

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale



Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Biologie Animale
Spécialité : Toxicologie et Santé

Intitulé :

**APPORT DES THERAPEUTIQUES ANTIOXYDANTES DANS
LE TRAITEMENT DU DIABETE**

Présentée et soutenu par : *NASRI IBTISSEM*

HADJ-BRAHIM MERIEM

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : ZAMA DJAMILA

Prof. Université Constantine 1

Encadreur : KANDOULI CHOUAIB

MA.A Université Constantine 1

Examineurs : BENRABI MOUAD

M.C.A Université Constantine 1

BENCHABAN SAMIA

MA.A Université Constantine 1

Année universitaire
2013-2014

Remerciements

Nos vifs remerciements s'adressent :

A notre encadreur Mr KANDOULI Chouaib pour ton encadrement, ta disponibilité ton efficacité et surtout ta rigueur scientifique. Merci pour ton aide lors de la rédaction de ce manuscrit.

Nous tenons particulièrement à remercier les membres du jury :

Mme ZAMA Djamila présidente du jury d'avoir accepté de juger ce travail et de nous faire l'honneur de présider ce jury de mémoire Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

BENREBI Mouad d'avoir aimablement accepté de juger ce travail en tant que examinateur. Soyez assurés de notre profonde reconnaissance et veuillez recevoir nos sincères remerciements.

BENCHABENE Samia d'avoir accepté de juger ce travail et de participer au jury de ce mémoire Soyez assurée de notre profonde gratitude.

Enfin merci à toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

Je dédie ce modeste travail

*A mes très chers parents Merci Papa et Maman de m'avoir
soutenu et écouté avec tout votre cœur au cours de ces années d'études.
Vous avez toujours su me montrer le côté positif des choses pour avancer,
même quand c'était difficile. Merci d'avoir été des parents aussi
disponibles et ouverts à toutes mes envies. Merci enfin de m'avoir
transmis votre amour pour la mer.*

*A mes frères Mouhamed Cherif et Allae Eddine, A ma petite
sœur Yasmine que Dieu les bénisse*

A ma cousine Fatima Zohra

A ma grand-mère source d'amour que dieu la protège

*A mes collègues et mes amis pour les sympathiques moments qu'on a
passé ensemble*

A tous ceux que j'aime.....

Abtissem

Dédicace

*Je dédie ce travail à mes parents, Qu'ils
trouvent ici toute ma Gratitude pour
leur Soutien tout Au long de Mes Études
que Dieu les garde pour nous.*

*A ma sœur Rayene et mon frère
Abdeldjalile, que Dieu les bénisse*

*A ma tante Amireche Fatima Zohra pour
son soutien permanent*

A tous mes collègues et Mes amies.

A tous ceux que J'aime

Meriem

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	<i>page</i>
INTRODUCTION	
Chapitre I : Système oxydant, système antioxydant et stress oxydant	1
I-LES ESPECES REACTIVES DERIVEES DE L'OXYGENE	1
1-Définition	1
2-Les différents radicaux libres oxygénés	1
2-1- Le radical anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$	1
2-2-Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2	2
2-3-Le radical hydroxyle $HO\bullet$	2
2-4-Oxyde nitrique	2
2-5-Nitrique dioxyde $NO_2\bullet$	3
2-6-Peroxynitrite	3
3-Les Sources des radicaux libres	3
3-1-NAD(P)H oxydase	4
3-2- La xanthine oxydase	4
3-3-Chaine Respiratoire Mitochondriale	5
3-4-Le réticulum endoplasmique lisse	5
3-5-Les peroxysome	5
3-6-No synthase	5
II-SYSTEMES DE DEFENSES ANTIOXYDANTS	6
1-Antioxydants enzymatiques	7
1-1-Superoxyde dismutase (SOD)	7
1-2-Catalase (CAT)	9

1-3-Glutathionne-peroxydase	9
1-4-La Glutathion S –transférase	10
2-Les antioxydants non-enzymatiques	11
2-1-Vitamine E	11
2-2-La vitamine C	12
2-3-Le β -carotène	13
2-4-Le glutathion (GSH)	13
3-Autres antioxydants non-enzymatiques	14
3-1-La bilirubine	14
3-2-L'acide urique	14
3-3-Le coenzyme Q	14
3-4-Les métaux de transition	14
3-5-Les polyphénols	15
3-6-Les plasmalogènes	15
4-Le stress oxydant	15
4-1-Marqueurs du stress oxydant	16
4-1-1- L'oxydation de l'ADN	16
4-1-2-L'oxydation des protéines	17
4-1-3-La peroxydation lipidique	18
Chapitre II : Stress oxydant dans le diabète sucré	20
I -LE DIABETE SUCRE	20
1-Définition	20
2-Classification du diabète	20
2.1- Le diabète insulino-dépendant ou le diabète sucré de type 1 DID	20
2.2- Le diabète non insulino-dépendant ou le diabète sucré de type 2 DNID	20

2-3-Le diabète gestationnel	21
3- L'épidémiologie du diabète	21
4- Les complications du diabète	21
II - LE MECANISME DE L'AUGMENTATION DU STRESS OXYDANT DANS LE DIABETE	22
1- Les sources des radicaux libres aux cours des états d'hyperglycémie	22
1.1- Auto-oxydation du glucose	22
1.2- Glycation des protéines	23
1.3-Voie des polyols	24
1.4-la voie de la protéine kinase	25
1.5-La voie des hexoamines	26
1.6-Activation de l'angiotensine	27
1.7-Production des radicaux libres par la mitochondrie	27
2-Altération des défenses antioxydantes au cours du diabète	29
Chapitre III : APPORT DES THERAPEUTIQUES ANTIOXYDANTES DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE.	30
1-Traitement du diabète sucré	30
1.1-Médicaments antidiabétiques	30
1.2-Thérapeutiques antioxydantes et diabète	32
1.2.1 La vitamine E	32
1.2-2 La vitamine C	34
1.2.3 L'acide α lipoïque (AAL)	35
1.3. Polyphénols et diabète	36
1.3.1 Resveratrol	37
1.3-2 La quercetine	39
1.3-3 La taxifoline	40
1.3-4 la curcumine	41

Liste des figures

	<i>page</i>
Figure- 1: Sources des radicaux libres	4
Figure-2 : Origine des différents radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie	6
Figure-3 : Système de défense antioxydant	7
Figure-4 : Les trois types de la SOD	8
Figure-5 : Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène	1 1
Figure-6 : Schéma des réaction d'élimination des radicaux lipidiques par les vitamines E et C	1 2
Figure-7 : Régénération du tocophérol (vit E) par l'acide ascorbique (vit C)	1 3
Figure-8 : Déséquilibre du statut pro /antioxydant favorisant l'état de stress Oxydant	1 6
Figure-9 : Lésion de l'ADN formées par l'attaque radicalaire du patrimoine génétique	1 7
Figure-10 : Nature de quelques modifications des chaines latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire	1 8
Figure-11 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés	1 9
Figure-12 : Contribution de l'auto-oxydation du glucose et de la production de radicaux hydroxyles à l'altération des protéines induites par le glucose	2 3
Figure-13: Voie des polyols et autres voies métaboliques induites par l'hyperglycémie	2 5
Figure-14 : Hyperglycemie et production des radicaux libres	2 6
Figure-15: Contribution de l'angiotensine II dans la production des radicaux libres	2 7
Figure-16 : la production de l'anion superoxyde par la mitochondrie	2 8
Figure-17 : la mitochondrie : le lien unificateur entre les différents mécanismes pathogéniques proposés dans les complications associées au diabète	2 8
Figure-18 : Agent antidiabétique avec propriétés antioxydantes étudiées avec le diabète sucré.	3 1

ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AGE	Produits de glycation avancée (Advanced Glycation End products)
AGPI	Acide gras polyinsaturé
ALA	Alpha lipoic acid
AMP kinase	Adénosine monophosphate kinase
AR	Aldose réductase
ARN_m	Acide ribonucléique messager
ATP	Adenosine triphosphate
CAT	Catalase
CL⁻	Ions chlorures
Cu	Cuivre
DAG	Diacylglycérol
DID	Diabète insulino-dépendant
DNID	Diabète non insulino-dépendant
é	Electron
ERN	Espèces réactives de nitrogène
ERO	Espèces réactive oxygénées
ET-1	Endothéline-1
FAD	Flavin adenine dinucleotide
Fe	Fer
GAPDH ase	Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase
GLUT 1	Transporteur de glucose
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GP_x	Glutathion peroxydase
GRase	Glutathion réductase
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion oxydé
GST	Glutathion S-transférase
H⁺	Proton
Hb-A1c	Hémoglobine glycosylée
HK	Héxokinase
HO₂	Eau
HO	Heme Oxygénase

H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
HOCL	Acide hypochlorique
HN	Tetrahydrononénale (marqueure de peroxydation lipidique)
IDF	International Diabet Federation
Iv	Intra veineuse
K⁺	Potasium
LDL	Low density lipoprotein
LOO[•]	Radical lipidique péroxyl
LOOH	Hydropéroxyde lipidique
MDA	Malonyldialdéhyde
Mn	Manganèse
MPO	Myélopéroxydase
Na⁺	Sodium
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide oxyde
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NADPAH ,H⁺	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
NCD	Novel Curcumin Derivative
NO₂[•]	Dioxyde de nitrogène
NO[•]	Oxyde nitrique (monooxyde de nitrogène)
NOS_e	NOS endothéliale
O₂⁻	Anion superoxyde
1O₂	Oxygène singlet
[•]OCL	Hypochlorite
[•]OH	Radical hydroxyle
ONOO⁻	Peroxynitrite
ONOOH	Nitroperoxyde
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PFK	Phosphofructokinase
pH	Potentiel d'hydrogène
PKC	Protéine kinase C
PL	Phospholipide
Q	Quinone

QCT	Quercétine
R·	Radical d'acide gras
RAGE	Récepteurs spécifiques d'AGE
RL	Radical liber
ROH	Alcools
ROOH', RO'	Radicaux pyroxyde et alkoxyde
ROOH	Hydroperoxyde lipidique
SE	Sélénium
SDH	Sorbitol déshydrogénase
SOD	Super-oxyde dismutase
STZ	Stereptozotocine
TGF-B	Transforming growth factor-β
THC	Tetrahydrocurcumine
UCP1	Protéine de découplage
VLDL	Very low density lipoprotéin
XO	Xanthine oxydase
XOR	Xanthine oxydoréductase
Zn	Zinc
α -TOH	Alpha-tocophérol
α -TO'	Radical alpha-tocophérol

INTRODUCTION

Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques. La complexité de ce nouveau concept et son implication dans de nombreuses maladies explique au moins en partie l'accumulation des recherches portant sur ce phénomène et la recherche de nouvelles substances permettant de mettre fin à ses dégâts pathologiques ou leur prévention.

Le diabète, constitue un exemple des maladies associées au stress oxydant. Sa prévalence à travers le monde, et ses complications s'ajoutent à la nouvelle notion du stress oxydant et constituent ainsi un sujet d'actualité. L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait à 220 millions le nombre d'individus affectés en 2011, un nombre qui pourrait bien doubler d'ici 2030. En Algérie le taux d'atteinte du diabète est passé de 8 % à 16 % entre 1998 et 2013 après standardisation à la population mondiale (Malek., 2008). Ces estimations concernent la population Algérienne âgée de 20 à 75 ans.

Il est maintenant admis que des concentrations élevées en glucose dans les milieux extra et intracellulaires induisent un stress oxydant défini comme un déséquilibre de la balance entre les prooxydants et les antioxydants et qui est considéré comme le moteur mobilisant des différents facteurs pathologiques vers les complications du diabète ou en Algérie les complications cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité. (Insp-Tahina, 2008).

De nombreuses études se sont intéressées aux effets physiologiques de certaines molécules, pouvant être bénéfique dans la prévention du diabète (Guo *et al.*, 2008). Ce sont les antioxydants.

Cependant, il a été rapporté que la supplémentation en les antioxydants tel que la vitamine C, E réduit le stress oxydant chez l'animal rendu diabétique (Shao *et al.*, 2007 ;Deng *et al.*, 2008) et chez les patients diabétiques. (Jain *et al.*, 2000) .

Ainsi de nouveaux agents thérapeutiques, relativement non toxiques seraient nécessaires pour traiter l'hyperglycémie, et par conséquent, réduire le risque des complications cardiovasculaires dues au diabète.

Plusieurs recherches s'orientent aussi vers les plantes médicinales considérées comme

source énorme de multiples substances phytothérapeutiques douées d'activités à la fois antidiabétiques et antioxydantes et qui peuvent être l'arme permettant de faire face au stress oxydant et ses dégâts au niveau des organes de l'être vivant

Ce modeste travail a pour but de mettre en évidence d'une part l'effet du stress oxydant associé au diabète et d'autre part de déterminer l'impact d'une supplémentation en antioxydants comme nouveaux agents thérapeutiques pour mettre fin aux dommages du stress oxydant, et par conséquent réduire le risque des complications associées au diabète sucré par le biais du stress oxydant.

SYSTEME OXYDANT, SYSTEME ANTIOXYDANT ET STRESS OXYDANT

1-Définition

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des entités chimiques, molécules, morceaux de molécule, ou simple atomes possédant un ou plusieurs électrons célibataires (électrons non apparié sur une orbitale), ce qui leurs confèrent une grande réactivité donc une demi-vie très courte. En effet, ce radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable : il va donc se réduire en oxydant un autre composé (Système redox) (Halliwell B., 1997).

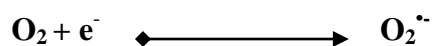
Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont formées notamment lors du métabolisme de l'oxygène dans les cellules aérobies (Joseph., 1995). Elles sont produits par de nombreux mécanismes tant exogènes (xénobiotiques, métaux, rayons UV, radiations ionisantes...) qu'endogènes. Elles peuvent être de nature radicalaire ou non radicalaire.

Des radicaux libres peuvent être issus de l'azote (le monoxyde d'azote, le peroxydinitrite, le dioxyde de nitrogène) ou du chlore (hypochlorite, acide hypochlorique).

2-Les différents radicaux libres oxygénés

2-1- Le radical anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$

L'anion superoxyde est la forme réduite de l'oxygène moléculaire par la réception d'un électron, c'est le premier radical formé lors du transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire (Harman., 2000). La principale source est l'explosion oxydative des cellules phagocytaires entrées en contact avec des antigènes ou des immun-complexes. Les cellules phagocytaires connues pour produire le radical superoxyde sont les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles, les monocytes et les macrophages.



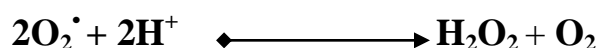
L'anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$ joue un rôle très important dans la génération d'autres radicaux libres tels que le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , le radical hydroxyle HO^{\bullet} , et l'oxygène singulet O_2^{\bullet} (Stief., 2003). L'anion superoxyde est capable de réagir avec l'oxyde nitrique pour former le peroxydinitrite ($ONOO^-$) qui est capable de donner par la suite des composés très toxiques comme le radical hydroxyle et le dioxyde nitrique (Halliwell., 1997).



2-2-Le peroxyde d'hydrogène H₂O₂

Il n'a pas d'électrons non appariés et n'est donc pas un radical. A pH physiologique, tout ion peroxyde formé va se protoner pour donner immédiatement du peroxyde d'hydrogène.

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



Le peroxyde d'hydrogène est un produit plus stable que les produits qui lui donnent naissance, ainsi sa réactivité est moins importante. La nature non ionique de cette molécule lui permet de traverser facilement les membranes cellulaires et ainsi de diffuser très facilement d'où une possibilité d'action à distance (Halliwell., 1997). Malgré une réactivité moins importante, le peroxyde d'hydrogène est un oxydant très puissant. Grâce à la myeloperoxydase des polynucléaires neutrophiles, le peroxyde d'hydrogène est couplé à un ion chlorure pour donner l'hypochlorite, un agent bactéricide (Stief., 2000 ; Stief., 2003).

2-3-Le radical hydroxyle HO[·]

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



Ainsi la fission homolytique de la liaison O-O du peroxyde d'hydrogène donne deux radicaux hydroxyles. Cette fission peut être causée par la chaleur ou par des radiations ionisantes. Cependant, une solution de peroxyde d'hydrogène avec des ions ferreux suffit à fournir des radicaux hydroxyles. Cette réaction fut observée pour la première fois par Fenton en 1894 (Halliwell *et al.*, 1984 ; Vergely *et al.*, 2003).



Le radical Hydroxyle réagit avec les lipides, polypeptides, protéines, et ADN, spécifiquement la thiamine et la guanosine (Ashok *et al.*, 1999).

2-4-Oxyde nitrique

L'oxyde nitrique est un radical avec un électron non apparié, il est formé par l'action du NO synthétase sur L-arginine (Fang *et al.*, 2002). L'oxyde nitrique lui-même moins réactif

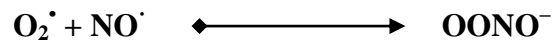
que les autres radicaux libres, mais sa surproduction dans des conditions spécifique capable de provoquer la déplétion des principaux antioxydants au niveau du plasma, tels que l'acide ascorbique et l'acide urique et capable d'entamer la peroxydation lipidique. (Halliwell., 1996).

2-5-Nitrique dioxyde NO₂'

Formé à partir de la réaction du radical pyroxyde avec NO. Le nitrique dioxyde est un puissant déclencheur de la peroxydation lipidique par sa capacité d'arracher un atome d'hydrogène d'une double liaison au niveau des acides gras polyinsaturés.

2-6-Peroxynitrite

La réaction du NO avec anion superoxyde donne naissance au peroxynitrite (Wiernsperger, N.F., 2003).



Le Peroxynitrite est un dérivés d'oxygène très toxique provoque des lésions tissulaires très graves en plus de l'oxydation des LDL (Halliwell., 1997). Peroxynitrite apparait comme l'espèce le plus toxique pour les tissus au niveau des sites de l'inflammation et participe dans plusieurs désordres neurodégénératif et des lésions rénales. Le peroxynitrite (OONO⁻) est capable d'oxyder les protéines et les bases azotiques des brins d'ADN par une grande similarité de l'oxydation par le radical hydroxyle (Knight., 1999).

3-Les Sources des radicaux libres

Les ROS peuvent être produites par des agents physiques comme les rayonnements, des réactions chimiques et surtout enzymatiques. En effet, toute réaction impliquant de l'O₂ et un système réducteur de transfert d'électrons est susceptible de libérer des ERO. C'est ainsi que la chaîne respiratoire provoque une libération importante d'ERO, mais dont l'intensité demeure controversée.

D'autres activités enzymatiques fournissent aussi des ERO, notamment les NADPH oxydases au cours de l'inflammation et les cytochromes P450 au cours de la détoxification des xénobiotiques. Ainsi, la mitochondrie, la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique sont les sièges principaux de libération d'ERO (Barouki R ; Morel Y., 2001) (**Figure-1**).

