et dans le monde. Le traitement du diabète de type 1 repose sur des injections d'insuline pour compenser le défaut de production de cette hormone par les cellules bêta pancréatique.

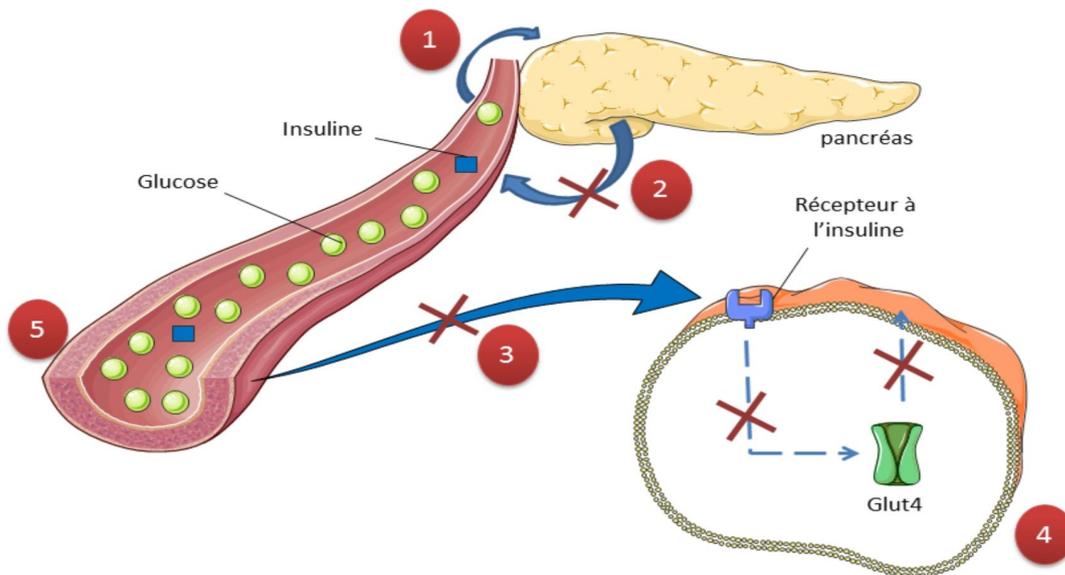


Figure 4 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 1.

1) La présence de glucose va stimuler les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline. 2) Les cellules β du pancréas ne produisent pas ou très peu d'insuline. 3) et 4) Défaut de transduction du signal induit par l'insuline et défaut de la translocation du transporteur de glucose (GLUT4) ce qui conduit à un défaut de la captation du glucose par les cellules musculaire lisses, les adipocytes ou le foie. 5) Hyperglycémie résultant d'une accumulation de glucose dans le sang.

2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) est caractérisé par un défaut d'action de l'insuline (insulino-résistance) qui peut évoluer vers une insulino-pénie, c'est-à-dire une trop faible production d'insuline par le pancréas, dû à un épuisement des cellules sécrétrice d'insuline. Il en résulte une hyperglycémie chronique (**Figure 5**). (**Le diabète à La Réunion. Obs Régional Santé, Mai 2015**).

Les causes du diabète du type 2 sont multiples. Il existe en effet plusieurs facteurs de risque responsables de l'apparition du diabète de type 2 : l'obésité, l'inactivité physique, une alimentation

mal équilibrée mais aussi des antécédents familiaux (Alberti KG et al, 1998).

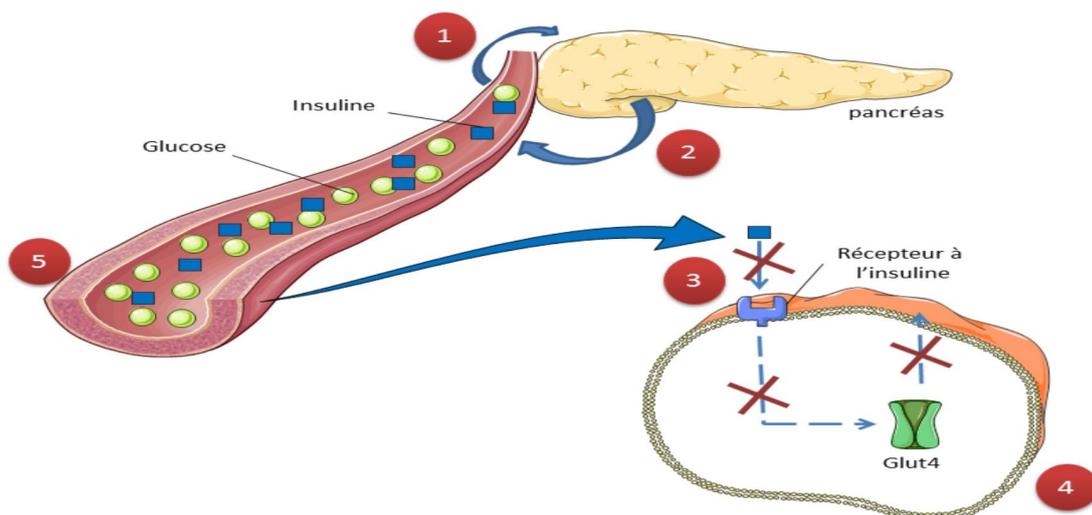


Figure 5: Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2

1) La présence de glucose va stimuler les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline. 2) Production d'insuline par les cellules β -pancréatiques. 3) et 4) L'insuline ne fonctionne pas correctement et on a une défaillance de la transduction du signal induit par l'insuline et un défaut de la translocation du transporteur de glucose (GLUT4) ce qui conduit à une mauvaise captation du glucose par les cellules musculaire lisses, les adipocytes ou le foie. 5) Hyperglycémie résultant d'une accumulation de glucose dans le sang.

3. Autre type de diabète:

3.1 Diabète gestationnel

Le diabète sucré gestationnel est un trouble métabolique défini comme tout réduction du degré de tolérance au glucose qui commence pendant la grossesse. Les facteurs de risque maternel tels que l'obésité et le gain de poids excessif pendant la grossesse peuvent avoir des effets négatifs sur le traitement du diabète et sur les résultats néonataux (Lowe *et al.*, 2012).

3.2 Le diabète de type MODY (maturity-onset diabetes of the young)

Est défini par le phénotype suivant : diabète de survenue précoce (classiquement avant l'âge de 25 ans), cliniquement non insulino-dépendant, au moins pendant les

premières années suivant le diagnostic et de transmission autosomique dominante, évoquant une affection monogénique (**Fajans,1990**). La caractérisation d'une partie au moins des gènes de MODY a conduit à compléter cette définition par l'existence d'une anomalie primaire de l'insulino sécrétion. (**Froguel ,1998**)

3.3. Le LADA (latent auto-immune diabète in adulte) : Il apparait généralement chez les adultes de 30 à 50 ans, et comme le diabète type 1, il comporte une composante auto-immune, présence d'auto anticorps dans le sang. Il se distingue de diabète type1 par une progression lente vers la destruction complète des cellules bêta.

3.4. Le diabète secondaire à la prise des médicaments: Certains traitement des maladies peuvent faire apparaitre le diabète de façon temporaire ou permanente, tels que (**GAD.wikipédia-diabete classification et diagnostique. Diabète**).

- Glucocorticoïdes.
- Médicaments prescrits pour éviter le rejet suite à une transplantation d'organe.
- Médicament anti cancéreux.
- Médicaments pour traitement l'hypothyroïdie.

. 3.5 **Diabète secondaire à certaines maladies:**

- Les maladies pancréatiques (fibrose kystique, cancer du pancréas, pancréatite, pancréatectomie).
- Maladie endocriniennes (syndrome de cushing, acromégalie hyperthyroïdie).
- Syndrome génétique (syndrome de down, ataxie de Friedrich, syndrome de Turner).
- Infection virales (rubéole congénitale, cytomegalovirus) (**diabète quebec/www.diabète.qc.ca**).

IV. Symptômes

Les symptômes pour les diabètes de type I et de type II sont les mêmes mais peuvent passer inaperçus (symptômes insidieux) pendant plusieurs années(**Baynes et Thorpe ,1999**).L'hyperglycémie peut, dans certains cas, causer une polyurie (urines abondantes et fréquentes), de même qu'une polyphagie (augmentation de la faim) et une polydipsie (augmentation de la soif).(**Alberti et Zimmet,1998**). Le diabete reste la cause de nombreuses complications pathologiques comme les maladies cardiovasculaires,

l'insuffisance cardiaque, des insuffisances rénales chroniques ou encore des troubles pouvant conduire à la cécité (**Giacco et Brownlee, 2010**), (**Grossin et al., 2008**). Chez certains diabétiques, les symptômes du diabète pouvant être insidieux, la détection du pourcentage d'hémoglobine glyquée (% HbA1c) reste l'un des outils de diagnostic le plus fiable pour vérifier une anomalie dans la régulation de la glycémie. En effet, l'hémoglobine, protéine plasmatique d'une demi-vie de 120 jours, se retrouve glyquée dans le sang et constitue donc un marqueur de diagnostic de l'état diabétique d'un sujet (**Bernard et al., 1995**), (**Gillery et al., 1999**).

V. Principales complications du diabète

1. complications métaboliques aiguës

Les complications résultant de l'hyperglycémie chronique sont en grande partie les mêmes pour chaque type de diabète où le médecin est consulté en urgence par le patient diabétique. Certaines de ces complications sont iatrogènes. (**Louvain, 2000**).

1.1 Céto-acidose diabétique

La céto-acidose (plutôt que acidocétose) se définit par l'association d'une hyperglycémie ($> 2,5$ g/L) ; à une production excessive de corps cétoniques dans le foie.

1.2 Coma hyperosmolaire

Il est défini par une hyperglycémie supérieure à 33 mmol/L (6g/L), une osmolarité plasmatique supérieure à 350 mmol/L ou une natrémie corrigée supérieure à 155 mEq/L et un pH supérieur à 7,20 avec bicarbonates plasmatiques supérieurs à 15 mmol/L et une cétose absente ou modérée (acétonurie $\leq +$).

1.3 Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication encore plus rare mais encore plus grave que le coma hyperosmolaire. Le respect scrupuleux des contre-indications des biguanides et la moindre toxicité de la metformine par comparaison à la phenformine aujourd'hui retirée du marché explique cette rareté. L'acidose lactique est définie par des taux plasmatiques de lactates supérieurs à 7 mmol/L et un pH artériel inférieur à 7,25 (**www.medix.free.fr**).

2 Complications chroniques

2.1 Complications cardiovasculaires :

Les lésions macro- angiopathiques touchent les vaisseaux de gros calibres: artères

Coronaires, artères des membres inférieurs ...

Les complications de l'athérosclérose sont plus fréquentes et plus graves chez le diabétique que chez le non diabétique. Ces lésions peuvent évoluer vers une artérite des membres inférieurs, un infarctus du myocarde, un AVC favorisé par une hypertension artérielle souvent associée, une insuffisance coronaire ou encore une insuffisance cardiaque congestive. En fait, la gravité de l'athérosclérose chez le diabétique est souvent liée à l'association fréquente de facteurs de risque: hypertension artérielle, hyperlipidémie, obésité, tabagisme ...La meilleure prévention de ces complications consiste donc à lutter contre ces facteurs de risque et à bien équilibrer le diabète. (**Grimaldi et al, 2003**)

2.2 Neuropathie :

Que le taux de sucre augmente dans le sang, il augmente aussi dans le nerf. Cette complication est donc la conséquence d'un excès de glucose qui est métabolisé en fructose et sorbitol, altérant le métabolisme des cellules nerveuses. La neuropathie diabétique est due à des lésions nerveuses qui touchent soit un seul nerf (mono névrite), soit tous les nerfs du corps (polynévrite).

Ces lésions peuvent entraîner:

- la perte des gaines de myéline d'où des crampes et des fourmillements.
- la disparition des fibres nerveuses (dégénérescence axonale) d'où un engourdissement des pieds, une perte de la force musculaire et une perte de l'équilibre (**Perlemuter et al ., 2003**).

2.3 La néphropathie

Une néphropathie clinique est définie par une protéinurie persistante supérieure à 3000mg/24h d'albumine. Elle est précédée par une période dite de néphropathie débutante caractérisée par une excrétion supra-physiologique d'albumine (30-300 mg/24h). Pour confirmer le diagnostic de néphropathie diabétique, il est impératif de vérifier l'absence d'une autre pathologie uro-néphrologique. Une néphropathie diabétique est toujours la conséquence d'un diabète mal équilibré Afin de freiner l'évolution de cette insuffisance rénale, l'utilisation de médicaments néphroprotecteurs est recommandée, la mise en place d'un traitement par Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) ou par Antagonistes de la Rénine-Angiotensine 2 (ARA 2) permet de retarder la progression de l'insuffisance rénale (**MESSING , 1999**).

2.4 Rétinopathie

Il est essentiel que tout patient diabétique bénéficie d'un examen systématique annuel du fond d'œil. De plus, la meilleure prévention contre l'apparition d'une rétinopathie diabétique reste l'obtention de glycémies équilibrées, avec une hémoglobine glyquée aux environs de 6.5 %.(**BUYSSCHAERT , 2006**) (**GRIMALDI ,2005**).

Chapitre 2

LE STRESS

OXYDANT

I-Le stress oxydant

Généralités

Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques, situation que les chercheurs impliquent dans la plupart des maladies humaines. (**Favier, 2003**).

1. Définition

Le stress oxydant est un terme général qui a été d'abord employé dans un contexte biologique par l'endocrinologue (**Hans Selye, 1936**), pour décrire la réponse physiologique inadéquate d'un organisme. (**Schiavone et al, 2013**)

Le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre de processus biochimiques de production des radicaux libres d'une part et ceux des défenses antioxydants d'autre part. (**Bloomer et Fisherwellman, 2008 ; Browne et al, 2008, Power et al., 2010**).

Ce déséquilibre provient, soit d'une production exagérée d'agents oxydants (radicaux libres et ROS), soit d'une altération des mécanismes de défense. Les premiers travaux dans le domaine ont montré le rôle important joué par les intermédiaires oxygénés, appelés également radicaux libres, dans les phénomènes physiologiques et leurs effets délétères dans les processus cellulaires. (**Gerschman et al, 1954**).

Le stress oxydatif n'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologique. Un excès d'espèces réactives oxygénés mal maîtrisé favorisera une pathologie ou un vieillissement accéléré. (**Mercan, 2010**).

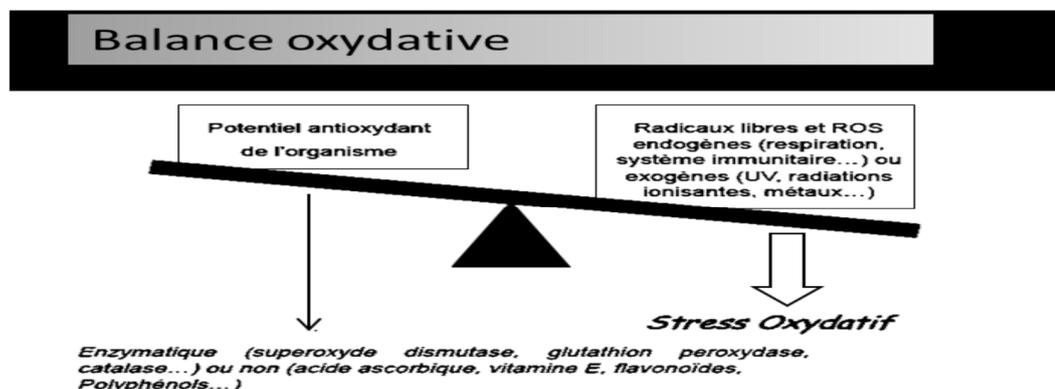


Figure 6 : Le stress oxydant induit par un déséquilibre entre pro-oxydant et système antioxydant (**Fridovich I, 1978**).

2. Les symptômes du stress oxydant :

Il n'y a pas de symptômes officiellement reconnus du stress oxydatif, les symptômes peuvent inclure la fatigue, des maux de tête, la sensibilité au bruit, perte de mémoire, douleurs musculaires et articulaires, les rides et les cheveux gris, trouble de la vision et une diminution de l'immunité (Szalay, 2016).

3. Origine du stress oxydatif :

Le stress oxydatif peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (Tabac, alcool, médicaments, rayons ultraviolets, pesticides, ozone, amiante, métaux toxiques etc ...). (Magder, 2006).

4. Les radicaux libres

1. Définition :

Les radicaux libres sont des molécules à base d'oxygène ou à base d'azote. Ils sont créés à la suite d'une réaction d'oxydation normale. Lorsqu'un radical libre interagit avec une autre molécule, un nouveau radical est produit. Les réactions d'oxydations ont souvent eu lieu à l'intérieur de la membrane cellulaire ou dans les régions avoisinantes et peuvent endommager la paroi intérieure des cellules. Certains radicaux libres ciblent les mitochondries à l'intérieur des cellules et entravent leur capacité à produire de l'énergie. D'autres radicaux libres ciblent l'ADN. (Bechan et al, 2014).

2. Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Les espèces réactives de l'oxygène (EROs) sont des radicaux libres issus de l'oxygène moléculaire. Elles représentent la plus importante classe d'espèces réactives générées dans les organismes vivants à cause de l'importance du métabolisme aérobie. (Valko et al, 2007)

Il existe trois principales familles d'espèces réactives oxydantes qui sont actuellement connues et à l'origine de nombreux effets biologiques. Il s'agit des formes réactives de l'oxygène (Réactive oxygen species ou ROS), des oxydants chlorés (Chloride Reactive Species ou RCIS) et des formes réactives de l'azote (reactive nitrogen species ou RNS). (Morena et al., 2002).

Tableau 1: les types des espèces réactives oxygénées

Espèces Radicalaires		Espèces Non Radicalaires	
Anion superoxyde	$O_2^{\cdot-}$	Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Radical hydroxyle	HO^{\cdot}	Acide hypochloreux	$HOCl$
Monoxyde d'azote	$\cdot NO$	Peroxynitrite	$ONOO^-$
Grande instabilité : stabilisation par réaction avec les constituants cellulaires.		Eléments de décomposition pour la détoxification par les systèmes de défense enzymatique.	

3. Les différents types des radicaux libres

Les ROS peuvent être divisés en deux catégories, les molécules d'oxygène qui ont un électron non apparié et les molécules d'oxygène qui sont dans un état excité. Le premier type comprend les radicaux d'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), les radicaux hydroxyles (OH^{\cdot}), les radicaux peroxydes lipidiques (LOO^{\cdot}), et les radicaux d'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (NO^{\cdot}).

