



الجمهورية 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 جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

Diabète de type 2 et stress oxydatif

Étude théorique de l'implication de l'enzyme Xanthine

Oxydoréductase (XOR)

Présenté et soutenu par

Le : /09 / 2020

AOUISSAT Racha Rym & NESRI Meriem

Jury d'évaluation

BOUTAGHANE Naima

MCA. UFM Constantine

Présidente

MOSBAH Asma

MCA. UFM Constantine

Rapporteur

TENIOU Soumia

MAA. UFM Constantine

Examinatrice

**Année universitaire
2019/2020**

Remerciements

On tient avant tout à exprimer notre reconnaissance à Madame MOSBAH Asma pour avoir accepté de nous encadrer dans cette étude. On la remercie pour son implication, et son soutien tout au long de ce travail.

On souhaite également remercier toute l'équipe pédagogique de l'université de Constantine 1 et les intervenants professionnels responsables de notre formation durant ces Cinq années d'étude.

Merci aux membres de jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

On adresse des remerciements particuliers ainsi qu'une profonde gratitude à nos deux familles respectives pour leur encouragement et leur soutien constant.

Enfin, merci à toutes les personnes qui nous ont aidé lors de la rédaction de ce mémoire, on vous présente respect et gratitude.

Résumé

Le diabète est une maladie considérée par l'OMS comme une épidémie et dont la prévalence a augmenté de façon très importante ces dernières années. L'état d'hyperglycémie chronique du diabète sucré conduit d'une part à des dommages affectant les composants cellulaires tels que les protéines, les lipides et les acides nucléiques, ainsi la genèse des complications microangiopathiques et macroangiopathiques. Et d'autre part à un stress oxydant, c'est-à-dire un déséquilibre entre pro-oxydants et antioxydants au profit des premiers. Plusieurs mécanismes semblent être impliqués dans la genèse de ce stress oxydant : auto-oxydation du glucose, glycation des protéines, voie des polyols ; voie des hexo-amines, L'état d'hyperglycémie chronique favorise également les réactions de glycation (fixation irréversible du glucose sur les fonctions amines des protéines), en donnant les produits de glycation avancée (AGE).

Dans ce travail on a illustré la relation entre le stress oxydant et le diabète et aussi on a ciblé l'une des sources du stress oxydant dans notre organisme ; l'enzyme Xanthine oxydoréductase (XOR) une enzyme génératrice de l'anion superoxyde, qui pourrait attribuer un rôle important dans le diagnostic de diabète en examinant la relation entre l'activité sérique de la xanthine oxydase et la survenue des complications chez les patients diabétiques de type 2.

Mots clés : Diabète, hyperglycémie chronique, stress oxydant, complications, Xanthine-oxydoréductase.

الملخص

السكري مرض تعتبره منظمة الصحة العالمية وباءً، وقد زاد انتشاره بشكل كبير في السنوات الأخيرة. تؤدي حالة ارتفاع السكر المزمن في الدم لمرض السكري من جهة التلف المكونات الخلوية مثل البروتينات والدهون والأحماض النووية، فضلاً عن نشأة مضاعفات اعتلال الأوعية الدقيقة ومضاعفات اعتلال الأوعية الكبيرة. ومن جهة آخر للإجهاد التأكسدي أي عدم التوازن بين مضادات الأكسدة والمؤكسدات لصالح هذه الأخيرة. يبدو أن عدة آليات تشارك في نشأة هذا الإجهاد التأكسدي: الأكسدة التلقائية للجلوكوز، تسكر البروتينات، مسار البولويولات؛ مسار هيكسوأمين. حالة فرط سكر الدم المزمن تعزز أيضاً تفاعلات الغلوكزة (ارتباط غير عكسي للجلوكوز بوظائف البروتينات الأمينية)، مما يعطي المنتجات النهائية للتسكر المتقدم (AGE).

في هذا العمل قمنا بتوضيح العلاقة بين الإجهاد التأكسدي المرتبط ومرض السكري، كما قمنا باستهداف أحد مصادر الإجهاد التأكسدي في أجسامنا: إنزيم ((Xanthine oxydoréductase XOR، وهو إنزيم يولد anion superoxyde، الذي سيلعب دوراً مهماً في تشخيص مرض السكري وذلك من خلال فحص العلاقة بين نشاط Xanthine oxydoréductase في الدم وحدث المضاعفات عند مرضى السكري من النوع 2.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري - ارتفاع السكر في الدم المزمن - الإجهاد التأكسدي - المضاعفات-

Xanthine oxydoréductase

Table de matières

Introduction générale	1
Chapitre 1 : Diabète de type 2.....	2
1.Diabète	2
1.1 Définition.....	2
1.1.1 Différents types de diabète.....	2
1.1.2 Classification du diabète sucré.....	3
1.1.3 Classification du diabète insipide	5
1.1.4 Diabète gestationnel.....	6
1.1.5 Autres types de diabète	6
1.2 Épidémiologie du diabète de type 2	7
1.2.1Épidémiologie mondiale.....	7
1.2.2 Épidémiologie en France	8
1.2.3 Épidémiologie en Afrique	9
1.2.4 Épidémiologie en Algérie	9
1.3 Diagnostique et suivi	10
1.3.1 Glycémie.....	11
1.3.2 Hémoglobine glyquée (HBA1C)	12
1.4.Étiologie et immunopathologie du diabète de type 2	13
1.4.1 Facteurs génétiques.....	14
1.4.2 Facteurs environnementaux	14
1.4.3 Immunologie.....	14
1.5.Complications chroniques du diabète	15
1.5.1. Complications microangiopathiques	16
a- Rétinopathie	16
b-La neuropathie diabétique.....	17
c-Néphropathie.....	18

1.5.2 Complications macroangiopathiques.....	16
Chapitre 2 : Diabète, stress oxydant et hyperglycémie chronique	2
2.1 Définition du stress oxydant	21
2.1.1 Définition ions des radicaux libres	21
2.2 Stress oxydant et diabète	22
2.2.1 Hyperglycémie chronique et stress oxydant	22
2.2.2 Diabète de type 2 et l'hyperproduction de radicaux libres	23
2.3 Défenses anti oxydantes	26
2.3.1 Antioxydants enzymatiques.....	26
2.3.2 Vitamines.....	27
2.3.3 Oligoéléments.....	27
Autres « scavengers » (piégeurs des ERO).	27
2.4 Conséquences de l'hyperproduction d'espèces réactives de l'oxygène	28
2.5 Hyperglycémie chronique et AGEs (Produits avancés de glycation)	30
2.6 Formation des AGEs (phénomène de glycoxydation).....	30
2.7 Effets des AGEs sur la matrice extracellulaire, les protéines circulantes et cellulaires.....	32
Chapitre 3 : XOR et diabète	22
3.1 Définition et structure de la xanthine oxydoréductase (XOR).....	38
3.2 Formes de la XOR	38
3.4 Rôles physiologiques de la XOR	39
3.5 Rôle physiopathologique de la XOR.....	40
3.6 Implication de la XOR dans le stress oxydatif.....	41
Conclusion générale	38
Références bibliographiques	44
Résumé	3

Liste des abréviations

AGEs : Produits de glycation avancée
CRP : Protéine c réactive
Cu : Cuivre
DBG : Diabète gestationnel
3-DG : 3-Déoxyglucosone
DCCT : Diabetes control and complication trial
DCCT/EDIC : Epidemiology of diabetes complication
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DT1 : Diabète de type 1
DT2 : Diabète de type 2
eNOS : Expression d'oxyde nitrique synthase endothélial
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
GFAT : Glutamine fructose-6-phosphate aminotransferase
GK : Goto-Kakizaki
GPX : Glutathion peroxydase
GOLD : Glyoxal lysine dimère
HbA1c : Hémoglobine glyquée
IL-6 : Interleukine 6
IL-1B : Interleukine 1B
LADA : Latent auto-immune diabète in adultes
LDL: Low density lipoprotéine
MGO:Méthylglyoxal
MIDD: Maternally inherited diabetes and deafness
MODY: Maturity on set diabète of the young
MOLD : Méthylglyoxal lysine dimère
NAC : N-Acetyl-Cysteine, précurseur du glutathion
NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide
NADPH H : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NFkB : Facteur pro-inflammation
NO : Oxyde nitrique

PDS : Polyneuropathie distal symétrique

PDX-1 : Facteur de transcription

PG : Prostaglandines

PKC : Protéine kinase c

Prdx6 : Peroxiredoxine

RIPE3b1 : Facteur de transcription

RL : Radicaux libres

RNS: Reactive nitrogen species

ROS: Reactive oxygen species

SO: Stress oxydatif

SOD: Superoxyde dismutase

XDH : Xanthine déshydrogénase

XO : Xanthine oxydase

XOR : Xanthine oxydoréductase

Zn : Zinc

Liste des tableaux

Tableau I: mesure de glycémie et diagnostique.	10
Tableau II: récapitulatif des antioxydants	28

Liste des figures

Figure 1 : Test de diabète	2
Figure 2 : Classification du diabète selon l'OMS	3
Figure 3 : Différence entre diabète de type 1 et diabète de type 2	5
Figure 4 : Prévalence de diabète de type 2 en France	9
Figure 5 : Signes alertant un diabète de type 2.....	11
Figure 6: Hémoglobine glyquée et influence d'un taux de sucre élevé.....	13
Figure 7 : Facteurs favorisant le diabète de type 2	13
Figure 8 : Complications du diabète de type 2.....	15
Figure 9 : Comparaison entre un œil normal et une rétinopathie diabétique	16
Figure 10 : Comparaison des deux fonctions rénales normales et un rein endommagé	18
Figure 11 : Causes principales de la formation des radicaux libres	22
Figure 12 : Divers changements métaboliques entraînent l'activation de la PKC	24
Figure 13 : Voie des hexoamines en conditions d'hyperglycémie	25
Figure 14 : Stress oxydant et composants physiopathologiques.....	29
Figure 15 : Oxydation, glycation et glycoxydation.....	30
Figure 16 : Produits terminaux de la glycation	32
Figure 17 : Structure de la Xanthine oxydoreductase	38
Figure 18 : Mécanisme de génération des ERO par la XOR	41

Introduction générale

Le diabète est une maladie considérée par l’OMS comme une épidémie et dont la prévalence a augmenté de façon très importante au cours de ces dernières années. Actuellement, près de 285 millions de personnes dans le monde sont atteintes de diabète [1]. En plus de ces chiffres alarmants, il faut tenir compte des personnes qui ignorent qu’elles sont diabétiques car le développement de la pathologie est silencieux et sournois. Le diabète est une maladie potentiellement mortelle responsable chaque année dans le monde de près de 4 millions de décès [1]. Un mauvais équilibre du diabète est responsable de l’apparition de complications cardiovasculaires par altération des vaisseaux sanguins [1].

De nombreuses études suggèrent que le diabète s’accompagne d’un stress oxydant favorisant le développement de la maladie. Il perturbe l’insulino-sécrétion, en promouvant l’insulino- résistance et les complications cardiovasculaires qui y sont associées. Ce stress oxydant est dû à une rupture de l’équilibre physiologique qui existe dans l’organisme entre les molécules oxydantes et les systèmes de défenses antioxydants [1].

De nombreuses pathologies, impliquant le stress oxydant dans leur développement, ont été recensées. Outre les maladies cardio-vasculaires (oxydation des lipides) et le cancer (oxydation de l’ADN), c’est certainement dans le cadre du diabète que des avancées spectaculaires ont été réalisées au cours des dernières années. Il est maintenant admis que des concentrations élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires induisent un stress oxydant qui favorise le développement de la maladie en perturbant l’insulino-sécrétion et favorisant l’insulino- résistance et les complications cardiovasculaires comme l’athérosclérose ainsi que des complications sévères aiguës (hypoglycémie, hyperglycémie, céto-acidose et coma osmolaire) ou chroniques (néphropathie, rétinopathie et neuropathie) [2].

Cette recherche bibliographique a pour but d’illustrer d’une part l’effet du stress oxydant associé au diabète et d’autre part de cibler l’une des sources du stress oxydant dans notre organisme : l’enzyme Xanthine oxydoréductase (XOR), une enzyme génératrice de l’anion superoxyde, qui catalyse les deux dernières réactions de formation d’acide urique dans le catabolisme des purines humain [3]. Cette enzymepourraitavoir un rôle important dans le diagnostic de diabète en se basant surson activité sérique et sa relation avec le survenue des complications chez les patients diabétiques de type 2.

Chapitre 1

Diabète de type 2

1. Maladie du diabète

1.1 Définition

Le diabète sucré est une affection du métabolisme caractérisée par une augmentation du taux de glucose sanguin « hyperglycémie » qui perturbe le métabolisme des glucides, et par conséquent des lipides et des protéines. Cette affection est due à une défaillance de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées [4] En 2014, 8,5% de la population adulte (18 ans et plus) était diabétique. En 2012, le diabète a été la cause directe de 1,5 million de décès et l'hyperglycémie a causé 2,2 millions de décès supplémentaires [5].



Figure 1 : Test de diabète

1.1.1 Différents types de diabète

On distingue 3 types de diabètes : diabète insipide qui se traduit par une émission d'urine très importante, le diabète rénal qui s'explique par une élimination de glucose dans les urines alors que la glycémie est correctement régulée, et enfin le diabète sucré désigne un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultante d'un défaut de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de cette hormone [6 -7]. (figure02)

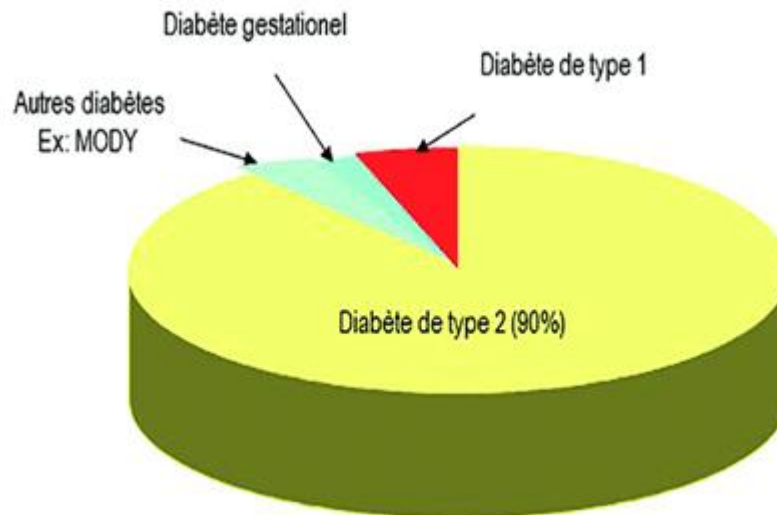


Figure 2 : Classification du diabète selon l'OMS

1.1.2 Classification du diabète sucré

Le diabète sucré est une situation d'hyperglycémie d'étiologies très hétérogènes. Résultant des conclusions d'un comité d'experts réunis en 1997, une classification a ainsi été établie [8]. Cette classification repose sur l'étiopathogénie, d'où on distingue principalement le diabète de type 1, le diabète de type 2 et autres types « spécifiques » ou « secondaires » [9].

1.1.2.1 Diabète type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est une condition auto-immune caractérisée par la destruction des cellules productrices d'insuline du pancréas. Par conséquent, les personnes atteintes de diabète de type 1 produisent très peu ou pas du tout d'insuline et ont besoin d'injections d'insuline ou d'une pompe à insuline pour survivre. C'est le type de diabète le plus répandu chez les enfants et les jeunes adultes [10].