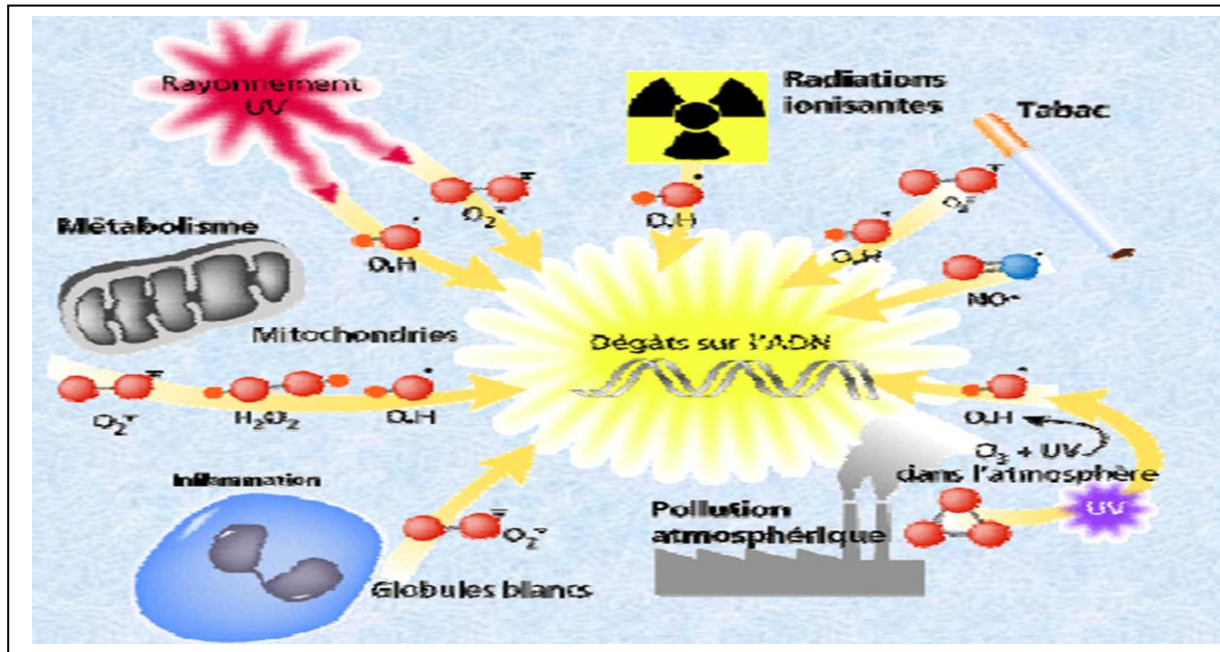


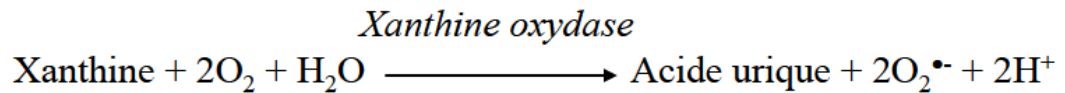
Figure- 1: Sources des radicaux libres (OHAR., 2007)

3-1-NAD(P)H oxydase

La NADPH oxydase joue un rôle fondamental dans la réponse immunitaire et plus précisément dans la lutte contre les micro-organismes (Babior., 1999). En effet, lors de la phagocytose, cette enzyme présente dans la membrane plasmique des phagocytes, catalyse la formation d' $O_2^{\bullet -}$ qui sera dismuter en (H_2O_2) grâce à l'action des superoxydes dismutases (SOD), le peroxyde d'hydrogène en présence de l'ion ferreux va former le radical hydroxyle (HO^{\bullet}) puissant agent oxydant. De plus les phagocytes possèdent des granulations qui vont libérer la Myeloperoxydase qui en présence de chlore et de l'anion superoxyde va catalyser la formation de l'acide hypochloreux $HOCl$. Il existe aussi une NADPH oxydase dans des cellules non phagocytaires dont le rôle serait de réguler la croissance cellulaire (Krause., 2004).

3-2- La xanthine oxydase

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



3-3-Chaine Respiratoire Mitochondriale

La mitochondrie représente le site majeur de production cellulaire d'ERO : dans les cellules non phagocytaires 80 % de l'anion superoxyde proviennent du fonctionnement de la chaîne respiratoire (Carrière *et al.*, 2006). En effet une proportion significative de l'oxygène (2 à 3 %) échappe à la réduction complète en H₂O et subit une réduction mono électronique au niveau des complexes I et III de la chaîne respiratoire pour donner naissance à l'anion superoxyde (O₂⁻), qui est le précurseur des ERO (Gardès -Albert *et al.*, 2003).

3-4-Le réticulum endoplasmique lisse

Le réticulum endoplasmique lisse contient des enzymes qui catalysent une série de réactions pour détoxifier les molécules liposolubles et d'autres produits métaboliques toxiques (Freeman *et al.*, 1983 ; Turrens *et al.*, 1982). La plus connue de ces enzymes est le cytochrome P450 qui oxyde les acides gras insaturés et les xénobiotiques, produisant ainsi des ROS (Morel *et al.*, 1999). Il semble que cette production radicalaire régule certaines fonctions du réticulum.

3-5-Les peroxysome

Les peroxysomes sont une importante source de production d'H₂O₂ cellulaire (Boveris *et al.*, 1972). Toutefois, l'H₂O₂ est utilisé comme substrat de la catalase peroxysomale (enzyme antioxydante) afin de réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats. Ces réactions sont importantes dans le processus de détoxification présent dans le foie et le rein. Seule une faible quantité d'H₂O₂ produit au niveau du peroxysome pourrait échapper à la catalase.

3-6-No synthase

Les enzymes NO synthases sont responsables de la synthèse de monoxyde d'azote (NO•) à partir de la L-arginine dans les tissus des mammifères. Le monoxyde d'azote (NO•) interagit avec l'anion superoxyde pour donner le peroxynitrite, composé extrêmement réactif et toxique. Le NO• et le peroxynitrite interagissent avec des protéines et peuvent altérer leurs propriétés. D'autres oxydants très puissants existent qu'ils soient des radicaux libres ou non, par exemple, des oxydants chlorés (HOCl) sont libérés par les macrophages et ont une activité bactéricide importante.

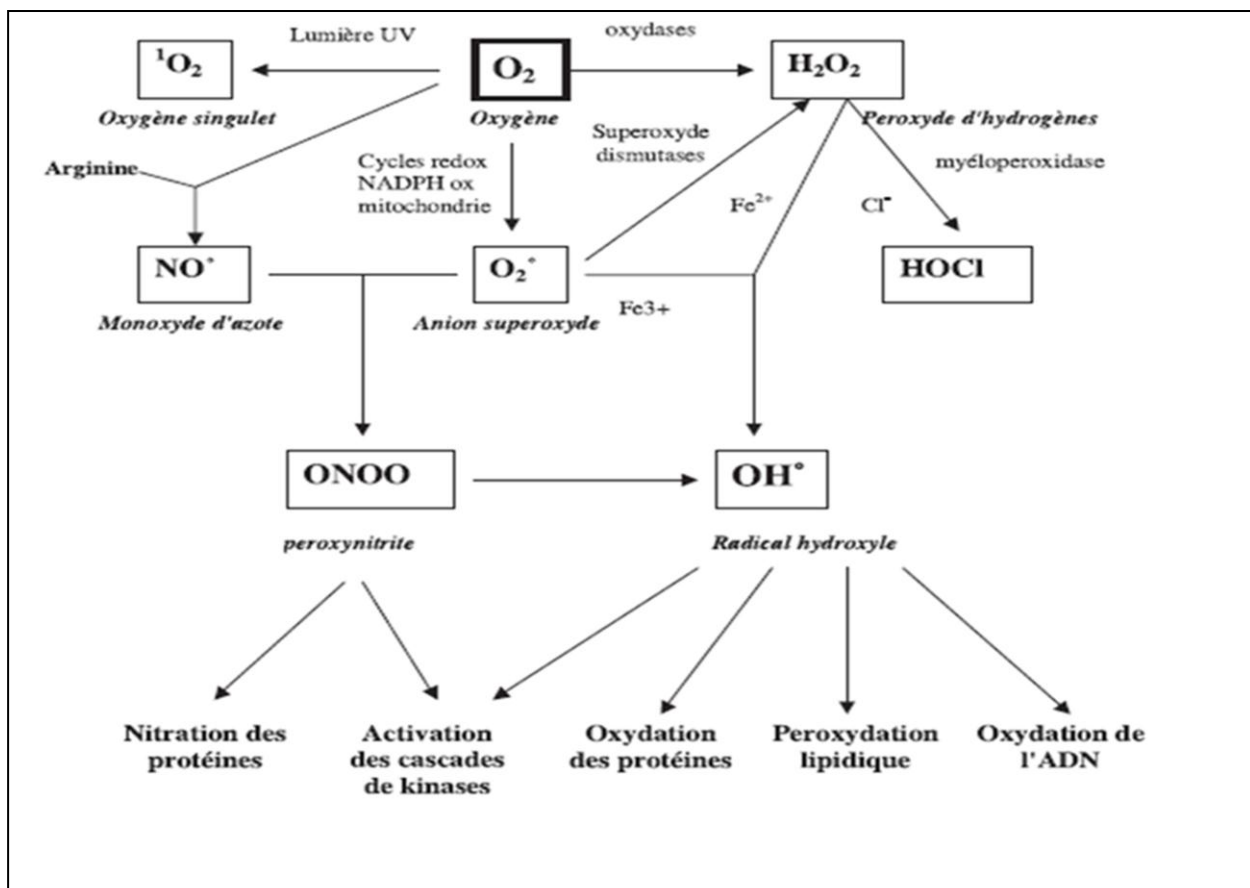


Figure-2 : Origine des différents radicaux libres et espèces réactives de l’oxygène impliqué en biologie. (Favier A., 2003).

II-SYSTEMES DE DEFENSES ANTIOXYDANTS

La production excessive ou incontrôlée d’espèces oxydantes induit une perturbation du statut redox pouvant induire de sérieuses altérations des structures cellulaires. Il est donc absolument nécessaire que cette production de ROS et d’ERA soit contrôlée. Pour cela, les cellules disposent de systèmes de défenses antioxydants classées en antioxydants enzymatiques ou non-enzymatiques.

Les composés antioxydants sont définis comme « toutes substances qui, présentes à faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retardent ou inhibent significativement l’oxydation de ce substrat » (Halliwell., 1990). Parmi ces composés, les systèmes de défense enzymatiques sont reconnus comme étant les plus performants.

Les antioxydants peuvent être classés selon leurs modes d’action, leurs localisations cellulaires et leurs origines.

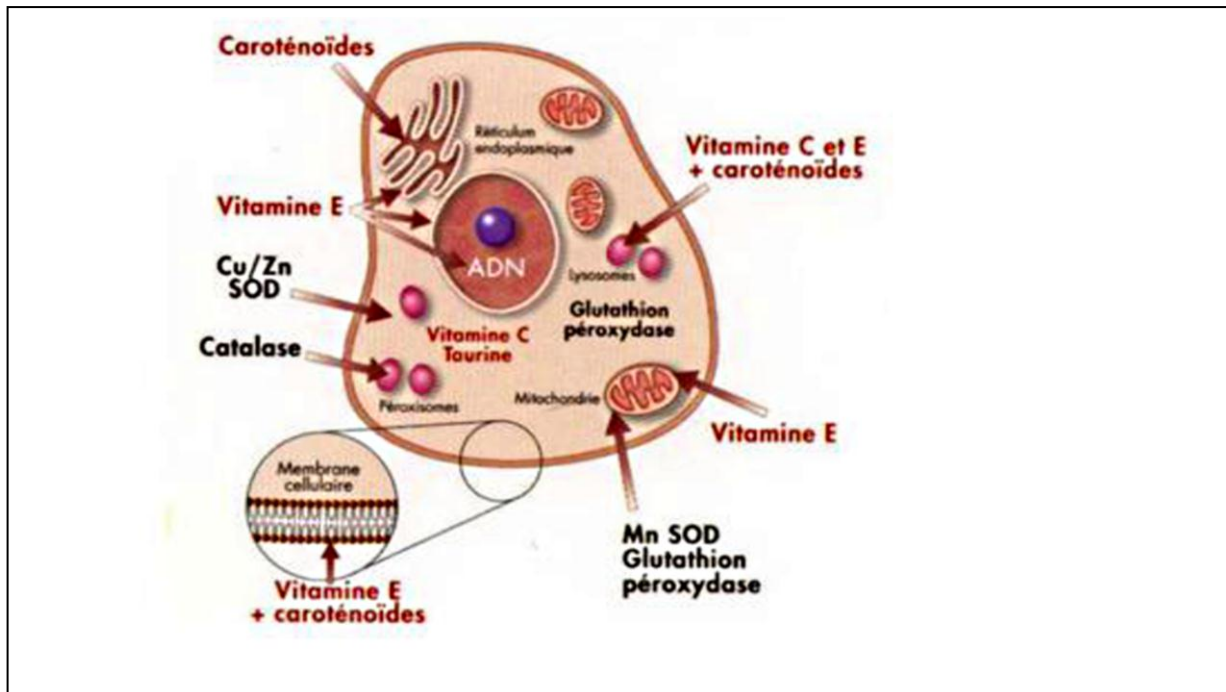


Figure-3 : Système de défense antioxydant (OPARA., 2002)

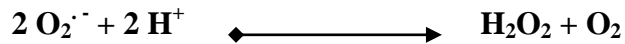
1-Antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques représentent la composante la plus importante des systèmes de défense cellulaires contre les attaques oxydatives. Ces enzymes sont hautement conservées et présentes chez l'ensemble des mammifères. Ces antioxydants endogènes se retrouvent sous forme d'enzymes produites par l'organisme. On en compte trois principales: la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase, toutes trois présentes dans le cytoplasme, le milieu extracellulaire et la mitochondrie (Baba & McGrath., 2008).

En plus de ces trois enzymes, le corps produit d'autres antioxydants tels l'acide urique, la mélatonine, le N-acétylcystéine et la méthionine sulfatase réductase. L'organisme a également la capacité de synthétiser quelques antioxydants aussi retrouvés dans l'alimentation. C'est le cas du glutathion, protéine composée de trois acides aminés (cystéine, acide glutamique et glycine), considéré comme le plus important antioxydant du cytosol. Il y a aussi l'acide alpha-lipoïque, l'albumine et la coenzymeQ10.

1-1-Superoxyde dismutase (SOD)

Les superoxydes dismutases ou SOD (EC 1.15.1.1) sont des métallo-protéines. Chez les eucaryotes, dont le rôle est d'éliminer les $O_2^{\cdot-}$ par une réaction de dismutation qui produit une molécule d'oxygène et une molécule de H_2O_2 à partir de deux $O_2^{\cdot-}$



H_2O_2 est catabolisé en H_2O par la catalase ou les glutathion peroxydases dont la complémentarité est indispensable pour le maintien du statut redox de la cellule. (Fridovich., 1995). Il est à noter que la SOD est caractérisée par une vitesse de réaction remarquablement élevée. Il existe trois isoformes de SOD. Ces différents isoformes se distinguent également par leur localisation cellulaire: les SOD à manganèse situées dans la mitochondrie, (Mn-SOD), les SOD à cuivre-zinc (Cu, Zn-SOD) retrouvées dans le cytoplasme et les SOD extracellulaires (EC-SOD) localisées dans les fluides extracellulaires.

Il a été suggéré que la Cu, Zn-SOD joue un rôle majeur dans la première ligne de défense antioxydante contre les $\text{O}_2^{\cdot -}$ et c'est également l'isoforme le plus abondant chez l'humain (Favier., 2006; Johnson ; Giulivi., 2005; Mates ; Sanchez-Jimenez., 1999).

Le mécanisme général de dismutation est décrit par la réaction suivante (Schafer ; Kardinah., 2003).

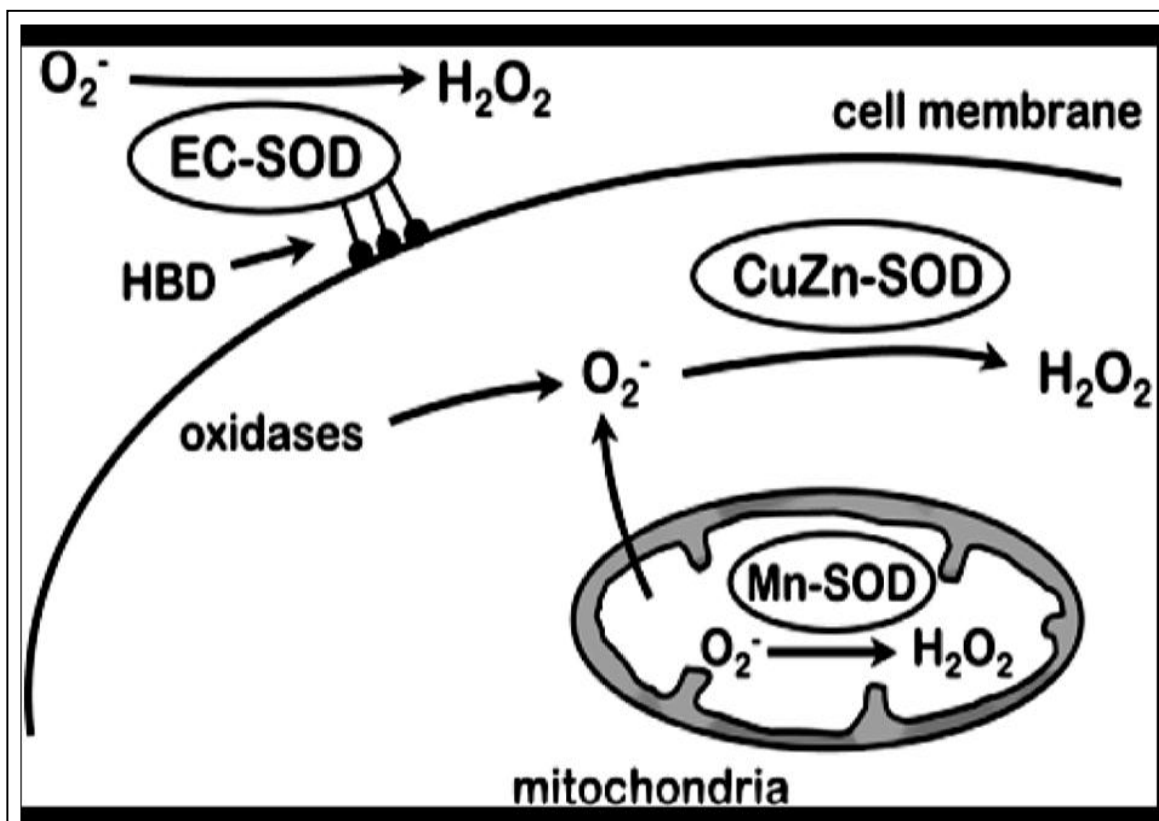
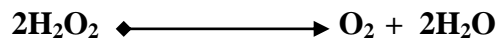


Figure-4 : Les trois types de la SOD (Frank *et al.*, 2004).