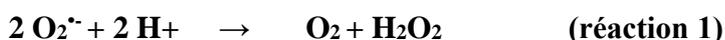
3.1. Les ERO radicalaires

3.1.1 Le radical anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$:

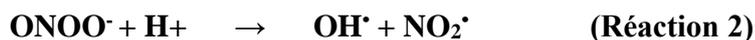
L'anion superoxyde est une ERO primaire formée par l'acquisition d'un électron par l'oxygène moléculaire. Le radical ayant la réactivité la plus faible parmi les radicaux libres du stress oxydant, il est généré à partir de différentes sources dans les conditions physiologiques et physiopathologiques (**Gardès-Albert et al., 2005**).

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 $\cdot OH$, et l'oxygène singlet O_2^{\cdot} (Stief, 2003), le deuxième type est l'oxygène singlet (1O_2). (**Masaki, 2010**).

Le radical superoxyde ne traverse pas rapidement la membrane plasmique et se dismute spontanément au pH physiologique en produisant du peroxyde d'hydrogène :



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**).



3.1.2 . Le radical hydroxyle OH[•]

Le radical hydroxyle est produit durant l'inflammation en grande quantité lors des interactions entre l'anion superoxyde et l'acide hypochloreux, entre l'acide hypochloreux et les ions ferreux (Fe²⁺) ou entre le peroxyde d'hydrogène et le monoxyde d'azote. **(Kruidenier et al, 2002).**

Le radical hydroxyle ([•]OH) est très réactif, il se forme soit par dégradation du peroxyde d'hydrogène en présence de métaux de transition sous leur forme réduite par son action avec le radical superoxyde selon la réaction de Haber Weiss **(réaction 3)** :



3.1.3. Le monoxyde d'azote (NO[•]) :

Le monoxyde d'azote (NO[•]) est issu de l'oxydation de l'un des azotes terminaux de l'acide aminé L-Arginine. NO[•] peut réagir avec une grande variété de substances et de radicaux libres et conduire par exemple après réaction avec H₂O₂, à la formation de nitrite (NO₂[•]) ou de nitrate (NO₃[•]) **(Huie et Padmaja, 1993).**

In vitro le monoxyde d'azote est un gaz incolore modérément soluble dans l'eau mais très soluble dans les solvants organiques. In vivo, le NO[•] peut traverser les membranes cellulaires et diffuse facilement d'une cellule à une autre. **(Halliwell et Gutteridge, 2008).**

Le NO[•] joue un rôle physiologique dans le tonus vasculaire. Néanmoins, lorsqu'il est produit en quantité importante, il est délétère pour les cellules et peut réagir avec l'anion superoxyde pour former le peroxyde de nitrite (ONOOH) possédant un puissant potentiel oxydant E° (ONOOH, H⁺/NO₂[•], H₂O) = 1,4 V. (14, 15).

3.2. Les ERO non radicalaires :

3.2.1. Peroxynitrite :

Le peroxyde de nitrite (OONO⁻) est un oxydant puissant et diffusible, capable d'endommager de nombreuses molécules organiques. Il est formé par la réaction entre O₂^{•-} et NO[•] **(Haleng et al., 2007).**

La réaction du NO avec l'anion superoxyde donne naissance au peroxyde de nitrite. **(Wiernsperger, 2003).**



Le peroxyde d'azote (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.

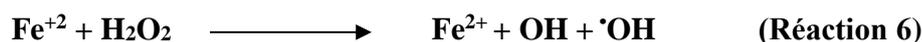
3-2-2 : l'oxygène singlet ($^1\text{O}_2$) :

L' $^1\text{O}_2$ est la forme « excitée » de l'oxygène moléculaire qui est très instable et extrêmement réactive et a une durée de vie très limitée. Au contact des molécules de son environnement, notamment les molécules d'eau, il se désactive en libérant de l'énergie. Il est formé en moindres quantités que les oxy-radicaux et est produit lors de la peroxydation lipidique, la flambée respiratoire et suite à l'action des rayons ultraviolets sur le dioxygène (Favier, 2003).

3-2-3 : Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2

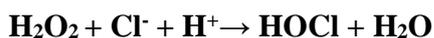
Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 n'est pas une espèce radicalaire, il n'est pas chargé et peut donc diffuser très facilement à travers les membranes. De ce fait son action n'est pas restreinte à son lieu de production mais peut se dérouler dans différents compartiments cellulaires tel que le noyau, ce qui en fait un ERO assez toxique. C'est un oxydant impliqué notamment dans la voie de l'apoptose (Barouki, 2006)

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) cause d'importants dommages cellulaires à concentration relativement faible. Du fait de sa forte solubilité dans l'eau, il pénètre facilement dans les membranes biologiques, entraînant la dégradation des protéines, la libération de fer, l'inactivation d'enzymes et l'oxydation de l'ADN, de lipides ou encore de thiols. Le H_2O_2 n'est pas un radical libre mais une molécule avec tous ses électrons appariés qui présente une toxicité par l'intermédiaire des réactions de type Fenton (6) (présence de cations métalliques comme Fe^{2+} ou Cu^{2+}) (Wardaman et Candeias, 1996).



3-2-4 : L'acide hypochloreux HOCl

Comme le peroxyde d'hydrogène, l'acide hypochloreux ne rentre pas dans la définition stricte du radical. Cependant, au cours de l'inflammation, la métabolisation du peroxyde d'hydrogène en acide hypochloreux par l'enzyme, la myéloperoxydase est élevée (Deby-Dupont et al., 1999). L'acide hypochloreux est un agent chlorant et un oxydant fort.



(Réaction 7)

4- Sources cellulaires des radicaux libres :

Les ROS sont à l'origine de la génération d'un stress oxydant et peuvent provenir de sources endogènes ou exogènes.

Dans l'organisme il y a de nombreuses sources de ROS dont l'importance varie selon les tissus. La réaction chimique de Fenton produit des ROS dans la cellule. Les autres sources cellulaires de ROS sont enzymatiques et non-enzymatique. (**Droge, 2002 ; Thannickal, 2000**).

4-1 : Sources endogènes des dérivés réactifs de l'oxygène :

Les ERO produits d'une manière endogènes proviennent essentiellement du métabolisme mitochondrial (**Pattwell et Jackson, 2004**).

4-1-1: La mitochondrie et La chaîne respiratoire mitochondriale :

La mitochondrie est un organite au cœur du métabolisme énergétique de la cellule, elle est la « machine » de synthèse de l'ATP en condition aérobie. Si cette production constitue son rôle le plus connu, la mitochondrie est aussi impliquée dans d'autres mécanismes comme l'homéostasie calcique, l'apoptose et bien sûr la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). (**Alcaraz et al., 2013**).

Les mitochondries sont les principaux sièges de production des ERO. Ces organites sont également des cibles directes du stress oxydatif. Le radical d'oxygène $\text{O}_2^{\cdot-}$ interagit avec l'oxyde d'azote NO^{\cdot} : il en résulte la formation d'un radical très toxique le OONO^{\cdot} capable d'inhiber le fonctionnement de la chaîne respiratoire, et d'endommager les constituants de la mitochondrie tel la membrane mitochondriale, le complexe de la chaîne respiratoire et l'ADNmt, ce dernier étant impliqué dans l'expression des sous unités du complexe de la chaîne respiratoire. Les dommages au niveau de l'ADNmt amplifient également le taux de production des ERO (**Echtay et al., 2003**).

Au niveau mitochondrial, près de 2% de l'oxygène consommé est transformé en $\text{O}_2^{\cdot-}$. A partir de ce radical dit primaire, d'autres EROs sont formées telles que le radical hydroxyle HO^{\cdot} et le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Ce dernier réagit avec le fer, sous forme Fe^{2+} pour former du HO^{\cdot} et du fer ferrique (Fe^{3+}) c'est la réaction de Fenton. Puis le fer

ferrique est réduit en fer ferreux par $O^{2\cdot-}$. L'ensemble de ces réactions forme la réaction d'Haber Weiss.

La chaîne respiratoire mitochondriale est la résultante de l'association d'une cinquantaine de polypeptides et permet la production d'énergie sous forme d'ATP en utilisant le dioxygène. Elle est composée de cinq complexes protéiques (I à V) situés dans la membrane interne des mitochondries. La chaîne respiratoire mitochondriale utilise deux transporteurs d'électrons, le nicotinamide adénosine di nucléotide ($NADH_2$) et le flavine adénosine dinucléotide ($FADH_2$), pour faire subir à l'oxygène moléculaire une réduction tétravalente par addition de 4 électrons (e^-) et de 4 protons (H^+) conduisant à la production de deux molécules d'eau. **(Balaban et al., 2005).**



4-1-2: Le peroxyosome

Les peroxyosomes sont des organites retrouvés dans pratiquement toutes les cellules de l'organisme à l'exception des hématies. Ils sont constitués d'une membrane cytosolique phospholipidique simple et d'un contenu de composition très différente de celle du cytosol, dont de nombreuses oxydases (glycolate oxydase, urate-oxydase, acyl-CoA, etc....) et des antioxydants enzymatiques comme la catalase **(Halliwell et Gutteridge, 2008).**

Les peroxyosomes sont une importante source de production d' H_2O_2 cellulaire. Toutefois, l' H_2O_2 est utilisé comme substrat de la catalase peroxyosomale (enzyme antioxydant) afin de réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats. Ces réactions sont importantes dans le processus de détoxification présent dans le foie et le rein. Seule une faible quantité d' H_2O_2 produite au niveau du peroxyosome pourrait échapper à l'action de la catalase.

4-1-3 : La xanthine oxydase

La xanthine oxydase est une enzyme soluble qui génère des ROS en réduisant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique **(Harrison, 2002)**. Cette enzyme est présente dans le sang, les cellules endothéliales des capillaires et de façon très importante dans le foie, et les intestins. La localisation cellulaire de la xanthine oxydase est principalement cytoplasmique. La production des ROS par la xanthine oxydase est faible en condition basale, mais jouerait un rôle important lors de l'ischémie – reperfusion.

La xanthine oxydase catalyse la dégradation de l'hypoxanthine en acide urique en condition de forte demande d'ATP et de déficit en oxygène. Mais elle peut également catalyser l'oxydation de la xanthine en acide urique, notamment lors d'ischémie-reperfusion ou d'hypoxie. Dans cette réaction, l'oxygène moléculaire agit comme un accepteur d'électrons produisant ainsi l' $O_2^{\bullet-}$ (McKelvey et al, 1988),(Parks et al, 1988).

4-1- 4 La NADPH-oxydase (Nox)

Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase (ou NADPH-oxydase) est un complexe enzymatique présent dans les membranes plasmiques des neutrophiles et des macrophages mais est aussi retrouvée dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses (Jairam et al, 2012).

C'est une oxydase liée à la membrane plasmique. Elle joue un rôle fondamental dans la réponse immunitaire et plus précisément dans la lutte contre les micro-organismes. En effet, lors de la phagocytose, cette enzyme présente dans la membrane plasmique des phagocytes, catalyse la formation d' $O_2^{\bullet-}$. Il existe aussi une NADPH oxydase dans des cellules non phagocytaires dont le rôle serait de réguler la croissance cellulaire (Krause, 2004).



4-1-5 : Oxyde nitrique synthase (NOS)

Les oxydes nitriques synthases constituent une famille d'enzymes impliquées dans la neurotransmission, la vasodilatation et dans les processus immunitaires. Cette implication est liée à la synthèse de l'oxyde nitrique (NO^{\bullet}) et de L-citrulline à partir de L-arginine en présence d'oxygène et de NADPH (Joubert et al., 2008).

La synthèse de NO^{\bullet} est catalysée par les (NOS) (Bergendi et al., 1999) il en existe 3 isoformes canoniques : 1) Neuronale ou nNOS ; 2) Inductible ou iNOS ; 3) Endothéliale ou eNOS. Les nNOS et les eNOS, constitutives, se caractérisent par une activation rapide et transitoire permettant de faciliter la transmission synaptique ou d'induire la vasodilatation en réponse à des changements du débit sanguin. L'effet de la iNOS est lié quant à la modulation de son expression, par exemple par des médiateurs inflammatoires.

4-2 : Sources exogènes des espèces réactives de l'oxygène

Une production d'ERO peut être engendrée par l'exposition à divers agents environnementaux physiques ou chimiques. Parmi les sources physiques, on peut citer les radiations ionisantes (les rayons UV, la chaleur et les ultrasons. L'exposition exogène des cellules au peroxyde d'hydrogène, au peroxyde d'azote ou à des composés générateurs ERO comme le paraquat conduit aussi à l'apparition d'un stress oxydant dans les cellules. La métabolisation d'anti tumoral tel que l'adriamycine ou la bléomycine constituer également une source de production d'ERO.

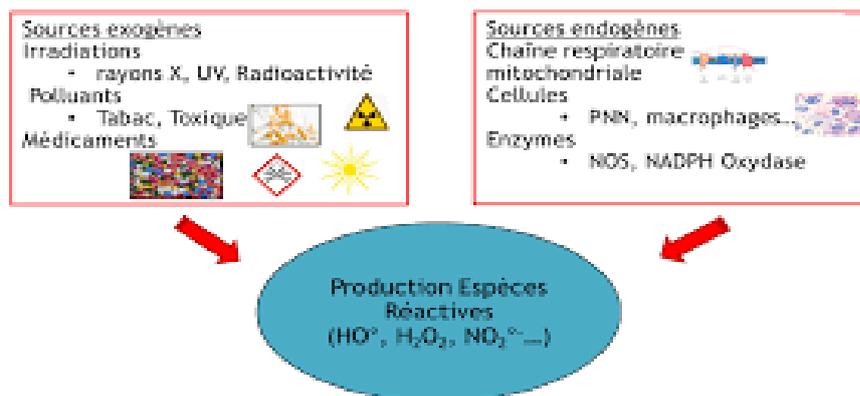


Figure 7 : Les origines des espèces réactives de l'oxygène (Poisson, 2013).

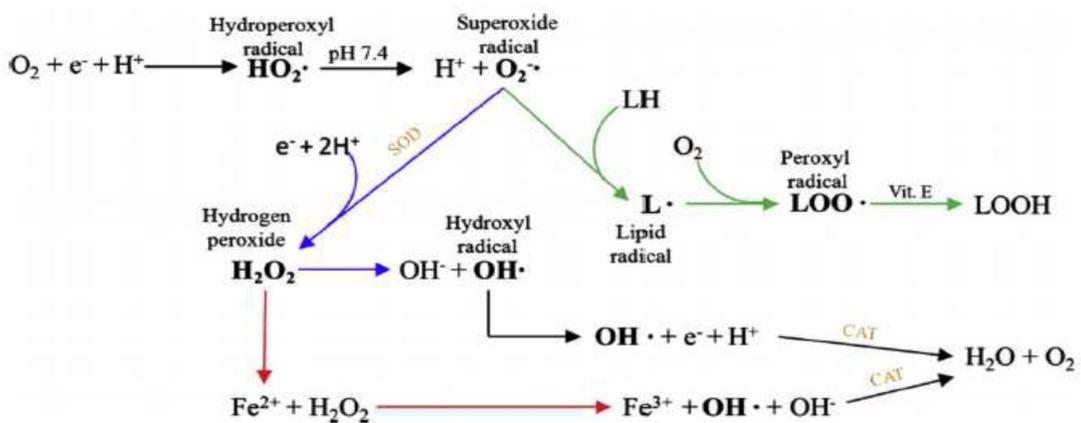


Figure 8 : Les principales réactions conduisant à la production des ROS (Carocho et Ferreira, 2013).

5- Les conséquences du stress oxydant

Les dommages induits par les ERO sont une peroxydation des lipides, une oxydation des protéines, des mutations de l'ADN. Ces altérations peuvent conduire à des pertes de fonction et d'intégrité, voire à la mort cellulaire notamment par l'intermédiaire de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Les ERO initient également l'apoptose en activant l'ouverture du pore de transition de perméabilité (PTP).

5-1- La peroxydation lipidique

Les premières cibles des ROS sont les lipides, notamment ceux présents dans les membranes cellulaires et subcellulaires. Les membranes riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation (Hulbertl, 2005 ; Pamplona et al., 2000).

Le lipoperoxydation est un terme générique décrivant l'ensemble des réactions entre radicaux libres et les acides gras polyinsaturés.

Le processus général de ce mécanisme consiste en une réaction radicalaire en chaîne qui se déroule en 3 phases, initiation, propagation et terminaison. (Aruoma et al., 1989 ; Frankel, 2005 ; Leopold ; Loscalzo, 2009).

La peroxydation lipidique se déroule en trois phases; l'initiation qui est due à l'attaque d'une espèce radicalaire pour arracher un hydrogène du groupement méthylène en α d'une double liaison d'un (LH), pour former un radical qui se stabilise pour donner un radical peroxyde ($LOO\cdot$). La phase de propagation quant à elle consiste à la formation d'un hydroperoxyde en arrachant un hydrogène d'une autre molécule d'acide gras adjacente et en fin la terminaison qui conduit à des aldéhydes parmi eux malondialdéhyde (MDA) (Michel et al, 2008).

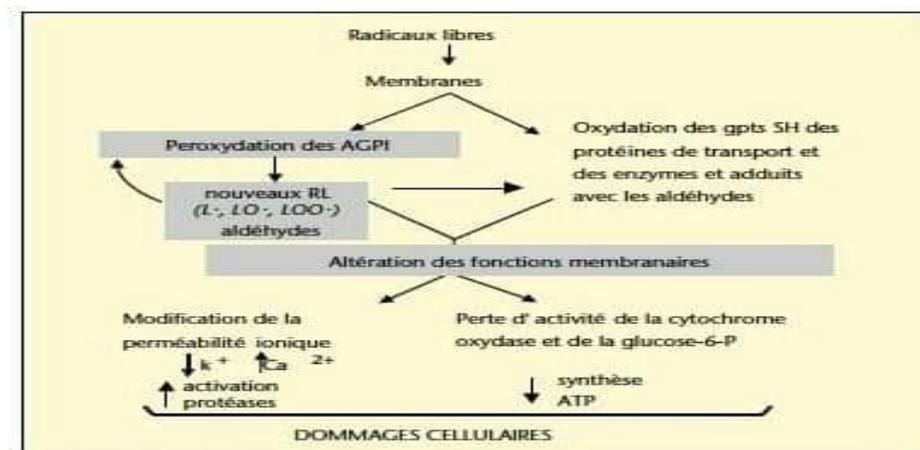


Figure 9: Conséquences cellulaires de peroxydation lipidique (Nzengue, 2008).