Anciennement appelé « diabète insulino-dépendant » (figure 3), il survient essentiellement avant l'âge de 20 ans (même si on connaît trois pics de survenue : à l'âge de 4 ans, 12 ans et de 40 ans), d'où son autre appellation de « diabète juvénile ». Il est aussi nommé « diabète maigre » (car un amaigrissement est observé) ou encore « diabète sucré » [10].

Le DT1 est caractérisé par insulinopénie. D'apparition brutale, on le reconnaît le plus souvent par les symptômes suivants : excrétion excessive d'urine (polyurie), sensation de soif intense (polydipsie), faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue [10].

1.1.2.2 Diabète type 2

C'est un trouble du métabolisme principalement lié au mode de vie "*diabète non insulino-dépendant*" (figure 3) : une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles, tissu adipeux) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion post-prandiale de l'insuline [11]. Les complications du diabète de type 2 font toute la gravité de cette maladie car il y a atteinte possible du cœur, du rein, de l'œil, des artères et des nerfs [12].

1.1.2.3 Diabètes « secondaires »

C'est l'association d'un diabète sucré et d'une autre maladie, en particulier endocrinienne [13]. Par exemples :

a-Pancréatite chronique

La pancréatite chronique est la présence de lésions inflammatoires chroniques responsables d'une destruction du parenchyme pancréatique exocrine puis endocrine aboutissant à une fibrose [14].

b. Hémochromatose

L'hémochromatose est une pathologie autosomique récessive liée à des mutations de gènes impliqués dans le métabolisme du fer, délétère pour divers organes et pour le métabolisme glucidique par atteinte sélective des cellules bêta [15]. Elle est considérée comme rare, c'est en fait une des plus fréquentes parmi les maladies héréditaires. Le gène muté se localise au niveau du chromosome 6 d'où la substitution d'une cystéine par une tyrosine en position 282 [16].

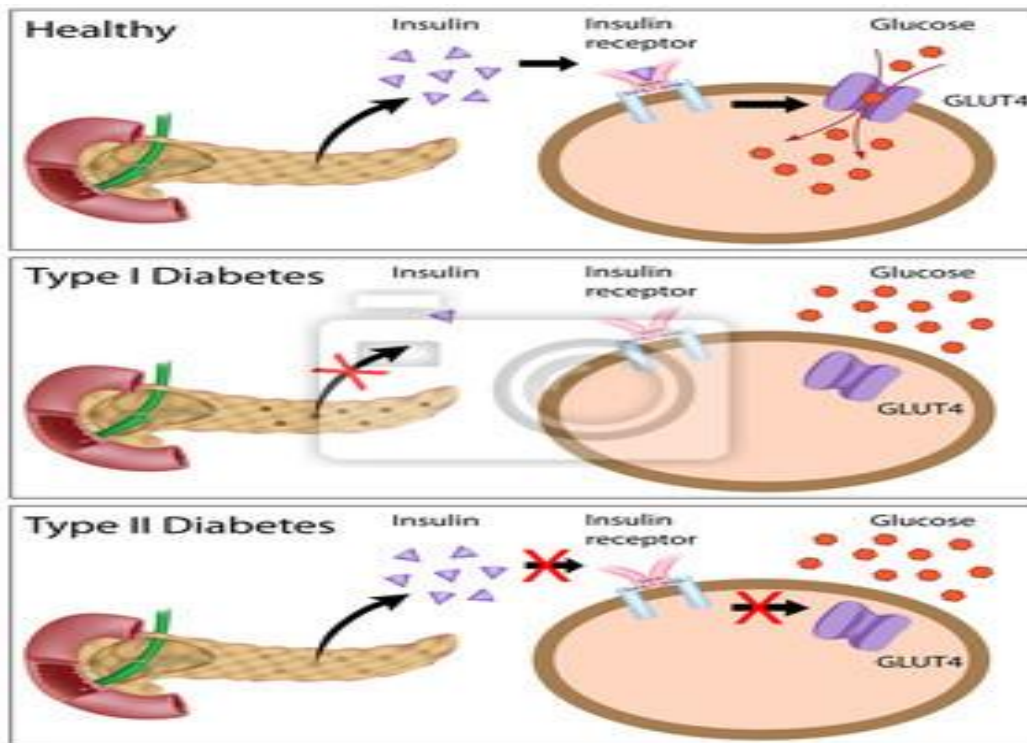


Figure 3 : Différence entre diabète de type1 et diabète de type 2

1.1.3 Classification du diabète insipide

Le diabète insipide est la conséquence d'une déficience ou d'une insensibilité à l'hormone antidiurétique : La vasopressine ne peut pas jouer son rôle d'agent antidiurétique. L'eau est éliminée en quantité excessive, ce qui se traduit par une production excessive d'urine associée à une soif intense. Les mécanismes en jeu lors d'un diabète insipide ne sont pas toujours les mêmes. C'est pourquoi il est possible d'en distinguer plusieurs formes :

- Le diabète insipide neurogénique, ou central, qui est provoqué par une libération insuffisante d'hormone antidiurétique au niveau de l'hypothalamus.
- Le diabète insipide néphrogénique, ou périphérique, qui est engendré par une insensibilité du rein à l'hormone antidiurétique ;
- Le diabète insipide gestationnel, une forme rare survenant durant la grossesse qui est le plus souvent la conséquence d'une dégradation de la vasopressine dans le sang ;
- Le diabète insipide dipsogène qui est caractérisée par un trouble du mécanisme de la soif au niveau de l'hypothalamus [17-20].

1.1.4 Diabète gestationnel

Il est défini par une hyperglycémie ayant été détectée ou étant survenue pour la première fois durant la grossesse [21]. Les femmes avec un antécédent de DbG font partie d'un groupe de populations à risque élevé de développer le DT2. Effectivement, selon une méta-analyse, les femmes avec un antécédent de DbG auraient environ sept fois plus de risques de développer le DT2 comparativement aux femmes avec une glycémie normale lors de la grossesse [22]. La prévalence de ce type de diabète varie de 1 à 14% sur l'ensemble des 8 grossesses, suivant la population étudiée et la nature du test diagnostique utilisé [23].

1.1.5 Autres types de diabète

a- Diabètes de types MODY

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), sont des formes héréditaires de diabète sucré transmises sous le mode autosomique dominant, ces maladies monogéniques sont caractérisées par un diabète de gravité variable se développant chez l'enfant et chez l'adulte jeune [8]. Ces types de diabètes ressemblent au diabète de type dans leur expression clinique mais surviennent avant l'âge de 30 ans, ils présentent 50% des enfants de couples dont un est atteint [9].

b- Diabètes de types LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)

Le diabète LADA apparaît généralement chez les adultes de 30 à 50 ans. Comme le diabète de type 1, il comporte une composante auto-immune, caractérisée par la présence d'auto-anticorps dans le sang. Ces anticorps engendrent une destruction lente et progressive de la cellule bêta du pancréas (cellules responsables de la production de l'insuline), augmentant le risque de progresser rapidement vers une dépendance à l'insuline.

Il se distingue par contre du diabète de type 1 par une progression plus lente vers la destruction complète des cellules bêta. Il ne requiert pas nécessairement d'insuline dès le diagnostic et peut ainsi laisser croire à un diabète de type 2. Il peut s'écouler entre 6 mois et 6 ans avant que l'insuline devienne nécessaire au traitement [24].

c-Diabète mitochondrial

Le diabète mitochondrial (Maternally Inherited Diabetes and Deafness MIDD) est une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial en position 3243 conduisant à un déficit en ATP provoquant une diminution de l'insulino-sécrétion [25].

d-Diabète médicamenteux

Certains nombres de médicaments sont capables de provoquer une intolérance au glucose, par exemple les corticoïdes ; oestroprogestatifs combinés ; les diurétiques thiazidique; diazoxide et propranolol [26].

e- Diabète expérimental

Le diabète expérimental consiste à produire, chez l'animal, un état comparable au diabète sucré, en vue de mieux comprendre le diabète sucré de l'homme ou de trouver de nouvelles thérapies [25].

Le diabète de type 2 est beaucoup plus répandu que le diabète de type 1 : il représente la majorité des cas de diabète dans le monde [27]. Environ 90% de la population diabétique [28]. Un tour de taille et un indice de masse corporelle élevés sont associés à un risque accru de dt2 ; cependant le lien peut varier selon les populations considérées Les rapports faisant état de cas de dt2 chez l'enfant autrefois rares- sont de plus en plus nombreux dans le monde entier [27].

1.2 Épidémiologie du diabète de type 2

1.2.1 Épidémiologie mondiale

Le diabète de type 2 augmente rapidement dans le monde, dont chez l'enfant [29]. Dans les pays développés, le diabète est la première cause de cécité chez les 20-65 ans. Le nombre de malades dépassait en 2016 largement les premières prédictions de l'OMS faites 15 ans plus tôt, au début des années 2000 [29] (Sa prospective épidémiologique est rendue difficile car il peut évoluer asymptomatiquement durant 9 à 12 ans avant d'être diagnostiqué). On qualifie souvent ce diabète de "diabète âgé" mais (exceptionnellement) des enfants en sont atteints [30].

Ce diabète est considéré comme une maladie environnementale et émergente encore mal comprise au début du XXIème siècle ; La suralimentation et la sédentarité des modes de vie semblent en cause [30] ; il touche classiquement des plus de 40 ans (qui aux États-Unis, dans 55 % des cas sont obèses et dans 85 % des cas au moins en surcharge pondérale [30], Mais ceci ne suffit pas à expliquer l'importance et la vitesse de développement de cette épidémie.

Le nombre des personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014 [31]. La prévalence mondiale du diabète* chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014 [31]. En 2015, on a estimé que 1,6 million de décès étaient directement dus au diabète et que 2,2 millions de décès supplémentaires devaient être attribués à l'hyperglycémie en 2012[31]. Près de la moitié des décès dus à l'hyperglycémie surviennent avant l'âge de 70 ans. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7e cause de décès dans le monde [31].

1.2.2 Épidémiologie en France

En France, la prévalence du diabète de type 2 diagnostiqué est de l'ordre de 4,5% de la population (figure 4), soit environ 3 millions de patients. L'accroissement annuel du nombre de diabétiques est de l'ordre de + 6% par an [32].

Il existe une hétérogénéité géographique de la prévalence du diabète sur le territoire français. La prévalence du DT2 est plus élevée dans le Nord et l'Est (autour de 5 %) et plus faible dans les régions Ouest et Sud-Ouest (3 à 4 %). Les départements d'Outre-Mer se caractérisent avec une prévalence beaucoup plus forte qu'en métropole, avec un maximum de 8,8 % à la Réunion et une prévalence supérieure chez les femmes [32]. L'augmentation rapide et préoccupante du nombre de sujets souffrant d'obésité est une des raisons majeures de l'inflation épidémique du DT2 En France, mais aussi Une modification des habitudes de vie au cours des 20 dernières années, avec un excès d'apports énergétiques et une réduction de l'activité physique, a joué un rôle majeur dans l'évolution épidémiologique observée [32].

En parallèle, le vieillissement de la population avec l'allongement de l'espérance de vie constitue l'autre explication principale de l'augmentation de la prévalence du DT2 [33].

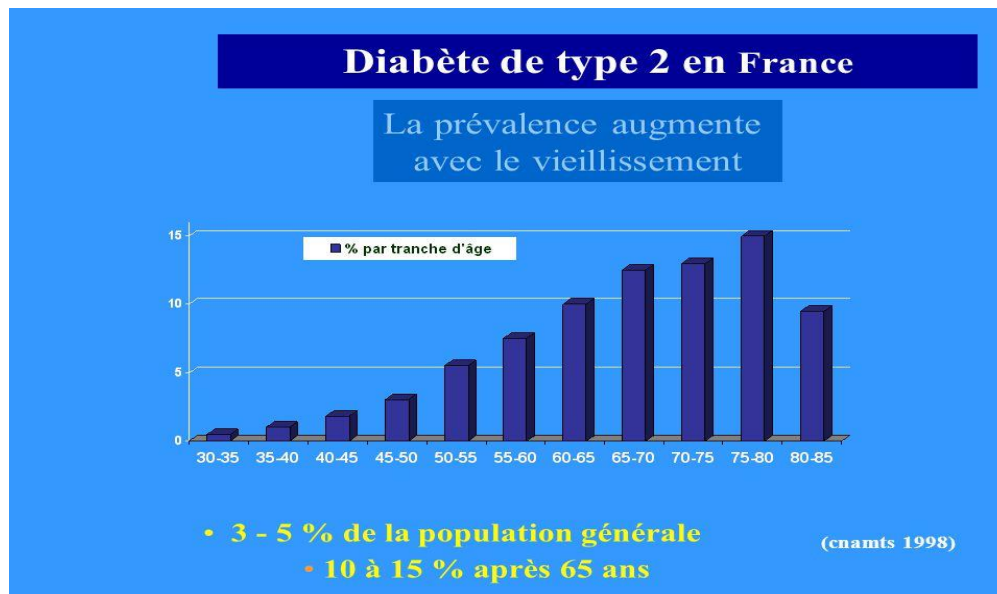


Figure 4 : Prévalence de diabète de type 2 en France [34]

1.2.3 Épidémiologie en Afrique

La prévalence du diabète a augmenté plus rapidement dans les pays à revenus faibles et intermédiaires que dans les pays à revenus élevés. Selon le dernier rapport de l’OMS, le continent africain ne fait pas exception à la règle. Avec 7,1% de personnes affectées, il compte parmi les trois régions les plus touchées dans le monde (avec l’Asie du Sud-Est et la région méditerranéenne orientale, respectivement 7,8% et 4,5%). [35]. Le surpoids et l’obésité constituent des facteurs à l’origine de cette augmentation spectaculaire. La plus forte prévalence en Afrique est enregistrée en Égypte avec un taux de 16,2%, suivie de la Libye (13,7%) et de l’Algérie (10,5%), alors que le plus faible taux est celui du Burundi avec 2,6%. [36]. Le taux de mortalité dû à une forte glycémie chez les 20-69 ans, en 2012 été de 5% [37], le nombre de personnes atteintes de diabète sur le continent en 2014 était 25 millions [38].

1.2.4 Épidémiologie en Algérie

Une étude menée par le ministère de la Santé, en coordination avec l’OMS, entre 2016 et 2017 a révélé que 14,4% des Algériens âgés de 18 à 69 ans sont atteints de diabète [39]. Le taux de prévalence du diabète est passé de 8% en 2003, à 10% en 2012 pour atteindre 14% en 2017. L’enquête a été effectuée sur un échantillon de 7450 personnes [39]. Ces chiffres sont révélateurs d’une forte progression du diabète parmi les Algériens mais cette conclusion est à nuancer. En 2017, un diabétique sur deux n’était pas connu (ou diagnostiqué) alors qu’en 2003, pour chaque diabétique connu, deux ne l’étaient pas [39].

Selon les nouvelles données de l’OMS, le nombre de patients s’élèvera à 4 100 000 en Algérie : Les experts de cette organisation ont estimé par le passé que 10% des habitants étaient atteints du diabète de type 2 (non insulino-dépendant). Toujours selon la même source, 10% des patients sont atteints du diabète de type 1 (soigné par insuline) [40].

1.3 Diagnostique et suivi

Tableau I: Mesure de la glycémie et diagnostique

	Mesure de la glycémie jeun (au moins 8 heures après le dernier repas)	Mesure de la glycémie dans la journée
Normal	Entre 0.80g/l et 1g/l.	Entre 0.80g/l et 1.40g/l.
Prédiabète	Entre 1g/l et 1.26g/l..	Entre 1.40g/l et 2g/l.
Diabète	1.26g/l et au-dessus.	2g/l et au-dessus.