1-2-Catalase (CAT)

La catalase (EC 1.11.1.6) est une enzyme qui catalyse la transformation du H₂O₂ en oxygène et en eau (Esposito *et al.*, 2002; Favier., 2006; Mates ;Sanchez-Jimenez., 1999). L'activité catalytique de la catalase est très élevée et estimée comme 200000/sec par site catalyseur. (Ye-Shih *et al.*, 2004)



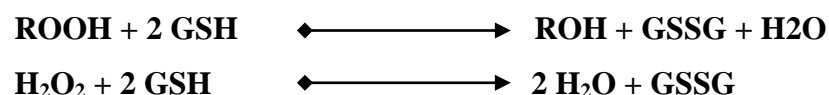
La catalase est omniprésente dans tous les procaryotes et les eucaryotes à l'exception des érythrocytes c'est une enzyme tétramérique, chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule de NADPH. La fixation du NADPH sur la catalase augmente son efficacité et le protège contre l'inactivation (Kirkman *et al.*, 1999). Elle est principalement située dans les peroxyosomes de tous les types cellulaires de mammifères où H₂O₂ est généré par les différentes oxydases (Purdue ;Lazarow., 1996)

Toutefois, une certaine quantité de catalase a également été trouvée dans les mitochondries du cœur de rat (Radi *et al.*, 1991). Cette enzyme est présente dans les cellules de presque tous les organismes vivants, c'est-à-dire les bactéries, les champignons, les plantes et les animaux.

1-3-Glutathionne-peroxydase

La GPx (EC 1.11 .1.9) est également une enzyme impliquée dans la détoxification du H₂O₂. C'est une enzyme formée de quatre sous-unités identiques comportant chacune un atome de sélénium, ce dernier étant essentiel pour l'activité de cette enzyme.

La GPx existe sous au moins cinq isoformes chez les mammifères. Malgré que l'expression de ces isoformes soit ubiquitaire, leur quantité dépend de leur localisation. Ainsi, on retrouve la GPx-1 et la GPx-4 dans la majorité des tissus au niveau du cytosol ou de la membrane, la GPx-2 dans le tractus gastro-intestinal, la GPx-3 dans le rein et la GPx-5 dans le sperme. Ces enzymes catalysent la réduction de différents hydroperoxydes organiques (ROOH et H₂O₂) en utilisant le glutathion (GSH) comme donneur d'électrons (Arthur., 2000; Favier., 2006; Mates ; SanchezJimenez., 1999).



Malgré que la CAT et la GPx partagent le même substrat, il a été suggéré que la GPx serait une source importante de protection contre les faibles niveaux de stress oxydant tandis que la

CAT aurait un rôle plus important dans la protection contre les hauts niveaux de stress oxydant (Halliwell., 2006; Mates ; Sanchez-Jimenez., 1999).

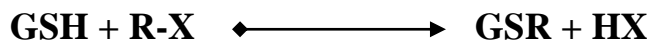
1-4-La Glutathion S –transférase

De même, sans sélénium, les GSH-S transférases possèdent une activité peroxydasique vis-à-vis des peroxydes organiques mais pas vis-à-vis d'H₂O₂. Elles détoxifient les aldéhydes, les médicaments et les agents cancérigènes (Hayes ; McLellan., 1999).

La glutathion S-transférase (GST EC 2.5.1.18) est une famille des enzymes multifactorielles présentes chez tous les organismes (Renuka *et al.*2003).

La glutathion-S-transférase (GST) est un système très important dans la protection de la cellule contre les espèces réactives de l'oxygène, par sa capacité de conjuguer le glutathion avec les composés électrophiles et la réduction des peroxydes (Zhihua *et al.*, 2004 ; Gattás *et al.*, 2004).

En plus de l'activité de conjugaison du GSH et la réduction des peroxydes, GST est associée avec d'autres processus biologiques. Quelques GST sont impliquées dans la modulation des canaux ioniques (Dulhunty *et al.*, 2001), d'autres dans la synthèse des eicosanoïdes, leukotriènes et les prostaglandines, (Bartling *et al.*, 1993 ; Fernandez-Canon ;Penalva., 1998). L'activité de conjugaison du GSH avec les composés électrophiles est présentée comme suit:



Finalement, au niveau cellulaire, l'activité des enzymes antioxydantes SOD, CAT et GPx doit être complémentaire car une protection efficace contre les ROS ne peut être obtenue seulement par l'activité des SOD.

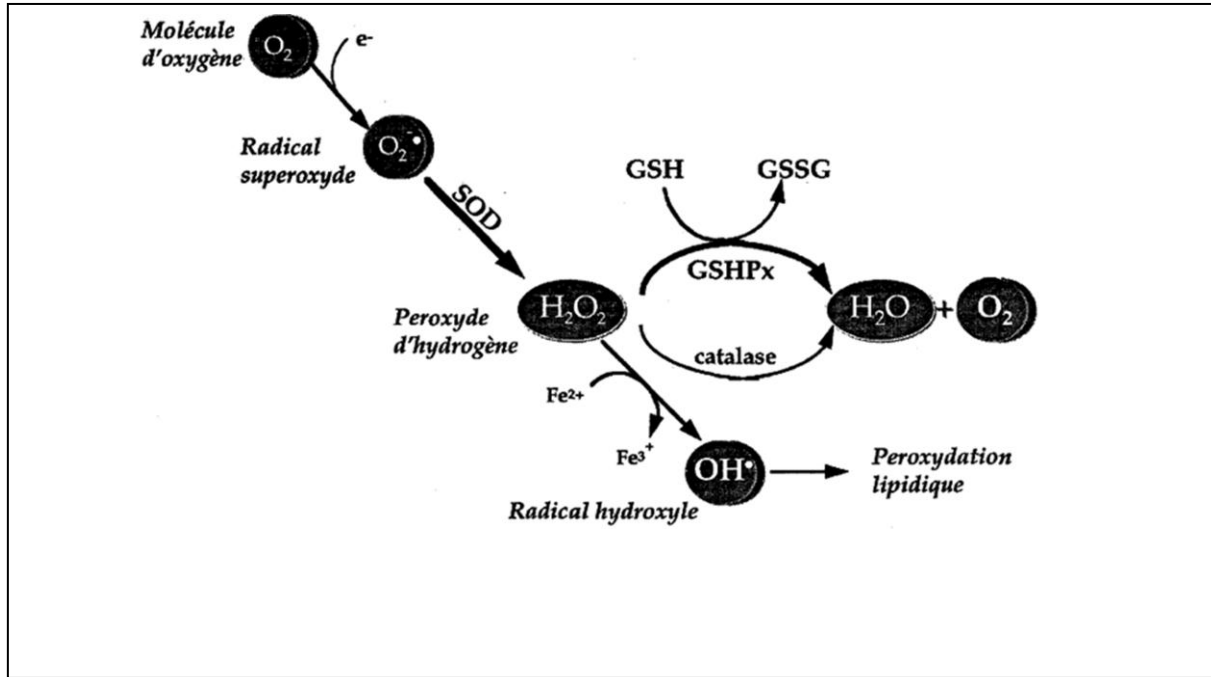


Figure-5 : Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène.

2-Les antioxydants non-enzymatiques

Parmi les antioxydants non-enzymatiques, on distingue des composés endogènes et des composés exogènes. Ces derniers (vitamines C, E et polyphénols...) sont principalement apportés à l'organisme par l'alimentation. Les polyphénols, présents en grande quantité dans les fruits, les légumes et les extraits végétaux.

Les antioxydants non-enzymatiques endogènes sont présents dans les cellules. La plupart sont des agents hydrosolubles tels que le glutathion, l'acide urique, la bilirubine et l'ubiquinol (coenzyme Q réduit).

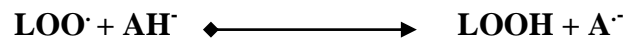
2-1-Vitamine E

Sous le terme vitamine E est regroupée la famille des tocophérols (α , β , δ , γ). Le caractère liposoluble de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines, où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant. Seuls α et δ tocophérols possèdent les propriétés antioxydantes les plus intéressantes (Vertuani *et al.*, 2004). L' α -tocophérol est capable de piéger l'oxygène singulet et de réagir avec le radical hydroxyle et former le radical tocophéryle. Les besoins en vitamine E de l'adulte sont de 12 mg/j et les sources principales sont les huiles végétales, les germes de blé, les noix et certains légumes à feuilles vertes.

L' α -tocophérol peut être régénéré lors de la réduction du radical tocophéryle par la vitamine C ou acide ascorbique (Brigelius-Flohe *et al.*, 1999).

2-2-La vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique est un antioxydant majeur présent dans tous les organes. Excellent donneur d'électrons, l'anion ascorbate AH^- piège les radicaux et donne un radical ascorbyle $A^{\cdot-}$



Ce radical est transformé en déhydroascorbate recyclé en acide ascorbique par une déhydroascorbate réductase avec utilisation de NADH. Par ce mécanisme, la vitamine C hydrosoluble régénère la vitamine E à l'interface membrane/cytosol. La vitamine C peut aussi agir comme prooxydant en réduisant le fer ferrique en fer ferreux. Fe^{++} réagit ensuite avec H_2O_2 pour donner le radical hydroxyle selon une réaction "Fenton-like" (Samuni *et al.*, 1983).

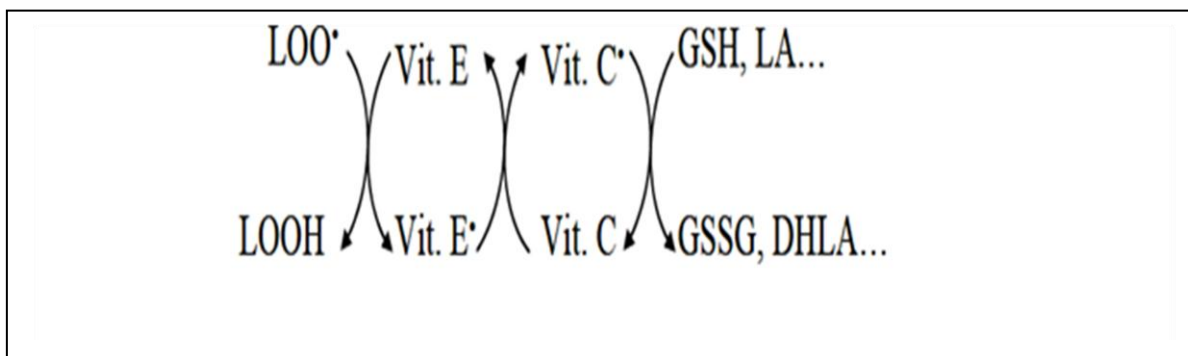


Figure-6 : Schéma des réactions d'élimination des radicaux lipidiques par les vitamines E et C. (Samuni *et al.*, 1983).

La vitamine C est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présent dans les fluides intra- et extracellulaires. La vit C peut directement réagir avec des espèces réactives de l'oxygène comme HO^{\cdot} ou $O_2^{\cdot-}$. Elle peut recycler l' α -tocophérol pour aider à prévenir l'oxydation des lipides (Figure-7) (Vertuani *et al.* 2004). Les besoins en vitamine C chez l'adulte sont de 110 mg/j et les principales sources sont les agrumes et les légumes (Roussel *et al.* 2005)

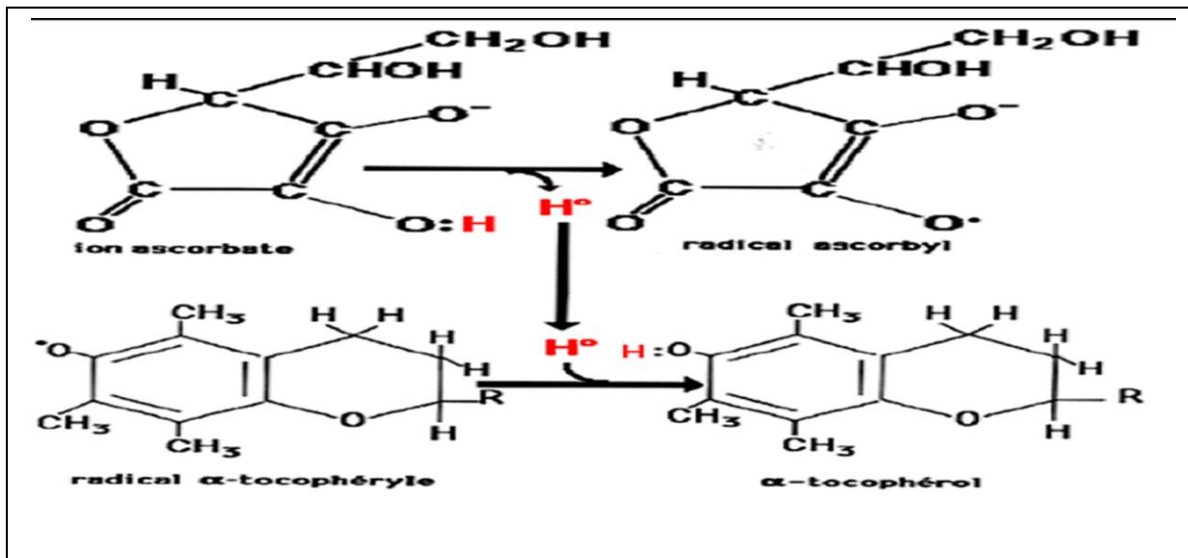


Figure-7 : Régénération du tocophérol (vit E) par l'acide ascorbique (vit C).
(May *et al.* , 1997)

2-3-Le β -carotène

Le β -carotène est apporté par l'alimentation, il est doué de plusieurs capacités : il est précurseur de la vitamine A, il capte l'oxygène singulet sous faible pression d'oxygène et avec les autres caroténoïdes, il a le pouvoir de terminer les réactions en chaîne de lipoperoxydation. Il protège les structures cellulaires contre l'agression oxydante (Goudable ; Favier., 1997).

2-4-Le glutathion (GSH)

C'est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Avec son groupement sulfhydryle, il est le thiol majoritaire au niveau intracellulaire et est essentiellement présent sous forme réduite.

Le GSH joue son rôle d'antioxydant en tant que substrat d'enzymes antioxydantes telles que les glutathion peroxydases (GPx), mais également par ses propriétés intrinsèques. En effet, le glutathion prévient l'oxydation des groupements thiols grâce à son pouvoir réducteur. Il peut également chélater les ions cuivreux Cu^+ et limiter ainsi leur participation à la réaction de Fenton. Il est directement impliqué dans la réparation des atteintes oxydatives à l'ADN. La régénération de la fonction thiol GSH à partir de la forme oxydée se fait grâce à l'activité de la glutathion réductase (GR) (Kruidenier *et al.*, 2002; Théron *et al.* 2005b)

3-Autres antioxydants non-enzymatiques

3-1-La bilirubine

C'est un produit terminal de la dégradation de l'hème et résultant du catabolisme de l'hémoglobine. Il s'agit d'un composé non hydrosoluble à pH physiologique qui se lie à l'albumine empêchant ainsi sa pénétration dans les tissus riches en lipides comme le cerveau. La bilirubine est un piègeur d'oxygène singulet et de radicaux peroxydes $RO_2\cdot$ et protège ainsi l'albumine et les acides gras qui y sont associés des attaques radicalaires (Théron *et al.* 2005b)

3-2-L'acide urique

Est produit par oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine par la xanthine oxydase et la xanthine déshydrogénase. Au pH physiologique, il est majoritairement présent sous la forme ionisée (urate) pouvant interagir avec les radicaux hydroxyles et conduisant à la formation de l'espèce radicalaire UrH^{\cdot} stable. Celle-ci est à son tour réduite par l'ascorbate régénérant l'urate. L'urate protège les protéines de la nitration en réagissant avec le peroxy-nitrite. Il peut également chélater les ions métalliques et donner des chélates peu réactifs sur le plan catalytique (Simic *et al.*, 1989; Whiteman *et al.*, 2002)

3-3-Le coenzyme Q

Est un composé hydrophobe qui joue un rôle essentiel dans la chaîne mitochondriale de transport d'électrons. Il est également présent dans d'autres membranes cellulaires et dans les lipoprotéines où il joue un rôle d'antioxydant. L'ubiquinol (forme réduite du coenzyme Q) contenu dans les LDL (low density lipoprotein) joue un rôle important dans leur résistance à l'oxydation. Cependant son rôle en tant qu'antioxydant peut-être discuté dans la mesure où le coenzyme Q peut être à l'origine de la production d'anion superoxyde dans la chaîne respiratoire mitochondriale (Beyer., 1994; Théron *et al.*, 2005b).

3-4-Les métaux de transition

Peuvent aussi jouer un rôle protecteur vis-à-vis du stress oxydant comme composés essentiels des enzymes antioxydantes. Ainsi, le cuivre, le zinc et le manganèse entrent dans la composition du site actif du différent superoxyde dismutases (Cu/ZnSOD et MnSOD). Le sélénium est présent sous forme de résidus séléno-cystéine dans les séléno-protéines comme les glutathion peroxydases, la séléno-protéine, la thioredoxine réductase (Arteel et Sies, 2001).

3-5-Les polyphénols

Les polyphénols végétaux regroupent une grande variété de composés comprenant entre autres les flavonoïdes, les anthocyanes et les tanins. Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve dans les plantes. Ils attirent l'attention depuis quelques années à cause de leurs propriétés antioxydantes. En effet, ils sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxydes. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices (Delattre *et al.*, 2005). Les plus utilisés sont la quercétine, le resvératrol et la curcumine. Les composés phénoliques regroupent un vaste ensemble de substances chimiques comprenant au moins un noyau aromatique et, en plus d'autres constituants, un ou plusieurs groupes hydroxyle tels que les flavonoïdes contenus dans les légumes, les fruits, le thé, le vin ont des effets protecteurs vis-à-vis le diabète et des maladies cardiovasculaires.

3-6-Les plasmalogènes

Phospholipides possédant une liaison éther vinylique en sn-1 ($R_1-CH=CH-O-CH_2$) auraient aussi un rôle antioxydant (Zoeller *et al.*, 1988). En particulier, la sensibilité de cette liaison à l'oxydation retarderait le processus exponentiel de dégradation des AGPI (Reiss *et al.*, 1997)

4-Le stress oxydant

L'oxygène est indispensable à la vie des organismes aérobies qui en utilisent la majeure partie comme substrat de la chaîne respiratoire pour la production d'ATP. Ce métabolisme induit la production d'espèces réactives dérivées de l'oxygène (ROS) et de l'azote (ERAs) en équilibre avec les systèmes antioxydants. Le stress oxydant, défini comme le résultat d'un déséquilibre entre la production de composés pro-oxydants et leur élimination par les antioxydants, joue un rôle central dans de nombreuses pathologies telles que l'athérosclérose (Uno *et al.*, 2010), le diabète de type 2 (Pitocco *et al.*, 2010). Il a également été montré que le stress oxydant jouait un rôle central dans l'initiation, la progression et la malignité de nombreux cancers (Grek *et al.*, 2010).

Le stress oxydatif correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire ; induite soit par la production excessive de radicaux libre ; soit par diminution de la capacité de défense antioxydant pouvant causer des dégâts cellulaires.