5.1.1. Conséquences fonctionnelles des altérations des lipides membranaires :

La première conséquence de la peroxydation lipidique sur les cellules concerne la perturbation de la structure et de la composition des membranes cellulaires. La peroxydation des acides gras polyinsaturés des phospholipides membranaires fragilise leur chaîne carbonée qui finit par casser. Cette altération dans la fonction de barrière de la bicouche phospholipidique se manifeste généralement par une baisse de la fluidité membranaire et une augmentation de sa perméabilité.

La diminution de la fluidité entraîne une rigidité de la membrane, dont la première conséquence est la perte de la déformabilité globale de la cellule, pouvant entraîner la rupture cellulaire suite à une contrainte mécanique normalement supportée par la structure biphospholipidique. Ce phénomène est particulièrement palpable chez les hématies au passage dans les plus petits capillaires (hémolyse). Les hématies, qui traversent les tissus producteurs d'ERO sont particulièrement sensibles à cette peroxydation lipidique en situation de stress oxydant (**Portier, 2007**).

5.2. Oxydation des protéines :

Les protéines sont les constituants cellulaires les plus abondants et sont par conséquent des cibles importantes du stress oxydant. (**Hunt et Wolff, 1991 ; Thannickal et Fanburg, 2000**).

Les ERO sont en effet capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes de protéines, altérant également leur fonction. Les protéines les plus touchées sont celles comportant un groupement sulphydryle (-SH), comme c'est le cas pour de nombreuses enzymes et protéines de transport (**Stadman et Levine, 2000**).

5.2.1. Conséquences fonctionnelles des altérations des protéines

Les modifications des structures primaires, secondaires et tertiaires des protéines par les ROS sont à la base de la formation de dérivés protéiques carbonylés via plusieurs mécanismes incluant la fragmentation et l'oxydation des acides aminés. Une série de rapports montrant une relation entre l'accumulation de protéines oxydées et le processus du vieillissement. Cette accumulation présente le risque de développer une maladie chronique. C'est d'ailleurs le cas de la maladie d'Alzheimer pour laquelle il a été suggéré que les dommages oxydatifs aux protéines soient responsables de la formation des dégénérescences neuro-fibrillaires.

Les protéines oxydées sont généralement détruites par les cellules comme mécanisme de défense. Ce mécanisme est orchestré par les protéasomes et quelques protéases des lysozymes. Les protéasomes sont des complexes enzymatiques multi protéiques intracellulaires ayant pourtant une action assez modeste. Dans certains cas, les protéines fortement dégradées peuvent s'agréger entre elles sans pouvoir être éliminées par les protéasomes et s'accumulent alors dans le cytoplasme. Cette accumulation peut éventuellement dérégler le métabolisme cellulaire et mener à la mort de la cellule (**Grune et al., 1997**).

5.3. Oxydation des lipoprotéines :

Le dommage oxydatif provoque des changements dans la structure des lipoprotéines de faible densité (LDL) qui sont riches en acides gras polyinsaturés. La peroxydation induite dans les LDL par les ROS provoque la formation d'aldéhydes (MDA et HNE), qui peuvent à leur tour oxyder les LDL. Les LDL oxydées peuvent nuire au bon fonctionnement cardio-vasculaire de deux façons, soit en s'attaquant au cœur, soit en s'attaquant aux vaisseaux sanguins.

5.3. Dommage nucléique

Les ERO, et plus particulièrement le radical hydroxyle (HO[•]), peuvent induire des cassures de l'ADN, des mutations ponctuelles (simple ou double brins) ou bien altérer les systèmes de réparation. Les ERO peuvent induire notamment des oxydations, des nitrations ou des méthylations des bases. Parmi les oxydations des bases, la guanine peut être oxydée par le radical hydroxyle en 8-hydroxy-Guanosine (8-OH-G) aboutissant à la formation de 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OH-dG) qui peut être ensuite mesuré comme

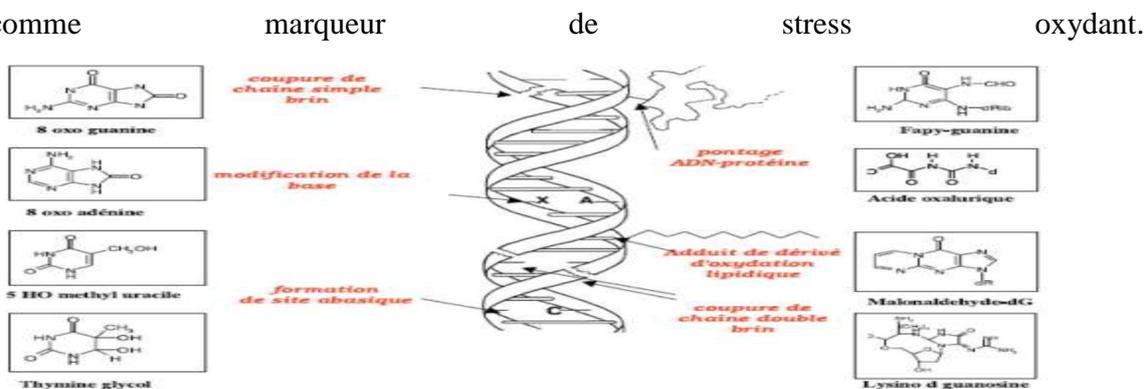


Figure 10: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules

5.3.1. Conséquences fonctionnelles des altérations de l'ADN :

L'accumulation de dommages oxydatifs à l'ADN risque de développer un cancer au cours de la vie. Les mécanismes oxydatifs ont été reconnus pour avoir un rôle important à jouer dans les principales étapes de la carcinogenèse, soit l'initiation, la promotion et la progression du cancer.

Cependant, les dégâts oxydatifs sur les bases azotées de l'ADN s'accumulent tout au long de la vie cellulaire et peuvent influencer de manière significative la sénescence cellulaire. Par exemple, les cellules sénescentes présentent jusqu'à 30% de guanine oxydée dans leur ADN et quatre fois plus de 8-oxoguanine libre. (Houben et al., 2008).

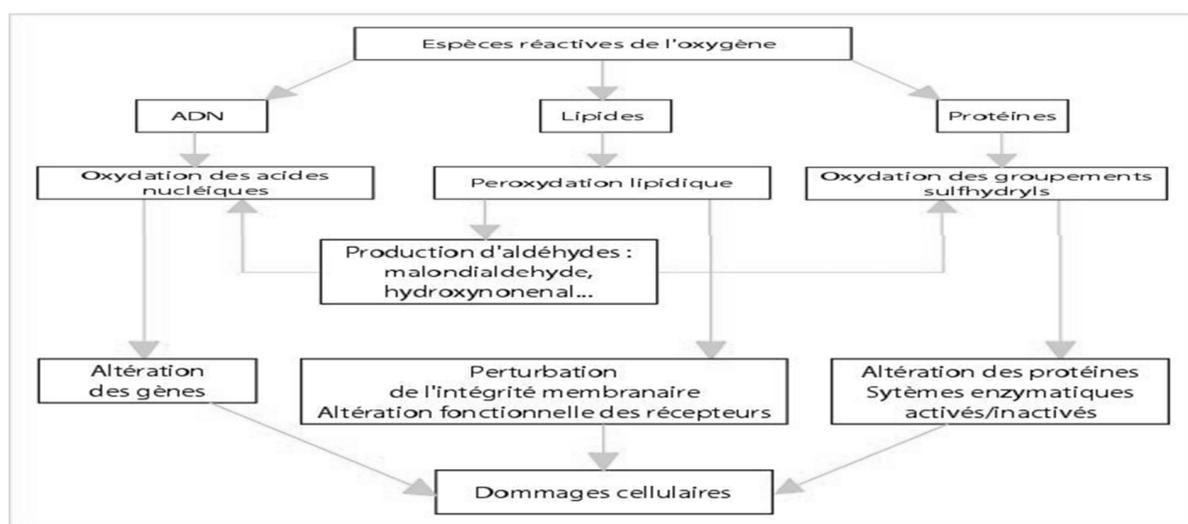


Figure11 : Principaux dommages cellulaires induits par les espèces réactives de l'oxygène et provoqués sur les lipides, les protéines et l'ADN (Monteil, 2004).

6- Les maladies du stress oxydant

Le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses pathologies incluant l'obésité, le diabète, l'athérosclérose, le vieillissement, cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigu, œdème pulmonaire, Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires. La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux.

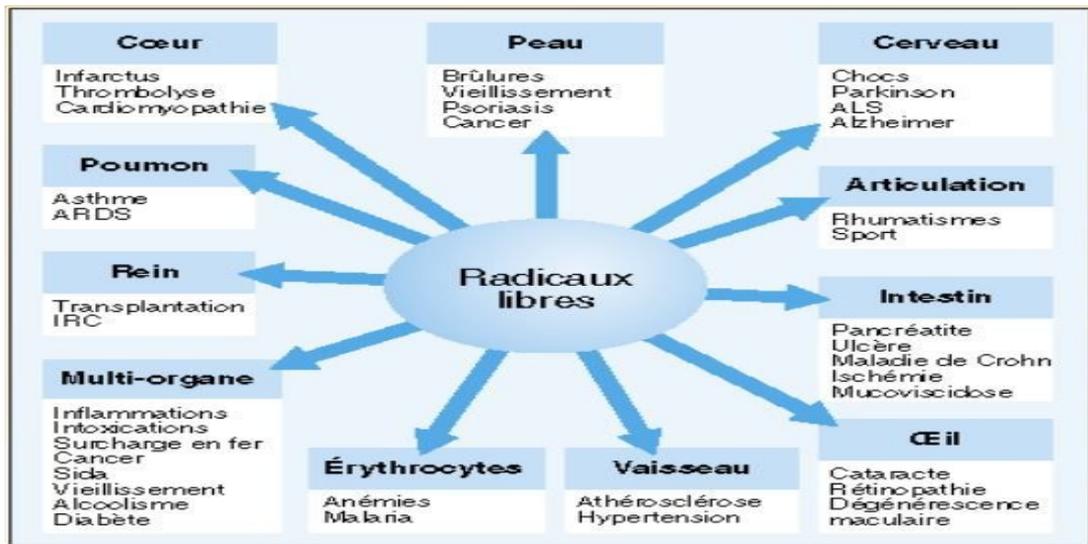


Figure 12: Exemples d'affections rencontrées chez l'homme causées par les ERO, classées par organe cible (Favier, 1997).

7- Système de défense antioxydant

L'organisme se protège en permanence contre la formation et l'agression de ces oxydants grâce à divers mécanismes de défense tant enzymatiques que non enzymatiques.

Un nouveau concept beaucoup plus générale a défini un antioxydant comme « une substance qui retarde ou élimine les dommages oxydatifs a une molécule cible. (Gutteridge et Mitchell, 1999) (Medina-Navarro et al, 2010).

Les antioxydants endogènes se retrouvent sous forme d'enzymes produites par l'organisme telle que le superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase, toutes trois présentes dans le cytoplasme, le milieu extracellulaire et la mitochondrie. Ces enzymes jouent un rôle très important dans le maintien de la santé. (Baba et McGrath, 2008)

Tableau 2: Les systèmes antioxydants chez l'homme (Halliwell et Gutteridge, 1988).

Les systèmes enzymatiques	Les systèmes non enzymatiques
<p>Elimination de l'anion superoxyde Les superoxydes dismutases</p>	<p>Elimination de l'anion superoxyde Les vitamines C et E Les flavonoïdes Les caroténoïdes L'ubiquinone (coenzyme Q₁₀)</p>
<p>Elimination du peroxyde d'hydrogène Les peroxydases hémiques Catalase Les peroxydases non hémiques Glutathion peroxydases & glutathion réductase Peroxyrédoxines et thiorédoxine réductase Régulation intracellulaire de la concentration en fer libre Internalisation via les récepteurs à transferrine Stockage par la ferritine</p>	<p>Elimination du peroxyde d'hydrogène Les vitamines C et E Le glutathion (GSH) La thiorédoxine</p>

Différentes localisations cellulaires des antioxydants

Les antioxydants peuvent être classés en molécules liposolubles ou hydrosolubles. Selon leurs caractéristiques physico-chimiques, ils auront une localisation cellulaire préférentielle, les membranes cellulaires pour les substances liposolubles et le cytosol et/ou le milieu extracellulaire pour les substances hydrosolubles. Ils seront particulièrement efficaces sur les radicaux libres présents dans chaque type de milieu, respectivement (Figure13).

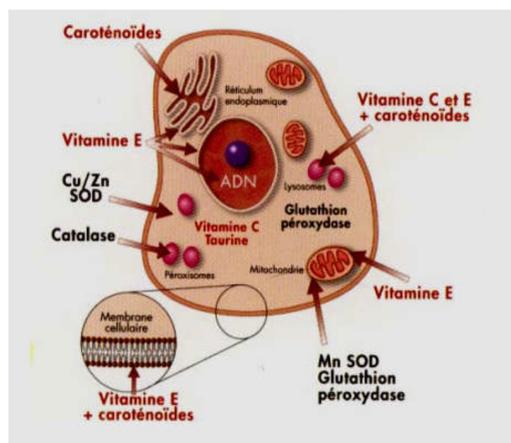
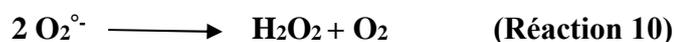


Figure 13 : Sites d'action des nutriments antioxydants (En rouge) et des enzymes antioxydantes (En noir) (Opara, 2002).

7-1 : Les systèmes antioxydants enzymatiques

7-1-1 : Les superoxydes dismutases (SOD)

Les superoxyde dismutases (SOD) sont des métalloprotéines enzymatiques très importantes impliquées dans le catabolisme d' $O_2^{\circ-}$ chez les organismes vivants. Grâce à elles, la vitesse de la réaction de dismutation du radical superoxyde est mille fois plus rapide que spontanément:



La SOD existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD). Il a été récemment montré que la Cu/Zn-SOD était également présente dans l'espace intermembranaire. (**Okado-Matsumoto et Fridovich, 2001**) (**Sturtz et al, 2001**).

7-1-2 : Les catalases (CAT)

La catalase (CAT) est une enzyme dont la fonction principale est de catalyser la décomposition par dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en dioxygène. (**Powers et Jackson, 2008**).



Cette enzyme est localisée principalement dans les peroxysomes et les mitochondries (**Deaton et Marlin, 2003**).

La catalase est responsable de l'élimination d' H_2O_2 par une transformation en H_2O et O_2 . Contrairement à la GPx, l'affinité de la catalase pour l' H_2O_2 est élevée seulement lorsque les teneurs en peroxyde d'hydrogène sont accrues. (**Mates et al., 1999 ; Powers et Lennon, 1999**).

7-1-3 : Glutathion peroxydase (GPx) et reductase (GR)

La glutathion peroxydase est une enzyme (EC 1.11.1.9) formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélénocystéine (dans laquelle l'oxygène du groupement hydroxyle de la sérine est remplacé par le sélénium).

Les glutathion peroxydases sont localisées dans le cytosol, le réticulum endoplasmique et dans la membrane interne des mitochondries.

La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H₂O₂ en H₂O et O₂. Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure. (GSSG) (Mates et al., 1999 ; Powers et Lennon, 1999).

7-2 : Les systèmes antioxydants non enzymatiques

7-2-1 : Le Glutathion

Le glutathion est un tripeptide (γ -glutamyl-cystéinyl-glycine) ubiquitaire produit dans différents tissus où il est présent à des concentrations de l'ordre de 1 à 10 mM chez les mammifères. (Lu 2013) permettant la réduction des peroxydes cellulaires grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GPX). Le GSH intervient également dans le cycle de régénération de 2 vitamines antioxydantes : la vitamine E et la vitamine C (Powers et Jackson 2008).

Le glutathion agit comme un capteur direct des radicaux libres, un co-substrat pour l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase, co-facteur de plusieurs autres enzymes, et forme des conjugués dans des réactions d'endo- et de xénobiotiques (Josephy, 1997 ; Gregus, 1996).

7-2-3 : Les vitamines

Il s'agit des substances qui proviennent de notre alimentation et qui jouent un rôle important dans le renforcement des systèmes antioxydants endogènes (Pham-Huy, 2008).

7.2.4. La vitamine C :

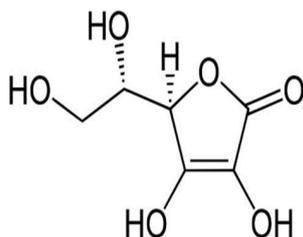


Figure 14: Structure de la vitamine C (Vertuani et Angusti, 2004)

7.2.5. Vitamine E

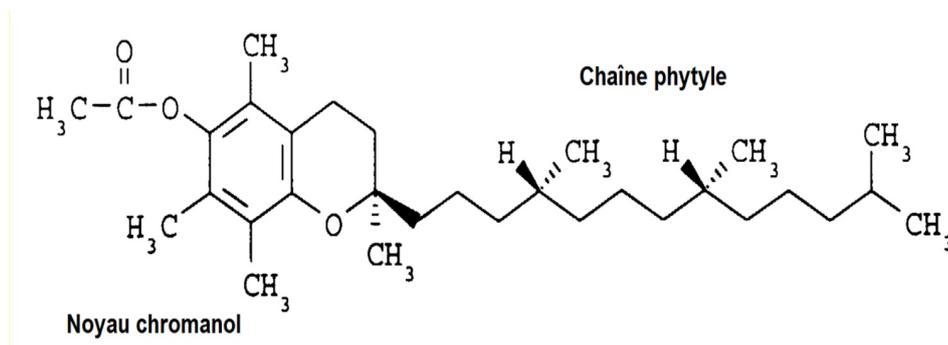


Figure 15: Structure de la vitamine E (Lopez et al, 2005).