Une prise de sang en laboratoire permet de mesurer la glycémie dans le sang [41]. Un taux de glycémie à jeun supérieur ou égal à 1,26 g/l, à deux reprises, diagnostique le diabète (figure 5) [41].

D'autres dosages peuvent être réalisés, on site :

Glycémie post-prandiale (2 heures après un repas) ; glycosurie (présence de sucre dans les urines) : Ce mode de dépistage a été le plus souvent abandonné car la recherche de glycosurie ne constitue pas un test suffisamment sensible, bon nombre de sujets répondant aux critères diagnostiques de diabète ont une glycosurie négative [33] ; hémoglobine glycosylée, (HbA1c) ne sont que rarement utilisés pour le diagnostic de diabète, mais peuvent aider au suivi [41].

L'examen médical complet sera à la recherche de signes pouvant orienter sur l'origine du diabète, et pouvant orienter sur l'existence de complications : évaluation de la surcharge pondérale (poids, taille, répartition des graisses), prise de la tension artérielle, auscultation du cœur et des vaisseaux, examen des réflexes et de la sensibilité des jambes et des pieds en particulier... [41].

Une fois le diagnostic établi, des examens sont systématiques et à répéter régulièrement :

Biologiques : bilan lipidique (cholestérol, triglycérides), recherche d'albumine ou de protéines dans les urines (micro albuminurie, protéinurie), fonction rénale par dosage de la créatininémie [41].

Para-cliniques : fond d'œil (voire angiographie rétinienne), examen cardiovasculaire avec un électrocardiogramme (voire échographie cardiaque, épreuve d'effort, scintigraphie cardiaque, doppler des artères des jambes et du cou...) [41].

D'autres examens pourront être réalisés plus tard selon les résultats des examens précédents, et selon les symptômes du patient [41].

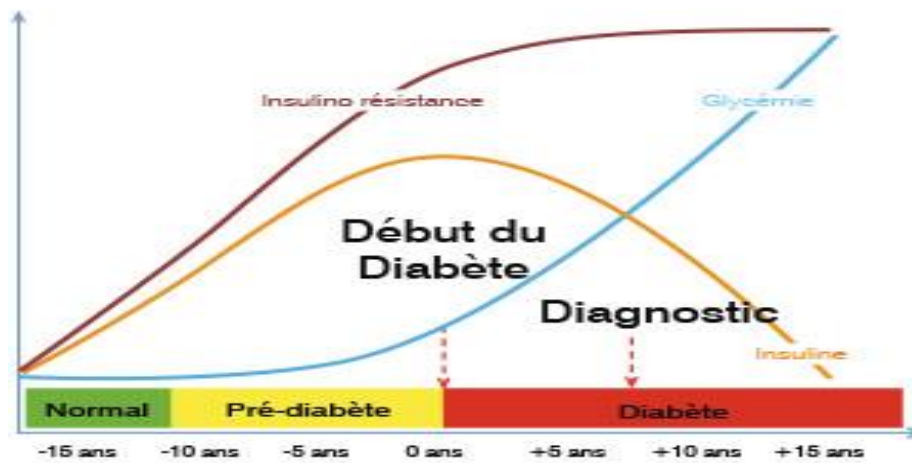


Figure 5 : Signes alertant un diabète de type 2

1.3.1 Glycémie

La glycémie, du grec glukus (doux) et haima (sang), exprime la teneur en « sucre » du sang. La chimie moderne a montré que ce sucre est essentiellement représenté par du glucose libre et que sa concentration varie peu. [42]. Chez l'adulte normal et à jeun, la glycémie est comprise entre 0,80 et 1 g/l [42] (tableau 1).

L'hypoglycémie est définie par un taux inférieur à 0,70 g/l et l'hyperglycémie par une valeur supérieure à 1,20 g/l. [42]. Ce glucose provient des divers oses apportés par les aliments, des réserves dans certains tissus (foie, muscle) en glycogène (par glycogénolyse) et des nutriments organiques, ou leurs dérivés, non glucidiques (par gluconéogenèse). Il est utilisé par l'organisme soit pour couvrir ses besoins énergétiques, soit pour être emmagasiné,

sous forme de glycogène, au niveau du muscle ou du foie (glycogéno-formation) et de lipides [42].

Pour le diabète de type 2 : dans tous les cas, les objectifs glycémiques sont fixés entre 70 et 120 mg/dl avant les repas et 180mg/dl en post-prandial. Selon le type de traitement, la fréquence est variable [43].

- Autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 :

Il est conseillé d'effectuer des contrôles supplémentaires avant de conduire, avant et après des efforts physiques intenses ou imprévus, dans des circonstances de repas ou d'activités inhabituelles, en cas de suspicion de malaise hypoglycémique, en cas d'infection [43].

Le matériel utilisé est un lecteur de glycémie /des bandelettes ou électrodes (stockées à sec) / un stylo auto-piqueur à usage strictement personnel / des lancettes (fines aiguilles) : à usage unique, à adapter à l'auto-piqueur [43].

1.3.2 Hémoglobine glyquée (HBA1C)

L'hémoglobine est une protéine qui se trouve dans les globules rouges et dont le rôle est de transporter l'oxygène vers les cellules [44].

On appelle hémoglobine glyquée, la part de l'hémoglobine qui se fixe sur le glucose (fixation non enzymatique) quand le taux de sucre dans le sang est élevé. Son taux est un reflet de la glycémie pendant toute la durée de vie des globules rouges : environ 120 jours. L'hémoglobine glyquée est un paramètre biologique de la surveillance de l'équilibre glycémique des états diabétiques (diabète instable, mal équilibré, insulino-dépendant ou non) [44].

L'hémoglobine glyquée est obtenue grâce à un prélèvement sanguin sur anticoagulant (héparine, EDTA), en général au pli du coude. Le dosage peut aussi être réalisé à partir d'une goutte de sang obtenue par piqûre au bout du doigt [44].

Taux d'hémoglobine glyquée élevée : Un taux d'hémoglobine glyquée élevé peut s'observer après plusieurs périodes d'hyperglycémie au cours des 120 derniers jours [44], en cas d'insuffisance rénale, le taux est souvent surestimé.

Taux d'hémoglobine glyquée bas : Un taux d'hémoglobine glyquée bas peut être le signe d'hypoglycémies nocturnes prolongées et passées inaperçues ; d'une hémorragie ou d'une hémolyse.... [44] (figure 06).

Une glycémie de 7% correspond à une glycémie moyenne de 1,5g/l.
1% de plus d'HbA1c représente une augmentation moyenne de la glycémie de 0,30g/l [45].

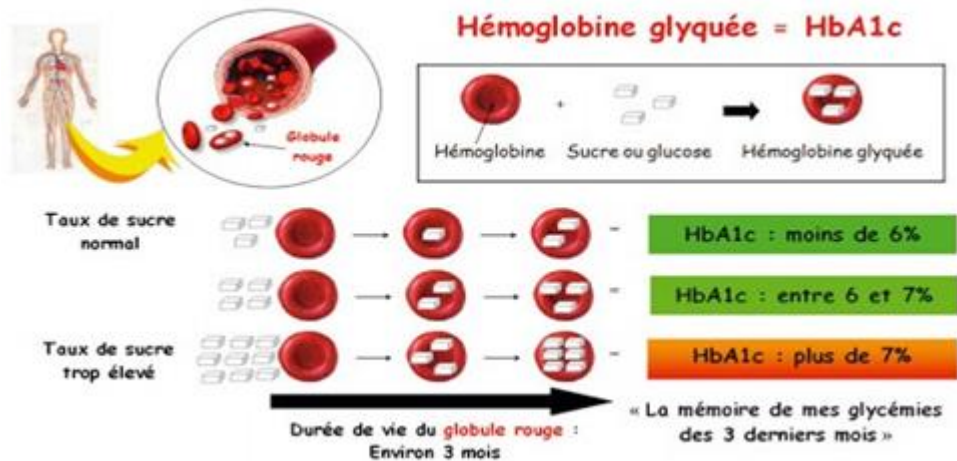


Figure 6: Hémoglobine glyquée et l'influence d'un taux de sucre élevé

1.4. Étiologie et immunopathologie du diabète de type 2

Le développement d'un diabète de type 2 est associé à de fortes prédispositions génétiques combiné à des facteurs environnementaux favorisants (figure07).

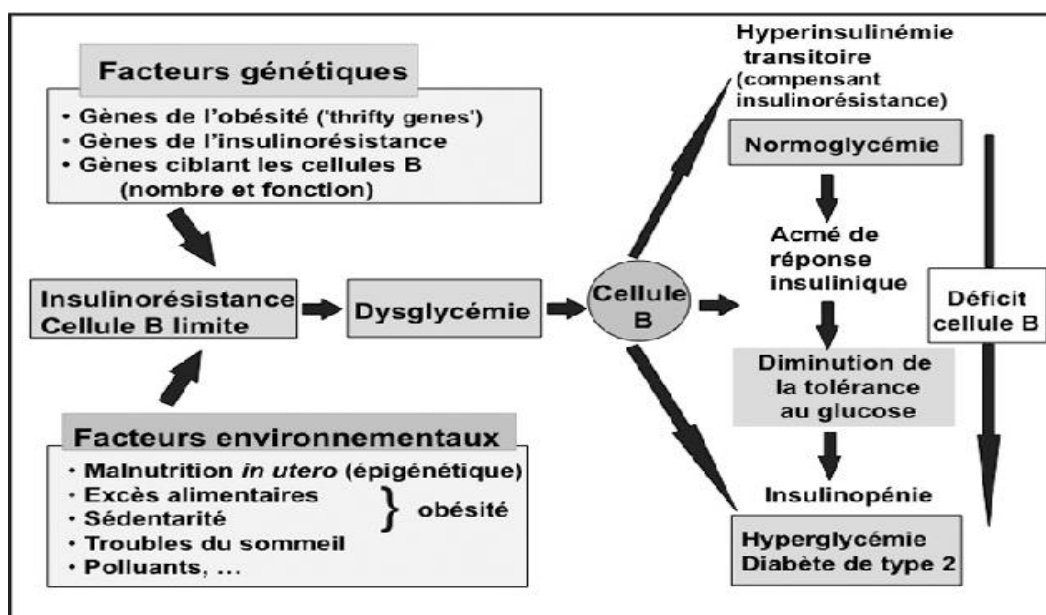


Figure 7 : Facteurs favorisant le diabète de type 2

1.4.1 Facteurs génétiques

L'héritabilité génétique joue un rôle dans le développement du diabète. Elle est définie comme la proportion de variation phénotypique dans une population qui est attribuable à la variation génétique entre les individus [46]. Une façon indirecte de montrer qu'un caractère est héritable est de calculer le risque de développer une maladie et de comparer les risques de patients dont les parents sont atteints par rapport au risque dans une population générale.

Ainsi, un enfant a 35% de chance de développer un diabète si un parent est atteint (et davantage si c'est la mère plutôt que le père) et 70% si les deux parents sont atteints en comparaison d'environ 10% dans la population générale [46].

1.4.2 Facteurs environnementaux

- Manque d'activité physique.
- Mauvaises habitudes alimentaires (consommation d'aliments trop riche en sucre, sel et graisses)
- Mauvaise hygiène de vie (exposition à la pollution, à des pesticides et produits chimiques)

De tels facteurs peuvent entraîner une prise pondérale et une augmentation de la glycémie [48-50].

Un diabète gestationnel (se développant pendant la grossesse) peut être révélateur d'un diabète préexistant, ou prédisposer la mère et l'enfant à développer un diabète de type 2. Les femmes ayant souffert d'un diabète pendant la grossesse ont 7 fois plus de risque de développer un diabète de type 2 dans les années suivant l'accouchement. [51]. A savoir : d'après des études récentes, d'autres facteurs environnementaux peuvent être impliqués dans le diabète notamment la flore intestinale [51].

1.4.3 Immunologie

Le diabète de type 2 est le résultat de deux composantes physiopathologiques : des anomalies de la sensibilité à l'insuline et des anomalies de sa sécrétion. L'inflammation est fortement mise en cause dans la pathogénie du diabète 2. Une augmentation du nombre de protéines de la phase inflammatoire aiguë (protéine C-réactive (CRP)), d'acide sialique, de

cytokines et de chimiokines est retrouvée dans le plasma des patients atteints de diabète de type 2. Des niveaux élevés d'interleukine 1 β (IL-1 β), d'interleukine 6 (IL-6) et de CRP sont également prédictifs d'un diabète de type 2 [52].

1.5. Complications chroniques du diabète

Elles ne sont pas fatales mais secondaires à une hyperglycémie chronique durant des années (de 5 à 15 ans). On distingue les complications liées à la microangiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et celles liées à la macroangiopathie (cardio-vasculaires) (figure8).

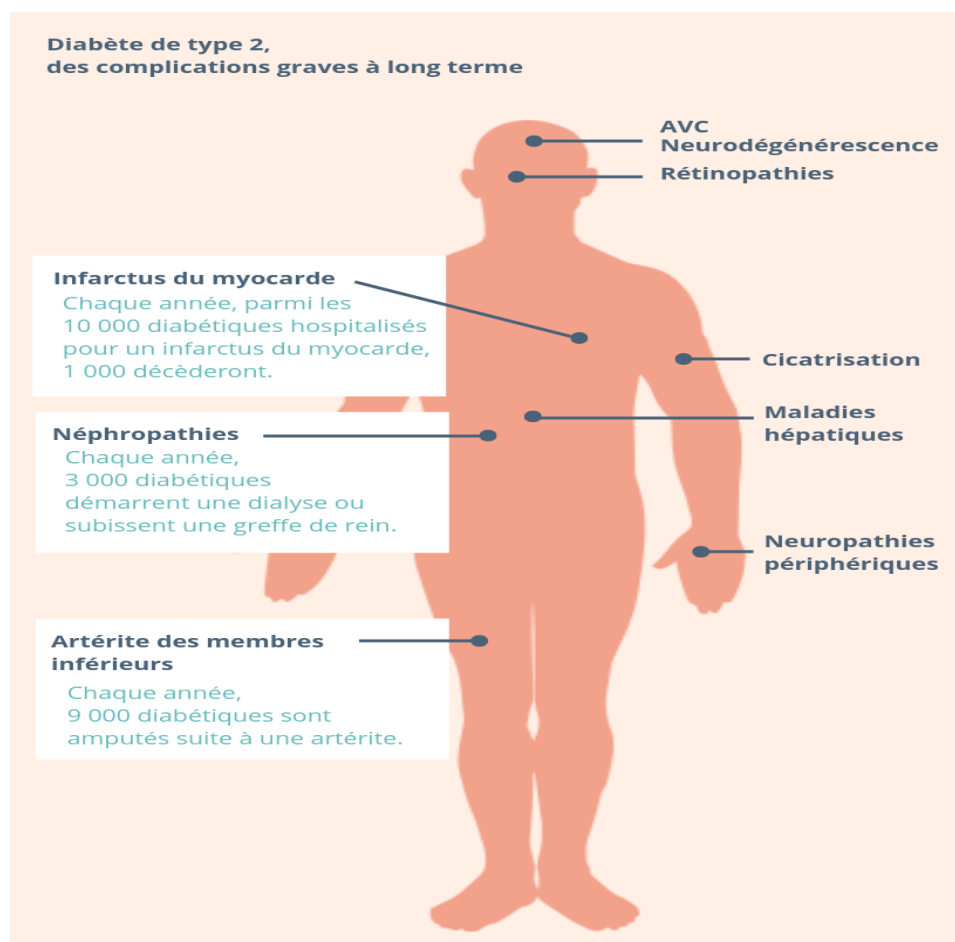


Figure 8 : Complications du diabète de type 2

1.5.1. Complications microangiopathiques

a- Rétinopathie

La rétinopathie est la localisation rétinienne de la microangiopathie. Sa fréquence s'accroît avec l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques. Elle est retrouvée dans 50 % des cas après 15 ans d'évolution et plus de 75 % des cas après 20 ans. Le facteur de risque essentiel est la durée d'évolution du diabète [49]. Ce grand nombre de cécités doit pouvoir être diminué grâce à la prévention, au dépistage et au traitement de cette rétinopathie [53].