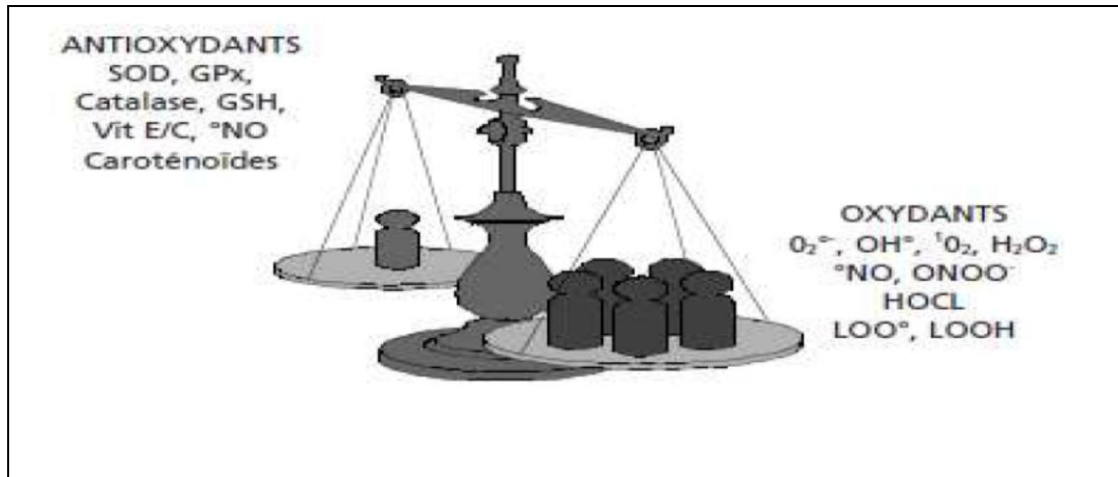


Figure-8 : Déséquilibre du statut pro /antioxydant favorisant l'état de stress oxydant

4-1-Marqueurs du stress oxydant

Le stress oxydatif dû aux radicaux libres, entraîne des dégâts tissulaires essentiellement par l'oxydation de l'ADN, des protéines, ou des lipides. (Laight *et al.*, 2000).

4-1-1- L'oxydation de l'ADN

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Au bas mot, cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par HO^\bullet peuvent être générées. Parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaux, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (Cadet J *et al.*, 2002). Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. Le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin.

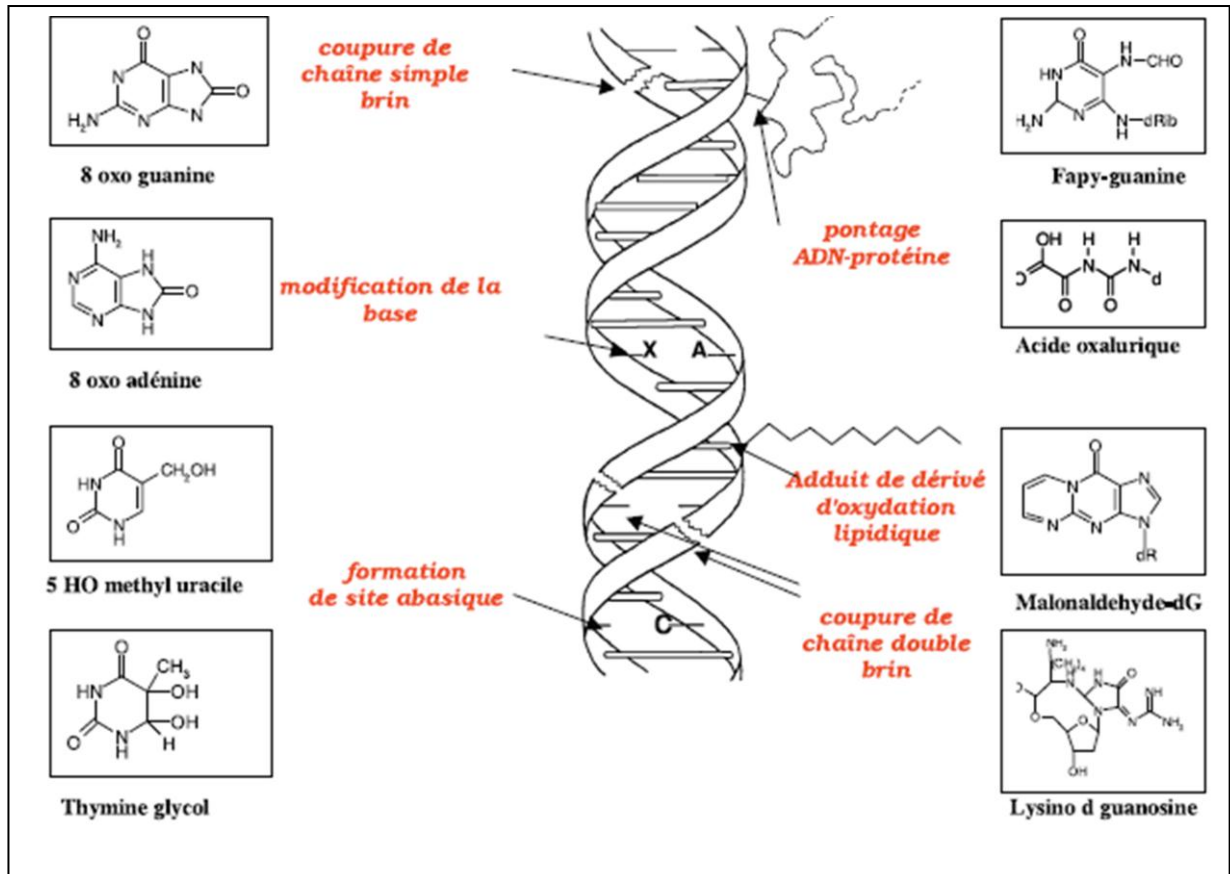


Figure-9 : Lésion de l'ADN formées par l'attaque radicalaire du patrimoine génétique (Favier A., 2003)

4-1-2-L'oxydation des protéines

Les protéines sont également sensibles aux attaques des radicaux libres, principalement celles dont la structure comporte un groupement sulfhydryle (SH). Ce groupement composé d'un atome de soufre et d'un atome d'hydrogène reliés au moyen d'une liaison simple est retrouvé chez de nombreuses enzymes et des protéines de transport. Les protéines modifiées par oxydation sont inactivées et perdent donc leurs propriétés biologiques (Favier., 2006; Mates ; Sanchez-Jimenez., 1999).

Lorsque des radicaux libres réagissent avec des protéines saines, plus précisément avec le groupement radical (chaîne latérale) des acides aminés, il en résulte la formation de groupement carbonyles. Le dosage plasmatique des protéines carbonylées est actuellement le marqueur d'oxydation avancée des protéines le plus utilisé, aussi bien *in vivo* que *in vitro*, pour mesurer les dommages oxydatifs effectués aux protéines (DalleDonne *et al.*, 2006) .

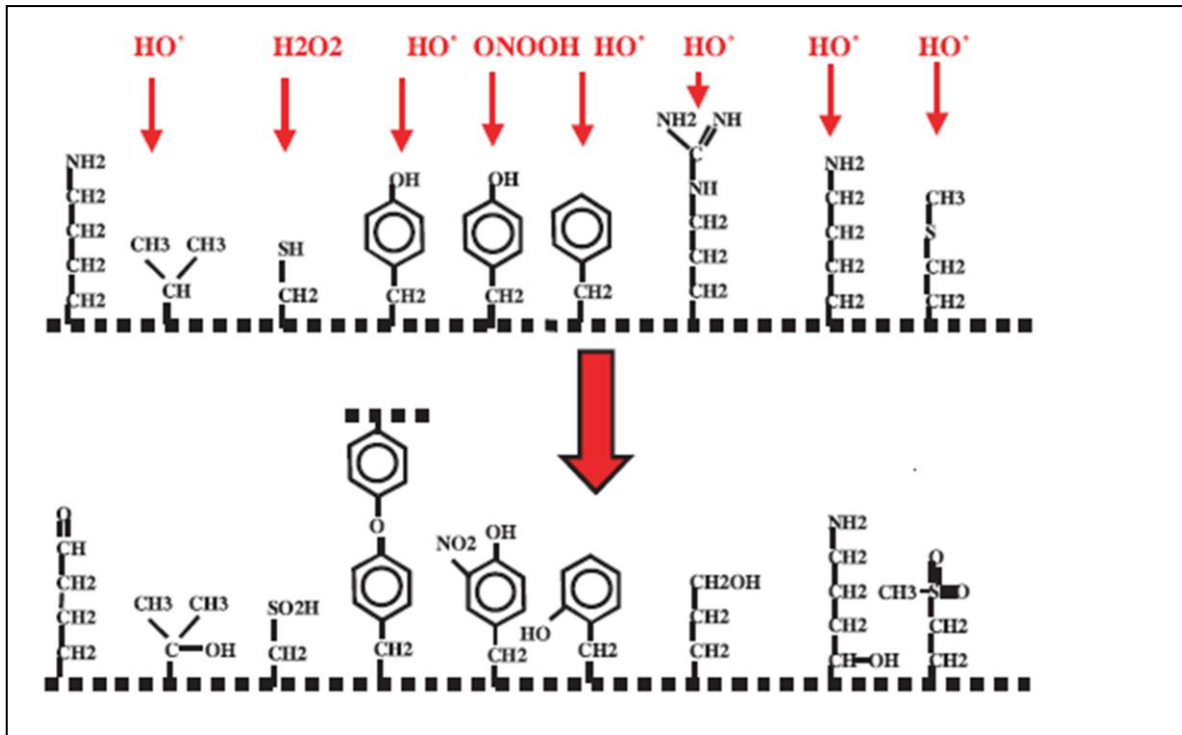


Figure-10 : nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire .(Favier., 2003).

4-1-3-La peroxydation lipidique

Les lipides, principalement les acides gras polyinsaturés, peuvent subir une attaque radicalaire, par le radical hydroxyle ($\text{HO}\cdot$), capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. Une réaction en chaîne se produit conduisant à la transformation du radical peroxyde, au contact d'un autre acide gras, en un nouveau radical diène conjugué (Esterbauer *et al.*, 1992). Les radicaux diènes conjugués, sous l'action de l'oxygène, se transforment en hydroperoxydes qui peuvent, soit être réduits et neutralisés par la glutathion peroxydase, soit continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes, acides et alcanes volatiles. Les principaux marqueurs de la peroxydation lipidique sont les substances régissant aux malonaldéhyde/acide thiobarbiturique, les diènes conjugués, les hydroperoxydes lipidiques et les isoprostanes (Serafini *et al.*, 2000). Cette attaque des lipides peut concerner aussi bien les phospholipides (PL) membranaires que les lipoprotéines circulantes, avec des conséquences différentes. En effet, l'atteinte des PL entraîne une modification de la fluidité membranaire, altère les systèmes de transfert d'ions, ainsi que le fonctionnement de nombreux transporteurs, récepteurs et affecte les voies de transduction des signaux (Favier., 2003). L'attaque des lipoprotéines circulantes, notamment des LDL, aboutit à leur oxydation,

puis leur captation par les macrophages pour donner des cellules spumeuses à la base du dépôt lipidique de la plaque d'athérome (Peynet *et al.*, 2005).

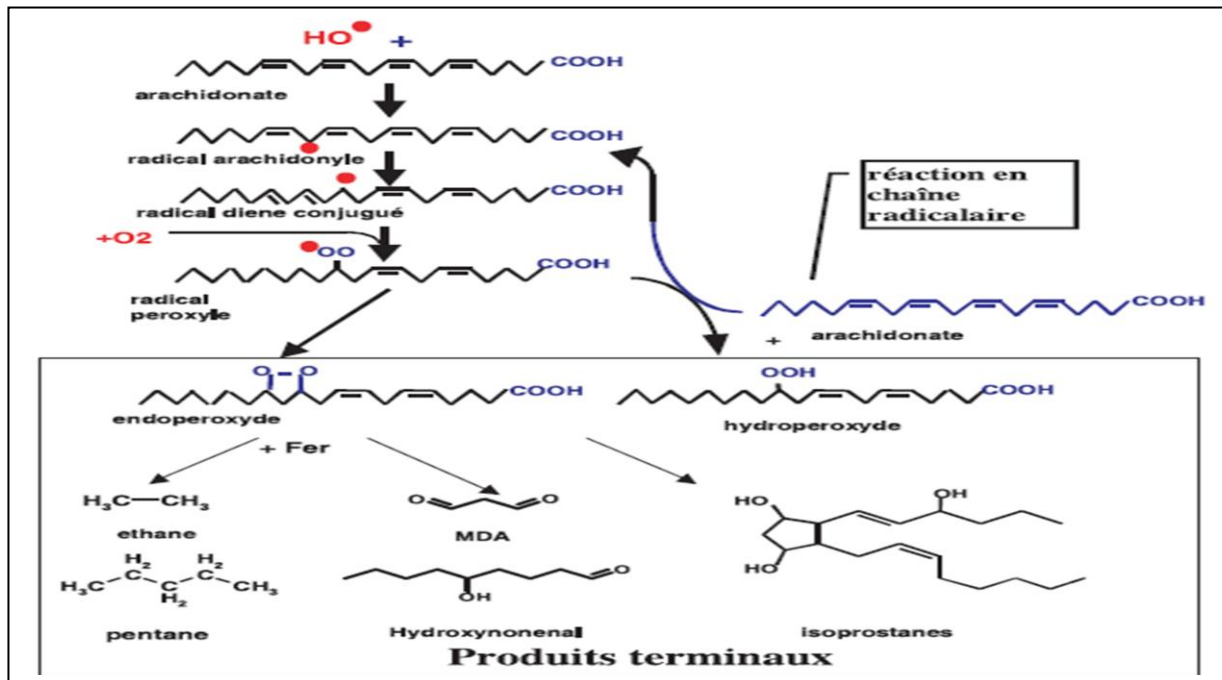


Figure 11 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés.(Favier., 2003)

I-LE DIABETE SUCRE

1-Définition

Le diabète est l'une des maladies les plus fréquentes dans toutes les populations de tous les âges. C'est un syndrome métabolique causé par une sécrétion inadéquate d'insuline ou l'altération de son action ou les deux, il est caractérisé par l'hyperglycémie (Mandrup-poulsen, T., 2003 ; Donath ; Eshes., 2006). Le diabète sucré provoque chez l'homme de graves lésions affectant de nombreuses parties du corps, en particulier les nerfs et les vaisseaux sanguins.

2-Classification du diabète

Le diabète a été classé en 2 types principaux le diabète de type 1 (insulinodépendant DID) et le diabète de type 2 (non insulinodépendant DNID), il existe un autre type connu sous le nom de diabète gestationnel (Recep., 2008).

2-1- Le diabète insulino-dépendant ou le diabète sucré de type 1 DID

Ce type de diabète est caractérisé par une destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas conduisant habituellement à une carence totale en insuline. C'est une maladie auto-immune soumise à une prédisposition génétique et à des facteurs environnementaux. Souvent appelée diabète juvénile vue sa fréquence chez les enfants et les adolescents, il représente environ 15 à 20 % des cas de diabète dans le monde. Les traitements sont essentiellement basés sur l'injection quotidienne d'insuline (Boitard., 1995).

2-2- Le diabète non insulino-dépendant ou le diabète sucré de type 2 DNID

Le diabète de type 2 est un problème de santé majeur car il est le plus fréquent avec environ 85 % des cas de diabète dans le monde. Il est caractérisé par une insulino-résistance des tissus périphériques associée à une insulino-pénie relative en réponse au glucose. Le diabète de type 2 appelé aussi diabète de l'adulte ou diabète gras survient souvent après 40 ans chez des sujets obèses et sa prévalence augmente avec l'âge (DeFronzo., 1997). Les causes de ce type de diabète, multifactorielles comme pour le type 1, sont accompagnées de facteurs génétiques et liées au mode de vie. L'insulino-résistance peut diminuer par une réduction de la surcharge pondérale (régime alimentaire et exercice physique) et/ou la prise de médicaments hypoglycémisants. L'insulinothérapie n'est pas nécessaire, du moins au début de la maladie.

2-3-Le diabète gestationnel

Le diabète de grossesse se manifeste pendant la grossesse, généralement vers la fin du deuxième trimestre et au cours du troisième. Il est aussi connu sous le nom de diabète gestationnel, la présence du diabète accroît les risques d'infections, augmente le niveau de fatigue et peut causer des complications lors de l'accouchement. Mais disparaîtra dans 90 % des cas, après l'accouchement.

3- L'épidémiologie du diabète

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

Les différentes études réalisées en Algérie entre 1998 et 2013 ont démontré que le taux d'atteinte du diabète est passé de 8 % à 16 %. Selon une étude qui a touché un échantillon de près de 8 000 sujets âgés entre 55 et 59 ans à Tlemcen, le taux de prévalence globale a été estimé à plus de 10%. La prévalence urbaine était de 15% et rurale de 12 %.

Par ailleurs, une récente étude réalisée dans la wilaya de Mila sur un échantillon de plus de 1000 personnes âgées entre 30 et 64 ans a révélé que le taux de prévalence du diabète de type 2 a atteint 16 %, a affirmé le Pr. Kessam Lezzar endocrinologue au CHU de Constantine qui a participé à la réalisation de cette étude. (M.BELHADJ *et al.*, 2005).

4-Les complications du diabète

Dans le diabète, l'hyperglycémie chronique provoque l'apparition de complications aiguës (coma, acidocétosique ou hypoglycémique) et à moyen et long terme, des complications chroniques. Ces dernières consistent en une altération de la structure et des fonctions des microvaisseaux (**microangiopathie**), et des macrovaisseaux (**macroangiopathie**). La microangiopathie est en cause dans la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétiques tandis que la macroangiopathie est responsable des accidents cardio-vasculaires, vasculaires cérébraux et d'ischémie des membres inférieurs. L'apparition de ces complications justifie une normalisation glycémique la plus précoce possible.

II - LE MECANISME DE L'AUGMENTATION DU STRESS OXYDANT DANS LE DIABETE

Il est admis que le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre la génération des ROS et le potentiel antioxydant de l'organisme. Différentes études ont montré que le diabète sucré est associé à une augmentation de la production des radicaux libres d'une part, et d'une diminution du potentiel antioxydant d'une autre part (Lorenzi M ; Oates P.J., 1995; Willems D *et al.*, 1998 ; Werstuck G.H.N., 2006)

Récemment, docteur Brownlee et ses collègues ont proposé une hypothèse unifiant le stress oxydant, l'hyperglycémie et les complications liées au diabète (Jenkins A.J., 2007). Alors, la question qui se pose concerne la source des ROS associées au diabète et les mécanismes par lesquels elles sont impliquées dans les complications qui en résultent.

1- Les sources des radicaux libres aux cours des états d'hyperglycémie

Plusieurs mécanismes semblent impliqués dans le développement d'un stress oxydant en présence de concentrations élevées en glucose : l'auto-oxydation du glucose, la glycation des protéines, la voie des polyols, la voie des PKC, la voie des hexoamines et l'activation de l'angiotensine II.