La relation entre ces vitamines

Par interaction avec un radical lipidique R^\bullet , la vitamine E (T-OH) se transforme en un Radical tocophéryle (T-O $^\bullet$). Ce dernier est régénéré en T-OH sous l'action de la vitamine C (Asc) qui, à son tour, prend une forme radicalaire (Asc $^\bullet$). Le glutathion réduit (GSH) permet de régénérer la vitamine C en se transformant en un radical thyle (GS $^\bullet$) qui, par réaction avec lui-même, donne du glutathion oxydé (GSSG)

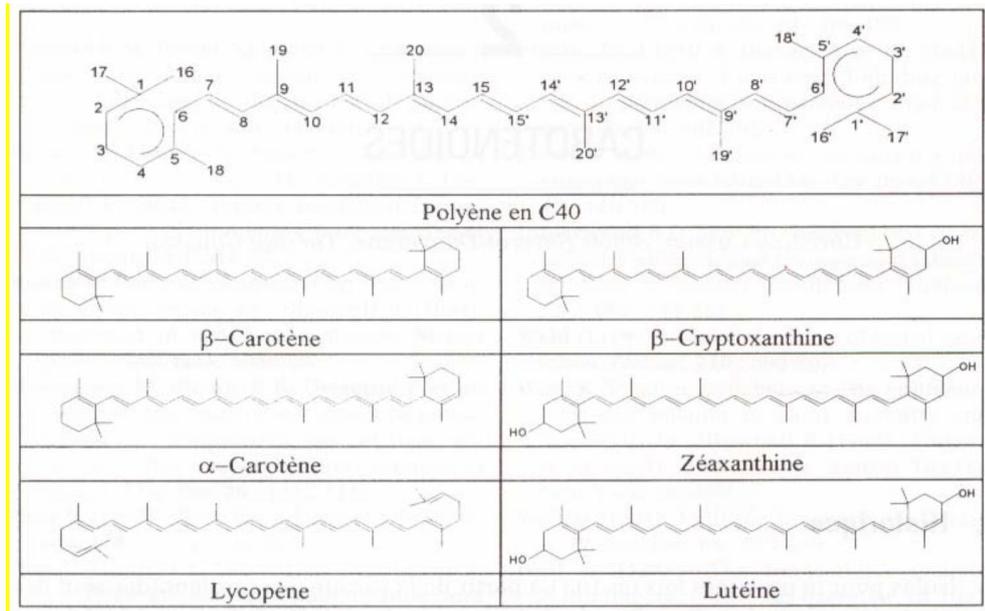
7-2-6 : Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments organiques qui sont naturellement produits par les plantes, les algues, certains types de champignons et certaines bactéries (Masaki, 2010).

Les caroténoïdes sont une grande famille qui regroupe plus de 600 molécules (Tableau 3). Ils jouent le rôle de pigments colorés jaunes à rouge dans beaucoup de fruits et de pigments colorés jaunes à rouge dans beaucoup de fruits et de légumes.

La « vitamine A » représente un ensemble de molécules proches et biologiquement interconnectées parmi lesquelles on trouve le rétinol (forme alcool) et ses formes oxydées, le rétinal (forme aldéhyde) et l'acide rétinoïque (forme acide). Il s'agit aussi d'un antioxydant liposoluble dont la forme la plus active serait le rétinol.

Tableau 3: Structure des principaux caroténoïdes (d'après LE MOEL, 1998)



7-2-8 : Les polyphénols:

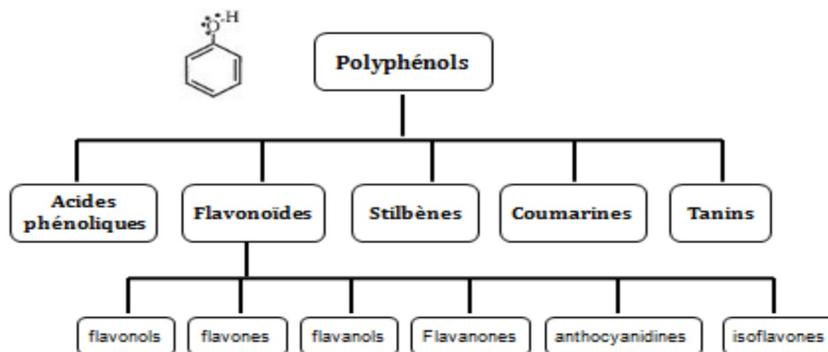


Figure16 : Classification des polyphénols (Macheix et al., 2006).

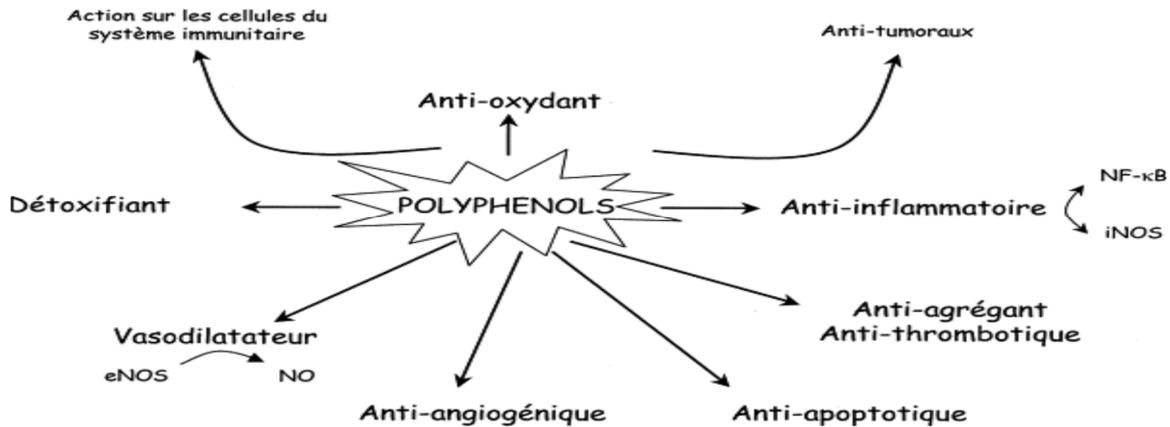


Figure17 : Activité biologique des polyphénols.

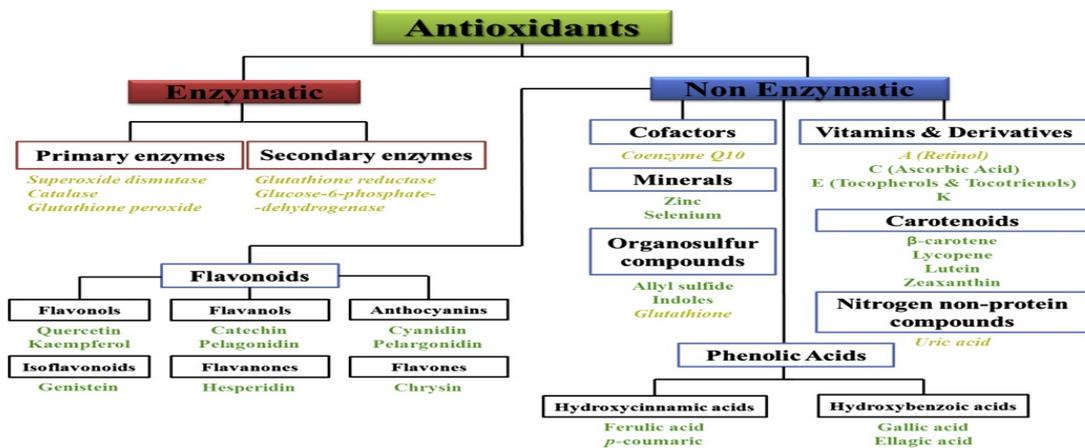


Figure18: Différentes classes d'antioxydants exogènes (vert) et antioxydants endogènes (jaune). Adapté de (Pietta, 2000 ; Ratnam et al., 2006 ; Godman et al., 2011).

7-3 : Autres antioxydants non enzymatiques

- Les oligoéléments
- Coenzyme Q10 ou ubiquinol
- Bilirubine :
- Acide urique :
- Flavonoïdes :

8-Risque des antioxydants

Un antioxydant peut devenir prooxydant et avoir l'effet contraire de celui escompté à partir du moment où la dose ingérée est trop importante, ainsi lors des suppléments, il ne faut pas dépasser les doses indiquées. Par exemple, La vitamine C est principalement antioxydante, mais en doses trop élevées et dans le processus de défense immunitaire, elle

peut exercer un action pro-oxydante au travers de son habilité à réduire l'ion ferrique (Fe^{3+}) en ion ferreux (Fe^{2+}) qui est un puissant catalyseur de plusieurs réaction redox comme la réaction de Fenton/Haber-Weiss. En augmentant la disponibilité du fer ferreux, la vitamine C pourrait favoriser les dommages causés à l'ADN (**Duarte et al.,2007**).

Chapitre 3

DIABETE ET

STRESS OXYDANT

I. Le diabète et le stress oxydatif

La physiopathologie du diabète est fortement liée à un certain nombre de facteurs. à côté de l'hyperglycémie chronique et la glycation non enzymatique des protéines, un facteur très important impliqué dans la genèse de ces complications est le stress oxydatif (Guerci et al., 2001 ; Punitha et al., 2005).

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 sont sensibles par l'élévation du glucose et des acides gras, conduit à deux niveaux de résistance à l'insuline et une diminution de la sécrétion d'insuline et le dysfonctionnement des cellules β sécrétrices de l'insuline (Evans et al, 2003).

1. Mécanismes impliqués dans la genèse d'un stress oxydant dans le diabète

Dans des conditions d'hyperglycémie chronique, plusieurs mécanismes peuvent être responsables de la production de radicaux libres.

1.1. La glycation

Elle correspond à une réaction non enzymatique qui consiste à la fixation de sucres réducteurs, comme le glucose, sur une protéine. La glycation est une réaction non enzymatique qui se différencie de la glycosylation, qui à l'inverse fait intervenir une glycosyl-transférase.

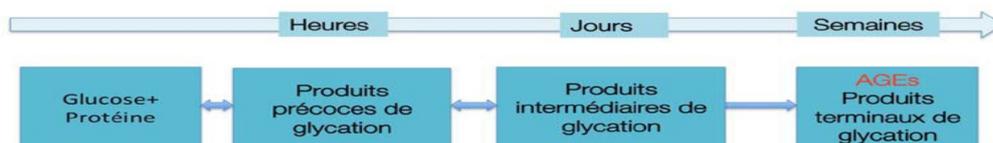


Figure19 : Les différentes étapes de la glycoxydation dans le temps

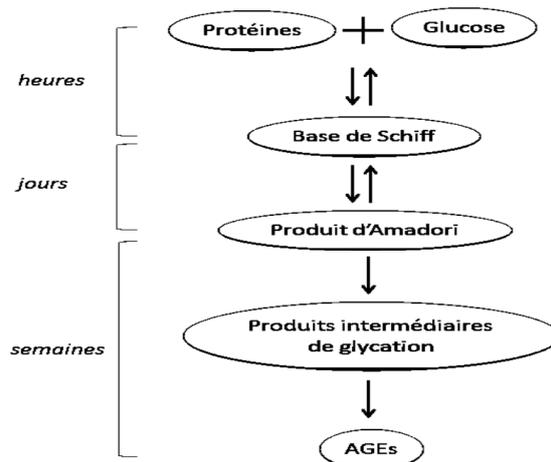
La première étape de la glycation correspond à la réaction entre un ose (glucose, galactose, fructose) et la fonction amine libre d'une protéine pour former une base de Schiff. Cette réaction est suivie de réarrangements qui vont donner lieu à la formation de produit d'Amadori. Les produits d'Amadori subissent de nombreuses réactions oxydatives formant des intermédiaires réactifs puis aboutissant à la formation de produits finaux de

glycation ou AGE (**Figure 19**) (**Haleng et al.,2007 ; Selvaraj et al.,2006 ; Hartog et al.,2007**).

1.1.1 Formation des AGE

Une autre source d'ERO est la production accrue d'AGE ou produits de Maillardé (**Singh et al.,2001**). Les AGE sont capables de produire des RL oxygénés par des mécanismes biochimiques complexes, ils interagissent avec des récepteurs spécifiques (RAGE) et induisent un stress oxydatif (**Ceriello.,2000**).

La présence d'AGE génératrice de stress oxydant et entraîne une augmentation de la production de ROS. La présence d'AGE chez les personnes diabétiques va contribuer au développement de pathologies associées au diabète



-+

Figure 20 : Formation des AGE par la glycation.

2. Effet synergique de la glycation et du stress oxydant.

Le stress oxydant participerait aux dérèglements métaboliques observés dans les deux formes de diabète. Dans le diabète de type I, il serait à l'origine des lésions de la cellule bêta du pancréa (**Kajimoto et Kaneto.,2004**) D'autre part, les radicaux libres inhiberaient la sécrétion d'insuline (**Janjic et al.,1999**). Dans le diabète de type II, le stress oxydant génère des radicaux libres qui joueraient un rôle clé dans la sensibilité des cellules à l'action de l'insuline et pourraient donc être à l'origine de l'insulino-résistance liée à l'âge (**Paolisso et al .,1999**). Le diabète et ses complications métaboliques associées sont donc étroitement liés aux nombreuses conséquences conjuguées du stress oxydant et de la glycoxydation .

3. Impact du stress oxydant sur les cellules β et sur l'action de l'insuline

Le rôle pathogène des radicaux libres sur les cellules β a souvent été évoqué car ces cellules ont des défenses limitées face au stress oxydant (**Rigalleau et al., 2007**). En effet les espèces réactives de l'oxygène perturbent la sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose par la diminution du rapport ATP/ADP intracytosolique, par l'hyperpolarisation anormale de la membrane mitochondriale et une surexpression du complexe I de la chaîne respiratoire se qui conduit à l'apoptose des cellules β et pourrait expliquer la réduction de la masse des cellules β observée dans le DT2 (Guillausseau et al., 2008). Et selon certains auteurs (**Bonnefont-Rousselot., 2004**) ces radicaux libres pourraient être aussi à l'origine du diabète de type 1.

Il semble aussi que les radicaux libres produits excessivement et insuffisamment dégradés au cours du diabète, participent à l'instauration et l'aggravation de l'insulinorésistance par activation de voies de signalisation qui mènent à l'inhibition de la cascade de signalisation de l'insuline (**Barquissau et al ., 2011**).

4. Oxydation de l'ADN et le dysfonctionnement mitochondrial au cours du diabète

Le stress Oxydant induit des lésions de l'ADN dans les cellules mononuclées de type 1 et 2, il a été noté que chez les patients diabétiques, des niveaux élevés de base purines oxydées, 8-hydroxy-deoxyguanosine, un oxydant reconnu comme biomarqueur des lésions de l'ADN (**Danoda et al., 1996**).

La forte concentration intracellulaire du glucose due a l'hyperglycémie provoque une production accrue des donneurs des électrons (NADH₂, FADH₂) à partir de cycle de Krebs. Ce phénomène induit un grand gradient de potentiel inter membranaire et par conséquent le transfert des électrons au niveau du complexe III, à ce point le superoxyde d'anion sera produit avec des quantités où la SOD ne soit jamais capable de les neutraliser (**Brownlee, 2005**).

5. Augmentation des marqueurs du stress oxydant au cours du diabète

L'augmentation du stress oxydant au cours du diabète a donc été principalement démontrée par une 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'augmentation de la peroxydation lipidique. Plusieurs études cliniques et expérimentales ont mis en évidence l'augmentation du taux des produits de la peroxydation lipidique (diène conjugués, hydro peroxydes d'acides gras et MDA) dans le plasma et les tissus (foie, reins et cerveau) des sujets diabétiques (**Ceriello et al., 2001 ; Stephens et al., 2006**).

Chapitre 4

LA PLANTE

MORINGA OLEIFERA

GÉNÉRALITES SUR LA MORINGA OLEIFERA

1. Introduction

Moringa oleifera Lam., que l'on trouve également sous le nom de *Moringa pterygosperma*, est une plante aux usages multiples en Inde et en Afrique (**Bennett et al., 2010**).

C'est l'un des arbres tropicaux les plus utiles. Il se propage relativement facilement, aussi bien de manière végétative que sexuée, et il est peu exigeant en eau et matières minérales. Ainsi, sa production et son entretien sont aisés. L'introduction de cette plante au sein d'une ferme dans un environnement riche en biodiversité peut être bénéfique à la fois pour l'exploitant et pour l'écosystème environnant (**Foidl et al., 2001**).

En Algérie des agriculteurs de la région de Tebelbella (400 km au sud de Bechar) ont réussi l'introduction de cette plante (*Moringa Oleifera*), appelée aussi "Arbre de vie" et ont obtenu des résultats positifs quant à son adaptation à cette région saharienne.

(www.sudhorizons.dz/fr/regions/27853-becha-introduction-reussie-de-la-plante-moringa)

2. L'origine de la Moringa

Moringa oleifera Lam. (Synonyme: *Moringa pterigosprema* Gaertner) appartient à une famille monogénérique d'arbres et arbustes, les Moringacées. Il semble être originaire des régions d'Agra et de Oudh, au nord-est de l'Inde, au sud de la chaîne de montagne de l'Himalaya. *Moringa oleifera* est mentionné dans le « Shushruta Sanhita », écrit au début du premier siècle avant J-C, sous le nom de « Shigon ». Mais il semble que la culture de cet arbre en Inde ait en fait été établie il y a plusieurs milliers d'années. Les Indiens savaient que les graines, qu'ils utilisaient en médecine, contenaient de l'huile comestible. Il semblerait également que la plupart des gens connaissaient sa valeur en tant que fourrage ou comme légume. Cet arbre se rencontre à l'état naturel jusqu'à 1000 m d'altitude, il pousse relativement bien sur les versants mais est plus répandu dans les zones de pâturages et les bassins des rivières. Il pousse rapidement, jusqu'à 6 ou 7 mètres en un an, même dans des zones recevant moins de 400 mm de précipitations annuelles (**ODEE, 1998**).

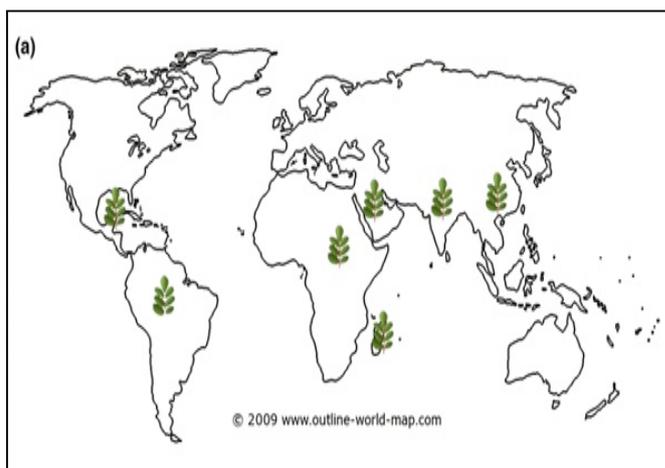


Figure 21: The distribution of *Moringa oleifera* in the World.

Source: www.outline-world-map.com (royalty free).