La rétinopathie est la conséquence d'une hyperglycémie chronique [53]. On peut aussi proposer la classification simplifiée suivante de la rétinopathie diabétique : Pas de rétinopathie, Rétinopathie diabétique non proliférante Rétinopathie pré-proliférante, Rétinopathie proliférante, Maculopathie. Lorsque le fond d'œil est normal, l'angiographie rétinienne (figure9) [53].

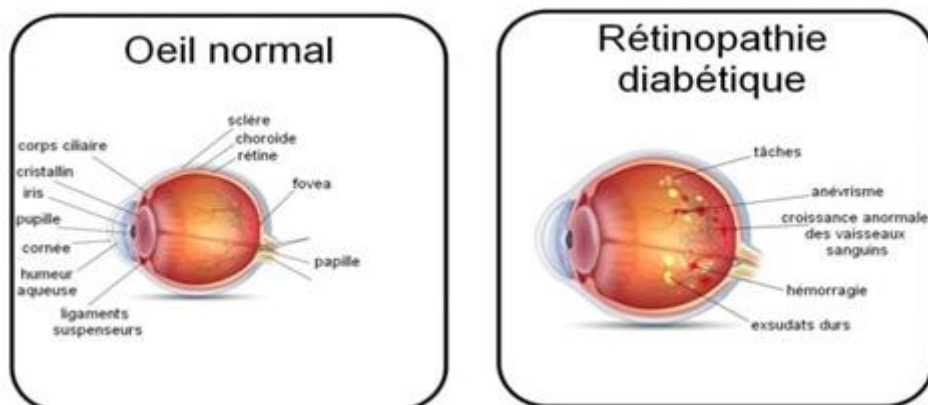


Figure 9 : Comparaison entre un œil normal et une rétinopathie diabétique

1.5.2 Complications macroangiopathiques

Les complications macroangiopathiques associées au diabète sont cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et cérébrovasculaires (accident vasculaire cérébral) [56]. Le risque cardiovasculaire global des sujets diabétiques est multiplié par un facteur 2 à 3 par rapport à la population générale [56]. Les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux sont responsables de plus de 50 % des décès des personnes diabétiques [56]. Le risque cardiovasculaire global des sujets diabétiques est élevé. Il est multiplié par un facteur 2 à 3 par rapport à la population générale.

Les accidents coronariens, les accidents vasculaires cérébraux et les artérites des membres inférieurs sont les principales complications macrovasculaires du diabète de type 2 [56].

Les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux sont responsables de plus de 50 % des décès des personnes diabétiques [56]. Dans l'étude CODIAB, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs était observée chez 19 % des personnes diabétiques [56].

Selon les données 2007-2010 de la cohorte Entred35, 17 % des sujets diabétiques déclaraient un angor ou un antécédent d'infarctus du myocarde ; 14 % un antécédent chirurgical de revascularisation coronarienne [56]. Les médecins traitants rapportaient que 6 % de leurs patients diabétiques avaient une insuffisance cardiaque et 5 % avaient eu un accident vasculaire cérébral [56]. Le risque de décès par maladie cardiovasculaire est 2 à 3 fois plus élevé chez les sujets diabétiques que chez les sujets non diabétiques [57].

Chapitre2

Diabète, stress oxydant et hyperglycémie chronique

2.1 Définition du stress oxydant

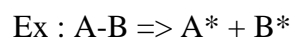
Le stress oxydatif, ou stress oxydant, est l'agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène », qui sont des atomes ou des molécules devenus très instables (réactifs) et qui peuvent interagir avec les composants des cellules et les endommager [58].

Le stress oxydatif est un fonctionnement de l'organisme qui est normal tant qu'il ne dépasse pas certaines limites. En effet, tous les organismes vivants qui consomment de l'oxygène produisent des radicaux libres et dont nos cellules savent normalement très bien se débarrasser [59].

Le stress oxydatif devient anormal lorsque les cellules sont soit dépassées par la quantité de radicaux libres à éliminer, soit ne disposent pas des ressources antioxydantes (vitamines, oligoéléments, enzymes) suffisantes pour les éliminer [59].

2.1.1 Définition des radicaux libres

Ce sont des espèces chimiques fortement réactives comportant des électrons non appariés au niveau de la couche externe [60]. Ces molécules sont instables et très cytotoxiques car elles « s'oxydent » d'autres molécules en leur soustrayant un électron ce qui les rend à leurs tours instables [61].



Ces espèces peuvent être ou non des radicaux. Les trois plus connues sont : l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle (HO^{\cdot}) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ; ce peroxyde d'hydrogène naturellement produit par le métabolisme cellulaire, en présence de fer (sous forme ionique, fer ferreux (Fe^{2+}) produit des radicaux hydroxyle (réaction de Fenton) intracellulaires très toxiques, mais dans une cellule saine il est neutralisé presque en temps réel par du glutathion (qui le transforme en eau) [61].

Dans l'organisme, et plus précisément au niveau des mitochondries, l'oxygène est à l'origine de la formation des espèces réactives de l'oxygène parmi lesquels se trouvent des radicaux libres (figure11). Des radicaux libres se forment lors de différents processus biologiques : respiration, stress, inflammation... Par exemple, lors de la respiration cellulaire, la molécule de dioxygène gagne un électron et forme un superoxyde [62].

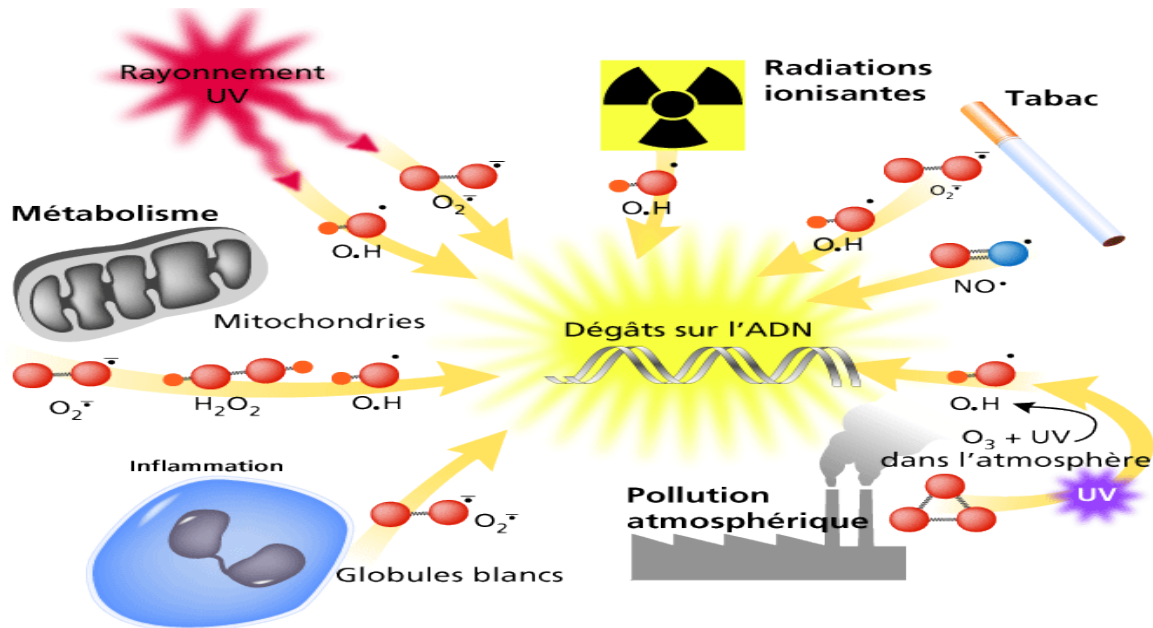


Figure 10 : Les causes principales de la formation des radicaux libre [63]

2.2 Stress oxydant et diabète

Le stress oxydant est l'un des acteurs de la physiopathologie du diabète de type 2 (DT2). Les mécanismes de défense cellulaire contre le stress oxydant sont basés sur la réduction des effets nocifs des ions peroxydes, groupe de composés instables au pouvoir oxydant. Parmi ces systèmes, la peroxyrédoxine 6 (PRDX6) est capable de neutraliser les effets délétères des ions peroxydes et du peroxy-nitrite [64].

2.2.1 Hyperglycémie chronique et stress oxydant

Le stress oxydatif n'est pas une forme nouvelle du stress psychique tel que nous le connaissons tous. Il s'agit d'une agression, en l'occurrence d'une oxydation des constituants de notre organisme due à un excès de molécules particulièrement nocives que l'on appelle les radicaux libres et qui viennent de l'oxygène que nous respirons [65].

Cette oxydation dénature nos protéines, nos lipides, nos sucres et même notre ADN, et par là nos membranes cellulaires et nos cellules [65]. Cette agression de nos cellules est une des causes essentielles de notre vieillissement et est impliqué dans un grand nombre de pathologies. En quelque sorte nous vieillissons parce que nous nous oxydons... [65]

Les cellules pancréatiques responsables de la production d'insuline figureraient parmi les premières cellules touchées par l'effet délétère de ce stress-oxydant [65]. Il a par ailleurs,

été démontré que l'état d'hyperglycémie chronique du diabète sucré conduit également à un stress oxydant [65]. L'hyperglycémie chronique provoque dans les cellules bêta une diminution de l'expression du gène de l'insuline [66].

Dans les cellules HIT-T15, cellule insulino-sécrétrices, cultivées dans un milieu riche à forte concentration de glucose, la présence de NAC (N-Acetyl-Cystéine, précurseur du glutathion) ou d'Aminoguanidine (agent bloquant la glycation des protéines) restaure l'activité du promoteur du gène de l'insuline et l'activité des facteurs de transcription PDX-1, RIPE3b1 [66]. Donc la présence d'agents antioxydants protège les cellules insulino-sécrétrices d'une apoptose induite par l'exposition chronique au glucose [66].

2.2.2 Diabète de type 2 et l'hyperproduction de radicaux libres

Les causes des complications et des pathologies associées au diabète sont d'une part des mécanismes directement oxydatifs du fait de l'état du stress oxydant chronique altérant les molécules biologiques, mais sont également les voies délétères pour les cellules activées par les ROS (Reactive oxygen species) [67].

Lorsqu'il existe un trouble de la glycorégulation, certaines voies de génération des radicaux libres de l'oxygène sont activées. Il a été montré chez des rats Goto-Kakizaki (GK), diabétiques de type 2, non obèses, une augmentation des marqueurs du stress oxydant suite à une hyperglycémie [68]. Les mécanismes conduisant à la formation de ROS sont notamment [67].

Le phénomène d'auto-oxydation du glucose : Le glucose, dans sa forme linéaire, possède une fonction aldéhyde et une fonction hydroxyle adjacentes, en équilibre avec la forme ène-diol. Le glucose peut, sous la forme ènediol et en présence de métaux de transition, donner naissance à un radical anionique ènediol. Celui-ci, en réduisant l'oxygène moléculaire, libère des anions superoxydes, il y a formation concomitante des radicaux hydroxyles hautement réactif capables d'altérer les protéines avant même la fixation du glucose sur celles-ci. Ce mécanisme pourrait expliquer pourquoi le diabète est souvent associé à des complications cardio-vasculaires [67-70].

La voie des polyols : L'activation de la voie des polyols pourrait avoir plusieurs effets délétères [71], la principale conséquence de l'activation de cette voie due à une hyperglycémie est la modification du statut redox intracellulaire résultant de la baisse des

rapports de NADPH, $H^+ / NADP^+$ et $NAD^+ / NADH, H^+$. La modification du statut rédox peut altérer le fonctionnement de nombreuses enzymes antioxydantes comme la glutathion-réductase, l'ascorbate-réductase, et la NO-synthase qui utilisent le NADPH comme cofacteur [67] [72].

La voie de la protéine kinase C (PKC) : L'augmentation du glucose va entraîner une augmentation de glycéraldéhyde-3-phosphate via la glycolyse. Le glycéraldéhyde-3-phosphate est un précurseur du diacylglycérol, qui est un cofacteur activateur de la PKC (figure12). Il a largement été démontré que le diabète entraînait une activation de la voie de la PKC. L'activation de la PKC va entraîner d'une part, l'augmentation de la production des ROS de par l'augmentation de l'activité NADPH oxydase, va aussi jouer un rôle dans l'inflammation par le biais de l'augmentation de la synthèse du facteur pro-inflammatoire NFkB. [73] (D'autre part l'activation de la PKC va contribuer à l'installation de l'insulino-résistance via la diminution de l'expression d'oxyde nitrique synthase endothélial (eNOS) [67].

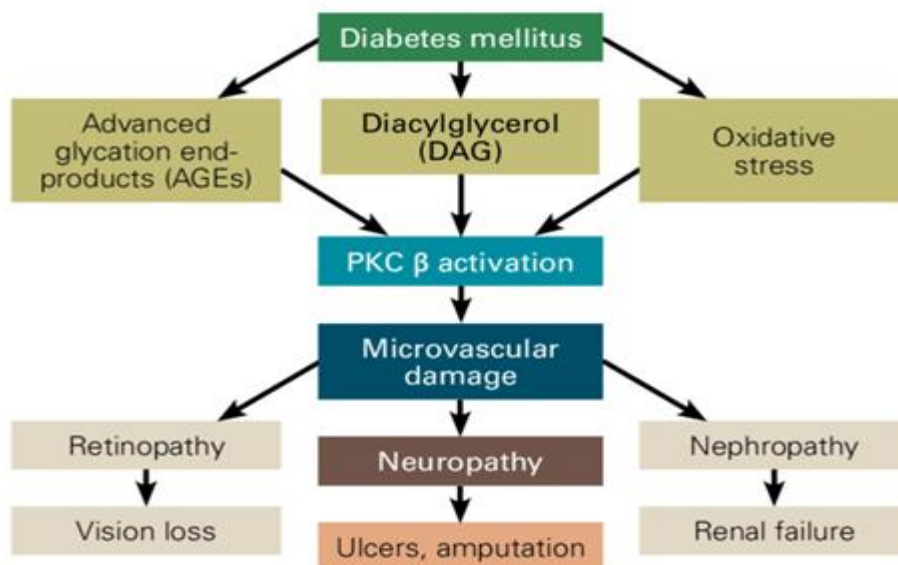


Figure 11 : Divers changements métaboliques entraînent l'activation de la pkc (protéine kinase c)

La voie des hexosamines : Une partie du glucose intracellulaire peut également être détournée de la glycolyse au profit de la voie des hexosamines. Cette voie, à travers la baisse de l'activité glyceraldéhyde3-phosphate déshydrogénase et l'activation de la glutamine-fructose-6-phosphate aminotransférase (GFAT), est à l'origine de l'O-acétylglucosamylation des protéines (Ceci peut résulter en la perte de leurs fonction) (figure13) [67, 75].