1-1- Auto-oxydation du glucose

Le glucose, sous sa forme α -D-glucopyranose, et en présence de métaux de transition, donne naissance à un radical anionique α -D-glucopyranose ; celui-ci, en réduisant l'oxygène moléculaire, libère des anions superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) ; au cours de cette réaction, il y a formation concomitante d'un composé carbonyle. L'anion superoxyde peut se dismuter en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de métaux de transition, produit des radicaux hydroxyle (HO^{\cdot}) qui sont extrêmement réactifs (Hunt JV *et al.*, 1988; 1990)

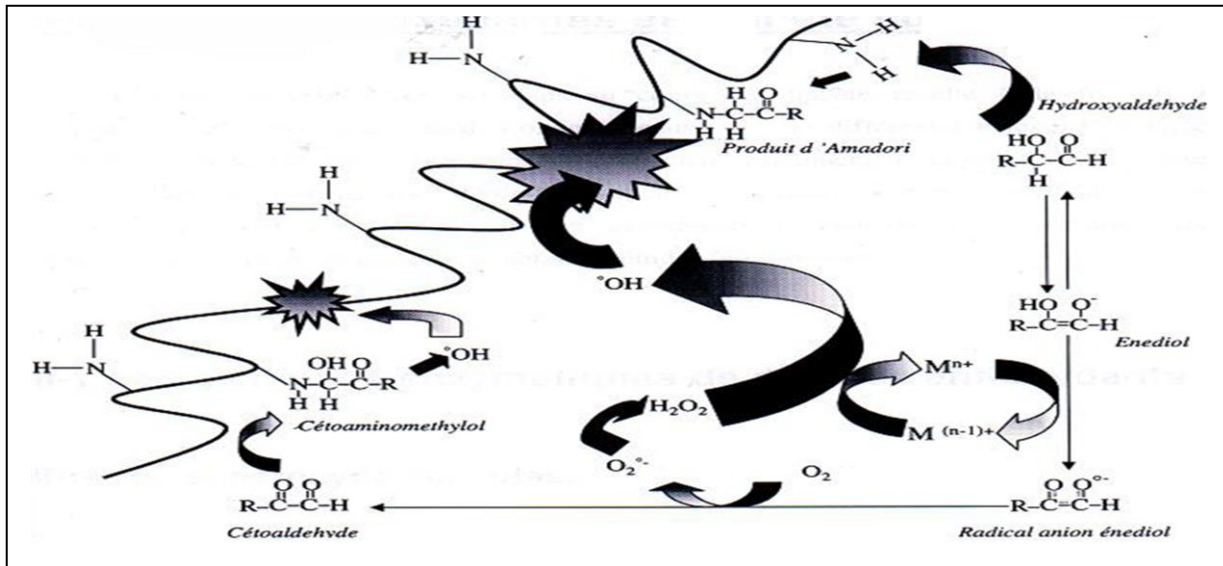


Figure -12 : Contribution de l'auto-oxydation du glucose et de la production de radicaux hydroxyles à l'altération des protéines induites par le glucose (D'après Hunt *et al.*, 1988).

1-2-Glycation des protéines

La glycation des protéines résulte de la formation d'une liaison covalente entre la fonction aldéhydique du glucose et les groupements amines libres des protéines (fonction amine N terminale et/ou fonction amine de la chaîne latérale des lysines). Cette liaison donne naissance à des produits dits d'Amadori qui présentent la particularité de posséder un groupement cétoal (fonction cétone et fonction alcool secondaire portées par deux carbones contigus). Cette fonction cétoal peut, en présence de métaux de transition, céder un électron à l'oxygène moléculaire, conduisant à la formation d'anions superoxyde. La propriété des protéines glyquées de produire des anions superoxyde a été mise en évidence pour la première fois par Gillery *et al.*, (1988) et a été confirmée par d'autres auteurs Sakurai T *et al.*, (1988).

Depuis cette observation originale, les recherches réalisées dans ce domaine ont montré que de nombreuses interrelations existent entre le stress oxydant et la glycation des protéines et qu'elles sont extrêmement complexes. De nouvelles définitions ont vu le jour telles que la glyco-oxydation (Kennedy AL *et al.*, 1997).

Le terme de glyco-oxydation a été proposé par Baynes *et al.*, (1991) pour caractériser les modifications des protéines pour lesquelles des réactions d'oxydation sont associées à la glycation. Ainsi, certains produits terminaux de glycation avancée (AGE) sont formés à partir des produits d'Amadori, soit par une voie non oxydative, soit par une voie oxydative faisant

intervenir les radicaux libres oxygénés. La glyco-oxydation concerne la deuxième voie. Une fois formés, l'AGE peut influencer la fonction cellulaire en se liant à plusieurs sites membranaire, y compris le récepteur de l'AGE (RAGE). L'interaction des AGE au RAGE conduit à la génération intracellulaire des radicaux libres de l'oxygène (Schmidt *et al.*, 1996 ; Yan *et al.*, 1997 ; Jürgen *et al.*, 2005) et, parallèlement, l'épuisement des antioxydants.

1-3-Voie des polyols

Dans le diabète, le glucose excédentaire ne peut plus être métabolisé par la glycolyse et la voie des pentoses phosphates. Il est pris en charge par la voie des polyols. Sous l'action de l'aldose réductase, il est réduit en sorbitol qui est alors oxydé en fructose par la sorbitol déshydrogénase. L'aldose réductase requiert, comme cofacteur, le NADPH. De ce fait, un flux excessivement élevé de la voie des polyols entraîne une déplétion intracellulaire de NADPH. Or, des enzymes anti-oxydantes comme la glutathion réductase, qui régénère le glutathion réduit, agissent en présence de NADPH. Ainsi, la déplétion intracellulaire de ce cofacteur, en diminuant l'activité de la glutathion réductase, conduit à une diminution du taux intracellulaire de glutathion réduit, un facteur important de protection vis-à-vis des dommages créés par les radicaux libres oxygénés (Tesfamariam B., 1994 ; Greene DA *et al.*, 1996). La déplétion intracellulaire en NADPH entraîne un autre effet délétère, celui de diminuer la synthèse du monoxyde d'azote (NO[•]). En effet, le NADPH est le cofacteur de la NO synthase dont le rôle est de synthétiser le monoxyde d'azote à partir de L- arginine. De plus, le métabolisme du NO[•] peut être également altéré par une production anormale d'anions superoxyde, conséquence d'une concentration intracellulaire anormalement élevée en glucose. En effet, les anions superoxyde sont impliqués dans l'inactivation physiologique de NO[•] ; ils réagissent avec celui-ci pour former du peroxyde d'azote (OONO[•]) qui est lui-même un agent oxydant potentiellement puissant suite à sa décomposition en dioxyde d'azote (NO₂) et en radical hydroxyle (HO[•]) (Tesfamariam B., 1994). Enfin, il a été émis l'hypothèse que les protéines, telles que le collagène, contenant des produits terminaux de glycation avancée (AGE) pouvaient être des piègeurs de NO[•] au niveau de l'endothélium et empêcher de ce fait sa diffusion dans les cellules musculaires lisses (Bucala R *et al.*, 1991). Une concentration intracellulaire anormalement élevée du glucose semble donc être à l'origine de plusieurs anomalies du métabolisme du monoxyde d'azote. Ainsi, il a été émis l'hypothèse que ces anomalies pourraient être à l'origine de certaines complications vasculaires rencontrées dans le diabète.

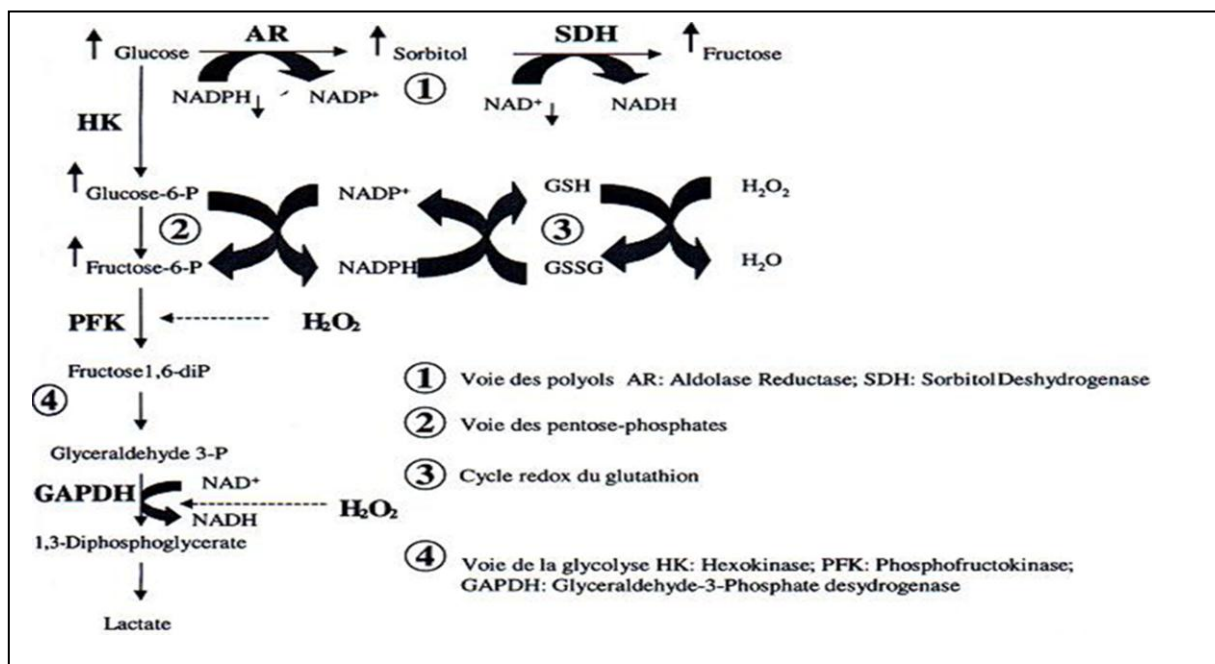


Figure-13: Voie des polyols et autres voies métaboliques induites par l'hyperglycémie

1-4- La voie de la protéine kinase C

Plusieurs études ont montré que l'activation de la protéine kinase C, induite par l'hyperglycémie, est à l'origine d'anomalies vasculaires chez les patients diabétiques (Koya D *et al.*, 1998 ; Ways K *et al.*, 2000).

L'hyperglycémie chronique stimule la protéine kinase C via le diacylglycérol, le stress oxydatif (la glycosylation auto-oxydative, la glyco-oxydation, le déséquilibre NADH/NAD⁺, l'interaction des AGE avec leurs récepteurs). Les conséquences vasculaires de cette activation sont multiples.

- Modification de la réactivité vasculaire; dès le début de la maladie, il a été montré une modification des flux sanguins en raison d'une anomalie de l'autorégulation qui résulterait :

- *d'une hyperexpression de l'endothéline, puissant vasoconstricteur.

- * d'une modification de la réponse à l'oxyde nitrique.

- * d'une augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine et de la sensibilité vasculaire à l'angiotensine II.

.Inhibition de l'activité de la pompe Na^+ / K^+ -ATPase impliquée dans les mouvements ioniques participant au maintien de l'intégrité cellulaire.

1-5-La voie des hexoamines

Lorsque les concentrations de glucose intracellulaire sont élevées, la majorité de ce dernier est métabolisée via la glycolyse. Cependant, une partie du fructose -6 phosphate est détournée de cette voie et est convertie en glucosamine-6 phosphate par la glutamine fructose-6 phosphate aminotransférase. Celui-ci est ensuite converti en uridine diphosphate N-acétylglucosamine (Kolm-Litty V, *et al.*, 1998), qui va modifier différents facteurs de transcription conduisant à l'expression de gènes et à la synthèse de protéine tels que Transforming Growth Factor-B ($\text{TGF-}\beta$) et (Plasminogen Activator Inhibitor-I) (PAI-1) (Du, X.L *et al.*, 2000).

Le glucosamine-6-phosphate produit par la voie des hexosamines inhibe l'activité du glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), enzyme clé de la voie des pentoses phosphate (Brownlee M., 2001). L'activation de la G6PD est couplée par la réduction de NADP^+ en NADPH^+ , par suite l'activation de la voie des hexosamines provoque la baisse du rapport $\text{NADPH}^+/\text{NADP}^+$ (Brownlee M.,2005).

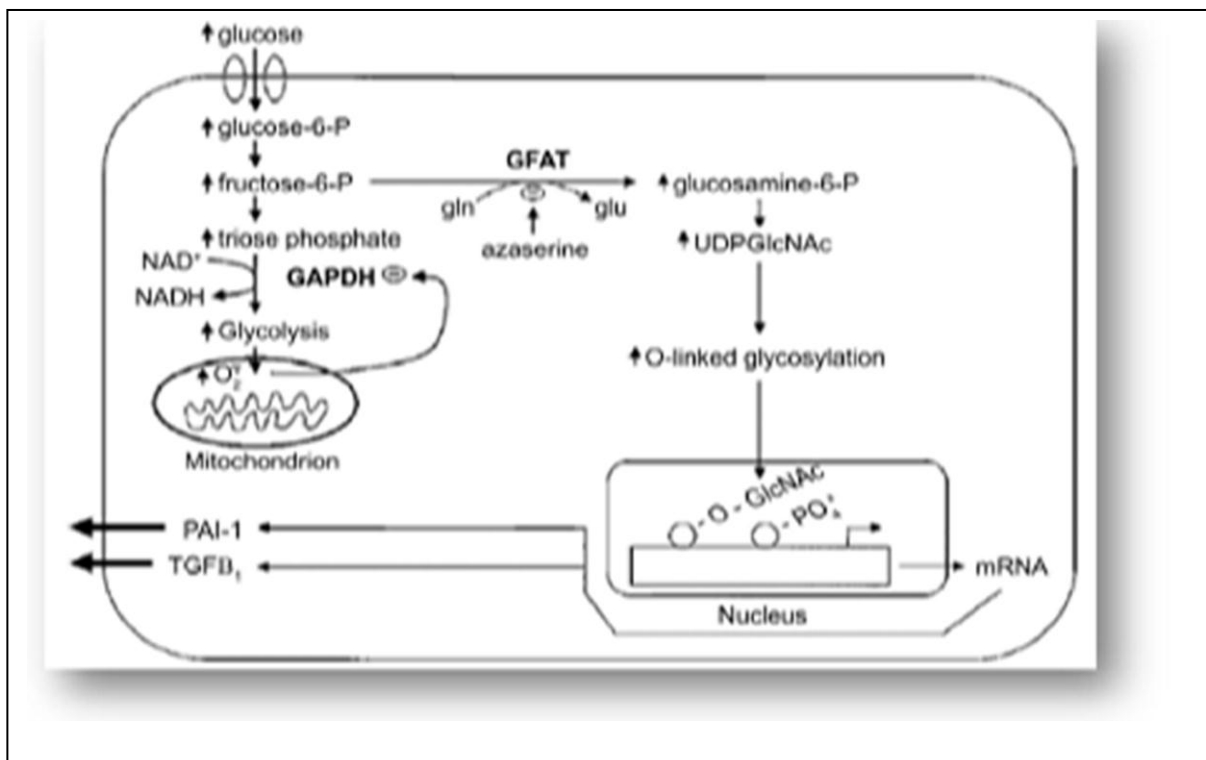


Figure-14 : Huperglycemie et production des radicaux libres (Du *et al.*, 2000)

1-6-Activation de l'angiotensine

L'angiotensine II est un vasoconstricteur dont son activité augmente systématiquement lors d'une hyperglycémie. Il est considéré comme l'un des plus importants stimuli endogène pour la génération de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ via la NAD(P)H oxydase endogène (Beaudeux J.L *et al.*, 2005) (Figure-15).

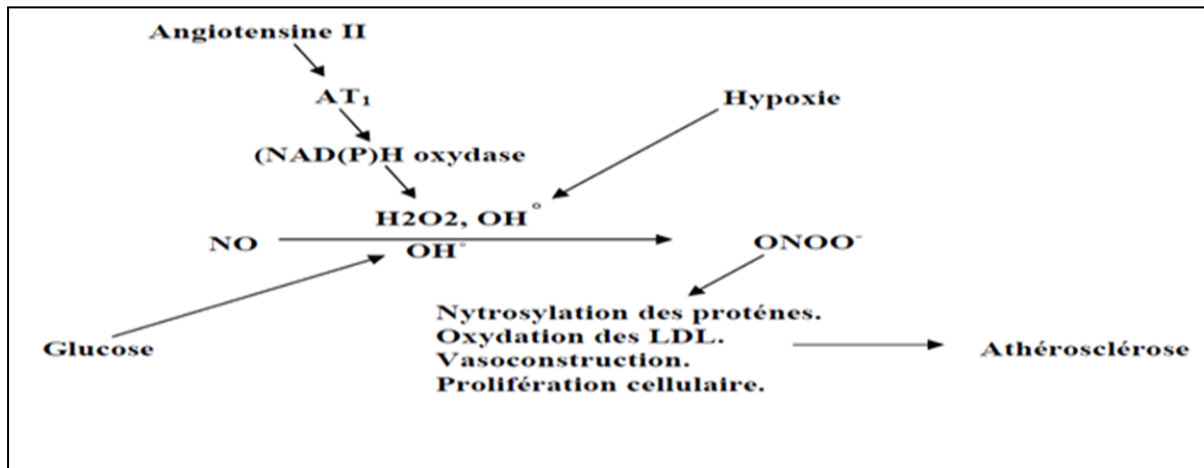


Figure-15 :Contribution de l'angiotensine II dans la production des radicaux libres(Beaudeux J.L *et al.*, 2005)

1-7-Production des radicaux libres par la mitochondrie

La source principale des radicaux libres au cours des états d'hyperglycémie est bien la mitochondrie par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire. Le taux élevé du glucose favorise un gradient électrochimique (de protons) au niveau de la membrane interne mitochondriale suite à une activation des donneurs d'électrons du cycle des acides tricarboxyliques, ce qui induit une forte production de l'anion superoxyde (Beaudeux J.L *et al.*, 2005 ; Derubertis F.R *et al.*, 2005). Elle produirait en effet 90 % des ROS cellulaires.