3. La morphologie de la Moringa

Moringa est un arbre pérenne, à croissance rapide, qui peut atteindre 7 à 12 mètres de hauteur et constitué de :

le tronc est généralement droit ,mesure 20 à 40 cm de diamètre ,**les branches** est en forme de parasol (**Foidl et al., 2001**).

Les feuilles, alternes et bi ou tripennées, se développent principalement dans la partie terminale des branches. (**MORTON, 1991**)

Les fleurs mesurent 2,5 cm de large et se présentent sous forme de panicules axillaires et tombants de 10 à 25 cm (**Foidl et al., 2001**) .

Les fruits forment des gousses à trois lobes, mesurant 20 à 60 cm de long, qui pendent des branches. Lorsqu'ils sont secs, ils s'ouvrent en trois parties. Chaque gousse contient entre 12 et 35 graines (**Foidl et al., 2001**).

Graines sont rondes, avec une coque marron semi-perméable. La coque présente trois ailes blanches qui s'étendent de la base au sommet à 120 degrés d'intervalle. Un arbre peut produire 15000 à 25000 graines par an (**MAKKAR et BECKER, 1997**).



Figure22:Tranc de *Moringa oleifera*



Figure 23 : Branches de *Moringa oleifera*



Figure24: Feuilles de *Moringa oleifera*



Figure 25: Fleurs de *Moringa oleifera*



Figure 26: Fruits de *Moringa oleifera*



Figure 27: Graines de *Moringa oleifera*

4. Systématique et nomenclature de la *Moringa oleifera* . (Laleye et al., 2015).

Division : Magnoliopyte
 Règne : Plantae
 Sous-règne : Tracheobionta
 Classe : Magnoliopsida
 Ordre : Capparales
 Famille : Moringaceae
 Genre : Moringa
 Espèce : Oleifera

Moringa oleifera comprend environ 13 espèces (Hêdji et al., 2014). Les espèces les mieux connues et les plus largement réparties est *Moringa oleifera* (synonyme *M. pterygosperma* Gaertn.) (Tsaknis et al., 1999).

Le tableau I ci-dessous représente quelques noms de la *Moringa oleifera*

Tableau 4: Quelques noms de la *Moringa oleifera*. (Roloff et al., 2009 ; Navie et Csurhes, 2010).

Inde	Anglais	Français	Arabe
Horseradish Shajnah Dumstick	Drumstick tree Ben oil tree Never die	Ben ailé Moringa ailé Morungue	Shagara Al Ruwag Habbah Ghaliah Rawag

5. Valeurs nutritionnelles de la *Moringa oleifera*

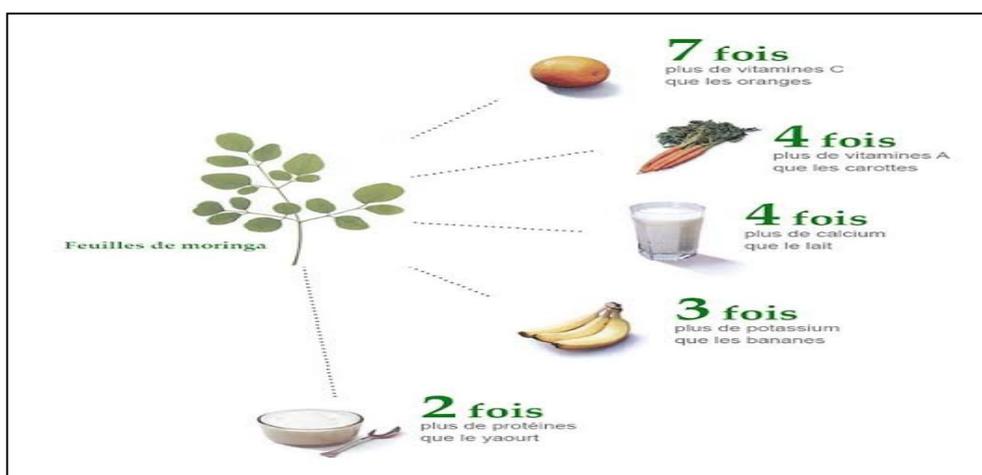


Figure 28 : les valeurs nutritionnelles dans les feuilles de la *Moringa oleifera* (Gopalan et al., 1989).

6. Ecologie de la *Moringa oleifera*

La *Moringa oleifera* a une grande adaptation à des milieux très diversifiés (**Tableau II**) (Palada et Chang 2003 ; Melesse *et al.*, 2012).

Tableau 5 : Principales exigences écologiques de *Moringa oleifera* :

Parametres	Optimal	Sources
Climat	Tropical ou subtropical	(Melesse, Steingass <i>et al.</i> , 2012)
Température	25-35C°	
Altitude	0-1800 m	
Pluviométrie	250 mm-3000 mm	(Palada et Chang 2003).
Type de sol Limoneux	, sableux ou sablo-limoneux	
PH du sol	Acide à alcalin (PH :5 à9)	

7. Les constituants moléculaires de la *Moringa*

Les glucides, les lipides et les protéines sont des composés communs à tous les végétaux.

Nous allons nous intéresser aux molécules plus spécifiques du moringa, qui sont à l'origine de ses propriétés.

Tableau 6 : comparaison entre les compositions des cosses , des feuilles et des graines de la *Moringa* (Dr Angela ,2006)

compostions	cosse	feuille	graine
Eau en (g)	86,9	7,5	4,08
Protéine (g)	2,5	6,7	38,4
Matière grasse (g)	0,1	1,7	34,7
Hydrate de carbone (g)	8,5	14,3	
Fibre (g)	4,8	0,9	3,5
Cendre (g)	2,0	2,3	3,2
Calcium (mg)	30	440	
Potassium (mg)	110	70	
Fer (mg)	5,3	7	
Vitamine A (UI)	184	11,3	

Niacine (mg)	0,2		
Acide ascorbique (mg)	120	220	
Cuivre (ug)	310	110	
Iode (ug)	1,8	5,1	
Vitamine B (ug)		120	
Acide nicotinique (ug)		0,8	
Tocophérol (mg)		7,4	
Substances oestrogéniques		+	
Composante anti-tumorale		+	
Beta sitostérol		+	
Pectinesterase		+	
Acides aminés	+	+	

7-1. Les huiles

Dans les feuilles, c'est l'acide α -linoléique qui est prédominant. L'acide oléique et l'acide linoléique sont présents en quantité moins importante. Les graines contiennent un fort taux d'acide oléique et une quantité plus faible d'acide linoléique et d'acide α -linoléique. L'acide arachidonique est également présent en quantité assez élevée (Bennett et al., 2010).

L'huile de moringa, obtenue à partir des graines, se caractérise par sa faible teneur en acides gras saturés et sa forte teneur en acides gras monoinsaturés (Bennett et al., 2010). Cette huile, également nommée "huile de Ben", contient 70 à 73% d'acide oléique, 1,4% d'acide palmitoléique, 7,7% d'acide béhénique, 6,2% d'acide palmitique et 5,7% d'acide stéarique (Martini, 2011).

Tableau 7: Le pourcentage des compositions en acide gras (Dr Angela, 2006)

Compositions en acide gras	pourcentage
Acide palmitique	9,3
Acide stéarique	7,4
Acide behénique	8,6
Acide oléique	65,7
Acide myristique	+
Acide lignocérique	+

7-2. Les stérols

De nombreux stérols ont été identifiés dans l'huile de moringa. Suivant les études, les taux de stérols retrouvés sont variables. Le stigmastérol, le campestérol et le β -sitostérol sont les trois composés prédominants (Anwar et al., 2007).

7-3. Les composés phénoliques

Les acides phénoliques sont les composés phénoliques prédominants dans l'extrait de feuilles de moringa. On y retrouve l'acide caféique, l'acide p -coumarique et l'acide férulique. L'acide 5-caféoylquinique et l'acide 3-caféoylquinique sont présents dans toute la plante à l'exception des racines, des fruits et des graines. Le taux le plus élevé est retrouvé dans les feuilles des arbres en fleurs (Bennett et al., 2010). On retrouve également l'acide gallique, l'acide ellagique et l'acide vanillique dans les extraits obtenus à partir des feuilles, des fruits ou bien des graines (Singh et al., 2009).

7.4. Les flavonoïdes

Le kaempférol et la quercétine sont des aglycones présents dans le moringa. On retrouve également des composés flavonoïdes glycosidiques dérivés des deux molécules précédentes.

Les composés de type flavonoïdes glycosidiques principaux présents dans cette plante sont les suivants:

- Kaempférol 3-O-rutinoside ($R_3 = \text{GlcRha}, R_4 = \text{OH}$).
- Kaempférol 3-O-glucoside ($R_3 = \text{Glc}, R_4 = \text{OH}$).
- Kaempférol 3-O-(6-malonylglucoside) ($R_3 = \text{GlcMal}, R_4 = \text{OH}$).
- Quercétine 3-O-rutinoside ($R_3 = \text{GlcRha}, R_4 = \text{OH}$).
- Quercétine 3-O-glucoside ($R_3 = \text{Glc}, R_4 = \text{OH}$).
- Quercétine 3-O-(6-malonylglucoside) ($R_3 = \text{GlcMal}, R_4 = \text{OH}$).

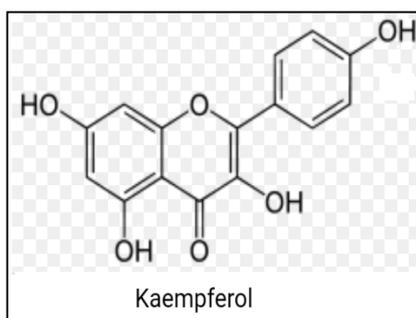


Figure29 : structure chimique de kaempferol.

(<https://fr.m.wikipedia.org/wiki/kaempférol>).

7.5. Les glucosinolates

Le 4-O-(α -L-rhamnopyranosyloxy) benzyl-glucosinolate, également nommé glucomoringine, est prédominant dans tous les tissus de la plante à l'exception des racines. Dans les racines, c'est le benzylglucosinolate, également nommé glucotropaéoline, qui est majoritaire. Quatre autres glucosinolates sont détectés dans les pétioles, les fleurs et les feuilles.

Il s'agit du 4-hydroxybenzylglucosinolate et de trois isomères du mono-acétyl-rhamnose. Les feuilles et les graines sont les organes les plus riches en glucosinolates (**Bennett et al., 2010**).

7.6. Les isothiocyanates

Les quatre isothiocyanates isolés dans le moringa sont

- Pterygospermine
- 4-(4-O-acetyl- α -L-rhamnopyranosyloxy)benzyl isothiocyanate
- 4-(α -L-rhamnopyranosyloxy)benzyl isothiocyanate
- Benzyl isothiocyanate

7.7. Les vitamines et minéraux

Les feuilles de Moringa oleifera sont une source d'antioxydants naturels. Elles sont riches en caroténoïdes, en vitamine A, en vitamine B et en vitamine C (**Anwaret al., 2007**). Les minéraux prédominants dans les tissus du moringa sont le potassium, le calcium et le magnésium. On les trouve principalement dans les feuilles de cette plante. Le potassium est également retrouvé dans les fruits. Le magnésium est présent en quantité importante dans les feuilles et dans les graines (**Bennett et al., 2010**).

7.8. Autres molécules

L'écorce du tronc contient deux alcaloïdes qui sont la moringine et la moringinine. Des acides aminés tels que la cystine, la méthionine, le tryptophane et la lysine sont isolés des gousses et des feuilles de moringa (**Anwar et al., 2007**).

7.8.1. Analyses des acides aminés :

Tableau 8 : la quantité des acides aminés dans les cosses et les feuilles de la Moringa (**Dr Angela ,2006**)

Acide aminé g/16g	cosse	feuille
Arginine	3.6	6
Histidine	1.1	4.3
Lysine	1.5	2.1
Tryptophane	0.8	1.9
Phénylalanine	4.3	6.4
Méthionine	1.4	2.0
Thréonine	3.9	4.9
Leucine	6.5	9.3
Isoleucine	4.4	6.3
Valine	5.4	7.1

8. L'utilisation de la Moringa**8-1 Aliment**

La plante Moringa a été consommée par les humains, Presque toutes les parties de la plante sont utilisées en tant que légume (**Iqbal et al., 2006**).

Aussi Les agriculteurs ont ajouté les feuilles de Moringa à l'alimentation animale pour maintenir un cheptel sain (**Sarwatt et al., 2002; Fahey, 2005**).



Figure30 : Utilisation des gousses de la *Moringa oleifera* en alimentation humaine
(www.moringa news.org).

8.2. Utilisation cosmétique

L'extraits du tourteau de graines de Moringa contient Deux composants actifs qui est composé de peptides renferment une fraction protéique aux propriétés spécifiques pour la peau et les cheveux. Cette fraction protégerait la peau des agressions environnementales et

agirait sur le vieillissement cutané prématuré (Anwar et al., 2007). Exemple La crème anti-âge revitalisante Milaya Galénic contient de l'extrait de Moringa (figure33).



Figure 31: Crème anti-âge revitalisante Milaya Galénic (www.amazon.com).

8-2 Traitement d'eau

Ses graines pilées sont utilisées pour la purification de l'eau (son nom arabe 'shajarat al rauwaq' signifie d'ailleurs: arbre purificateur) grâce à un poly électrolyte cationique. Traditionnellement, quelques feuilles déposées sur de l'eau saumâtre rendaient l'eau claire, sa pureté ne pouvant toutefois être prouvée. Actuellement, on purifie l'eau avec les graines broyées. Les évidences scientifiques prouvent la suppression de la turbidité de l'eau, l'élimination de 98 à 99% des bactéries indicatrices résultant en une qualité équivalente à celle d'une 'eau de ville' (Pronah ,2011).

8.3. Usages médico-traditionnels

Tableau 9 : L'usage médico-traditionnels de la *Moringa oleifera* (Kambu kabangu oscar, 2008).

Les maladies	Utilisation de la moringa
Diabète :	poudre de la feuille ou infusé des fruits secs
Splénomégalie	poudre des racines carbonisées, en application locale sur les tracés frais de scarification
Fébrifuge, tonique	infusion des graines
Rhumatisme, blessures	décoction des feuilles sèches, en application locale.
Maux de dents	poudre de feuilles associées à des piments, en application locale ; infusé des fruits secs
Maux des yeux, conjonctivite	suc de feuilles fraîches mélangée au miel,

	en gouttes oculaires.
Brulures	l'huile de la graine, en application locale.
Diurétique, stimulant :	infusion d'écorce de racine
Abortif	décoction de feuilles sèche
Émétique (vomitif en cas d'empoisonnement) :	suc de feuilles fraîches.
Maux de dos	écorce de tronc sèches.
Aphrodisiaque, stimulant	fleurs ou feuilles per os ou infusion de feuilles.
Tonique, cholagogue	infusion de fleurs
Dysenterie, diarrhée	infusion de fruit secs et des feuilles..
Contraception (produire la stérilité)	fruits secs, à consommer pendant 20 jours.
Ascites, oedème, tumeurs abdominales, colique, dyspepsie, ulcères, paralysie, lumbago, maladies de la peau.	: infusé de fruit secs
Galactagogue	décoction de feuilles sèches..
Arthrite	infusion des racines sèches et d'écorce, de tronc
Analgésique, sédatif	infusion des racines fraîche
Constipation (purgatif), vermifuge, antispasmodique	infusion d'écorce
Fébrifuge (fièvre intermittente)	infusion des racines.
Emménagogue	infusion de racines sèches et d'écorces de tronc.
Malaria :	décoction des feuilles et des branches.
Plaies, abcès	macération de fleurs cuites dans de l'huile d'olive, d'arachide ou de palme associées à la d'abeille, en application locale.
Crises d'épilepsie	décoction de feuille et d'écorce.
Toux, bronchite	pâte des racines écrasées, en cataplasme sur la poitrine.
Asthme, toux	infusion des racines écrasées, se laver avec

Hypertension	bouillon des feuilles, des fleurs et des fruit verts, à consommer seul ou en association avec l'ail, poudre de feuille, infusé des racines fraîches
Céphalées, convulsions	suc des feuilles, triturées, en application oculaire.

II. L'effet d'extrait des différentes parties de la *Moringa oleifera*

1. Propriétés pharmacologiques

Traditionnellement, ses feuilles, ses fruits, ses racines et ses graines sont utilisés pour traiter les tumeurs abdominales, le scorbut, les crises d'hystérie et de tétanie, les troubles prostatiques et les infections de la peau. Ses feuilles présenteraient des propriétés hypoglycémiantes, antioxydantes et empêcheraient la formation de la plaque d'athérome dans les vaisseaux. Des propriétés hypotensives, stimulatrices du système immunitaire, anti-inflammatoires, régulatrices de la glycémie et du cholestérol sont également décrites dans la littérature scientifique (**Singh et al., 2009**).

1.1. Effets antibactériennes et antifongiques

Les racines de moringa ont une activité antibactérienne et sont riches en agents antimicrobiens (**Anwar et al., 2007**).

La pterygospermine possède une activité antimicrobienne à large spectre contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif (**Delpha, 2011**).

L'activité antibactérienne et antifongique de cette plante est aussi attribuée au 4- α -L-rhamnosyloxybenzyl isothiocyanate et à l'aglycone de la dioxy-niazimicine. Des études récentes montrent que le jus frais de feuilles de moringa inhibe la croissance de microorganismes tels que *Pseudomonas Aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* (**Anwar et al., 2007**).

1.2. Effets anti-inflammatoires

Certains glycosides phénoliques isolés des fruits et des graines du moringa agissent sur l'oxyde nitrique (NO), médiateur impliqué dans le processus inflammatoire (**Cheenpracha et al., 2010**).

Selon (Sashidhara et al., 2009). l'acétate d'aurantiamide et le 1,3 dibenzyle urée qui sont deux glycosides phénoliques, inhibent de façon significative la production de cytokines inflammatoires (TNF α et IL2).

1. 3. Propriétés antioxydantes

1.3.1. L'extrait méthanolique de feuilles de M. oleifera

Habituellement, les composés naturels riches en polyphénols ont de fortes propriétés antioxydantes et peuvent réduire les dommages oxydatifs dans les tissus en éliminant les radicaux libres (Niedzwiecki, 2016 ; Thapa ; 2017 ; Zhang, 2014 L'extrait au méthanol de feuilles de M. oleifera contient de l'acide chlorogénique, de la rutine, du glucoside de quercétine et du kaempférol-rhamnoglucoside, tandis que plusieurs pics de procyanidine sont détectés dans les écorces de racine et de tige (Atawodi, 2010) De même, le genre Moringa a une activité antioxydante élevée, principalement en raison de sa teneur élevée en polyphénols bioactifs (Verma, 2009 ; Sreelatha, 2009).