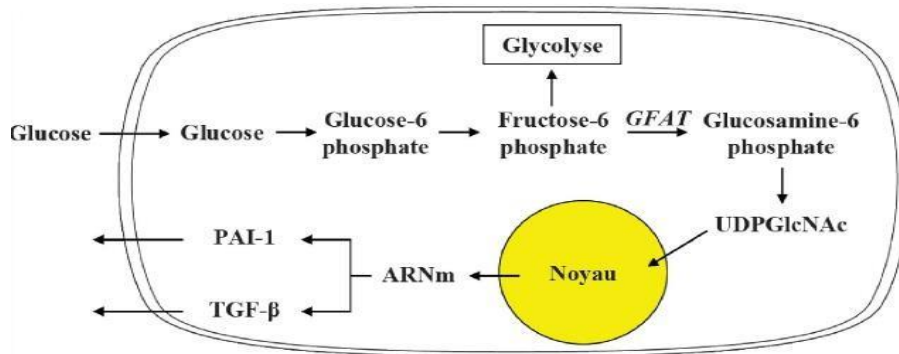


Figure 12 : Voie des hexoamines en conditions d'hyperglycémie [76]

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

La glycation des protéines avec formation des AGEs (AGE : Produits de glycation avancée) : La glycation ou glycosylation non-enzymatique a fait une entrée, d'abord discrète, dans le monde médical grâce à HbA1c utilisée quotidiennement pour la surveillance de l'équilibre du diabète [77].

En effet, lors d'une hyperglycémie, de nombreuses protéines, principalement plasmatiques, vont subir le phénomène de glycation. Chez les diabétiques, la glycation est considérée comme la principale altération qui affecte les protéines, parmi lesquelles les protéines circulantes comme l'albumine et l'hémoglobine sont les plus souvent concernées [67,78].

L'augmentation du taux d'AGE dans l'organisme est à l'origine de nombreux désordres métaboliques, On constate en effet une présence plus élevée d'AGE dans les pathologies comme le diabète et l'obésité... Ce phénomène conduit à des altérations

structurales et fonctionnelles des protéines (formation de liaisons croisées, modification d'antigénicité, altération de l'activité enzymatique et biologique). De plus, les protéines glyquées peuvent induire un stress oxydant en réagissant avec les radicaux libres oxygénés. Certains produits d'oxydation, comme le méthylglyoxal (MGO), peuvent se lier à des protéines et amplifier les lésions générées par la glycoxydation. La glycation et le stress oxydant constituent donc deux engrenages importants d'un mécanisme délétère et ininterrompu dans lequel ces deux processus altératifs agissent en synergie et s'auto entretiennent [67,79]

2.3 Défenses anti-oxydantes

Pour se protéger des effets toxiques de l'oxygène, l'organisme a développé des systèmes de défense antioxydants (tableau II) [80].

En situation physiologique, ces systèmes antioxydants ont la capacité de réguler parfaitement la production des ERO (espèces réactives de l'oxygène). Un stress oxydant surviendra lorsqu'il y aura un déséquilibre dans cette balance prooxydants/antioxydants en faveur des ERO. Chaque individu ne possède pas le même potentiel antioxydant selon ses habitudes alimentaires, son mode de vie (ex : le tabagisme), ses caractéristiques génétiques ou l'environnement dans lequel il vit. Déterminer le statut de stress oxydant d'un individu devient donc un sujet de priorité en termes de prévention de maladies [81].

Les systèmes de défense qui permettent de réguler la production de ERO ou de neutraliser les oxydants. Ces systèmes de défense sont enzymatiques (SOD, GPX) ou non enzymatiques (vitamines, oligoéléments). Généralement lors d'un stress oxydatif [81].

Les antioxydants sont consommés tandis que le taux d'enzymes antioxydants est soit augmenté par expression moléculaire en cas de faible stress oxydatif, soit diminué lorsque l'intensité du stress est trop importante [81].

2.3.1 Antioxydants enzymatiques

SOD : La Superoxyde dismutase est une enzyme localisée dans le cytosol et les mitochondries. Elle a 3 cofacteurs : Cu et Zn dans le cytosol, Mn dans les mitochondries ; elle catalyse la dismutation de l'anion superoxyde (O_2^-). Elle élimine les ERO après leur formation [81].

GPX : La Glutathion peroxydase est localisée dans le cytosol et la matrice mitochondriale ; Dans le plasma elle est 80% sélénium-dépendant. Dans les GB (globule blancs) ; la GPX est 100% sélénium dépendant. Elle dégrade des peroxydes organiques et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). La GPX érythrocytaire si diminué, il y'a augmentation du risque d'événements CV (cardio vasculaire) [81].

2.3.2 Vitamines

Les vitamines captent l'électron libre d'un radical libre qui devient une molécule ou un ion stable. La vitamine devient un radical détruit ou régénéré [81] :

- Vit C antioxydant puissant, inhibe peroxydation lipidique, régénère la vitamine E.
- Vit E antioxydant puissant, inhibe la peroxydation lipidique.
- Vit A : il contribue à protéger l'organisme d'un vieillissement prématuré [81] [82].

2.3.3 Oligoéléments

- Zn (zinc) : cofacteur de l'enzyme SOD, sert à protéger les groupements thiols des protéines, à l'induction de protéines antioxydantes, l'inhibition partielle de la formation des ERO.
- Cu (cuivre) : aussi cofacteur de la SOD, c'est un métal de transition.
- Sélénium : cofacteur de l'enzyme GPX.
- Manganèse : cofacteur de l'SOD [81].

2.3.4 Autres « scavengers » (piégeurs des ERO)

On peut noter les Protéines à groupement thiols qui réagissent avec les ERO : l'acide urique ayant une réaction avec le radical hydroxyle (OH⁻), La Glutathion cellulaire aussi élimine les ERO après leur formation, la Bilirubine, L'CoQ10 (Ubiquinone), Transferrine [81].

La présence d'espèces activées de l'oxygène a des conséquences potentiellement graves pour la cellule. Les organismes vivants possèdent des systèmes de défense ; ainsi à l'état physiologique il existe un équilibre "naturel" entre la production des radicaux libres et les systèmes antioxydants [83-84] Sous certaines conditions, il apparaît un déséquilibre provoqué soit par une production exagérée de radicaux libres soit par une diminution des défenses antioxydantes sous l'effet de certains stimuli pathologiques endogènes (hyper-

LDLémie ,hypertension, diabète...) ou exogènes (polluants environnementaux) tabagisme...).[85]

Tableau II: Récapitulatif des antioxydants

	Antioxydants endogènes	Antioxydants exogènes
Enzymes	Superoxyde dismutase Catalase Glutathion peroxydase Hémeoxygénase	
Protéines	Albumine Ferritine Céruleoplasmine	
Molécules	Glutathion Acide urique CoQ10 Bilirubine	Flavonoïde Vitamine A.C.E Caroténoïdes
Oligoéléments		Cuivre Zinc Sélénium

2.4 Conséquences de l'hyperproduction d'espèces réactives de l'oxygène

On parle alors de stress oxydant à l'origine bien souvent d'altérations moléculaires participant à de nombreux processus pathologiques comme l'athérosclérose, l'inflammation, la dégénérescence neuronale ... Cependant, il est difficile d'évaluer le rôle précis de ces ROS au cours des différents stades du processus pathologique. Les ROS ont longtemps été considérées comme des agents cytotoxiques en raison des dommages oxydatifs qu'elles causent à la cellule (figure14) [86]. La plupart des maladies induites par le stress oxydatif apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale des radicaux [85].

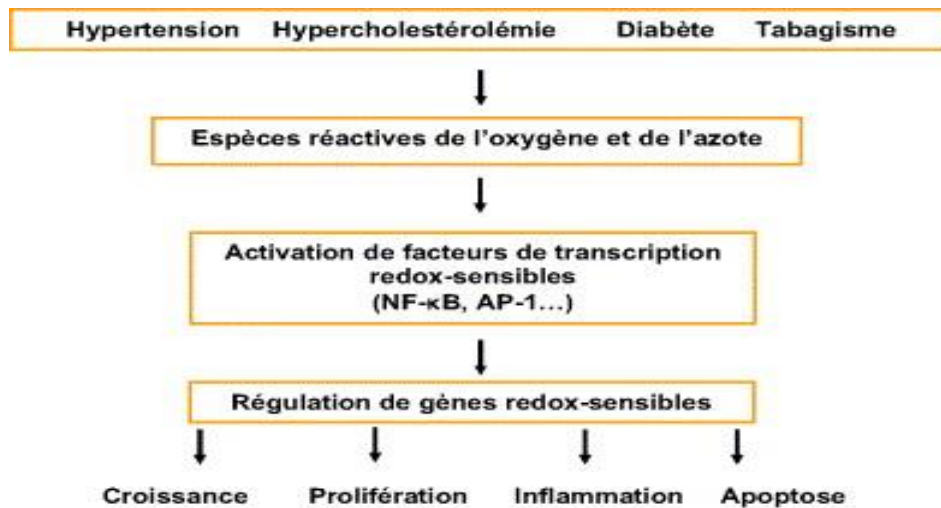


Figure 13 : Stress oxydant et composants physiopathologique

En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en surexprimant certains gènes le SO sera la principale cause initiale de plusieurs maladies : cancer, sclérose latérale amyotrophique, vieillissement accéléré. Ainsi, les relations entre SO et cancer s'avèrent très étroites, les RL intervenant dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, créant les lésions de l'ADN, amplifiant les signaux de prolifération et inhibant des gènes suppresseurs de tumeur comme [85]. Le SO est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tel le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires. [85] Dans la genèse de la plaque d'athérome, l'oxydation des LDL est un des phénomènes clefs transformant les monocytes en cellules spumeuses.

Le SO joue également un rôle dans l'apparition des autres facteurs athérogènes : augmentation de la résistance à l'insuline, activation des cellules endothéliales libérant des médiateurs prooxydants (prostacycline, cytokine, facteur de fibrinolyse, superoxyde, NO), augmentation de la prolifération des fibres lisses. [85]. La responsabilité la plus nette des RL est mise en évidence dans les maladies directement induites par des anomalies d'un gène antioxydant. Plusieurs mutations de la Cu/Zn-SOD ont été observées dans les formes familiales d'une maladie neurologique de la sclérose latérale amyotrophique [85].

2.5 Hyperglycémie chronique et AGEs (Produits avancés de glycation)

Les produits avancés de la glycation (AGEs) résultent d'un processus non enzymatique de glycation des protéines dépendant de la glycémie ambiante. De ce fait, les AGEs pourraient refléter les effets tissulaires de l'hyperglycémie chronique, et être corrélés au risque de développer une complication [86]. Les AGEs pourraient également être une composante de l'effet mémoire de l'hyperglycémie chronique (ou du bon équilibre du diabète), car leur *turn-over* est lent [86].

Saul Genuth *et al.* ont mesuré 6 à 10 AGEs dans la peau de 216 patients atteints de diabète de type 1 ayant participé à l'étude *Diabetes control and complications trial* (DCCT), puis à son suivi *Epidemiology of diabetes complications* (DCCT/EDIC), afin de corréler ces résultats au risque de développer des complications au cours d'un suivi de 13 à 17 ans [86].

Les auteurs montrent que le panel d'AGEs mesuré corrèle, non seulement avec les risques de développer une rétinopathie, une neuropathie, une micro albuminurie, mais également avec le degré d'évolution de ces complications. Ces résultats étaient indépendants des fluctuations de l'HbA_{1c} au cours du suivi, suggérant que, pour certains patients, l'HbA_{1c} reflète mal le degré de glycation des protéines intracellulaires, et donc le risque réel de développer une complication du diabète [86].

2.6 Formation des AGEs (phénomène de glycoxydation)

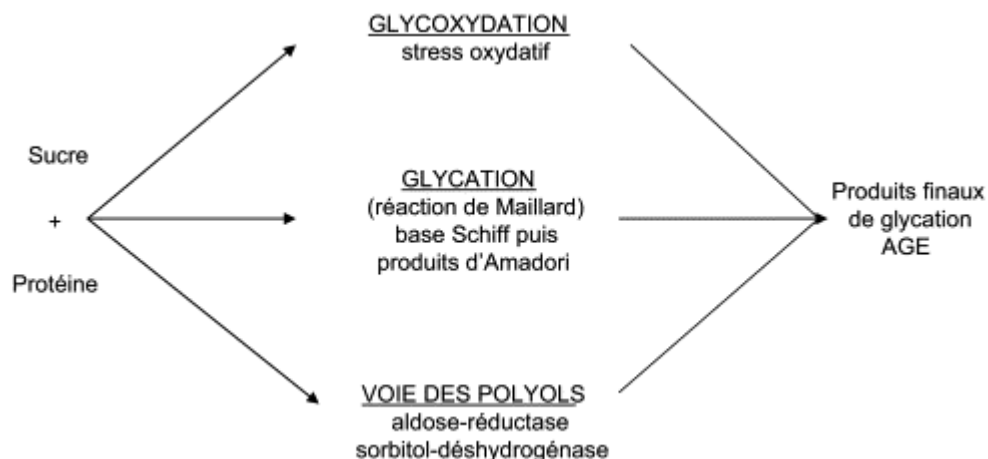


Figure 14 : Oxydation, glycation et glycoxydation

2.6.1 Métabolisme des AGEs

- Apport exogène

Les AGE sont présents dans de nombreux aliments et boissons surtout s'ils contiennent des sucres en quantité importante et subissent une étape de cuisson. Parmi les produits alimentaires les plus riches en AGE on retrouve des produits tels que la peau de canard rôti, les gâteaux, la sauce de soja et les boissons à base de cola. La biodisponibilité des AGE a été estimée à 10% de la quantité ingérée, le pic sérique est observé quatre à six heures après l'ingestion et un tiers sera éliminé par voie urinaire [87]. Les AGE de haut poids moléculaire ne sont que très peu absorbés et le sont de manière retardée. Les AGE d'origine exogène représentent 10% des AGE présents dans le plasma [88]. L'importance de l'alimentation dans l'accumulation tissulaire des AGE a été décrite chez le rat à vie courte et développant une néphropathie avec l'âge. Après une restriction alimentaire calorique globale durant vingt mois, on observe une réduction significative de la protéinurie et des dépôts d'AGE aortiques et glomérulaires [89].

-Formation des AGE

C'est une modification post-traductionnelle des protéines survenant dans différentes circonstances et non seulement chez les mammifères mais aussi chez les végétaux. La glycation est une réaction non enzymatique qui se différencie de la glycosylation faisant intervenir une glycosyl-transférase. Les AGE sont les produits de liaison entre un ose tel que le glucose, le galactose ou le fructose et la fonction amine libre (lysine, arginine) d'une protéine ou apolipoprotéine (figure15) [90].

La formation des AGE correspond à une succession d'étapes intermédiaires non enzymatiques, réversibles ou non, et dépendantes du temps et de la concentration en sucre [90]. La première étape de courte durée (quelques heures) est une condensation d'un groupement aminé et d'un groupement carbonyle formant alors une base de Schiff, suivie d'un réarrangement moléculaire conduisant aux produits d'Amadori (quelques jours) [90].