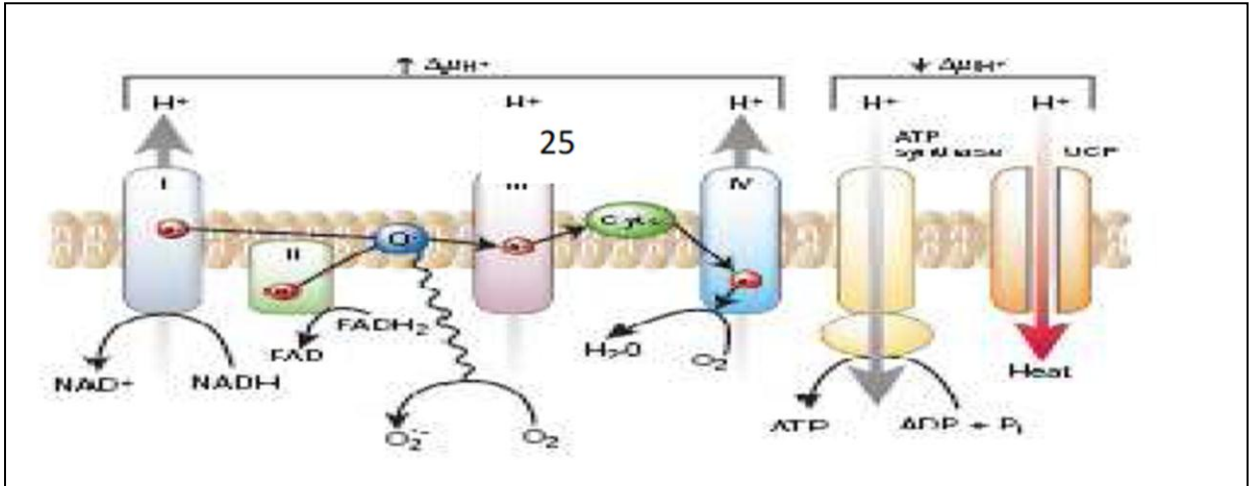


Figure -16: la production de l'anion superoxyde par la mitochondrie. (Beaudeau J.L et al., 2005)

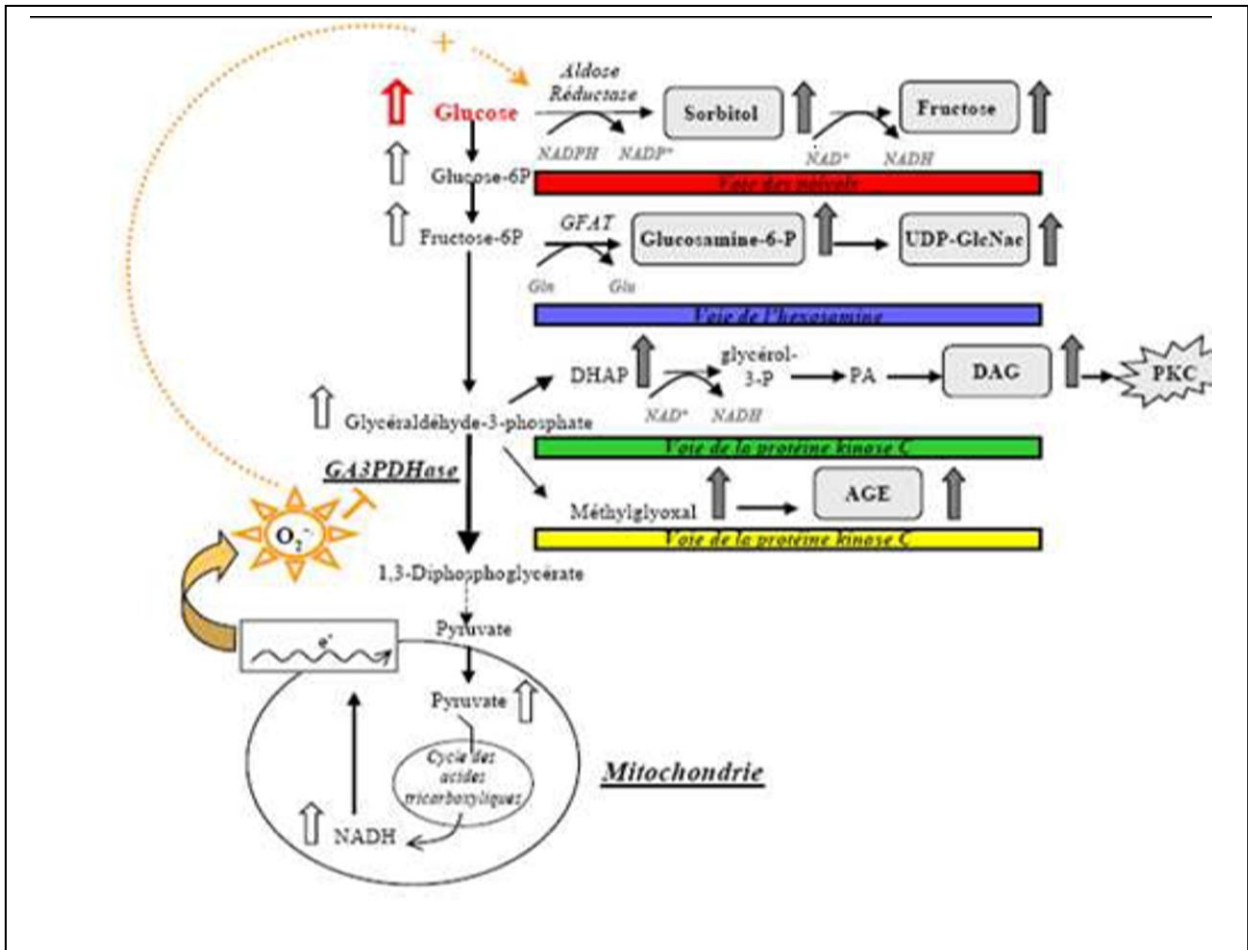


Figure-17: la mitochondrie : le lien unificateur entre les différents mécanismes pathogéniques proposés dans les complications associées au diabète.

2-Altération des défenses antioxydantes au cours du diabète

L'effet de la production accrue des ROS est potentialisé par la réduction des défenses antioxydantes. Une diminution des défenses antioxydantes enzymatiques (GPx, catalase, SOD) ou non enzymatiques comme le glutathion réduit (GSH) ou la vitamine E peut conduire à l'apparition d'un stress oxydant dans les tissus. Une telle altération a été rapportée au cours du diabète et dans plusieurs études, *in vitro*, en présence de glucose.

Une diminution de la capacité antioxydante plasmatique (antioxydants enzymatiques ou non enzymatiques) a par exemple été décrite par Benrebai *et al*, (2008) chez les diabétiques de type 2. Muruganandam *et al*, (1992) ont montré une diminution du taux de GSH et de l'activité GPx1 dans les plaquettes des diabétiques de type 1. Le taux de la vitamine E est diminué dans les plaquettes des diabétiques de type 2 par rapport aux plaquettes de sujets contrôles bien que les taux de vitamine E mesurés dans les plasma soient identiques. Dans les érythrocytes des diabétiques de type 1, les réserves de GSH et de vitamine E sont altérées (Wolff., 1993).

La diminution des antioxydants pourrait s'expliquer, entre autres, par la glycation des enzymes qui entrainerait leur inactivation comme cela a été décrit pour la GPx1 et la SOD érythrocytaires ainsi que pour la SOD plasmatique. D'autres études ont montré que la glycation de la catalase et de la glutathion réductase était possible *in vitro*.

La diminution de la réserve antioxydante au cours du diabète peut être aussi expliquée par une carence de la disponibilité en NADPH, H⁺, un cofacteur requis pour le recyclage de GSH à partir de la GSSG et aboutit ainsi à la génération du stress oxydant dans de nombreux tissus et contribuer ainsi à la pathogenèse des complications diabétiques. Cette diminution en NADPH est induite soit par l'activation de la voie des polyols soit par réduction de la voie des pentose-phosphate et de la glycolyse soit par l'inhibition de la G6PD par le glucosamine-6-phosphate. La diminution de la disponibilité de NADPH⁺ diminue également l'activité de la catalase enzyme responsable de la conversion de l'H₂O₂ en H₂O (Mohora *et al.*, 2007).

Ces résultats suggèrent un mécanisme compensatoire des cellules face à une production accrue des radicaux libres ou d'autres espèces oxydantes. Le tissu considère ainsi que la durée du diabète, associé ou non à d'éventuelles complications, semblent être des critères déterminant pour l'apparition d'un stress oxydant.

III-APPORT DES THERAPEUTIQUES ANTIOXYDANTES DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE

1-Traitement du diabète sucré

Etant donné l'implication du stress oxydant dans la pathologie diabétique, il est intéressant de considérer l'apport potentiellement bénéfique des antioxydants, mais aussi des substances limitant l'action cellulaire des AGE jouant un rôle dans les complications du diabète.

1.1-Médicaments antidiabétiques

Il est d'ailleurs à noter que certains antidiabétiques oraux utilisés dans le traitement du diabète possèdent en outre leurs effets normoglycémiants, des propriétés antioxydantes et /ou anti AGE. Le tableau 1 donne quelques exemples de ces médicaments. Généralement, tous ces agents antidiabétiques provoquent différents effets secondaires qui varient selon la classe, ce qui complique le traitement et accroît la souffrance des malades. A cause de leurs effets secondaires très graves, certains médicaments ont été éliminés du marché. Pour diminuer la souffrance des diabétiques, de nouvelles solutions font l'objet de recherche comme la transplantation des îlots ou bien d'autres analogues d'insuline...etc (Gillard P., 2004), ainsi que la Thérapeutique anti-oxydante occupe actuellement l'amont des recherches.

Tableau-1 : Agen tantidiabétique avec propriétés antioxydantes étudiées avec le diabète sucré

Médicaments	Mécanismes d'action :	Références :
Allopurinol Metformine Carvedilol	Inhibition de la xanthine oxydase ↓ l'activité xanthine oxydase. Scavenger des radicaux Libres, inhibition de la formation des AGE , ↑de l'activité des GPx Et SOD dans l'érythrocytes Scavenger des radicaux libres, inhibiteur de la peroxydation lipidique, Préservateur des systemes antioxydants naturels dans l'organisme.	[Rahimi.R....2005]
Pyridoxamine Troglitazone Gliclazide Metformine Aminoguanidine	Inhibition de la formation des AGE et des ALE, inhibiteur de la peroxydation Lipidique et la glycation des protéique Homéostasie du glucose, inhibe de la peroxydation lipidique et l'oxydation des LDL ↑ l'activité du SOD la concentration des thiols ↓ les isoprostanés. ↓ des AGE, ↓des MDA ↑ l'activité de cu, zn, SOD, la catalase et la concentration GSH. Antagoniste des récepteurs des AGE chélateurs des ions de transition.	[Beaudeau L.2005]

1.2-Thérapeutiques antioxydantes et diabète

Si le stress oxydant, par ses multiples effets, est impliqué dans les complications du diabète, et en particulier dans les complications vasculaires, la supplémentation en anti-oxydants, comme thérapeutique d'appoint, pourrait se révéler d'un grand intérêt ; elle permettrait de retarder la survenue de ces complications ou d'en ralentir l'évolution. Les informations dont on dispose actuellement sur les effets bénéfiques d'un traitement à base d'anti-oxydants comme la vitamine E, la vitamine C, l'acide lipoïque sont encore très fragmentaires. Cependant, les résultats de quelques essais cliniques sur de courtes périodes semblent encourageants.

1.2.1 La vitamine E

Une supplémentation en vitamine E chez des patients diabétiques a eu comme conséquences de favoriser l'action de l'insuline, d'améliorer le maintien de l'équilibre glycémique en abaissant les valeurs de la glycémie, de l'hémoglobine A1c, des fructosamines (Jain SK *et al.* 1996 ; Paolisso G *et al.* 1993), de diminuer le taux plasmatique des marqueurs de la peroxydation lipidique (Jain SK *et al.* 1996) et de réduire la susceptibilité à l'oxydation des LDL.

D'après l'étude de Chung TW *et al.* (1998) réalisée chez des diabétiques de type 2 atteints de rétinopathie la supplémentation par du nicotinate d'a-tocophérol entraîne une réduction de la peroxydation lipidique des membranes érythrocytaires et que celle-ci est accompagnée d'une amélioration des propriétés rhéologiques du sang. Une autre étude sur des patients avec un diabète de type I, montre qu'une supplémentation quotidienne avec 100 UI de vitamine E a significativement diminué des niveaux élevés de triglycérides mais n'a pas eu d'effet sur les niveaux plasmatiques de cholestérol total.

Cindy J Fuller *et al.* (1996) décrit également dans leurs étude qui est faite sur 28 patients diabétiques, que la supplémentation quotidienne pendant 8 semaines avec 1200 UI de vitamine E a provoqué une diminution significative de l'oxydabilité des LDL par rapport au

groupe sous placebo. L'oxydabilité des LDL a également décru de façon significative après une supplémentation pendant six semaines avec 1.600 UI de vitamine E comparée avec placebo dans une étude portant sur 21 hommes souffrant d'un diabète de type II.

Claude *et al* (1988) rapportent dans leurs étude qui est réalisée sur 9 patients avec un diabète de type I, l'effet d'une supplémentation, pendant 35 jours, avec 1.000 mg de vitamine E sur l'agrégation plaquettaire. Par rapport aux témoins en bonne santé, la fonction plaquettaire était normale dans le groupe des patients diabétiques. Cependant, la supplémentation en vitamine E a résulté en une faible mais significative réduction de l'agrégation plaquettaire induite.

Ainsi, un taux plus élevés de peroxydation lipidiques et de thromboxane-B2 (un facteur sanguin favorisant la coagulation) a été décrit par Sushil K. *et al* (1998) chez 29 patients souffrant d'un diabète de type I par rapport aux 21 personnes en bonne santé et une supplémentation avec 100 UI de vitamine E a entraîné une réduction de 51% des taux de thromboxane-B2 et une diminution de 30 % de ceux de peroxydation lipidiques.

Wendy Engelen *et al* (2000) ont divisé en deux groupes 44 patients souffrant d'un diabète de type I. Un groupe a reçu quotidiennement pendant un an 750 UI de vitamine E d'origine naturelle tandis que l'autre a reçu un placebo pendant six mois et 750 UI de vitamine E les six mois suivants. L'analyse du sang de tous les patients a montré qu'après la supplémentation en vitamine E, les LDL et les VLDL résistaient beaucoup mieux aux lésions oxydatives. Dans le second groupe, lorsque les patients étaient sous placebo aucune amélioration ne se produisait. Par contre, lorsqu'ils étaient supplémentés en vitamine E, pendant la seconde moitié de l'étude, ils montraient les mêmes résultats que le premier groupe.

Les chercheurs ont conclu que l'amélioration de la peroxydabilité des lipoprotéines étant saturable et réversible, une supplémentation de longue durée avec de la vitamine E devrait être envisagée chez des patients souffrant d'un diabète de type 1.

➤ **La vitamine E réduit l'inflammation associée au risque cardiovasculaire**

L'inflammation des vaisseaux sanguins est maintenant considérée comme un facteur de risque majeur dans les maladies cardiaques. La protéine C réactive est un des marqueurs de l'inflammation.

Selon l'étude de Jane E *et al* (2000) portant sur 57 personnes avec un diabète de type 2 ont pris quotidiennement pendant quatre semaines 800 UI de vitamine E d'origine naturelle, 500 mg de vitamine C, 500 ml de jus de tomates (contenant du lycopène) ou un placebo. Chez les

sujets supplémentés en vitamine E, les niveaux de protéine réactive C diminuaient et l'oxydation radicalaire des LDL était réduite de 54%. Le lycopène réduisait l'oxydation des LDL de 42% mais n'avait aucun effet significatif sur la protéine réactive C.

Devaraj *et al* (2000) ont mesuré les niveaux de base de la protéine C réactive et de libération d'interleukine 6 par des monocytes activés (deux indicateurs de l'inflammation) chez 72 patients répartis en trois groupes : des diabétiques avec une maladie cardio-vasculaire, des diabétiques sans maladie cardio-vasculaire et des sujets en bonne santé. Les mesures de base indiquaient que les patients diabétiques et particulièrement ceux ayant une maladie cardio-vasculaire avaient des niveaux élevés de protéine C réactive et d'interleukine 6. Tous les sujets ont pris quotidiennement pendant trois mois 1 200 UI de vitamine E d'origine naturelle. La supplémentation a eu pour résultats une réduction de 30% des niveaux de protéine C réactive et de 50% de ceux d'interleukine 6.

1.2-2 La vitamine C

Le diabète de type 2 est une maladie qui peut être lourde de conséquence. Caractérisé par une hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang), il s'accompagne souvent de complications comme l'inflammation chronique et le stress oxydatif, provoquant à terme d'autres maladies (problèmes cardiovasculaires notamment).

D'après Dakhale GN *et al* (2011) qui ont suivi 70 patients déjà traités pour leur diabète avec de la metformine, un médicament de référence et ont voulu examiner l'impact de la vitamine C sur le contrôle du taux de sucre dans le sang en mesurant le taux de sucre circulant à jeun, après les repas et le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c), une mesure permettant de connaître la stabilité du taux de sucre sanguin moyen sur les trois mois précédents. Les patients diabétiques ont été divisés en deux groupes, l'un a reçu 500 mg de vitamine C deux fois par jour et l'autre a reçu un placebo pendant 3 mois. Au bout des 3 mois, les chercheurs constatent alors une réduction significative du taux de glucose dans le sang, à jeun comme après les repas mais aussi un taux d'hémoglobine glycosylée plus bas. Trois indicateurs qui signalent un meilleur contrôle de la glycémie.

Dakhale GN *et al.* (2011) ont aussi montrés que les besoins en vitamine C sont augmentés dans le diabète en raison des radicaux libres plus nombreux. Ils expliquent que si une étude précédente n'avait pas montré de bénéfice de la vitamine C c'est parce que la dose était trop faible (500 mg par jour). Ils ajoutent que le traitement n'a eu aucun effet secondaire et il représente une thérapie complémentaire attractive.

Autre étude de Manea *et al*, (2004) a également montré que la vitamine C permet d'améliorer le niveau de glucose dans le plasma. L'administration d'une faible dose de vitamine C était plus efficace que celle des doses modérées et élevées. Il a réduit de manière significative le taux de glucose plasmatique chez des rats traités 10 jours avant et après l'apparition du diabète. Il n'est pas clair comment la vitamine C améliore le taux de glycémie chez les rats diabétiques. Cet effet peut être dû à la propriété anti-oxydante de la vitamine C. Les données de cette étude ont montré que de faibles doses de vitamine C a considérablement amélioré la tolérance au glucose chez des rats traités 10 jours avant et après l'apparition du diabète en particulier à 60 minute. D'autre part, l'administration de la dose élevée de vitamine C réduit de manière significative le niveau de glucose à 60 et 120 minute seulement chez les rats traités 10 jours après l'apparition du diabète. L'effet bénéfique de l'acide ascorbique noté peut être attribué aux effets antioxydants de vitamine C. La vitamine C est un piègeur de radicaux libres oxygénés qui sont sous-produits toxiques de nombreux processus métaboliques et le diabète. Les radicaux libres ont été rapportés dans la pathogenèse du diabète en raison de leurs effets cytotoxiques sévères, comme la peroxydation lipidique et la dénaturation des protéines de la membrane cellulaire, suivie d'une altération du récepteur de la membrane et des propriétés de fluidité, cette étude a été confirmée par Gupta *et al*, (2005).

L'administration de la vitamine C à la normale aux rats diabétiques ont diminué significativement le gain de poids corporel d'une manière dose-corrélées. L'administration orale de la vitamine C également, réduit le taux de glucose dans le sang et améliore de la tolérance au glucose. Le résultat obtenu de cette étude ont permis de mieux comprendre la l'effet hypoglycémiant de la vitamine C et il peut s'avérer être un traitement adjuvant utile dans la gestion de diabète sucré.

1.2.3 L'acide α lipoïque (AAL)

Des essais cliniques ont également été réalisés pour évaluer les effets de l'administration d'acide alpha-lipoïque, molécule possédant des propriétés anti-oxydantes, dans le traitement de neuropathies chez des patients diabétiques. Dans une étude multicentrique en double aveugle, effectuée sur 328 patients diabétiques de type 2, certaines anomalies cliniques de la neuropathie sont nettement améliorées après un traitement par l'acide alpha-lipoïque pendant trois semaines (Ziegler D *et al*. 1995).