1-3.2. La peroxydation lipidique

(LPO) joue un rôle important dans le métabolisme du corps, ce qui peut entraîner des lésions cellulaires et des lésions nerveuses si les équilibres internes et externes sont rompus.

Tableau 10 : les études qui fait sur des différents extrait de feuille de M. oleifera pour exprimé l'effet du MO sur la LPO.

LPO induit par :	le traitement	Résultats	sources
Des radiations	de l'extrait de feuille de M. oleifera pendant 15 jours	peut restaurer efficacement le taux de glutathion (GSH) et prévenir la peroxydation lipidique dans le foie Cet effet protecteur lié à une variété de composés phytochimiques tels que l'acide ascorbique et les phénols (catéchine, épicatechine, acide férulique, acide ellagique et	Sinha 2011 Sinha 2012

		myricétine) en piégeant les radicaux libres induits par les radiations.	
Le paracétamol	la pré-administration de l'extrait hydroéthanolique de <i>M. oleifera</i> avant l'administration orale de PCM à la dose de 3 g / kg à des rats Sprague Dawley mâles	les niveaux de glutathion-S transférase (GST), de glutathion peroxydase (GPx) et de glutathion réductase (GR) sont rétablis à des niveaux normaux dans le groupe soumis à la pré-administration de l'extrait de M.O	Uma et al 2010
Le cadmium	un post-traitement de l'extrait de feuille de <i>M. oleifera</i> pendant 28 jours	protéger de l'hépatotoxicité des rats en supprimant la phosphatase alcaline élevée (ALP), la transaminase oxaloacétique glutamique (aspartate aminotransférase, AST), les taux de transaminase glutamique pyruvique (alanine aminotransférase, ALT), de LPO et d'augmentation du taux de superoxyde dismutase (SOD)	Pari et al 2002
l'HFD	l'extrait de feuille de <i>M. oleifera</i>	protège les dommages hépatiques, comme l'indique la récussation du changement histopathologique anormal et de l'activité AST, ALT et ALP, et stimule une augmentation significative des paramètres antioxydants endogènes	Das et al 2012

1.4. Activité antidiabétique et hypolipidémique

1.4.1. Le Moringa protège-t-il contre le diabète ?

En Inde, le Moringa est utilisé dans la médecine populaire pour lutter contre le diabète. Et aussi un sondage à l'hôpital universitaire à Dakar au Sénégal on demandait les patients souffrants de diabète s'ils consommaient de différentes plantes médicinales. Parmi les 41 espèces de plantes, le Moringa a été le moyen le plus utilisé. Avec un taux de réponses de 64,9 %, il a été le « produit » le plus souvent mentionné.

(www.moringacaribbean.fr/a203-comment-le-moringa-aide-contre-le-daibete)

1.4.1.1. Les feuilles du Moringa contiennent des composants faisant baisser la glycémie :

A. Les composants minéraux

1- Le chromium présent dans le Moringa aide à multiplier l'effet de l'insuline. Le chromium contribue à l'absorption du glucose à partir du sang (cf. professeur Wolfgang Vierling, TU Munich, dans « Ärzte-Zeitung » du 10/06/2008).

2- Dans les études, le manque du zinc a été diagnostiqué presque chez tous les patients à diabète. Si le zinc manque, par exemple, les dites bêta-cellules qui font partie des îlots de Langerhans, ne peuvent pas effectuer leur tâche de façon optimale. Elles se trouvent dans le pancréas et assurent la production de l'insuline. Le manque de zinc peut être une cause partielle du développement du diabète. L'apport du zinc chez les patients atteints de diabète peut stimuler la production de l'insuline.

B. Les vitamines

1- ces patients à diabète présentent un manque des vitamines B car ces dernières sont consommées dans le traitement des saccharides et dans la régulation du niveau de glucose dans le sang. Le déficit des vitamines du groupe B fait également réagir le pancréas par la baisse de son efficacité. Toutes ces matières sont présentes dans le Moringa. Surtout les vitamines du groupe B – la thiamine, la niacine, la pyridoxine, la cobalamine (B12) et l'acide folique – sont important en cas de diabète. Les vitamines B1 et B3 ont un rôle clé pour le métabolisme du glucose. La vitamine B1 fait partie du facteur de tolérance (« GTF » pour « Glucose Tolerance Factor »), ce qui lui permet de réguler la glycémie.

2- Le manque de vitamine E et C contribue aussi au développement du diabète. La vitamine C permet de réguler le taux de sucre dans le sang, renforce les vaisseaux sanguins minces et diminue le risque de l'infarctus cardiaque. La vitamine E peut faire diminuer le

besoin d'insuline et empêcher l'accumulation ou l'apparition d'athéromes à partir des globules sanguins, ce qui est un phénomène caractéristique du diabète.

C. Les acides gras

Comme oméga-3, également présents dans le Moringa, protègent contre le diabète. Si les enfants ont un apport suffisant en acides gras oméga-3, le risque de diabète s'affaiblit d'incroyables 55 %

1.4.2. Effets sur la glycémie

Le stress oxydant mène à une restriction de son fonctionnement et plus tard à la perte des cellules produisant l'insuline, ce qui par la suite va accélérer le diabète. Les antioxydants font diminuer les dommages liés à l'oxydation causés par les radicaux libres. Ces derniers jouent un rôle important lors du développement du diabète mellites. Certains experts comprennent le diabète simplement comme un synonyme du stress oxydant. Le stress oxydant est donc à la fois une cause et une conséquence de la maladie. Une étude élaborée au Japon a constaté que la tolérance du glucose a significativement amélioré chez les rats avec ou sans diabète – si les rats étaient nourri par le Moringa (cf. « Journal Clinical Biochemical Nutrition » en mai 2007). Il semblerait que la cause en est que la fibre nutritive dans les feuilles et les bioflavonoïdes comme la quercétine retardent l'absorption du glucose par la muqueuse intestinale.

(www.moringacaribbean.fr/a203-comment-le-moringa-aide-contre-le-daibete)

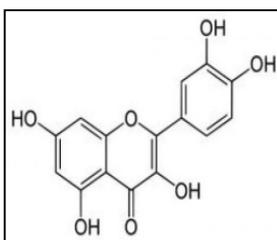


Figure32 : structure de quercétine (www.prony.com).

1.4.2.1. Réduction de certaines complications du diabète:

C'est notamment dû au fait que la moringa contient un type d'acide appelé acide chlorogénique, dont il a été démontré qu'il aide à contrôler le taux de sucre dans le sang et permet aux cellules d'absorber ou de libérer du glucose au besoin. C'est ce qui donne au moringa ses propriétés antidiabétiques naturelles. (Bouddhisme-universite.org/moringa-arbre-vie/etes-vous familier du moringa. Arbre de vie et plante miracle !? 18 mai 2018)

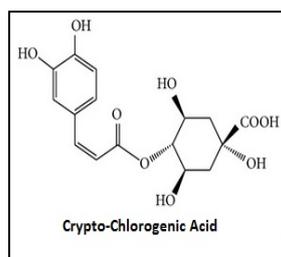


Figure33 : Structure chimique d'acide chlorogénique .

(<http://m.chemfaces.com/natural/Cryptochlorogenic-acid-CFN99117.html>).

1.4.2.2. Effets sur le diabète de type 1 et le diabète de type 2 :

le moringa peut agir en tant qu'agent antidiabétique, les extraits aqueux de *M. oleifera* pouvaient guérir le diabète de type 1 induit par la streptozotocine ainsi que le diabète de type 2 résistant à l'insuline chez le rat (**Divi et al., 2012**).

les chercheurs ont nourri les rats diabétiques induits par STZ avec de la poudre de graines de Moringa et ont constaté une chute de la glycémie à jeun (**Al malki, 2015**). En outre, lorsque les rats ont été traités avec environ 500 mg de poudre de graines de moringa / kg de poids corporel, les enzymes antioxydantes ont augmenté dans le sérum. Cela montre que les antioxydants présents dans le moringa peuvent réduire les ROS causées par la cellule bêta en raison de l'induction de la STZ (**Mbirkay, 2012**).

La STZ provoque des réactions de déphosphorylation de l'ATP et aide la xanthine oxydase à la formation de superoxydes et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les cellules bêta (**Wright et al., 2006**). Chez les patients hyperglycémiques, les cellules bêta sont détruites (**Figure 34**). Par conséquent, une teneur élevée en glucose pénètre dans les mitochondries et libère des espèces d'oxygène réactif. Comme les cellules bêta ont un faible nombre d'antioxydants, cela provoque à leur tour l'apoptose des cellules bêta (**Kaneto et al., 1999 ; Prenki et al., 2006**). Cela réduit la sécrétion d'insuline menant à l'hyperglycémie et au diabète sucré de type 2. Les flavonoïdes comme la quercétine et les composés phénoliques du Moringa récupèrent les ROS libérées par les mitochondries, protégeant ainsi la cellule bêta et contrôlant ainsi l'hyperglycémie (**Kamalakkannan et al., 2006, Al malki, 2015**).

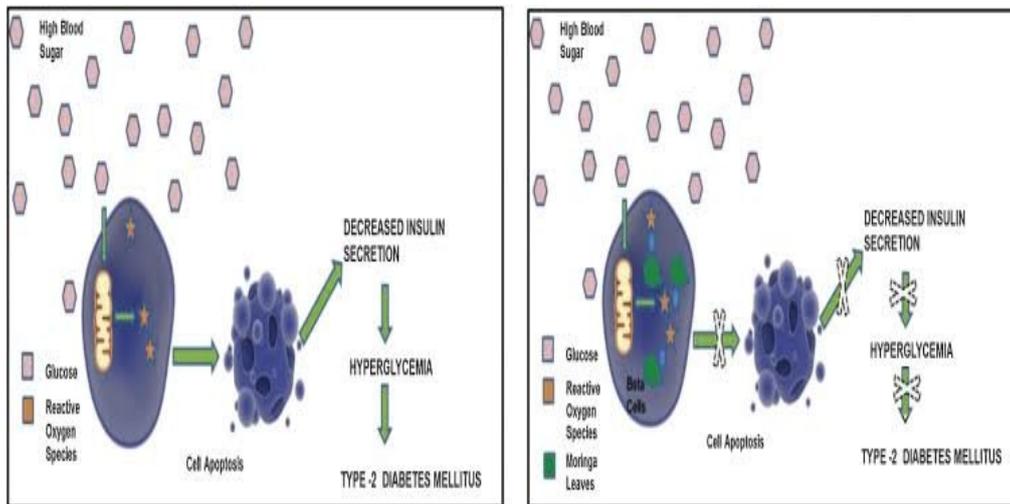


Figure 34: Mécanisme d'hyperglycémie menant au diabète et effet du moringa sur la progression du diabète.

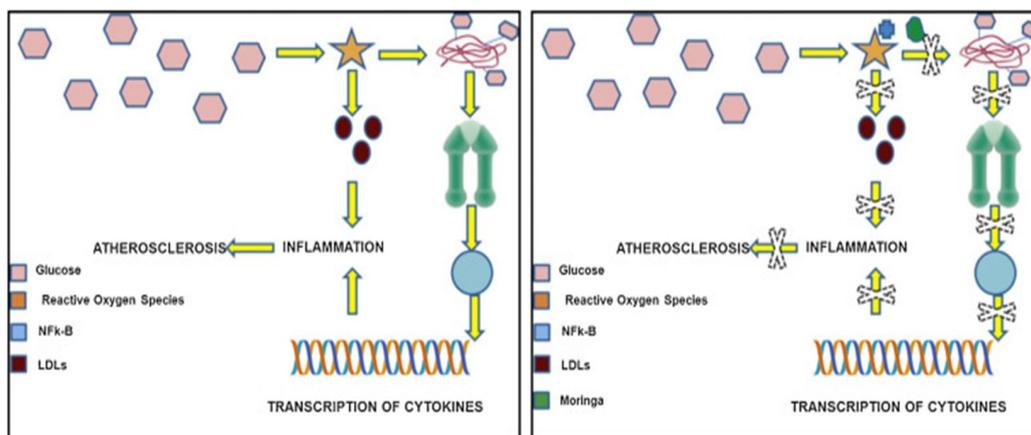


Figure 35 : Mécanisme du diabète conduisant à l'athérosclérose et effet du moringa sur la progression de l'athérosclérose.

Une glycémie élevée due à la glycolyse libère des ROS, qui forment alors des AGE et des LDL. Les LDL peuvent directement provoquer une inflammation, tandis que l'AGE, lorsqu'il est combiné à RAGE exprimé à la surface des cellules, peut provoquer l'expression de Nfκ-B. Cela peut en outre conduire à la transcription d'autres cytokines et donc à l'inflammation. L'inflammation provoque une migration trans-endothéliale de cellules immunitaires et de LDL, conduisant à l'athérosclérose. Le moringa peut prévenir l'athérosclérose en piégeant les ROS et en empêchant la formation d'AGE et de LDL, agissant ainsi comme un agent anti-athérosclérotique (Mbirakay, 2012 ; Wright et al., 2006 ; Aronsora et al., 2002 ; Chumark et al., 2008).

Tableau 11: Les dernières études sur l'effet du *Moringa* sur le diabète :

Les études	Montre que :	Sources
Dr. Alfred Vogel dans son manuel de référence « Petit médecin »	Pour combattre le diabète a recommandé du raifort, de l'oignon et du passerage – car les plantes aromatiques ont une influence bénéfique au pancréas. Tout de même comme la Moringa, « l'arbre raifort ».	(www.moringacaribbean.fr/a203-comment-le-moringa-aide-contre-le-daibete)
le mentionne Susanne Arndt dans son livre « La force curative cachée dans notre alimentation ».	ont montré une influence bénéfique du Moringa à la prévention et à la cure du diabète. Les experts diététiciens conseillent aux personnes atteintes de diabète – « manger assez d'aliments riches en amidon et en fibre	
par l'Institut de biotechnologie de l'Université de Sadat City en Égypte	Chez l'animal ont révélé que les activités antidiabétiques de faibles doses de poudre de graines de Moringa (50-100 milligrammes par kilogramme de poids corporel) aident à augmenter le statut antioxydant et la production d'enzymes dans le foie, le pancréas et les reins des rats et à prévenir les dommages par rapport aux groupes témoins.	Bouddhisme-universite.org/moringa-arbre-vie/etes-vous-familier-du-moringa.
Une étude parue dans l'International Journal of Food Science Technology	le moringa avait des effets positifs sur le contrôle glycémique et les taux d'insuline chez les patients diabétiques lorsqu'il est consommé dans le cadre d'un repas riche en glucides.	Arbre de vie et plante miracle?18 mai 2018

II.Le Moringa a-t-il des effets secondaires ?

Chaque personne ayant un métabolisme et une physiologie propre, certains peuvent réagir différemment et développer des effets secondaires lors de la consommation du Moringa, comme d'autres sont allergiques aux arachides, au gluten ou au piment par exemple. Cela dit, ces cas sont extrêmement rares et représentent un très faible

pourcentage de la population. (www.weightworld.fr/moringa-effets-secondaires.html#cd-primary-nav).

1. Quels sont les effets secondaires potentiels ?

Il déconseillé de consommer la racine de l'arbre de Moringa qui contient une toxine, l'alcaloïde spirochine, potentiellement neuro-paralytique.

Les femmes enceintes ou en allaitement doivent consulter un médecin avant de consommer du Moringa, surtout si elles n'en connaissent ni l'origine, ni la dose préconisée dans leur cas particulier.(www.weightworld.fr/moringa-effets-secondaires.html#cd-primary-nav).

2. Données toxicologique de la Moringa oleifera

Les tests de toxicité orale aigue et subaigüe réalisés par (Adedapo et al.,2009) révèlent que l'extrait aqueux de *M. oleifera* n'a montré aucun signe de toxicité sur les paramètres biochimiques et hématologiques sur des rats (**Kasolo et al., 2011**) ont réalisé le test de toxicité orale aigue avec les extraits aqueux et éthanolique de racines de *Moringa oleifera* et ont établi la DL50 de l'extrait aqueux à 15,9 mg/kg et la DL50 de l'extrait éthanolique 17,8 mg/kg.

CONCLUSION

Moringa oleifera (Moringaceae) aussi appelé « l'arbre de la vie » est largement utilisé dans la médecine traditionnelle. C'est un arbuste, originaire du sud d'Asie, Afrique, Pacifique et Des iles de caraïbes .Plusieurs études réalisées dans différents pays ont prouvé les différentes vertus de cette plante, tant nutritionnelles que thérapeutiques grâce à la richesse de ses différents organes et en particulier les feuilles en éléments nutritionnels

En plus de ses propriétés nutritionnelles *Moringa oleifer a* possède un intérêt médical

Car il peut être utilisé dans le traitement de nombreuses maladies.Toutes les parties (feuilles, fleurs, fruits, écorces et racines) de *Moringa oleifer a* ont de vertus médicinales confirmées par des travaux et des études expérimentales dans les différents pays africains, asiatiques et panaméricains

Moringa oleifera possède une activité antioxydant due à la présence des différentes variétés d'antioxydants comme l'Acide Ascorbique, les flavonoïdes, les composées caroténoïdes, les vitamines et les polyphénols qui ont la particularité d'engendrer la formation d'un radical fortement stabilisé, ce qui leur confère un caractère antioxydant, ainsi le moringa joue un rôle important dans l'inhibition et la neutralisation des radicaux libres et protège ainsi contre les dommages oxydatifs .

Le moringa a possède aussi un activité antidiabétique, l'infusion de feuilles de moringa diminue le taux de glycémie ; il diminue l'augmentation élevée des graisses dans le foie et le taux de cholestérol des reins. Par conséquent le moringa en feuilles constitue un traitement antidiabétique puissant.