Il s'ensuit la formation de produits de glycation intermédiaire puis de produits finaux ou AGE (plusieurs semaines) [90] Au cours de la glycoxydation, le glyoxal ou le méthylglyoxal sont formés par auto-oxydation du glucose ou de dérivés glyco-lipidiques et

réagissent avec les groupements aminés libres (lysine ou arginine) des protéines pour former des AGE tels que : • N-(carboxyalkyl/lysine), N-(carboxyméthyl/lysine). • N-(carboxy)éthyl/lysine, Imidazole, Glyoxal lysine dimère (Gold), Méthylglyoxal lysine dimère (Mold) (figure16) [91].

La voie des polyols avec l'intervention d'enzymes comme l'aldose-réductase ou la sorbitol-déshydrogénase permet la formation de produits intermédiaires à la formation d'AGE comme le 3-déoxyglucosone (3-DG) [91].

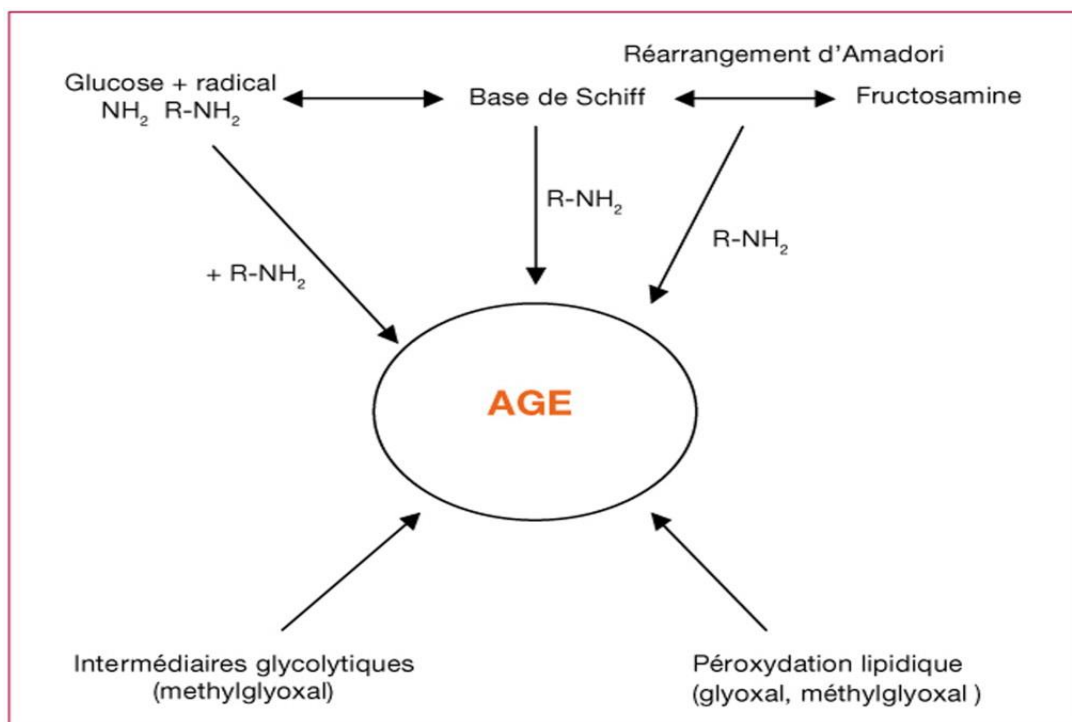


Figure 15 : Produits terminaux de la glycation

2.7 Effets des AGEs sur la matrice extracellulaire, les protéines circulantes et cellulaires

La fixation du glucide sur une protéine va modifier sa structure et ses caractéristiques physiques. Ainsi, la protéine va perdre une partie de ses propriétés (propriétés mécaniques, 34 propriétés chimiques...) et ses fonctions seront altérées. Elle pourra devenir résistante à certaines enzymes dont elle était auparavant le substrat, ce qui provoque son accumulation. Les protéines glyquées de la matrice extracellulaire deviennent moins sensibles à la protéolyse ; par exemple, les fibres de collagène glyquées au sein de la paroi artérielle deviennent résistantes aux enzymes qui sont responsables de son remodelage, ainsi, ces

protéines s'accumulent provoquant l'épaississement irréversible de la paroi vasculaire [92-93].

Au sein des tissus, la glycation est à l'origine d'agrégats protéiques dus à des liaisons qui opèrent par trois mécanismes distincts. Le premier mécanisme est la formation de liaisons covalentes entre produits terminaux de glycation. Le deuxième mécanisme est l'oxydation des groupements soufrés (groupements sulfhydriles) en ponts disulfures qui forment des liaisons entre protéines. La glycation peut également générer la formation de nouveaux groupements réactifs au sein d'une protéine, permettant le troisième mode d'agrégation protéique. C'est le cas des protéines plasmatiques qui se fixeront alors sur ces nouveaux sites réactifs formant des agrégats protéiques au niveau de la membrane basale. Ce dernier mécanisme favorise notamment la formation de liaisons croisées au niveau de la paroi vasculaire entre les AGE, le collagène et diverses molécules telles que l'albumine, les immunoglobulines G ou encore les LDL [94-95].

N'oublions pas que les AGEs pontants permettent aussi des liaisons entre différentes protéines. L'ensemble de ces modes de liaison reliant différentes molécules entre elles, sont des liaisons que l'on appelle cross-links. Ces liaisons permettent la réticulation des protéines ou cross-linking (leur assemblage), un phénomène qui a lieu au sein de la matrice extracellulaire et qui augmente ainsi considérablement la rigidité de sa structure. [95].

la glycation peut provoquer une inhibition des effets biologiques de certaines protéines : c'est le cas des hormones (insuline), des facteurs de croissance ainsi que des peptides à activité antibactérienne tels que le lysozyme ou la lactoferrine [95].

Chapitre 3

Xanthine oxydoréductase (XOR)

et diabète

3.1 Définition et structure de la xanthine oxydoréductase (XOR)

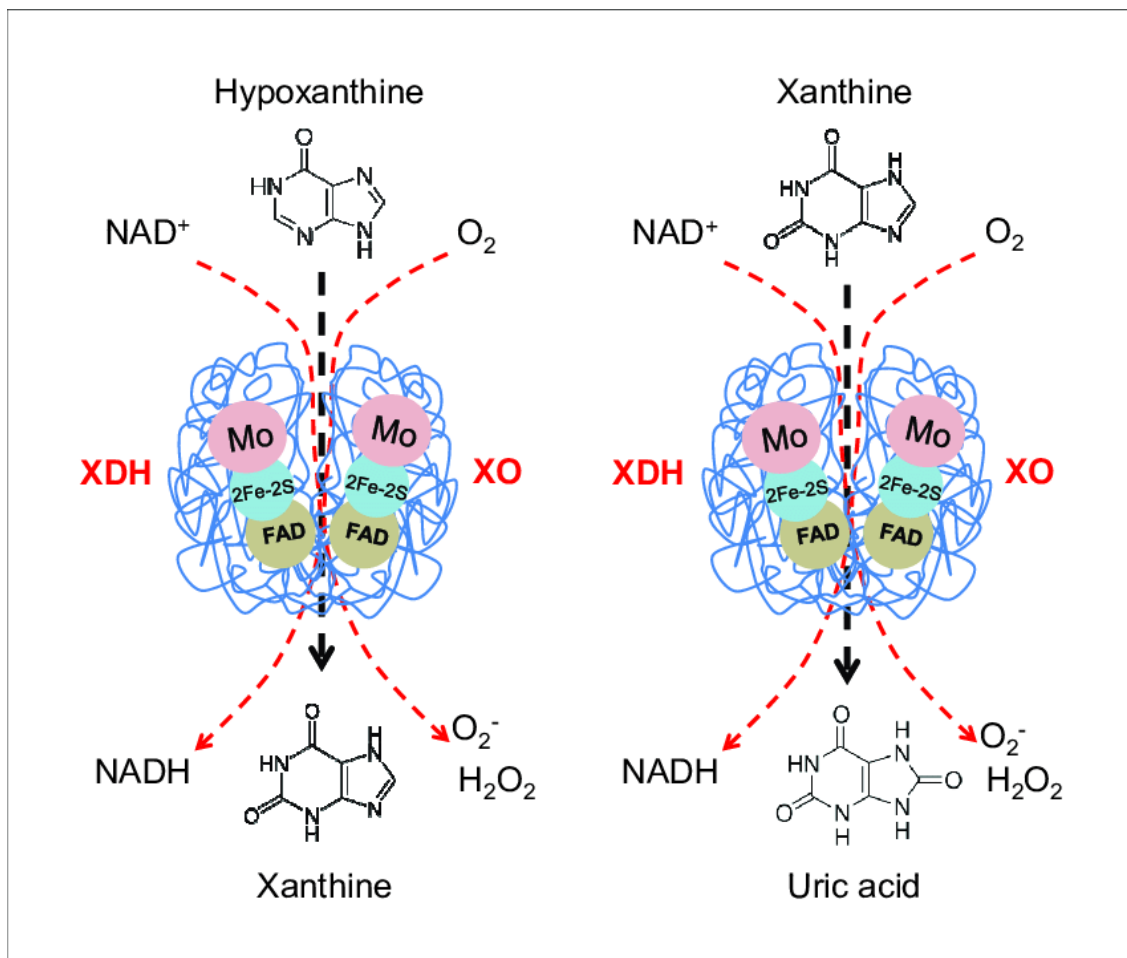


Figure 16 : Structure de la Xanthine oxydoréductase

Découverte en 1902 dans le lait bovin par Schardinger, la xanthine oxydoréductase est définie comme un complexe molybdoflavoenzyme de poids moléculaire d'environ 300,000Da dissociable en deux sous-unités de 150,000 Da [96]. Chaque sous-unité est organisée en trois domaines : le domaine N-terminal de 20 kDa qui contient deux centres fer/soufre, le domaine central FAD de 40 kDa et le domaine C-terminal de 85 kDa avec un centre molybdoptérine (figure 17) [97-99].

3.2 Formes de la XOR

La xanthine déshydrogénase qui prédomine *in vivo*, ainsi que la xanthine oxydase sont deux formes inter-convertibles de la XOR et chacune des deux formes utilise un accepteur

d'électrons différent [100]. En effet, la forme XDH réduit le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺), alors que la XO a tendance à réduire l'oxygène [101-102].

La XOR a deux formes inactives, l'une est démolybdo-XOR et l'autre est désulfo-XOR. Ces formes représentent environ 60 % de l'enzyme du lait bovin [103] et plus de 97 % du lait humain.[104] Ces deux formes ne peuvent pas oxyder les composés qui réagissent au niveau du centre Mo, comme la xanthine et l'hypoxanthine, cependant elles ont l'activité à réagir avec le NADH au niveau du centre FAD [105] La forme démolybdo est dépourvue d'atome Mo ou le cofacteur ptéridine dans la forme désulfo [106], l'atome de soufre au niveau du site Mo est remplacé par un atome d'oxygène. Cette enzyme désulfo peut récupérer son activité après une résulfuration en l'incubant avec des composés sulfures comme le (Na₂S). [105].

3.3 Distribution de la XOR

La xanthine oxydoréductase est retrouvée chez les bactéries, les animaux et l'homme. Dans les tissus humains, la XOR est retrouvée le plus souvent dans l'intestin grêle, le cytoplasme du foie, le sang, le cerveau, le cœur, et les sécrétions mammaires, où, d'ailleurs, l'enzyme est liée aux membranes, mais elle est aussi très abondante dans le lait de tous les mammifères testés à ce jour [107-109].

3.4 Rôles physiologiques de la XOR

La XOR est considérée comme un médiateur d'accouplement entre la gouttelette lipidique et la membrane plasmique apicale servant d'envelopper les globules gras du lait pendant la sécrétion [110], Ce rôle de XOR dépend de sa structure protéique et non de son activité enzymatique [110].

Les réactions métaboliques de XOR donnent une protection cellulaire contre les composants toxiques. Parmi les produits les plus importants se trouve l'acide urique et les radicaux libres via ces substances la XOR peut participer dans l'amplification de réaction inflammatoire [111]. L'expression de XOR est généralement haute dans les cellules épithéliales intestinales et la bile, donc cette enzyme est considérée comme une barrière avec un rôle antimicrobienne résultant de la génération du ROS, du superoxyde, et du peroxyde d'hydrogène [112].

Dans des conditions hypoxiques, la XOR catalyse la réduction de nitrite inorganique à l'oxyde nitrique (NO), une molécule de signalisation avec des propriétés bactéricides. D'ailleurs, si l'oxygène est présent, également il est réduit, formant le superoxyde, lequel réagit rapidement avec le NO pour donner le peroxyde nitrite, un agent bactéricide plus efficace [113].

Les ROS (dérivés réactifs de l'oxygène) générés par la XOR ont été également impliqués dans l'activation du système de complément, et aussi impliqué dans le foie pour la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et aussi impliquée dans la phagocytose pour la destruction des microbes pathogènes [114-115].

L'acide urique agit comme un antioxydant efficace des radicaux libres, et il est nécessaires pour protéger la cellule contre le stress oxydant provoqué par nombreux ROS et RNS naturel, donc il est considéré comme un effecteur anti-inflammatoire et aussi avait des fonctions protectrices dans le corps [116].

La XOR est également impliquée dans la défense antivirale en catalysant la conversion du rétinaldéhyde en acide rétinoïque. Les dérivés de cet acide peuvent inhiber la réplication virale empêchant ainsi la propagation de l'infection [117].

3.5 Rôle physiopathologique de la XOR

La XOR est responsable des activités pro-inflammatoires et pro-thrombotiques des cellules endothéliales. Elle cause la goutte qui est une maladie inflammatoire due à des concentrations élevées de cristaux d'acide urique dans le sérum [118-120]. D'autre part, les produits oxydants de l'enzyme sont impliqués dans le développement des maladies cardiovasculaires et métaboliques, qui sont les principaux facteurs de risque de l'athérosclérose. Ces ERO sont également responsables de la cytotoxicité et des lésions tissulaires induites par l'ischémie/reperfusion dans l'intestin grêle, l'estomac, le pancréas, le foie, la peau, le muscle squelettique, le cœur, les poumons, les reins et le système nerveux central (Figure 18) [121-122].