Nagamatsu M (1995) rapporte que le niveau de glucose sanguin chez les rats diabétiques par STZ a été significativement plus élevé par rapport aux rats témoins. L'administration de STZ a provoqué la destruction de la cellule - β de pancréas et conduit à une réduction de la sécrétion d'insuline, ce qui conduit à augmenter les niveaux de glucose dans le plasma. L'administration orale de l'ALA a montré des effets hypoglycémians contre le diabète induit par STZ chez le rat, cela été confirmé par Obrosova *et al* (1998).

Chez les rats diabétiques le stress oxydant fait des dommages au niveau de l'ADN comme dans l'étude de Nagamatsuv *et al* (2004), le test de comète mesure les niveaux des dommages de l'ADN dans des lymphocytes fraîchement isolés. Il y avait des augmentations significatives des niveaux d'endommagement de l'ADN dans le lymphocyte de rats diabétiques non supplémenté par l'ALA. Les résultats indiquent également que les niveaux de MDA et HNE étaient significativement plus élevés chez les rats diabétiques non supplémenté. Ces résultats suggèrent que les lésions de l'ADN est associée à la production des radicaux libres y compris les radicaux hydroxyles, l'oxygène singulet, les radicaux peroxy et peroxytrite sont capables de produire autre modification de bases de l'ADN ainsi que la rupture des brins et diverses lésions de l'ADN.

Selon Imlay J. A. *et al* (1998) l'ALA qui a été utilisé comme une supplémentation nutritionnelle, présente plusieurs avantages potentiels, y compris le potentiel thérapeutique. L'ALA est capable de piéger les radicaux libres et la supplémentation en ALA à empêcher l'augmentation des niveaux MDA + HN et inhiber les lésions de l'ADN chez les rats diabétiques.

Packer L. *et al* (2001) a été décrit la capacité de l'ALA pour diminuer le processus de peroxydation lipidique. Ainsi Karasu C *et al* (1997) qui démontrent que l'hyperglycémie, et le stress oxydatif élevé peut provoquer une altération morphologique dans l'aorte et pourrait être considéré comme facteur important dans l'initiation du développement des lésions d'athérosclérose chez des rats diabétiques par STZ. Et que la supplémentation en ALA à huit semaines pour les rats diabétiques réduit l'altération de la morphologie vasculaire de l'aorte.

Selon Packer L. *et al* (2001), l'ALA est capable de piéger les espèces réactives de l'oxygène produites pendant la peroxydation lipidique et de protéger la structure des cellules contre les dommages. En fin Arivazhagan P *et al* (2000) rapportent que l'ALA est fonctionnellement efficace pour aider les cellules à récupérer les dommages oxydatifs.

1.3. Polyphénols et diabète

De nombreuses plantes médicinales sont traditionnellement utilisées dans le traitement du diabète et les polyphénols contenus dans certaines de ces plantes seraient à l'origine de leurs effets thérapeutiques (Scalbert *et al.* 2005). L'administration aiguë ou chronique de polyphénols dans des modèles animaux a montré des effets sur la glycémie. Les polyphénols agissent par différents mécanismes dont l'inhibition de l'absorption du glucose au niveau

intestinal ou encore son assimilation dans les tissus périphériques. La consommation d'anthocyanes diacylés induit une hypoglycémie lors de la consommation de maltose chez le rat; cet effet n'est pas retrouvé lors de la consommation de saccharose ou de glucose, suggérant ainsi un effet inhibiteur de l' α -glucosidase par ces anthocyanes (Matsui *et al.* 2002).

L'inhibition de l' α -amylase et de la sucrase chez le rat a également été observée après administration de catéchine (Matsumoto *et al.* 1993). L'inhibition des glycosidases intestinales a été étudiée pour de nombreux composés qui induisent une diminution du transport intestinal du glucose par la GLUT1 comme la (épi) catéchine, l'épigallocatechine, le gallate d'épicatéchine, les isoflavones du soja et l'acide chlorogénique (Dembinska-Kiec *et al.* 2008). Plusieurs études *in vitro* ont montré que les polyphénols augmentent l'absorption de glucose par les tissus périphériques. C'est le cas pour l'acide caféique dans les adipocytes d'épididyme de rat ou les myoblastes de souris (Cheng *et al.* 2000; Hsu *et al.* 2000) ainsi que pour des extraits de thé vert et de thé noir (Anderson *et al.* 2002)

Cependant, des résultats opposés de Shisheva *et al.* (1992) ont été décrits pour la quercétine et la génistéine qui inhibent l'absorption du glucose lorsque celle-ci est induite par l'insuline dans des adipocytes de rat.

Les polyphénols peuvent avoir différentes actions sur les tissus périphériques conduisant à une diminution de la glycémie: inhibition de la gluconéogenèse, de la stimulation adrénargique de l'absorption du glucose ou stimulation de la libération de l'insuline par les cellules β du pancréas (Scalbert *et al.* 2005). Les données portant sur les effets des polyphénols lors de diabète chez l'homme sont moins nombreuses que chez l'animal. Chez des patients atteints de diabète de type II, la consommation de 50 mg/j d'un complément alimentaire contenant des anthocyanes, des flavones et des acides phénoliques d'orange sanguine pendant 2 mois n'a pas d'effet sur la glycémie (Bonina *et al.* 2002). De la même manière, une consommation de diosmine (1800 mg/j) et d'hespéridine (200 mg/j) par des patients atteints de diabète de type I ne montre pas d'effet sur la glycémie. Cependant, certaines données épidémiologiques laissent penser que les polyphénols pourraient avoir tout de même un effet protecteur puisqu'il a été observé que la consommation de café (riche en acide chlorogénique) était associée à une diminution du risque de diabète de type II. (van Dam *et al.* 2002).

Lunceford N. *et al* (2005) ont montrés que les polyphénols permettent de diminuer la glycation des protéines circulantes notamment l'hémoglobine glyquée ou glycosylée

(HbA1c) marqueur de l'état glycémique sur le long terme du diabète de type 2. Ces résultats sont très importants puisqu'ils indiquent le rôle potentiel des polyphénols dans la prévention des complications du diabète comme les atteintes de la rétine, du rein ou les complications cardiaques (angiopathies), ce qui a été confirmé par Fukino Y. *et al* (2007).

1.3.1 Resveratrol

Il s'agit d'une phytoalexine, substance, induite par un stress (environnemental ou pathogène), produite par la vigne et plusieurs plantes (Aurielson *et al.*2009 ; Amie *et al.*2009) pour se défendre contre les agresseurs bactériens, fongiques (Mildiou, Oïdium ou Botrytis) ou certains produits phytosanitaires (Langcake 1976 ; Zhong *et al.*2009). Produit naturel, présente dans la peau des raisins et autres fruits. On le trouve dans au moins 72 espèces de plantes réparties dans 12 familles (Jang *et al.*1997 ; De la Lastra ; Villegas, 2005 ; Fremont, L. 2000). Ce sont les familles de plantes supérieures suivantes : *Vitaceae*, *Myrtaceae*, *Dipterocarpaceae*, *Cyperaceae*, *Gnetaceae*, *Fabaceae*, *Pinaceae*, *Polygonaceae*, *Moraceae*, *Fagaceae*, *Liliaceae* (Christine *et al.*2006 ; Lucie F.2000 ; Ulrik *et al.*2007).

➤ **Activités anti-oxydantes**

La reconnaissance commune de resvératrol comme antioxydant naturel a été clarifiée et suggéré qu'il a trois activités antioxydantes :

-La concurrence avec coenzyme Q, et la diminution de génération des ROS par chaîne de respiration.

-La récupération de l'O₂ formé dans les mitochondries.

-L'inhibition de la LP (lipides peroxydation) induite par les produits de réaction de Fenton (Orallo *et al.* 2002).

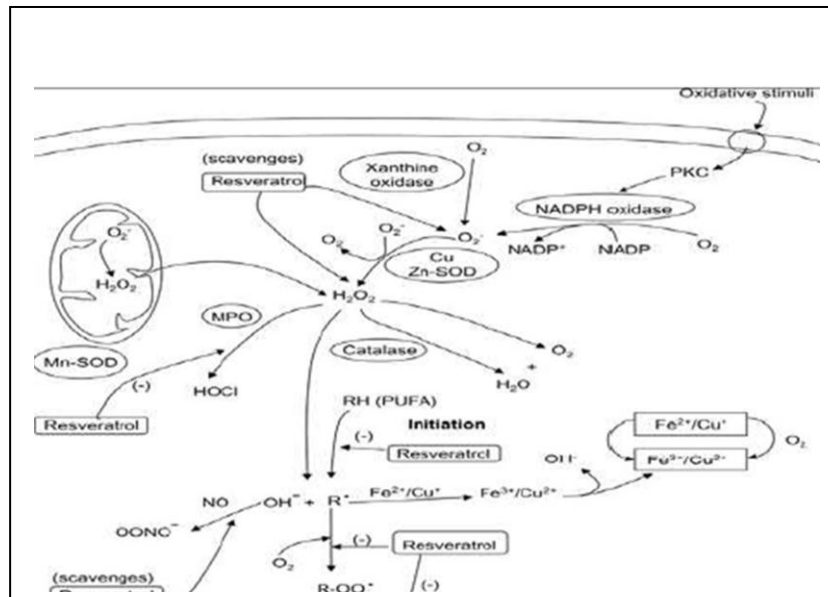


Figure-18 : Potentiel antioxydant du Resveratrol (De La Lastra and Villegas ;2005)

➤ Activités antidiabétique

Prévention des maladies cardiovasculaires la liste des bénéfiques du resvératrol sur la santé ne cesse de s'allonger. D'après les chercheurs de l'Université de Pécs, en Hongrie Brasnyó P *et al* (2011), ce composé que l'on retrouve notamment dans le vin rouge permettrait également d'augmenter la sensibilité à l'insuline, et donc d'améliorer la régulation du taux de glucose, des personnes souffrant de diabète de type 2.

Les auteurs ont suivi 19 personnes atteinte d'un diabète de type 2 afin d'évaluer l'effet d'une supplémentation en resvératrol sur leur sensibilité à l'insuline. Durant quatre semaines, les participants ont reçu soit 10 milligrammes de resvératrol par jour, soit un placebo.

Résultats: la résistance à l'insuline, caractéristique du diabète de type 2, est réduite chez les patients supplémentés en resvératrol.

1.3.2 La quercétine

La quercétine, un flavonoïde appartient à la classe des phytopigments hydrosolubles on la trouve naturellement dans une grande variété d'aliments incluant les oignons rouges et

jaunes, les pommes, des baies, le thé noir, les brocolis, certaines graines et des fruits oléagineux comme les noix.

➤ **Activités anti-oxydantes**

Un grand nombre de preuves indiquent que la quercétine possède de puissantes propriétés antioxydantes, le chercheur Stavric B, (1994) écrit qu'un grand nombre d'effets biologiques de la quercétine et d'autres flavonoïdes puisse être expliqué par leur activité antioxydante et leur capacité à détruire les radicaux libres. La fonction antioxydante de la quercétine est renforcée par la vitamine C. Ce renforcement est attribué à la capacité de la vitamine C à réduire la quercétine oxydée et à celle de la quercétine d'inhiber la photooxydation de la vitamine C. Des effets bénéfiques encore plus puissants de la quercétine comme destructeur de radicaux libres et/ou comme inhibiteur de la peroxydation lipidique ont été observés en association avec la vitamine E et la vitamine C

➤ **Activités antidiabétique**

Dans le diabète de type 2 établis l'hyperglycémie chronique, un taux élevé d'acides gras libres et l'inflammation induisent un stress oxydatif au niveau de la cellule beta. Le stress oxydatif, qui apparaît dès le stade de pré-diabète, peut induire un dysfonctionnement précoce de cette cellule. Ainsi, la protection de la cellule β par des molécules anti-oxydantes pourrait ralentir la progression du pré-diabète au diabète.

La quercétine a présenté des propriétés antidiabétiques dans plusieurs études *in vivo*. Cependant, très peu de données traitent de son mécanisme d'action directement au niveau de la cellule beta.

Rifaai *et al* (2012) suggèrent que l'administration de QCT à des rats diabétiques provoque un effet bénéfique en termes de régénération des cellules β dans le pancréas endommagés. Par conséquent, ainsi que la QCT possèdent un effet préventif et curatif sur le diabète induit par la STZ chez le rat, de sorte qu'il peut être utilisé comme un médicament à base de plantes pour protéger les cellules β pancréatiques. La QCT peut avoir un effet stimulant sur les cellules souches à se différencier et régénérer les cellules des îlots pancréatiques.

Dans le travail de Kadowaki H *et al* (2005) la constatation histologique du pancréas d'un groupe traités par la QCT montré que l'administration de QCT améliore les changements dégénératifs dans la plupart des rats.

Longuet C *et al*, (2005) ont également rapportés que la quercétine potentialise la sécrétion d'insuline gluco-dépendante et protège la viabilité et la fonctionnalité des cellules β soumises à un stress oxydant. Sachant que le diabète de type 2 est lié à une altération de la fonction cellulaire β associée à une augmentation du stress oxydant, ainsi que la quercétine, par un mécanisme d'action original, pourrait ouvrir la voie à une thérapeutique préventive innovante.

1.3-3 La taxifoline

Est un puissant flavonoïde ; Au milieu des années 1950, des scientifiques ont extrait et décrit pour la première fois la taxifoline, ou dihydroquercétine, un analogue de la quercétine ou de la rutine, avec cependant des propriétés quelque peu différentes. Elle exprime des activités de vitamine P qui renforcent les membranes vasculaires, diminuent les réactions allergiques et inflammatoires. Elle possède également un grand nombre de propriétés qu'elle ne partage pas avec la plupart des autres bioflavonoïdes. Ainsi, la taxifoline exerce une activité antioxydante beaucoup plus puissante que celle de la majorité des flavonoïdes. La plupart des recherches sur la taxifoline ont été conduites en Russie à l'Institut de médecine de l'aviation et de l'espace.

➤ Activités anti-oxydantes

La taxifoline a démontré un puissant effet neutralisateur des radicaux libres. En particulier, elle est capable de détruire deux des plus dangereux types de radicaux libres rencontrés dans l'organisme : les radicaux superoxydes et peroxydes. Elle protège les globules rouges et blancs. Teselkin Yu O.(2000) montrés que la taxifoline protège les globules blancs des lésions environnementales et qu'elle prévient dans les globules rouges la mort cellulaire par oxydation. L'effet antioxydant de la taxifoline a été étudié sur des rats Wistar avec une hépatite expérimentale causée par du tétrachlorure de méthane. Les animaux ont été répartis en trois groupes : 9 animaux n'ont rien reçu, 9 ont reçu du tétrachlorure de méthane par voie sous-cutanée pendant quatre jours et 9 autres ont reçu, pendant quatre jours avant la première injection de tétrachlorure de méthane et pendant les 14 jours qui l'ont suivie, de la taxifoline (100 mg/kg). Le contenu en produit de peroxydation lipidique réagissant avec l'acide thiobarbiturique était 1,5 fois plus élevé chez les animaux ayant seulement reçu des injections de tétrachlorure de méthane que chez les animaux témoins ou chez ceux auxquels de la taxifoline avait été administrée. De même, l'activité antioxydante de leur plasma sanguin était 1,8 à 2 fois plus faible que chez les autres animaux.

➤ Activités antidiabétique

Le diabète peut avoir des conséquences graves, notamment sur le système cardiovasculaire et les yeux. Les scientifiques ont remarqué que les personnes souffrant d'un diabète de type II ont un risque élevé de maladie artérielle. C'est en partie parce que le diabète de type II augmente la capacité de certains globules blancs, les neutrophiles, à adhérer à la paroi des vaisseaux sanguins, ou endothélium (Van Oostrom A.J.2004). Cela peut contribuer au développement de maladies vasculaires à travers tout l'organisme et, en particulier, dans les vaisseaux sanguins essentiels du coeur. Une étude russe de Fedosova N.F.(2004) a montré que la taxifoline inhibe l'activité pro inflammatoire des neutrophiles chez des patients souffrant d'un diabète de type II et, ainsi, aide à protéger le système vasculaire des effets néfastes de la maladie. Chez des diabétiques, la taxifoline a montré qu'elle pouvait apporter une protection contre deux causes courantes de perte de la vision: la dégénérescence maculaire et la cataracte. La dégénération maculaire se produit lorsqu'une région de la rétine de l'œil responsable de la vision des détails commence à se détériorer. La taxifoline favorise la circulation sanguine dans cette région, ce qui apporte une protection contre la perte de la vision. De plus, en inhibant l'activité d'une enzyme dans le cristallin de l'œil, elle pourrait également aider à prévenir la formation de la cataracte chez des patients diabétiques.

1.3.4 La curcumine

➤ Activités anti-oxydantes

Osawa *et al.*, (1995) ont rapporté que le THC est un antioxydant plus puissant en raison de sa capacité unique à piéger les radicaux libres d'oxygène mieux que d'autres agents antioxydants et, par conséquent, diminue de façon significative le stress oxydatif, en particulier dans les cellules endothéliales. Ainsi le THC joue un rôle important dans la réduction de la peroxydation lipidique.

➤ Activités antidiabétique

D'après Wongeakin N. *et al* (2009) la curcumine et le THC sont efficaces pour protéger la fonction des cellules endothéliales contre la dysfonction induite par le diabète.

A travers cette recherche, ils ont montrés que la curcumine et le THC jouent un rôle d'antioxydants avec actions hypoglycémiques. Par suite les résultats suggèrent que dans le future proche, la vitamine C, le cuivre et le THC peuvent être utilisés comme agents

thérapeutiques dans la protection du dysfonctionnement des cellules endothéliales causé par le diabète qui est à la base des complications cardiovasculaires du diabète.

Selon Abdel Aziz M. T. *et al* (2012) le diabète sucré de type 1 est une maladie auto-immune provoquée par l'infiltration et la destruction des cellules bêta lymphocytaires. La curcumine a été identifiée comme un puissant inducteur de l'hème-oxygénase-1 (HO-1), une protéine inductible redox sensitive qui fournit une protection contre diverses formes de stress. Un dérivé soluble de la curcumine roman de l'eau (NCD) a été développé pour surmonter une faible biodisponibilité *in vivo* de la curcumine. L'objectif de ce travail est d'évaluer les effets anti-diabétiques de «NCD» et ses effets sur les ROS induites par le diabète et la peroxydation lipidique expérimentale de diabète de type 1.

Le dérivé de la curcumine hydrosoluble (NCD) en petite dose avec seulement un contenu de 3% de curcumine, a la capacité de diminuer le glucose plasmatique et d'augmenter d'une manière significative les niveaux d'insuline plasmatique chez les rats diabétiques.

D'après les chercheurs, les actions antidiabétiques exercées par le NCD peuvent être liées à la fonction de l'hème oxygénase (HO) comme moyen de défense central ainsi qu'à un système de détoxification cellulaire, par suite l'induction de l'hème oxygénase (HO) semble jouer un rôle important vu ses effets antidiabétiques.