REFERENCES

- ✓ Achach N: Stress oxydatif et angor instable: Mémoire de fin d'études pharmaceutiques: 2006 ; Faculté de pharmacie de Monastir Tunisie.
- ✓ Adedapo AA, Mogbojuri OM, Emikpe BO.2009. Safety evaluations of the aqueous extract of the leaves of *Moringa oleifera* in rats. *J. Med. Plants Res.*, 3: 586-591.DOI: <http://www.academicjournals.org/JMPR>
- ✓ -Andersen, H.R. Nielsen, J.B. Nielsen,F. Grandjean,P.1997. Anti oxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*,.Vol 43: 562-568
- ✓ Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1998 Jul;15(7):539–53.
- ✓ Alcaraz M. J., Gualillo O., Sánchez-Pernaute O. (2013). *Studies on Arthritis and Joint Disorders*. Springer New York.
- ✓ Al-Malki A.L, H.A. El Rabey, The antidiabetic effect of low doses of *Moringa oleifera* Lam. seeds on streptozotocin induced diabetes and dia-betic nephropathy in male rats, *Biomed. Res. Int.* 2015 (2015) 1–13.
- ✓ AMAGARA DOMON. Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du diabète chez l'enfant et l'adolescent. 2010(insuline).
- ✓ Andersen, H.R. Nielsen, J.B. Nielsen,F. Grandjean,P.1997. Anti oxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*,.Vol 43: 562-568.
- ✓ Anwar F., Latif S., Ashraf M., Gilani A. H.*Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses *Phytotherapy Research*, 21, 2007, p 17-25.
- ✓ Aronson D., E.J. Rayfield, How hyperglycemia promotes atherosclerosis:molecular mechanisms, *Cardiovasc. Diabetol.* 1 (2002) 1
- ✓ Aruoma OI, Halliwell, Laughton MJ, Quinlan GJ, Gutteridge JMC. The mechanism of initiation of lipid peroxidation. Evidence against a requirement for an iron (II)-iron (III) complex. *Biochem J*, 1989, 258 : 617-620.
- ✓ Atawodi, S.E.; Atawodi, J.C.; Idakwo, G.A.; Pfundstein, B.; Haubner, R.; Wurtele, G.; Bartsch, H.; Owen, R.W. Evaluation of the polyphenol content and antioxidant properties of methanol extracts of the leaves, stem, and root barks of *Moringa oleifera* Lam. *J. Med. Food* 2010, 13, 710–716. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- ✓ Baba, L. & McGrath, IM. (2008). Oxygen free radicals: effects in the newborn period. *Advances in Neonatal Care* 8 Journal, pp. 256-264.

REFERENCES

- ✓ Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005; 120: 483-495.
- ✓ Barquissau V. et Morio B. (2011). Physiopathologie de l'insulinorésistance dans le muscle squelettique et implication des fonctions mitochondriales. *Nutrition clinique et métabolisme* 25: 114–130.
- ✓ Baynes JW, Thorpe SR: Role of oxidative stress in diabetic complications: a newperspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999, 48(1):1-9.
- ✓ BECHAN S, SHWETA S, NIKKHAT J. Biomedical Implications of Heavy Metals Indced Imbalances in Redox Systems. *Bio Med Research International*.2014.
- ✓ Bennett R. N., Amaglo N. K., Lo Curto R. B., Rosa E. A. S., Lo Turco V., Giuffrida A., Lo Curto A., Crea F., Timpo G. M. Profiling selected phytochemicals and nutrients in different tissues of the multipurpose tree *Moringa oleifera* L., grown in Ghana *Food Chemistry*, 122, 2010, p 1047-1054.
- ✓ Bergendi, L., Benes, L, Duracková, Z Ferencik, M (1999) Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci* 65:1865-1874.
- ✓ Bernard M, Bordas-Fonfrede M, Grimaldi A, Guillemin C, Stahl A, Leutenegger M, Gillery P: [Respective value of glycated hemoglobin and fructosamine assays in the care of diabetes mellitus]. *Ann Biol Clin (Paris)* 1995, 53(6):321-327.
- ✓ Bloomer RJ, Fisher-Wellman Kh. Blood Oxidative Stress Biomarkers : Influence of Sex, Training Status, and Dietary Intake. *Gender Med Medecine*. 2008 : 5 : 218-228.
- ✓ BONNEFONT-ROUSSELOT. Produits de glycation avancée, production et signification physiopathologique. *Cahier de nutrition et diététique*. 2003, 38, 122-127.
- ✓ Cameron I: An operatic version of the Banting story. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*.4 octobre 2011.
- ✓ Carocho M, Ferreira IC. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future Perspectives. *Food Chem Toxicol*, 2013 ; 51 : 15-25.
- ✓ Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism*, 2000; 49: 27 9.
- ✓ Ceriello, A., Mercuri F, Quagliaro L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, Taboga C (2001). Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia*, 44: 834 - 838.

REFERENCES

- ✓ Cheenpracha S., Park E-J., Yoshida W. Y., Barit C., Wall M., Pezzuto J. M., Chang L.C. Potential anti-inflammatory phenolic glycosides from the medicinal plant *Moringa oleifera* Fruits *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2010, 18, p 6598-660.
- ✓ Chumark P., P. Khunawat, Y. Sanvarinda, S. Phornchirasilp, N.P. Morales, L. Phivthongngam, P. Ratanamhong, S. Srisawat, K.U. Pongrapeeporn, The in vitro and ex vivo antioxidant properties, hypolipidaemic and antiatherosclerotic activities of water extract of *Moringa oleifera* Lam. leaves, *J. Ethnopharmacol.* 116 (2008) 439–446.
- ✓ Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE). Foie-Voies biliaires. In: Beaugerie L, Sokol H (editors). *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. Paris, France: Elsevier-Masson; 2014. ISBN:9782294731181.
- ✓ Complications métaboliques aiguës du diabète sucré (acidocétose, hypoglycémie, hyperosmolarité, acidose lactique) www.medix.free.fr.
- ✓ Dandona, P., Thusu, K., Cook, S. et al. 1996. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet*. Vol 347:444–445.
- ✓ Das, N.; Sikder, K.; Ghosh, S.; Fromenty, B.; Dey, S. *Moringa oleifera* Lam. leaf extract prevents early liver injury and restores antioxidant status in mice fed with high-fat diet. *Indian J. Exp. Biol.* 2012, 50, 404–412. [Google Scholar] [PubMed].
- ✓ Deaton CHM, Marlin DJ. Exercise-associated oxidative stress. *Clin Tech Equine Pract*, 2003 ; 2(3) : 278-91.
- ✓ Deby-Dupont G., Deby C., Lamy M. (1999) Neutrophil myeloperoxidase : its role in health and disease. *Intensivmed.* 36, 500-13.
- ✓ Delpha I. Le *Moringa* (*Moringa Oleifera* Lam.)-Utilisations Actuelles Et Intérêt Pharmacologique Thèse Pour Le Diplôme d'Etat De Docteur En Pharmacie Université Toulouse III Paul Sabatier, 2011.
- ✓ Dr Angela RALEZO MAEVALANDY Antanarivo (Madagascar) Juillet 2006
- ✓ Droge, W., 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82,47-95.
- ✓ Divi S.M., R. Bellamkonda, S.K. Dasireddy, Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic potential of aqueous extract of *Moringa oleifera* in fructose fed insulin resistant and STZ induced diabetic wistar rats: a comparative study, *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 5 (2012) 67–72.
- ✓ Duarte T.L., Jones G.D.D. (2007). Vitamin C modulation of H₂O₂-induced damage and iron homeostasis in human cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 43: 1165-1175.

REFERENCES

- ✓ Echtay, K. S., Esteves, T. C., Pakay, J. L., Jekabsons, M. B., Lambert, A. J., Portero-Otin, M., Pamplona, R., Vidal-Puig, A. J., Wang, S., Roebuck, S. J. et al. (2003). A signalling role for 4-hydroxy-2-nonenal in regulation of mitochondrial uncoupling. *EMBO J.* 22, 4103-4110.
- ✓ Évaluation de la qualité de vie liée a la santé chez les diabétiques de type 2, Ouafae Lyhyaoui 26-04-2011).
- ✓ 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.
- ✓ FAJANS SS. Scope and heterogeneous nature of MODY. *Diabetes Care*, 1990, 13, 49-64.
- ✓ Fakurazi, S.; Hairuszah, I.; Nanthini, U. Moringa oleifera Lam. prevents acetaminophen induced liver injury through restoration of glutathione level. *Food Chem. Toxicol.* 2008, 46, 2611–2615. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
- ✓ Favier A. (1997). Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann. Bio. Clin.* 55(1): 9-16.
- ✓ Favier A. (1997). Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann. Bio. Clin.* 55(1): 9-16.
- ✓ (FID. Journée mondiale du diabète adoptée en novembre, 2007).
- ✓ Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science.* 1978 Sep 8;201(4359):875–80.
- ✓ FROGUEL P. Nuclear factors and type 2 diabetes. *Schweiz Med Wochenschr*, 1998, 128, 1936-1939.
- ✓ Foidl N., Makkar H.P.S. et Becker K.Nikolaus Foild, P.B. 432, carr. Sur Km 11, casa N°5, Managua, (Nicaragua) tel : +505 2 265 85 88 email : Biomasa@ibw.com.ni.POTENTIEL DE MORINGA OLEIFERA EN AGRICULTURE ET DANS L'INDUSTRIE;Potentiel de développement des produits du Moringa 29 octobre -2 novembre 2001, Dar es Salaam, Tanzanie.
- ✓ GABIR MM, HANSON RL. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prédiction of diabète, *Diabetes Care.* OMS; 2000 p. P1108-12.
- ✓ GAD.wikipédia-diabete classification et diagnostique. Diabète quebec/www.diabète.qc.ca(comprendre le diabète).

REFERENCES

- ✓ Gardès-Albert M. and Jore D. (2005). "Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l'oxygène." Radicaux libres et stress oxydant. Paris, Lavoisier: pp 1-23.
- ✓ Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO: Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. Science 1954, 119(3097):623-626.
- ✓ Giacco F, Brownlee M: Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res 2010, 107(9):1058-1070.
- ✓ Gillery P, Bordas-Fonfrede M, Chapelle JP, Drouin P, Hue G, Levy-Marchal C, Perier C, Selam JL, Slama G, Thivolet C et al: HBA1c: clinical and biological agreement for standardization of assay methods. Report by the experts of ALFEDIAM (Association de Langue Francaise pour l'Etude du Diabete et des Maladies Metabolique) and SFBC (Societe Francaise de Biologie Clinique). Diabetes Metab 1999, 25(3):283-287.
- ✓ Gopalan, C., B.V. Rama Sastri, and S.C. Balasubramanian. Nutritive value of Indian foods. Hyderabad, India: (National Institute of Nutrition), 1971 (revised and updated by ²B.S. Narasinga Rao, Y.G. Deosthale, and K.C. Pant, 1989).
- ✓ Gregus, Z., et al, Lipoic acid impairs glycine conjugation of benzoic acid and renal excretion of benzoylglycine. Drug Metab Dispos, 1996. 24(6): p. 682-8.
- ✓ Griesmacher A, Kindhauser M, Andert SE, Schreiner W, Toma C, Knoebl P, Pietschmann P, Prager R, Schnack C, Schernthaner G, Mueller M. Enhanced serum levels of thiobarbituric acid-reactive substances in diabetes mellitus. Am J Med, 1995; 98: 469-75.
- ✓ GRIMALDI A. Guide pratique du diabète. 3e éd. Masson; 2005.
- ✓ Grimaldi A. Traité de diabétologie. MÉDECINE SCIENCES FLAMMARION; 2009.
- ✓ Grossin N, Wautier MP, Meas T, Guillausseau PJ, Massin P, Wautier JL: Severity of diabetic microvascular complications is associated with a low soluble RAGE level. Diabetes Metab 2008, 34(4 Pt 1):392-395.
- ✓ Grune T., Reinheckel T., Davies K.J.A. (1997). Degradation of oxidized proteins in mammalian cells. FASEB J., 11, (7), 526-534.
- ✓ Guerci B., Bohme P., Kearney-Schwartz A., Zannad F., Drouin P., 2001. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Diabetes Metab. 27: 436-447.
- ✓ Guillausseau P.J., Meas T., Virally M., Laloi-Michelin M., Ambonville C. et Kevorkian J.P. (2008). Insulinosécrétion et diabète de type 2. Médecine des maladies Métaboliques –Supplément L, s21-s24.

REFERENCES

- ✓ Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*, 1995 ; 41(12 Pt 2) :1819-28.
- ✓ Haleng J., Pincemail J., Defraigne J.O., Charlier C., Chapelle J.P. Le stress oxydant / *Rev Med Liege* .2007; 62(10): 628.
- ✓ Haleng J, Pincemail J, Defraigne J-O, Charlier C, Chapelle J-P. Le stress oxydant. *Rev Médicale Liège* [Internet]. 2007 [cited 2015 Sep 25];62(10). Available from: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/8914>.
- ✓ Halliwell, B.1997.Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutr Rev* .Vol 55:44–49.Hattori, R.
- ✓ Harrison, R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic. Biol. Med.* 33: 774-797; 2002.
- ✓ Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW, Rosner BA, Lanham RJ, Armstrong D. Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2000; 23: 234-40.
- ✓ Hartog JW, Voors AA, Bakker SJL, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2007 Dec;9(12):1146–55.136. Boyer F, Vidot JB, Dubourg AG, Rondeau.
- ✓ Hédji, C. C., Gangbazo, D. K., Houinato, M. R., and Fiogbé, E. D. (2014)."Valorisation de *Azolla* spp, *Moringa oleifera*, son de riz,et de co-produits de volaille et de poisson en alimentation animale: synthèse bibliographique." *Journal of Applied Biosciences*, 81(1), 7277-7289.
- ✓ Houben J.M, Moonen H.J., Van Schooten F.J., Hageman G.J. (2008). Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radical Biology and Medicine* 44, (3), 235–246.
- ✓ Hulbert AJ (2005) On the importance of fatty acid composition of membranes for aging. *J Theor Biol* 234, 277-288.
- ✓ Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, Aoki T, Etoh T, Hashimoto T, Naruse M, Sano H, Utsumi H, Nawata H. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 2000; 49: 1939-45.

REFERENCES

- ✓ Institut de veille sanitaire (France). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France: synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010.
- ✓ Iqbal,S.;Bhanger ,M. I.(2006).Effet og season and production location on antioxidant activity of Moringa oleifera leaves grown in Pakistan.J.of Food Comp. and Anal.19,544-551.
- ✓ Jairam V., Uchida K., Narayanaswami V. (2012) Pathophysiology of lipoprotein oxidation. In Lipoproteins - Role in Health and Diseases. Biochemistry, Genetics and Molecular Biology, édité par Sasa Frank and Gerhard Kostner, chap. 16.
- ✓ Janjic D, Maechler P, Sekine N, Bartley C, Annen A S, Wolheim CB: Free radical modulation of insulin release in INS-1 cells exposed to alloxan. Biochem Pharmacol 1999, 57(6):639-648.
- ✓ J.ROBERT.diabète de l'enfant et de l'adolescent .diabétologie © 2014.
- ✓ Joubert J, van Dyk S, Malan F.S : Fluorescent polycyclic ligands for nitric oxide synthase (NOS) inhibition : Bioorg Med Chem: 2008; 16: 8952-8958.
- ✓ Josephy, P.D., Molecular Toxicology. 1997, New York: Oxford University Press.

- ✓ Kajimoto Y, Kaneto H: Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction. Ann N Y Acad Sci 2004, 1011:168-176.
- ✓ Kamalakkannan N., P.S.M. Prince, Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats, Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 98 (2006) 97–103.
- ✓ Kambu kabangu oscar, avant-projet de la pharmacopée traditionnelle de la rdc, unikin 2008.
- ✓ Kaneto H., Y. Kajimoto, J. Miyagawa, T. Matsuoka, Y. Fujitani, Y. Umayahara, T. Hanafusa, Y. Matsuzawa, Y. Yamasaki, M. Hori, Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic β -cells against glucose toxicity, Diabetes 48 (1999) 2398–2406.
- ✓ Kasolo JN, Bimen GS, Ojok L, Ogwal-okeng JW. 2011. Phytochemical and acute toxicity of *M. oleifera* roots in mice. J.Pharmacog Phytother., 3: 38- 42.
- ✓ Knight, T.R. Kurtz,A.Bajt,M.L.Hinson,J.A.Jaeschke,H.2001.Vascular and hepatocellular peroxynitrite formation during acetaminophen-induced liver injury:role of mitochondrial oxidant stress. Toxicol Sci.Vol 62:212–220.

REFERENCES

- ✓ Krause, K.H., 2004. Tissue distribution and putative physiological function of NOX family NADPH oxidases. *Jpn J Infect Dis* 57, S28-29.
- ✓ Kruidenier L. and Verspaget H.W. (2002) Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease - radicals or ridiculous? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 16, 1997-2015.

- ✓ Laleye, O. A. F., Ahissou, H., Olounlade, A. P., Azando, E. V. B., and Laleye, A. (2015). "Etude bibliographique de trois plantes antidiabétiques de la flore béninoise: *Khaya senegalensis* (Desr) A. Juss (Meliaceae), *Momordica charantia* Linn (Cucurbitaceae) et *Moringa oleifera* Lam (Moringaceae)." *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 9(5), 2682-2700.
- ✓ Le diabète à La Réunion. *Obs Régional Santé*. 2015 Mai.
- ✓ Lee, R., Margaritis, M., Channon, K. M. and Antoniadis, C. (2012). Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr. Med. Chem.* 19, 2504-2520.
- ✓ Le Moel G, Saverot-Dauvergne A, Gousson T. *Le statut vitaminique*. France : Editions Médicales Internationales, 1998, 550p.
- ✓ Lopez G V, Batthyany C, Blanco F, Botti H, Trostchansky A, Migliaro E, Radi R, Gonzalez M, Cerecetto H, and Rubbo H. Design, synthesis, and biological characterization of potential antiatherogenic nitric oxide releasing tocopherol analogs. *Bioorg. Med. Chem.* 2005; 13: 5787–5796.
- ✓ Louvain med Service d'Endocrinologie et Nutrition Cliniques Universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles Belgique 119 S260-263 ,2000.
- ✓ Lowe, L. P., Metzger, B. E., Dyer, A. R., Lowe, J., McCance, D. R., Lappin, T. R., Trimble, E.R., Coustan, D. R., Hadden, D. R., Hod, M., Oats, J. J., & Persson, B. (2012). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, 35(3), 574-580. doi: 10.2337/dc11-1687
- ✓ Lu, S. C. (2013). "Glutathione synthesis." *Biochim Biophys Acta* 1830(5): 3143-3153.
- ✓ Macheix et al, (2006) *Les polyphénols en agroalimentaire*, Lavoisier 1-28
- ✓ MacLean D.P, Drake C.E, Ross L, Barclay C: Bilirubin as an antioxidant in micelles and lipid bilayers: Its contribution to the total antioxidant capacity of human blood plasma : *Free Radic Biol Med*: 2007; 43: 600-609.