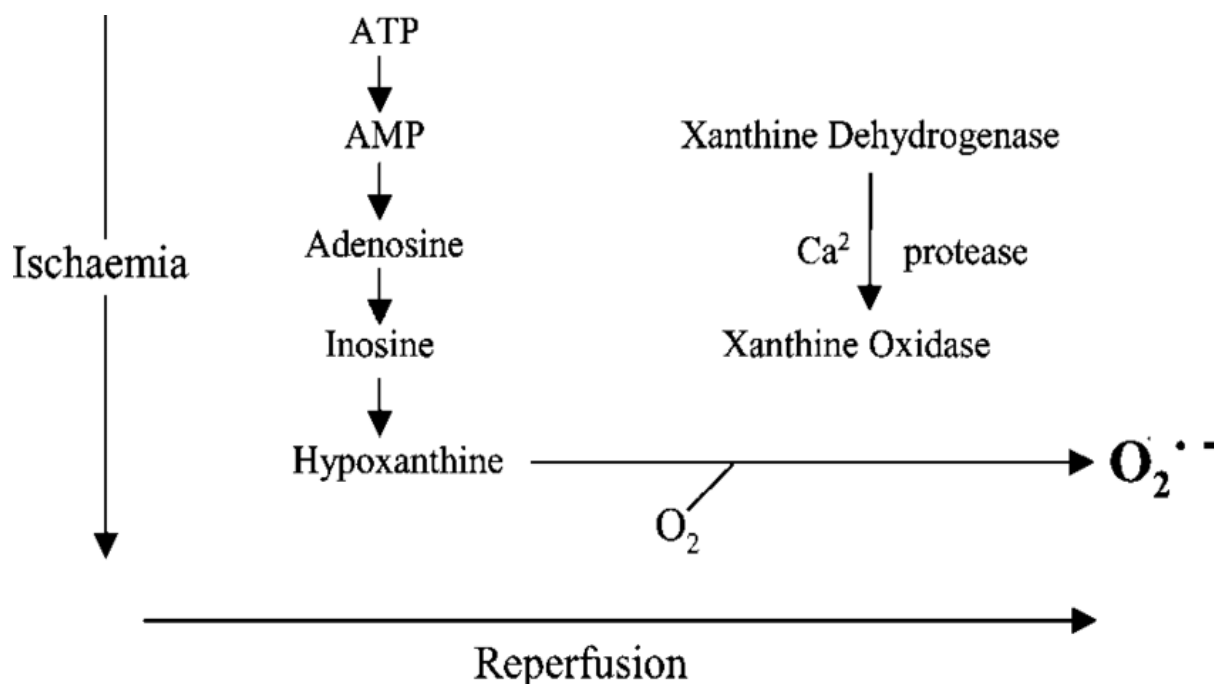


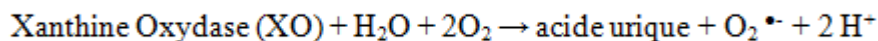
Figure 17 : Mécanisme de génération des ERO par la XOR [123]

3.6 Implication de la XOR dans le stress oxydatif

Le rôle néfaste des radicaux libres a été impliqué dans de nombreuses maladies et également dans le vieillissement [124]. Les principales sources de radicaux libres comprennent la chaîne de transport d'électrons et les réactions catalysées par quelques oxydases [124].

La xanthine oxydase est une enzyme qui génère des radicaux libres (RL) en réduisant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique [125]. Cette enzyme est présente dans le sang, les cellules endothéliales et aussi dans le foie. La localisation cellulaire de la XO est essentiellement cytoplasmique. La production des RL par la XO est faible au repos, mais elle joue un rôle important lors de l'ischémie-reperfusion [126] : Au cours de l'exercice, le flux sanguin est majoritairement porté aux muscles squelettiques actifs. Mais dans certaines conditions d'exercice (isométrique, exhaustif), le flux sanguin ne peut plus assurer sa fonction de délivrance de l'O₂ aux muscles squelettiques. A titre d'exemple, au cours d'un exercice isométrique, le débit sanguin peut diminuer par compression des capillaires sanguins due à la contraction des muscles. A l'arrêt de l'exercice, le débit sanguin délivre une grande quantité d'O₂ aux tissus qui en étaient partiellement ou totalement privés. Ce phénomène est appelé « ischémie- reperfusion ». Dans les conditions normales, la xanthine déshydrogénase (XDH)

transforme la xanthine en acide urique en donnant les électrons au NADP⁺. En cas d'hypoxie, la xanthine est alors formée par le métabolisme anaérobie et la XDH est convertie en xanthine oxydase (XO). Lors de la reperfusion, il y a afflux massif d'O₂ et ainsi la XO transforme la xanthine en acide urique en donnant des électrons à O₂, ce qui conduit à la formation d'O₂ •⁻ [127] (figure 18).



3.7 Implication de la XOR dans le Diabète

Le diabète est responsable d'un taux élevé de complications dégénératives à savoir la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie et les accidents cardiovasculaires et cérébraux [128], Ces complications sont dues à un déséquilibre entre la production des radicaux libres responsables de l'oxydation des cellules, et la production des antioxydants issus du système de défense. Ce problème a été longtemps attribué à des facteurs exogènes tels que le tabac et la pollution et/ou endogènes tels que l'inflammation et l'activité de certaines enzymes (la xanthine oxydase, les prostaglandines (PG), NADH oxydase et l'acyl-coA oxydase).

Les dernières études ont démontré que la plupart des lésions tissulaires apparaissent au voisinage de XO. A partir de cette idée, Suriyajothi et coll [129], ont établi le lien entre le diabète et l'activité de cette enzyme. Ils ont montré que l'activité de la xanthine oxydase est augmentée chez les sujets diabétiques par rapport aux non diabétiques. Cette augmentation est plus élevée chez les sujets âgés. Ils ont remarqué aussi que l'activité de la XO est plus significative dans le foie et l'intestin. Ils ont signalé que le taux d'acide urique est le même chez les diabétiques. Ils concluent alors que les radicaux libres produits par la XO sont responsables des complications du diabète. A titre indicatif, ils suggèrent que la XO peut être utilisée comme un des marqueurs du diabète. [130].

Conclusion générale

Conclusion générale

Il semble confirmé, que des concentrations excessivement élevées en glucose dans les milieux extra et intracellulaires induisent un stress oxydant c'est-à-dire un déséquilibre de la balance pro-oxydant antioxydant. Plusieurs mécanismes sont impliqués : l'auto-oxydation du glucose, la glycation des protéines, la voie des polyols, la voie de la protéine kinase C et la voie des hexoamines.

Ce mémoire a mis l'accent sur l'effet du stress oxydant associé au diabète et a cibler une des sources du stress oxydant dans notre organisme : la XOR (Xanthineoxydoréductase) une enzyme génératrice de superoxyde ; qui semble que les radicaux libres produits par cette dernière sont responsables des complications du diabète : on suggère que la XO peut être utilisée comme un des marqueurs du diabète. Les produits oxydants de cette enzyme sont impliqués également dans le développement des maladies cardiovasculaires et métaboliques.

Références bibliographiques

- [1] **Laure,C. (2015)** . Le stress oxydant au cours du diabète de type 2. Application à la détermination de l'excrétion urinaire de 8-isoprostane chez le patient diabétique, université de Rouen
- [2] **A.Adoui., A.Fertas , A.mechri. (2015)**. Effet du stress oxydant dans l'apparition de complications du diabète mellites, constantine.
- [3] **Wikipedia**, consulter sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Xanthine_oxydase 26 septembre 2000,
- [4] **Wens,J., Sunaert., P, Feyen,L, ,(2007)**. Crombruggen PV Diabète sucré de type 2 recommandations de bonne pratique. société scientifique de médecine générale (ssmg)
- [5] **Organisation mondiale de la Santé, Genève, (2016)** : diabète sucré.
- [6] **Marsaudon, É. (2004)**. 200 questions-clés sur le diabète : savoir, comprendre pour mieux vivre. Paris : Ellébore éd.
- [7] **Popelier, M. (2006)**. Le diabète. Paris : Le Cavalier bleu.
- [8] **Hennen, G. (2001)**. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck université
- [9] **Buyschaert, M. (2006)**. Diabétologie clinique. De Boeck
- [10] **Vijan., S, (1999)**, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, OMS, annals of internal medicine. American college of physicians
- [11] **Ados Santos Braganca., O. Brailard., G. Gastaladi., Favrod-Coune,T. (2017)**., Le Diabète De Type 2.
- [12] Diabète de type 2 : prise en charge initiale, Vidal Recos,2017/10
- [13] **Perlemuter, L., de L'Hortet, G. C., & Sélam, J.-L. (2000)**. Diabète et maladies métaboliques, Masson.
- [14] **Autier, J. (2005)**. Maladies et grands syndromes. Issy-les-Moulineaux ; ÉditionsEstem
- [15] **Frioui, M., Bouraoui, I., Hannachi, R., Azzouz, M., &Boudiba, A. (2012)**. P132 Diabète secondaire : Hémochromatose génétique. Diabètes&Metabolism, 38, Supplement2(0), A62-A63
- [16] **Buyschaert, M. (2006)**. Diabétologie clinique. De Boeck

- [17] **C. Bagnis, A. Baumelou, G. Deray.(2000).**Syndrome polyuro-polydipsique : diabète insipide, Médecine thérapeutique, Volume 6, issue 6, , pp. 458-65.
- [18] **G. Bouvenot, C. Caulin. (2011).** Guide du bon usage du médicament, Lavoisier, 13 pages.
- [19] **R. M. Perkins, C. M. Yuan, P. G. Welch. (2006).** Dipsogenic diabetes insipidus: report of a novel treatment strategy and literature review, Clinical and Experimental Nephrology, Volume 10, Issue 1, pp 63–67
- [20] **A. Mzabi, et al. (2011).** Diabète insipide gestationnel : À propos d'un cas clinique, La revue de médecine interne, Volume 32, n° S1, pp. 103-104.
- [21] **Can J Diabetes. (2008).** Canadian Diabetes Association Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada.;32(suppl. 1): S168-S180.
- [22] **Baker JL, Gamborg M, Heitmann BL, Lissner L, Sorensen TI, Rasmussen KM. (2008).** Breastfeeding reduces postpartum weightretention. Am.J.Clin.Nutr. 88 :1543- 51.
- [23] **Danet S., Dosquet P., Blondet E., Bazi R. (2005) :** Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. HAS. France. p. 07
- [24] **Leslie D. et Valeri C. (2003)** Le LADA (Latent AutoimmuneDiabetes in Adults). Diabetesvoice Vol 48 p.14-16, Fédération Internationale du Diabète
- [25] **Wright S., Keele CA., Neil E. (1980)** Physiologie appliquée à la médecine. 2ème Edition Flammarion-Sciences, Paris.
- [26] **centre européen d'étude de diabète, (2010),** Projet Stress Oxydant Et Diabète
- [27] OMS article 6 « 10 faits sur le diabte », avril 2016
- [28] article de isis-diabete service et qualité, diabete de type 2.
- [29] **Chevalier N &Fénichel P (2017)** Perturbateurs endocriniens : responsabilités dans l'obésité et le diabète de type 2 Endocrine disruptors : A missinglink in the pandemy of type 2 diabetes and obesity ? Médecine des Maladies Métaboliques, 11(4), 341-346.
- [30] **Eberhart M. S., Ogden C, Engelgau M, Cadwell B, Hedley A. A., Saydah SH.** Une fillette développe un diabète de type 2 à seulement 3 ans [archive] , « Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults with Diagnosed Diabetes - United States, 1988--1994 and 1999-2002 Morbidity and Mortality Weekly

Report, vol. 53, no 45,–novembre, p. 1066

[31] Organisation mondiale de la santé OMS, **30-10-2018**, diabète

[32] Centre Européen D'études De Diabète/ (s.d) / diabète de type 2

[33] **F. BONNET. (2013)**. Service Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU, RENNES.)
Diabète de type 2 : données épidémiologiques et physiopathologiques, critères diagnostiques

[34] **Pr Serge HALIMI**, Chef de Service Endocrinologie Les diabètes généralités de base.
Diabète Nutrition Département Urologie- Néphrologie- Endocrinologie - Diabète -
Transplantation- Nutrition CHU de Grenoble France

[35] **Dieretou.D. (07 avril 2016)**. Article : « Santé : l'épidémie de diabète touche l'Afrique de plein fouet », à 09h02, jeune Afrique.

[36] Article : Algérie : le taux de prévalence du diabète est de 14% /santé news.dz.
(**Novembre 2018**),

[37] **Djafar.A. (2020)**. Article : 4 millions de diabétiques en Algérie// liberte-algerie.com

[38] Dr **Jacqueline Rossant-Lumbroso., Dr Lyonel Rossant, Jesus Cardenas. (2017)**.
Doctissimo.fr

[39] **Jack BAILLET** professeur agrégé à la faculté de médecine de paris glycémie.

[40] **Fédération française des diabétiques**, (s.d), ma glycémie

[41] **Annabelle Iglesias**. Mis à jour le 16 décembre 2019, Hémoglobine glyquée ou glycosylée (HbA1C).

[42] **Fédération Française Des Diabétiques. (2013)**. Depuis Has-Sant.Fr, L'hba1c Ou Hémoglobine Glyquée

[43] **Köbberling, J. & Tillil, H. Empirical risk.(1996)**. Figures For First Degree Relatives Of Non-Insulin dependent diabetics. The Genetics Of Diabetes Mellitus, 201-209 (1982). 123 Groop, L. Et Al. Metabolic Consequences Of A Family History Of Niddm (The Botnia Study): Evidence For Sex-Specific Parental Effects. Diabetes 45, 1585-1593

[44] **Julien Philippe. (2014)**. Étude des formes monogéniques de diabète de type 2 et d'obésité par le séquençage de nouvelle génération, Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II,. Français. ffNNT :

[45] **Inserm.com. (2018)**. « Diabète de type 2 ».

[46] Conférence de Journée mondiale du diabète (2017). World Diabetes Day 2017.

[47] Qu'est-ce que le diabète ? site : Fédération des diabétiques.

- [48] **Inserm.com** « Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? »
- [49] **Chen, Jung-Chien, et al.(2018)**. « Prediction of Type 2 Diabetes Remission after Metabolic Surgery: a Comparison of the Individualized Metabolic Surgery Score the ABCD Score »..., *Surgery for Obesity and Related Diseases*, vol. 0, no 0
- [50] **Donath M Y, Shoelson Se. (2014)**. Type 2 Diabetes As An Inflammatory Disease. *Nat Revetude Des Modifications Structurales Et Fonctionnelles De L'albumine Dans Le Diabète De Type 2 Identification De Biomarqueurs De Glycoxydation Et De Facteurs De Risque De Complications Vasculaires*
- [51] **F.Duron, A. Heurtier (2006)** ,Ressources pédagogiques (anciennes et libres) Chapitre 23 - Complications chroniques du diabète sucré (232) de la Faculté de médecine Sorbonne
- [52] **Edwards E and Fox., Ziegler D et al. (2008)**. 13:233. 2Diabetes Care; 31:464. Atelier « Les neuropathies périphériques chez les diabétiques Agnès Hartemann, Pierre Lozeron Janvier-Février 2015 VOL 74 Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète
- [53] **Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier R, et al. (2009)**. Comité scientifique d'Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Épidémiol Hebd (BEH)* ;42-43:450-5.
- [54] **Paul Sabatier. (2015)**. Présentation D'une Classe Thérapeutique Innovante Dans Le Traitement Du Diabète De Type 2 : Les inhibiteurs De La Dpp-4 Université Tou3 / 2056 Racine Géraldine faculté Des Sciences Pharmaceutiques, 35, Chemin Des Maraichers 31062 Toulouse Cedex 4 France,
- [55] **Delcourt C, Vauzelle-Kervroedan F, Cathelineau G, Papoz L.(1998)**. Low prevalence of long-term complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus in France: a multicenter study. *J Diabetes Complications* 12(2):88-95.
- [56] **Druet C, Roudier C, Romon I, Assogba F, Bourdel-Marchasson I, et al. (2013)** Institut de veille sanitaire Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques.,
- [57] Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS)_Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète
- [58] Article De **Psychomedia.Com.(2017)** » Stress Oxydatif (Ou Oxydant) »
- [59] **Dr Wilfrid Pavageau .(2015)**. Médecin généraliste, Sexologue, Sur Docteurclic.Com