REFERENCES

- ✓ Magder, S. (2006). Reactive oxygen species: Toxic molecules or spark of life? *Critical Care Med Journal*, Vol 10, pp. 208-216.
- ✓ MAKKAR, H.P.S. & BECKER, K. (1997). Nutrients and antiquality factors in different morphological parts of the *Moringa oleifera* tree. *Journal of Agricultural Science, Cambridge* 128, 311-322.
- ✓ Marieb EN: *Biologie humaine*; 2008.
- ✓ Martini M.-C. *Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie* 3ème édition Ed Lavoisier, 2011, 500 p.
- ✓ Mates JM, Perez-Gomez C and Nunez de Castro I (1999) Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 32, 595-603.
- ✓ Masaki H. Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects. *J Dermatol Sci*, 2010 ; 58(2) : 85-90.
- ✓ Mbikay M, Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review, *Front. Pharmacol.* 3 (2012)1–12.
- ✓ McKelvey TG, Hollwarth ME, Granger DN, Engerson TD, Landler U and Jones MHP (1988) Mechanisms of conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase in ischemic rat liver and kidney. *Am J Physiol* 254, G753-760.
- ✓ Melesse, A., Steingass, H., Boguhn, J., Schollenberger, M., and Rodehutschord, M. (2012). "Effects of elevation and season on nutrient composition of leaves and green pods of *Moringa stenopetala* and *Moringa oleifera*." *Agroforestry systems*, 86(3), 505-518.
- ✓ MESSING, BILLAUX. *Insulinorésistance*. Arnette; 1999.
- ✓ Michel, F., Bonnefont-Rousselot, D., Mas, E., Théronid, P. (2008). Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques. *Année de Biologie clinique*, 66(6) :605-620.
- ✓ MORTON, J.F. (1991). The Horseradish Tree, *Moringa Pterygosperma* (Moringaceae)-A Boon to Arid Lands? *Economic Botany* 45, 318-333.
- ✓ Mosca A, Lapolla A, Gillery P: Glycemic control in the clinical management of Diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 2013, 51(4):753-766.
- ✓ Navie, S., and Csurhes, S. (2010). "Weed Risk Assessment Horseradish Tree *Moringa oleifera*." *Biosecurity Queensland Department of Employment, Economic Development and Innovation, Brisbane, 4001*, 1-22.
- ✓ Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence and risk factors. *Diabetes Care* : 2001 (24) ;1614-9.

REFERENCES

- ✓ Niedzwiecki, A.; Roomi, M.W.; Kalinovsky, T.; Rath, M. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. *Nutrients* 2016, 8, 552. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
- ✓ ODEE, D. (1998). Forest biotechnology research in drylands of Kenya: the development of Moringa species. *Dryland Biodiversity* 2, 7 -8.
- ✓ Okado-Matsumoto A and Fridovich I (2001) Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria. *J Biol Chem* 276, 38388-38393.
- ✓ Opara E.S. (2002). Oxidative stress, micronutriments, diabetes mellitus and its complications. *Journal of the Royal Society for the Promotion of Health*, 122, 28-34.

- ✓ Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*, 2001; 17: 888-95.
- ✓ Palada, M., and Chang, L. (2003)."Suggested cultural practices for jute mallow." *International Cooperator Guide*, 2(14), 1-4.
- ✓ Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Giugliano D: Advancing age and insulin resistance: new facts about an ancient history. *Eur J Clin Invest* 1999, 29(9):758-769.
- ✓ Pari, L.; Kumar, N.A. Hepatoprotective activity of Moringa oleifera on antitubercular drug-induced liver damage in rats. *J. Med. Food* 2002, 5, 171–177. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
- ✓ Pattwell, D. M. and Jackson, M. J. (2004). Contraction-induced oxidants as mediators of adaptation and damage in skeletal muscle. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 32, 14-18.
- ✓ Pham-Huy A.L, He H, Pham-Huy C: Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health: *Int J Biomed Sci*: 2008; 4: 89,96.
- ✓ Pietta P. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod*, 2000 ; 63:1035-1042.

- ✓ Portier K. (2007). Effets de l'oxygénation et de l'exercice sur la fluidité membranaire de l'érythrocyte du cheval. Thèse de doctorat d'université. Université d'Auvergne.
- ✓ -Powers S. K., Jackson M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological Reviews* 88(4): 1243–1276.
- ✓ Prentki M., C.J. Nolan, Islet _ cell failure in type 2 diabetes, *J. Clin. Invest.* 116 (2006) 1802–1812 Tsaknis, J., Lalas, S., Gergis, V., Dourtoglou, V., and Spiliotis, V. (1999).

REFERENCES

- "Characterization of *Moringa oleifera* variety Mbololo seed oil of Kenya." *Journal of Agricultural and food chemistry*, 47(11), 4495-4499
- ✓ PRONAH:Propriétés nutritionnelles et vertus de" l'Arbre Miracle"
Aichalam.canalblog.com/archives/2011/11/05/22583707
 - ✓ R. E. Huie, S. Padmaja; The reaction of NO with superoxide; *Free Rad. Res.*, 18 (1993) 195-199.
 - ✓ Résolution 61/225 adoptée en novembre 2007.
 - ✓ Rigalleau V., Lang J. et Gin H. (2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie-Nutrition* 10:10-366.
 - ✓ Roberts, R. A., Smith, R. A., Safe, S., Szabo, C., Tjalkens, R. B. and Robertson, F. M. (2010).Toxicological and pathophysiological roles of reactive oxygen and nitrogen species.*Toxicology* 276, 85-94.
 - ✓ Roloff A., Weisgerber H., Lang U., et Stimm B.(2009).*Moringa oleifera* Lam 1785. *Enzyklopädie der Holzgewächse, Handbuch und Atlas der Dendrologie*
 - ✓ Sadowska-Bartosz I, Galiniak S, Bartosz G. Polyphenols protect against protein glycoxydation. *Free Radic Biol Med.* 2014 Oct;75 Suppl 1:S47.
 - ✓ Sarwatt,S.,Kapange,S.,and Kakengi,A.(2002).”Substituting sunflower seed-cakewith *Moringa oleifera* leaves as a supplemental goat feed in Tanzania.” *Agroforestry Systems*, 56(3),241-247.
 - ✓ Sashidhara K. V., Rosaiah J. N., Tyagi E., Shukla R., Raghubir R., Rajendran S. M.Rare dipeptide and urea derivatives from roots of *Moringa oleifera* as potential anti-inflammatory and antinociceptive agents *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44, p 432-436
 - ✓ Schiavone S., Jaquet V., Trabace L., Krause K.H. Severe Life Stress and Oxidative Stress In the Brain : From Animal Models to Human Pathology.
 - ✓ Sears B, Ricordi C. Role of fatty acids and polyphenols in inflammatory gene transcription and their impact on obesity, metabolic syndrome and diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Sep;16(9):1137–54.
 - ✓ Selvaraj N, Bobby Z, Sathiyapriya V. Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: an in vitro study on human erythrocytes. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2006 Apr;366(1-2):190–5.
 - ✓ Sharifudin, S.A.; Fakurazi, S.; Hidayat, M.T.; Hairuszah, I.; Moklas, M.A.; Arulselvan, P. Therapeutic potential of *Moringa oleifera* extracts against acetaminophen-induced

REFERENCES

- hepatotoxicity in rats. *Pharm. Biol.* 2013, 51, 279–288. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
- ✓ Sinha, M.; Das, D.K.; Bhattacharjee, S.; Majumdar, S.; Dey, S. Leaf extract of *Moringa oleifera* prevents ionizing radiation-induced oxidative stress in mice. *J. Med. Food* 2011, 14, 1167–1172. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 - ✓ Sinha, M.; Das, D.K.; Datta, S.; Ghosh, S.; Dey, S. Amelioration of ionizing radiation induced lipid peroxidation in mouse liver by *Moringa oleifera* Lam. leaf extract. *Indian J. Exp. Biol.* 2012, 50, 209–215. [Google Scholar] [PubMed]
 - ✓ Singh B. N., Singh B. R., Singh R. L., Prakash D., Dhakarey R., Upadhyay G., Singh H. B. Oxidative DNA damage protective activity, antioxidant and anti-quorum sensing potentials of *Moringa oleifera* *Food and Chemical Toxicology*, 47, 2009, p 1109-1116.
 - ✓ Singh, D.; Arya, P.V.; Aggarwal, V.P.; Gupta, R.S. Evaluation of antioxidant and hepatoprotective activities of *Moringa oleifera* Lam. leaves in carbon tetrachloride-intoxicated rats. *Antioxidants (Basel)* 2014, 3, 569–591. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
 - ✓ Sreelatha, S.; Padma, P.R. Antioxidant activity and total phenolic content of *Moringa oleifera* leaves in two stages of maturity. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2009, 64, 303–311. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
 - ✓ Stadtman ER 2000 et Levine RL (2000). "Protein Oxidation". *Annals of NY ACADEMY Of Science* 899(1) :191-208.
 - ✓ Stief, T.W. 2000. The blood fibrinolysis/deep-sea analogy: a hypothesis on the cell signals singlet oxygen/photons as natural antithrombotics. *Thromb Res.* Vol 99:1–20.
 - ✓ Szalay J. What Are Free Radicals? /Live Science Contributor. 2016.
 - ✓ Thapa, A.; Carroll, N.J. Dietary modulation of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1583. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
 - ✓ The BARIED. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* : 2009 (360) ;2503-15.
 - ✓ Traverso N, Menini S, Cottalasso D, Odetti P, Marinari UM, Pronzato MA. Mutual interaction between glycation and oxidation during non-enzymatic protein modification. *Biochim Biophys Acta*, 1997; 1336: 409-18.
 - ✓ Uma, N.J.; Fakurazi, S.; Hairuszah, I. *Moringa oleifera* enhances liver antioxidant status via elevation of antioxidant enzymes activity and counteracts paracetamol-

REFERENCES

- induced hepatotoxicity. *Malays. J. Nutr.* 2010, 16, 293–307. [Google Scholar] [PubMed].
- ✓ Valko, M., Leibfritz, D, Moncol, J, Cronin, M.T.D, Mazur, M Telser, J (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39:44-84.
 - ✓ Verma, A.R.; Vijayakumar, M.; Mathela, C.S.; Rao, C.V. In vitro and in vivo antioxidant properties of different fractions of *Moringa oleifera* leaves. *Food Chem. Toxicol.* 2009, 47, 2196–2201. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
 - ✓ Vertuani S, Angusti A, and Manfredini S. The Antioxidants and ProAntioxidants Network: An Overview. *Curr. Pharm.* 2004 ; 10: 1677-1694.
 - ✓ Wémeau JL, Vialettes B, Schlienger JL. *Endocrinology, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien.* Paris, france: Masson; 2014. ISBN: 9782294715846
 - ✓ Wright E., J.L. Scism-Bacon, L.C. Glass, Oxidative stress in type 2 dia-betes: the role of fasting and postprandial glycaemia, *Int. J. Clin. Pract.* 60(2006) 308–314.
 - ✓ Zhang, S.F.; Wang, X.L.; Yang, X.Q.; Chen, N. Autophagy-associated targeting pathways of natural products during cancer treatment. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 2014, 15, 10557–10563. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

REFERENCES

Site web :

- ✓ <https://fr.wikipedia.org/wiki/Moringa#M%C3%A9dicales>.
- ✓ http://ressources.unisciel.fr/physiologie/res/Digestion_figure15.png.
Structure primaire de l'insuline (source : <http://a51.idata.over-blog.com/0/40/82/58/structure-insuline.jpg>).
- ✓ https://www.diapedia.org/img_cache/markdown_lightbox_bb0a3320ddd20f49ab777d848d289566621d18c6-9fb00.png.
- ✓ <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/kaempférol>
- ✓ <http://m.chemfaces.com/natural/Cryptochlorogenic-acid-CFN99117.html>
- ✓ www.moringanews.org .
- ✓ www.medix.free.fr.
- ✓ www.sudhorizons.dz/fr/regions/27853-becha-introduction-reussie-de-la-plante-moringa.
- ✓ www.outline-world-map.com (royalty free).
- ✓ www.amazon.com
- ✓ www.moringacaribbean.fr/a203-comment-le-moringa-aide-contre-le-daibete.
- ✓ www.prony.com.
- ✓ www.weughtworld.fr/moringa-effets-secondaires.html#cd-primary-nav.

RESUMÉ

Le diabète et les pathologies qui lui sont associées, sont devenus depuis ces dernières années un fléau mondial touchant plus de 380 millions de personnes. Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie chronique.

L'état d'hyperglycémie chronique du diabète 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 radical 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.

Le stress oxydant est un type d'agression des constituants de la cellule dû aux (ROS) et il y a 2 source endogène et exogène . Le stress oxydant va participer au dysfonctionnement cellulaire et favoriser le développement de pathologies associées au diabète.

Parmi les nombreuses voies de recherche qui essayent de développer d'autres médicaments contre le diabète, un intérêt particulier est porté sur le traitement par les plantes médicinales.

Moringa a montré qu'il guérit à la fois le diabète de type 1 et le type 2, *M. oleifera* est une plante couramment utilisée en médecine traditionnelle dans divers pays en voie de développement et en médecine moderne Les diverses parties du *M. oleifera* telles que les feuilles, les racines, la graine, l'écorce, le fruit, les fleurs et les gousses non mûres sont utilisées par les tradipraticiens dans le traitement de diverses maladies possèdent des activités antioxydantes, antidiabétiques.

Mots clés

Diabète. Stress oxydatif.Plantes médicinales. *Moringa oleifera* .

المخلص

أصبح مرض السكري والأمراض المرتبطة به آفة عالمية في السنوات الأخيرة التي أثرت على أكثر من 360 مليون شخص . يتميز مرض السكري بفرط سكر الدم المزمن . تؤدي حالة ارتفاع السكر المزمن في الدم إلى اضطراب الإجهاد التأكسدي إذ يخل بالتوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة عبر العديد من الآليات أهمها : الأكسدة الذاتية للغلوكوز , تشكل رابطة ألدهيد أمين , مسلك كحولات عديدات الهيدروكسيل , فائض في إنتاج الجذور الحرة على مستوى الميتوكوندري , وكذا الأنزيم المؤكسد ل NADPH يلعب التوازن السكري دورا مهما في التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة. الإجهاد التأكسدي هو نوع من العدوان على مكونات الخلية بسبب الجذور الحرة الناتجة من مصدر داخلي وخارجي ويلعب الإجهاد التأكسدي دورا في خلل الوظائف الخلوية كما يعزز تطور الأمراض المرتبطة بمرض السكري . من بين العديد من مسالك البحث التي تحاول تطوير أدوية أخرى لمرض السكري , يركز إهتمام خاص على العلاج بالنباتات الطبية من بين هذة النباتات أظهر نبات المورينقا أن لها القدرة على علاج كل من النوع الأول والثاني لمرض السكري

مورينقا أوليفيرا هو نبات شائع الإستخدام في الطب التقليدي في مختلف البلدان النامية وفي الطب الحديث حيث أن الأجزاء المختلفة من هذا النبات مثل الأوراق والجذور والبدور واللحاء والفواكه والزهور والقرون غير الناضجة تستخدم في علاج أمراض مختلفة مثل السكري لكونها تمتلك تأثير مضاعف (تأثير مضاد للأكسدة وتأثير مضاد للسكري).

الكلمات الدالة

مرض السكري . الإجهاد التأكسدي . النباتات الطبية . المورينقا أوليفيرا .

RESUMÉ

Abstract

Diabetes and its associated pathologies have become a global scourge in recent years affecting more than 380 million people. Diabetes is characterized by chronic hyperglycemia.

The state of chronic hyperglycemia of diabetes leads to oxidative stress, that is to say an imbalance between pro-oxidants and antioxidants in favor of the former. Several mechanisms seem to be involved in the genesis of this oxidative stress: glucose auto-oxidation, protein glycation, polyol route, overproduction of superoxide radicals at the level of mitochondria and NAD (P) H oxidase. Glycemic balance plays a very important role in the pro-oxidant / antioxidant balance.

Oxidative stress is a type of aggression of cell constituents due to (ROS) and there is 2 endogenous and exogenous source. Oxidative stress will participate in cell dysfunction and promote the development of pathologies associated with diabetes.

Among the many lines of research that try to develop other medications for diabetes, a particular interest is focused on the treatment with medicinal plants.

Moringa has shown that it cures both type 1 and type 2 diabetes, *M. oleifera* is a plant commonly used in traditional medicine in various developing countries and in modern medicine The various parts of *M. oleifera* such that leaves, roots, seeds, bark, fruit, flowers and immature pods are used by traditional healers in the treatment of various diseases possess antioxidant, antidiabetic activities .

Keywords :

Medicinal plants. *Moringa oleifera*. Diabetes. Oxidative stress.

Nom et prénom : Charef Amina
Tadjine Rayane
Mansouri widad

Date de soutenance : 04/09/2019

Thème : L'intérêt thérapeutique de la plante Moringa oleifera ; à l'égard du diabète et du stress oxydant

Nature de diplôme : Master en science biologique
Spécialité : Toxicologie

Le diabète et les pathologies qui lui sont associées, sont devenus depuis ces dernières années un fléau mondial touchant plus de 380 millions de personnes. Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie chronique.

L'état d'hyperglycémie chronique du diabète 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 radical 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.

Le stress oxydant est un type d'agression des constituants de la cellule dû aux (ROS) et il y a 2 source endogène et exogène . Le stress oxydant va participer au dysfonctionnement cellulaire et favoriser le développement de pathologies associées au diabète.

Parmi les nombreuses voies de recherche qui essayent de développer d'autres médicaments contre le diabète, un intérêt particulier est porté sur le traitement par les plantes médicinales.

Moringa a montré qu'il guérit à la fois le diabète de type 1 et le type 2, M. oleifera est une plante couramment utilisée en médecine traditionnelle dans divers pays en voie de développement et en médecine moderne Les diverses parties du M. oleifera telles que les feuilles, les racines, la graine, l'écorce, le fruit, les fleurs et les gousses non mûres sont utilisées par les tradipraticiens dans le traitement de diverses maladies possèdent des activités antioxydantes, antidiabétiques.

Mots clés : Diabète. Stress oxydatif.Plantes médicinales. Moringa oleifera .

Président du jury : Mr MENAD Ahmed (Professeur - UFM Constantine).
Rapporteur : Mr BENREBAI Mouad (MC A - UFM Constantine).
Examineurs : Mr KANDOULI Chouaïb (MC B - UFM Constantine).
Mr DEROUICHE Med Taha (MC A - UFM Constantine).