- [60] **Régis Bertry.(2011).** Thèse Pour Le Diplôme D'état De Docteur En Pharmacie De L'université De Limoges Les Mécanismes Toxiques Liés A L'hyperglycémie Chronique Chez Le Diabétique De Type 2
- [61] **Nicolas Gutierrez C. (2019)** .Brève publié par Science and Avenir, le 14 Aout 2019
- [62] Futura Sciences / (S.D) /Radicales Libres / Consulté Sur : <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-radical-libre-242/>
- [63] Article : Lanutrition.fr/Publié le 22/09/2006/
- [64] **Pacifici F., Arriga R., Sorice G.P., And Al.(2014).** Peroxiredoxin 6, A Novelplayer In The Pathogenesis Of Diabetes ; 63: 3210-3220
- [65] Centre Européen D'étude De Diabète (2010) Projet Stress Oxydant Et Diabète
- [66] **Tanaka Y, Gleason CE, Tran POT et al. (1999).** Prevention of glucotoxicité in HIT-15 cells and Zuckerdiabeticfatty rats by antioxydants. Proc NatlAcadSci USA; 96 :10857-10862.,
- [67] **Mme zohra Ghayati ,** Dr en pharmacie.(2019).antioxydants et diabète de type2 .
- [68] **IhraY ,Toyokunis, UchidaK,** Hyperglycemia causes oxidayives stress in pancreatic beta-cells of GK rats,a model of type2diabetes.
- [69] **Dallman, M.F. and Pecoraro N. (2003).** "Chronic stress and obesity: A new view of "comfort food".Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America. 100(20): 11696–11701.
- [70] **Hunt, J.V., Dean, R.T. and Wolff, S.P. (1988).** Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation.Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. Biochem J 256, 205-
- [71] **Brown, M.D. (1999).** Green tea (Camellia sinensis) extract and its possible role in the prevention of cancer. Altern Med Rev 4, 360-70
- [72] **Bravi, M.C., Pietrangeli, P., Laurenti, O., Basili, S., Cassone-Faldetta, M., Ferri, C. and De Mattia, G. (1997).** Polyol pathway activation and glutathione redox status in non-insulindependent diabetic patients.Metabolism 46, 1194-8.
- [73] **Naruse k.(2014).**Activation of vascular pritim kinase c-β inhibits Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase function in obesity- associated insulin resistance.dDiabetes;1-11
- [74] **Alin Stirban,Solomon Tesfaye,I. Gurieva ,P Kempler'.**(2017).Diabetes Mellitus and Diabetic Peripheral Neuropathy

- [75] **Brownlee, M. (2001).** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414, 813-20
- [76] **Brownlee M. (2005).** The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54: 1615-1625
- [77] **Levine, R. L., Williams, J. A., Stadtman, E. R., and Shacter, E. (1994)** Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins *Methods Enzymol* 233, 346-357
- [78] **WAUTIER J-L. (2013).** Le sens de la médecine ou la révolution culturelle dans le système de santé.
- [79] **Lyons TJ. (1993)** Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 71(6) :26B-31B
- [80] **Joël Pince .,maila bKarine.,Bonjean.,a Karine Cayeuxa.,Jean-Olivier De fraigne, (2002),**Mécanismes physiologiques de la défense antioxydantePhysiological action of antioxidant defences
- [81] **Dr J. Collard .(2010).** les systèmes de défense antioxydants,
- [82] **Florence Daine (2018).** Journaliste nutrition , article : Vitamine A (bêta-carotène
- [83] **Salvayre, R., Auge, N., Nègre-Salvayre, A. (2003),** Rôle de l'oxydation dans la genèse et la progression de l'athérosclérose. *L'athérosclérose : Physiopathologie, Diagnostics, Thérapeutiques.*, J.F., Toussaint, M.P., Jacob, L., Lagrost, J., Chapman, Eds. Masson : Paris, 14, 269-290.
- [84] **Mabile, L., Meilhac, O., Escargueil-Blanc, I., Troly, M., Pieraggi, M.T., Salvayre, R., Nègre-Salvayre, A., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. (1997),** 17, 1575-1582.11
Baudin, B (2006). *MT. Cardio.*, 2, 43-52.12 Costa, V., **Moradas-Ferreira, P., Mol (2001)** *Aspects. Med.* 22, 217-246. Chapitre I Radicaux libres, Athérosclérose et Antioxydants : thèse doctorat de l'université de toulouse derives phenoliques a activites antiatherogenes.présentée par nadj belkheiri, 2010
- [85] **Halliwell B, Gutterdgem.(1999).** Free radicals in biology and medicine, 3rd edn. Oxford/University Press, Midsomer Norton.

- [86] **Genuth S., Sun W., Cleary P. And Al.(2015).** Dcct/Edic Research Groupmonnier V.M. Skin Advanced Glycation End products Glucosepane And Methylglyoxal Hydroimidazolone Are Independently Associated With Long-Term Microvascular Complication Progression Of Type I Diabetes Diabetes 64 : 266-278 Médecine Des Maladies Métaboliques Volume 9, N° 1 Page
- [87] **Wautier J.(2001)** Advanced glycosylation end products or glycotoxins: Underevaluated components of diet? Rev Prat ; 51: 1397-9
- [88] **Teillet L, Verbeke P, Gouraud S, Bakala H, Borot-Laloi C, Heudes D, Bruneval P, Corman B.(2000).** Food restriction prevents advanced glycation end product accumulation and retards kidney aging in lean rats. J Am Soc Nephrol ; 11: 1488-97
- [89] **Miyata T, Kurokawa K, Van Ypersele de Strihou C.** Advanced glycation and lipoxidation end products: Role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1744-52.
- [90] **Wautier J, Guillausseau P.(2001).** Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. Diabetes Metab ; 27: 535-42.
- [91] **Tsukushi S, Katsuzaki T, Aoyama I, Takayama F, Miyazaki T, Shimokata K, Niwa T.(1999).** Increased erythrocyte 3-DG and AGEs in diabetic hemodialysis patients: Role of the polyol pathway. Kidney Int; 55: 1970-6. Néphrologie Vol. 23 n° 7 2002
- [92] **Wautier J.-L., Tessier F., Et Al.(2014).** Académie Nationale De Pharmacie, Comptes Rendu De La Séance Thématique « Glycation Des Protéines - La Réaction De Maillard » De L'académie Nationale De Pharmacie.
- [93] **BERTRY R.(2011).** Les mécanismes toxiques liés à l'hyperglycémie chronique chez le diabétique de type 2. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges,, 101 p. 36
- [94] **Bonnefont-Rousselot D., Beaudoux J.-L., Therond P., Et Al.(2004).** Diabète Sucré, Stress Oxydant Et Produits De Glycation Avancée. Annales Pharmaceutiques Françaises, 62, 3, P. 147–157 37
- [95] **Goldin A., Beckman J.A., Schmidt A.M., Et Al.(2006).** Advanced Glycation End Products Sparking The Development Of Diabetic Vascular Injury. Circulation, , 114, 6, P. 597–605 38
- [96] **Stirpe, F., And Della Corte, E. (1969).** The Regulation Of Rat Liver Xanthine Oxidase – Conversion In Vitro Of The Enzyme Activity From Dehydrogenase (Type D) To Oxidase (Type O).

- [97] **Kuwabara, Y., Nishino, T., Okamoto, K., Matsumura, T., Eger, B. T., Pai, E. F., And: Nishino T. (2003).** Unique Amino Acids Cluster For Switching From The Dehydrogenase Tooxidase Form Of Xanthine Oxidoreductase. Proceedings Of The National Academy Of Sciences Ofthe United States Of America. 8170–8175.
- [98] **Berry, C. E., And Hare, J. M. (2004).** Xanthine Oxidoreductase And Cardiovascular Disease:Molecular Mechanisms And Pathophysiological Implications. The Journal Of Physiology.(555),589–606
- [99] **Cantu-Medellin, N., and Kelley, E. E. (2013).** Xanthine oxidoreductase-catalyzed reductionof nitrite to nitric oxide: Insights 3 regarding where, when and how. Nitric Oxide, Article inPress.
- [100] **Kim, B. S., Serebreni, L., Hamdan, O., Wanga, L., Parniani, A., Sussan, T.Scott**
- [101] **Haidari, F., Keshavarz, S., Mohammad-Shahi, M., Mahboob, S., and Rashidi,M. (2011).**Effect of parsley (*petroselinumcrispum*) and its flavonol constituents, Kaempferol andQuercetin, on serum uric acid levels, Biomarkers of oxidative stress and liver Xanthineoxydoreductase activity in oxonate-nducedhyperuricemic rats. Iranian Journal ofPharmaceutical Research. (4), 811-819.
- [102] **Miric, D. J., Kisic, B. B., Zoric, L. D.,Mitic, R. V., Miric, B. M., Dragojevic, I. M. (2012).** Xanthine oxidase and lens oxidative stress markers in diabetic and senile cataractpatients. Journal of Diabetes and Its Complications.Article in Presss.
- [103] **Bray R.C. (1975).** Molybdenum iron-sulfer flavin hydroxylases and related enzymes. In " Boyer P.D (Eds.), The enzymes" 3 rd Ed. Academic Press, New York. pp: 299-419
- [104] **Baghiani A., Arrar L. and Benboubetra M. (2002).** Purification and comparative kinetic study of the milk molybdoflavoenzyme, xanthine oxidoreductase, from different species.In “Chapman S., Perham R. Scrutton N. and Weber R. (Eds.), Flavins and flavoproteins 2002”.Agency for Scientific Publications, Berlin. pp:837-844.
- [105] **Baghiani A., Harrison R. and Benboubetra M. (2003).** Purification and partial characterization of camel milk xanthine oxidoreductase. Archives of Physiology and Biochemistry 111, 407-414.
- [106] **Massey V. and Edmondson D. (1970).** On the mechanism of inactivation of xanthine oxidase by cyanide.J. Biol. Chem. 245, 6595-6598.
- [107] **Camille, J. F. (1973).** Activité oxydasique de l'oxydoréductase de la xanthine, spécifique de laclasse des Mammifères. Biochemical Systematics. (1), 231-236.

- [108] **Pacher, P., Nivorozhkin, A., and Szabo, C. (2006).** Therapeutic Effects of XanthineOxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol. *Pharmacological Reviews*. 58 (1), 87–114.
- [109] **Silanikove, N., and Shapiro, F. (2007).** Distribution of xanthine oxidase and xanthinedehydrogenase activity in bovine milk: Physiological and technological implications. *International Dairy Journal*. (17), 1188–1194.
- [110] **McManaman J. L. and Bain D. L. (2002)** Structural and conformational analysis of the oxidase to dehydrogenase conversion of xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem*. 277, 212-618.
- [111] **Vorbach1 C., Harrison R. and Mario R. (2003)** Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *J Immunology*.24, 512-517.
- [112] **Closa D., and Folch-Puy E. (2004)** Critical Review Oxygen Free Radicals and the Systemic Inflammatory Response. *IUBMB Life*. 56, 185–191
- [113] **Martin H. M., John T., Hancock V.S., and Harrison R. (2004)** Role of Xanthine Oxidoreductase as an Antimicrobial Agent. *J Microbiology*. 72, 4933–4939.
- [114] **Chinnaiyan A.M. (2001)** Molecular signatures of sepsis: multiorgan gene expression profiles of systemic inflammation. *Am J Pathol*. 159, 1199–1209.
- [115] **Anderson R.S. (2001)** Reactive oxygen species and antimicrobial defenses of invertebrates: a bivalve model. *Adv Exp Med Biol*. 484, 131–139.
- [116] **Nagler R.M. (2002)** Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radic Biol Med*. 32, 268–277.
- [117] **Taibi G., Paganini A., Gueli M.C., Ampola F. and Nicotra C.M. (2001).** Xanthine oxidase catalyzes the synthesis of retinoic acid. *J. Enz. Inh.* 16, 275-285
- [118] **Cantu-Medellin N., Kelley E.E. (2013a).** Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: Insights regarding where, when and how. *Nitric Oxide* 34, 19-26.
- [119] **Cantu-Medellin N., Kelley E.E. (2013b).** Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: A process in critical need of reevaluation. *Redox Biology* 1, 353-358.
- [120] **Masuda T., Shingai Y., Takahashi C., Inai M., Miura Y., Honda S., Masuda A. (2014).** Identification of a potent xanthine oxidase inhibitor from oxidation of caffeic acid. *Free Radical Biology and Medicine* 69, 300-307
- [121] **Battelli M.G., Bolognesi A., Polito L. (2014a).** Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: New emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochimica et Biophysica Acta* 1842, 1502-1517.

- [122] **Battelli M.G., Polito L., Bolognesi A. (2014b).** Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: Not only oxidative stress. *Atherosclerosis* 237, 562-567.
- [123] **Granger DN, Hollwarth ME, Parks DA.(1986).** Ischemia-reperfusion injury: Role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl* 548:47–63, Allopurinol in Renal Ischemia. *Journal of Investigative Surgery* 27, 304-316.
- [124] **Harrison, R. (2002).** Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now? *Free Radical Biology Medicine*, 33, 774–797.
- [125] **Heunks LM, Viña J, van Herwaarden CL, Folgering HT, Gimeno A, Dekhuijzen PN.(1999).** Xanthine oxidase is involved in exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol.* 277: R16971704.
- [126] **Cooper, C.L., Dewe, P.J. And O’driscoll, M.P. (2001),** *Organizational Stress: A Review And Critique Of Theory, Research And Applications*, Sage Publications, Ca.
- [127] **Josiane Cillard** Physiopathologie Du Stress Oxydant/Faculté De Pharmacie Université De Rennes/
- [128] **Coulomb. A, Halimi. S, Chaskilevitch. I,** Sept Propositions Pour Faire Face A L’épidémie Silencieuse Du Xxie Siècle, *Le Livre Blanc Du Diabète ; Société Francophone Du Diabète.*
- [129] **Suriyajothi. M.A, Sangeetha.R, Venkateswari.R.(2011).** Activity Of Xanthine Oxidase In Diabetics: Its Correlation With Aging, *Pharmacologyonline*,; 2: 128-133.
- [130] **These De Ikram Hamlaoui (2014)** Etude Théorique Des Réactions Enzymatiques : Cas De L’inhibition De La Xanthine Oxydase Par De Nouvelles Chalcones .

Année universitaire :
2019/2020

Présenté par : AOUISSAT Racha Rym

NESRI Meriem

Diabète de type 2 et stress oxydatif /Etude de l'implication de la XOR

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

Résumé :

Le diabète est une maladie considérée par l'OMS comme une épidémie et dont la prévalence a augmenté de façon très importante ces dernières années. L'état d'hyperglycémie chronique du diabète sucré conduit d'une part à des dommages affectant les composants cellulaires tels que les protéines, les lipides et les acides nucléiques, ainsi la genèse des complications microangiopathiques et macroangiopathiques. Et d'autre part à un stress oxydant, c'est-à-dire un déséquilibre entre pro-oxydants et antioxydants au profit des premiers. Plusieurs mécanismes semblent être impliqués dans la genèse de ce stress oxydant : auto-oxydation du glucose, glycation des protéines, voie des polyols ; voie des hexo-amines, L'état d'hyperglycémie chronique favorise également les réactions de glycation (fixation irréversible du glucose sur les fonctions amines des protéines), en donnant les produits de glycation avancée (AGE).

Dans ce travail on va illustrer d'une part l'effet du stress oxydant associé au diabète et d'autre part cibler une des sources du stress oxydant dans notre organisme : l'enzyme Xanthine oxydoréductase (XOR) une enzyme génératrice de superoxyde, qui va attribuer un rôle important dans le diagnostic de diabète et examiner la relation entre l'activité sérique de la xanthine oxydase et la survenue des complications chez les patients diabétiques de type 2.

Mots clés : Diabète, hyperglycémie chronique, stress oxydant, complications, Xanthine-oxydoréductase.

Jury d'évaluation:

BOUTAGHANE Naima	MCA. UFM Constantine	Présidente
MOSBAH Asma	UFM Constantine	Rapporteur
TENIOU Soumia.	UFM Constantine	Examinatrice

Date de soutenance : /09/2020