Le NCD semble améliorer le profil lipidique chez les rats diabétiques en réduisant le cholestérol total (LDL) et les triglycérides tout en augmentant le niveau de l'HDL. Par ailleurs la curcumine exerce ses effets hypocholestérolémiant par modulation de l'absorption, la dégradation ou l'élimination du cholestérol plutôt que par un mécanisme antioxydant il se trouve aussi que le NCD améliore l'état oxydatif, protège et renforce la défense endogène qui peut être directement prouvée par une réduction de peroxydation lipidique (réduction de l'MDA) dans le pancréas et le foie. Le nouveau dérivé de la curcumine hydrosoluble retient toujours la capacité essentielle de la curcumine naturelle.

Dans l'expérience de Jariyapongskul *et al.*, (2002) à 8 semaines, il était clairement visible qu'il y avait une augmentation significative de l'adhérence des leucocytes dans les rats diabétiques par rapport aux témoins. Cette amélioration de l'interaction des leucocytes de l'endothélium a été également observée dans la microcirculation cérébrale du rat diabétique. Fait intéressant, la présente étude a montré que la vitamine C, la curcumine et le THC ont été capables de réduire l'adhérence des leucocytes induite par le diabète, à l'endothélium.

CONCLUSION

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 et la voie des polyols, la voie de la protéine kinase C, la voie des hexoamines et la production de radicaux super-oxyde au niveau de la mitochondrie.

Il reste à approfondir les études pour comprendre l'effet du stress oxydant dans les complications du diabète. C'est un problème complexe car ces complications peuvent être dues également aux produits terminaux de glycation avancée des protéines (AGE). Or, ces deux processus sont fortement intriqués. Des investigations s'avèrent nécessaires pour évaluer leurs parts respectives dans le développement et la progression des complications du diabète comme la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. En fonction de ce stress oxydant, on comprend tout l'intérêt que pourrait présenter, en traitement d'appoint, des suppléments en antioxydants comme la vitamine E, la vitamine C, les polyphénols.

Ce mémoire a mis l'accent sur l'étude de l'impact de l'apport des antioxydants sur les altérations du profil lipidique et lipoprotéiques et sur les modifications du stress oxydant chez les diabétiques.

Cette étude a mis en évidence l'influence des antioxydants tels que la vitamine E, cette dernière favorise l'action de l'insuline, améliore le maintien de l'équilibre glycémique en abaissant les valeurs de la glycémie, diminue le taux plasmatique des marqueurs de la peroxydation lipidique et réduit l'inflammation associée au risque cardiovasculaire et la vitamine C qui permet la régénération de la vitamine E à partir du radical α -tocophéroxyl et l'amélioration du niveau de glucose dans le plasma.

Ainsi que certains polyphénols comme le Resveratrol qui possède un effet hypoglycémiant puisqu'il entraîne une diminution de la glycémie, en parallèle avec une réduction de la valeur de la peroxydation lipidique, indiquant ainsi une amélioration du métabolisme anormal du glucose et donc la réduction de sa toxicité. C'est l'un des moyens de contrôle des facteurs de risque hépatique conduisant à l'évolution du diabète vers les complications, la quercétine est un autre polyphénol qui possède de puissantes propriétés antioxydantes puisque elle a la capacité de détruire les radicaux libres, ainsi que des propriétés antidiabétiques en potentialisant la sécrétion d'insuline et protégeant la viabilité et la fonctionnalité des cellules.

β soumises à un stress oxydant donc la quercétine et à travers un mécanisme d'action original, pourrait ouvrir la voie à une thérapeutique préventive innovante.

Dans ce mémoire nous avons et à travers des études réalisées par des chercheurs sur des patients diabétiques ou des animaux rendus diabétiques essayer de démontrer le rôle de l'apport thérapeutique antioxydante dans la prévention et le traitement du diabète, et par conséquent de déterminer l'intérêt de restaurer les défenses antioxydantes pour pallier aux complications microvasculaires du diabète. Ces études ont décrit les bienfaits de ces antioxydants dans la prévention et la réduction des maladies cardiovasculaires.

Résumé

Il est admis que le diabète sucré est associé à une augmentation de la production des radicaux libres d'une part, et d'une diminution du potentiel antioxydant d'autre part, ce qui conduit à des dommages affectant les composants cellulaires tels que les protéines, les lipides, les acides nucléiques, ainsi que la genèse des complications microangiopathique et macroangiopathique du diabète.

L'objectif de ce travail est d'élucider la capacité et l'effet préventif de la supplémentation par des antioxydants tels que la vitamine C, E, et certains polyphénols comme le résveratrole et la quercétine, la taxifoline et la curcumine vis à vis les effets délétères du stress oxydant au cours de l'état d'hyperglycémie.

De nombreuses études sont été menées sur l'importance et le rôle d'une supplémentation en antioxydants dans la diminution de la production de radicaux libres qui est accrue au cours du diabète et ainsi prévenir l'apparition de complications chroniques.

Donc un recours aux antioxydants comme agent thérapeutique pourrait être une nouvelle alternative dans la prévention du diabète et de ses complications.

Mots clés : Stress Oxydatif, Diabète, Complication Vasculaire, Antioxydant.

Abstract

It is recognized that the diabetes mellitus is associated with an increase in the production of free radicals on one hand, and a decrease in antioxidant potential on the other hand, resulting in damage affecting cell components such as proteins, lipids, nucleic acids, and the genesis of microangiopathic complications of diabetes and macroangiopathique.

The aim of this work is to elucidate the capacity and the preventive effect of supplementation with antioxidants such as vitamin C, E, and certain polyphenols such as quercetin ,résveratrole,taxifoline and curcumine against the deleterious effects of oxidative stress in during the state of hyperglycemia.

Numerous studies have been carried out emphasizing the importance and role of antioxidant supplementation in reducing the production of free radicals heigh increased in diabetes and prevent the onset of chronic complications.

So the use of antioxidants as a therapeutic agent could be a new alternative in the prevention of diabetes and its complications

KeyWords : oxydative stress , diabet , vascular complications , antioxydants.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

Adewole SO, Caxton-Martins EA, Ojewole JA, (2006). Protective effect of quercetin on the morphology of pancreatic beta-cells of streptozotocin-treated diabetic rats. Afr J Tradit Complement Altern Med, **4**: 64-74.

Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR, Jamshidi SH, Farhangi A (2007) . Induction of diabetes by streptozotocin in rats. Indian J Clin Biochem, **22**: 60-64.

Amie J, Dirks N (2009). Cellular effects of resveratrol in skeletal muscle. Life Sciences, **84**: 637–640.

Anderson R A, Polansky M M (2002). "Tea enhances insulin activity." J Agric Food Chem, **50**: 7182-7186.

Arivazhagan, Panneerselvam C (2000). Effect of DL-alpha lipoic acid on tissue nucleic acid contents in aged rats, Pharm Res, **42**: 223–226.

Arteel GA, Sies h (2001). The biochemistry of selenium and the glutathione system. Environ. Toxicol. Pharmacol, **10** : 153-158.

Arthur J R (2000). The glutathione peroxidases. Cell Mol. Life Sci, **57**:1825-1835

Ashok B, Ali R (1999). The aging paradox: free radical theory of aging. Exp Gerontol, **34**:293–303.

Aurielson N, Queiroz, Bruno AQ, Gomes WM, Moraes, Rosivaldo SB (2009). A theoretical antioxidant pharmacophore for resveratrol. E J of Medicinal Chemistry, **44** : 1644–1649

-B-

Baba L, McGrath IM (2008). Oxygen free radicals: effects in the newborn period. Adv Neonatal Care, **8**: 256-264.

Babior BM (1999). NADPH oxidase: an update. Blood, **93**: 1464-1476.

Barouki R, Morel Y (2001). Repression of cytochrome P450 1A1 gene expression by oxidative stress: mechanisms and biological implications. *Biochem Pharmacol*, **61** : 511-516.

Barouki, R (2006). Stress oxydant et vieillissement. *Med Sci*, **22**: 266-272.

Bartling DR, Radzio R, Steiner U, Weiler EW (1993). A glutathione S-transferase with glutathione peroxidase activity from *Arabidopsis thaliana*. Molecular cloning and functional characterization. *Eur J Biochem*, **216**: 579-586.

Baynes JW (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, **40** : 405-12

Beaudeau JL, Dominique BR (2005). Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Edition médicales. Internationales, p : 550.

Belhadj M, Aribi S, Arrada M, Ayad F, Bachaoui M, Benfenatki N, Berrah A, Berrah M, Bouchnak M, Bouderdia Z, Boudiba A, Brouri M, Cherrak A, Guermaz R, Lezzar E, Malek R, Mimouni S, Nadir-Azirou D, Oudjit S, Roula D, Zekri S (2005). guide de diabétologie. pour la comité médical national de diabetologie, p : 11.

Benrebai M, Abidli N, Nasr SM, Benlatreche C (2008). Oxidative stress statut in type 2 diabetic patients in eastern Algeria. *World Applied Sciences journal*, **4**(5): 714 - 719.

Beyer RE (1994)."The relative essentiality of the antioxidative function of coenzyme Q the interactive role of DT-diaphorase." *Mol Aspects Med*, **15**: s117-129. **13**: 1145-1155.

Boitard C (1995). Le diabète insulino-dépendant. *Médecine thérapeutique*, **1**: 123-137.

Bonina FP, Leotta C, Scalia G.(2002). "Evaluation of oxidative stress in diabetic patients after supplementation with a standardised red orange extract." *Diabetes Nutr Metab*, **15**: 14-19.

Boveris A, Oshino N, Chance B (1972).The cellular production of hydrogen peroxide. *Biochem J*, **128**: 617-630.

Blair LA, Maggi LB Jr, Scarim AL, Corbett JA (2002). Role of interferon regulatory factor-1 in double-stranded RNA-induced iNOS expression by mouse islets. *J Biol Chem*, **277**: 359-365.

Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, Mikolás E, Szijártó IA, Mérei A, Halmai R, Mészáros LG, Sümegi B, Wittmann I (2011) .Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr Mar*, **9**: 1-7.

Brigelius-Flohe R, Traber MG (1999). "Vitamin E: function and metabolism." *FASEB J*, **13**:1145-43.

Bucala R, Tracey KJ, Cerami A (1991) .Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest*, **87** : 432-8.

-C-

Cadet J, Bellon S, Berger M, Bourdat AG, Douki T , Duarte V, FrelonS , Gasparutto D, Muller E, Ravanat JL, SauvaigoS (2002) . Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases, *Biol. Chem*, **383**(6), p. 93.

Cheng JT, Hsu, Liu IM (2000). "Stimulatory effect of caffeic acid on alpha1A-adrenoceptors to increase glucose uptake into cultured C2C12 cells." *NaunynSchmiedebergs Arch Pharmacol*, **362**: 122-127.

Christine C, Delphine C, Sonia, C(2006). Chocolate and cocoa: New sources of trans-resveratrol and trans-piceid . *Food Chemistry*, **98**: 649-657.

Cindy J Fuller (1996). alpha tocopheryl acetate supplementation at pharmacologic doses decreases low-density lipoprotein oxidative susceptibility but not protein glycation in pat *Nutr* ,**63** :753-759.

Chung TW, Hau Yu JJ, Liu DZ (1998).. Reducing lipid peroxidation stress of erythrocyte membrane by a-tocopherol nicotinate plays an important role in improving blood rheological properties in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Diab Med*, **15** :380-5.

-D-

Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *ClinChem*, **52**: 601-623.

Dakhale GN, Chaudhari HV, Shrivastava M (2011). Supplementation of vitamin C reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. *AdvPharmacolSci*, **19**: 527-1.

Defronzo rA (1997). Insulin resistance: a multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neyh. J. Med*, **50**: 191-197.

De la Lastra CA, Villegas L, (2005). Resveratrol as an anti-inflammatory and antiaging agent: Mechanism and clinical implications. *Molecular Nutrition and Food Research*, **49**: 405–430.

Delattre J, Beaudoux JL, Bonnefont-Rousselot (2005). Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris, **1** - 405.

Dembinska-Kiec, A , Mykkänen O, Kiec-Wilk B (2008). "Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes." *Br J Nutr*, **99**: ES109-ES117.

Deng XY, Gao GH, Zheng SN, Li FM (2008). Qualitative and quantitative analysis of flavonoids in the leaves of *Isatis digatica* fort, by ultra performance liquid chromatography with PDA and electrospray ionization tandem mass spectrometry detection *J pharm Biomed Anal*, **48**: 562-567.

Derubertis FR, Craven Patricia A (2005). Oxidative and glycoxidative stress in diabetic nephropathy. Ed: P.Cortes and C.E Magensen. Humana press Inc, Totawa N.J.

Devaraj S, Jialal I (2000). Alpha-tocopherol supplementation decrease serum C-reactive protein and monocyte interleukine-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients, *Free Radical Biology&Medicine*, **29**:790-792.

Donath MY, Ehses AJ (2006). Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. *ProcNatlAcadSci U S A*, **103**: 12217–12218

Dulhunty A, Gage P, Curtis Sb, Chelvanayagam G, Board P (2001). The glutathione structural family includes a nuclear chloride channel and a ryanodine receptor calcium release channel modulator. *J BiolChem*, **276**: 3319-3323.

-E-

Elberg G, Jinping Li, Leibovitch A, Shechter Y (1995) . Cytosolic protein tyrosine kinases from various rat tissues. *Biochim Et Biophys Acta*, **1269**: 299-306.

Esposito E, Rotilio D, Di Matteo V, Di Giulio C, Cacchio M, Algeri S (2002) . A review of specific dietary antioxidants and the effects on biochemical mechanisms related to neurodegenerative processes. *Neurobiology of Aging*, **23**: 719-735.

Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*, **13**: 341-390

-F-

Fang Y Z, Yang S, Wu G (2002) . Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, **18**:872-879

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

Favier A (2003) . Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, **5**: 108-115.

Favier, A. (2006). Oxidative stress in human diseases. *Ann. Pharm. Fr.*, **64**:390-396.

Fedosova N F (2004) . Mechanism underlying diquertin-mediated regulation of neutrophil function in patients with non-insulindependent diabetes mellitus, *Bull. Exp. Biol. Med.*, Feb, **137**(2): 143-6.

Fernandez-Canon JM, Penalva MA, (1998) . Characterization of a fungal maleylacetoacetate isomerase gene and identification of its human homologue. *J*, **273**: 329-337

Frank M, Faraci, Sean P, Didion (2004) . Vascular Protection Superoxide Dismutase Isoforms in the Vessel Wall. *Thrombosis and Vascular Biology*, **24**:1367

Freeman BA, Young SL, Crapo JD (1983) . Liposome-mediated augmentation of superoxide dismutase in endothelial cells prevents oxygen injury. *J Biol Chem*, **258**, 12534-12542 .

Fremont L (2000) . Biological effects of resveratrol. *Life Science*, **66**: 663–673.

Fridovich I (1995) – Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem* , **64** :97-112.

-G-

GattasGJ, Kato M ,SoaresVieira JA, Siraque MS, Kohler P, Gomes L , Rego A, Bydlowski SP (2004) .Ethnicity and glutathione S-transferase(GSTM1/GSTT1) polymorphisms in a Brazilian population. *Braz J Med BiolRes*, **337**:451-458.

Gillard P, LannooM ,Keymeulen B, Mathieu C (2004) .Traitement du diabète par lagreffe d'îlots. *Flammarion Médecine-Sciences ActualitésNéphrologiques*, 159-165

Goudable, Halliwell B (1997) .Mechanismsinvolved in the generation of free radicals.*Pathologie Biologie*, **44**: 6-13.

Goudable J, Favier A (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *NutrClin Mdtabol* , **11**:115 – 120

Grek CL, Tew KD (2010) ."Redox metabolism and malignancy."*CurrOpinPharmacol*, **10**: 362-368.

Greene DA, Stevens MJ (1996) .The sorbitol-osmotic and sorbitolredox hypotheses.In : *Diabetes Mellitus*. D. Le Roith, S.I. Taylor and J.M. Olefsky, Eds, Lippincott - Raven Publishers, Philadelphia,

Guo H, Ling W, Wang Q, Lu C, Hu Y, Xia M (2008). Cyandin 3-glucosid protects 3T 3L1 induced insulin resistance by inhibiting C-jun NH₂-terminal kinase activation. *Biochem. Pharmacol*,**75** :1393-401.

Gupta MM, Chari S (2005) .Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with diabetic retinopathy. *Ind. J. Physiol. Pharmacol*, **49**: 187-92.

Guz Y, Nasir I, Teitelman G (2001) Regeneration of pancreatic beta cells from intra-islet precursor cells in an experimental model of diabetes. *Endocrinology*, **142**: 4956-4968.

-H-

Halliwell B, Gutteridge JM (1984) .Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease.*Biochem. J*, **219**:1–14.

Halliwell, B. (1990) ."How to characterize a biological antioxidant." Free Radic Res Commun, **9**: 1-32.

Halliwell,B.(1996) . Uric acid: an example of antioxidant evaluation. In: Cadenas E, Packer L. editors. Handbook of antioxidants. New York : Marcel Dekker. P 243–256

Halliwell B (1997) .Antioxidants and human disease: a general introduction. Nutr Rev, **55**:44–49.

Halliwell B (2006) . Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? J.Neurochem, **97**: 1634-1658

Harman D (2000) .Aging: overview. Ann N Y AcadSci, **928**:1–21

Hunt JV, Dean RT, Wolff SP (1988) .Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation.Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing.BiochemJ, **256** : 205-12.

Hunt JV, Smith CCT, Wolff SP (1990) .Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. Diabetes, **39** : 1420-4.

Hsu FL, Chen YC, Cheng JT (2000). "Caffeic acid as active principle from the fruit of Xanthium strumarium to lower plasma glucose in diabetic rats." Planta Med, **66**: 228- 230.

-I-

Imlay jA, Linn S, (1998). DNA damage and oxygen radical toxicity, Science, **240**(4857):1302–1309.

Institut national de santé publique, Alger (INSP) (2008) . projet INCO. MED. TAHINA Synthèse enquête mortalité, p : 18.

-J-

Jane E, Upritchard, PHD, Wayne HF, Sutherland, Jim I, Mann DM, Fracp (2000).Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes, Diabetes Care, **23**:733-738.

Jang M , Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, **275**: 218-220.

Jain SK, McVie R, Jaramillo JJ, Palmer M, Smith T(1996) . Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycated hemoglobin and triglyceride levels and red cell indices in type I diabetic patients. *J Am CollNutr*, **15**: 458 61.

Jain SK, McVie R, Smith T (2000). Vitamin E supplementation restores glutathione and malondialdehyde to normal concentration in erythrocyte of type one diabetic children, *diabetes care*, **23**: 1389-1394.

Jariyapongskul A, Patumraj S, Yamaguchi S (2002).The effect on long term supplementation of vitamin C on leukocyte adhesion to the cerebral endothelium in STZ-induced diabetic rats.*ClinHemorheol. Microcirc*, **27**: 67–76

Jenkins AJ, Hill MA, Rowley KG (2007).Diabetes and Oxidant Stress.Atherosclerosis and Oxidant Stress.A New Perspective.Holtzman J.L (ed), p123-160.

Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM (2003). "Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine." *Am J ClinNutr*, **78**: 728-733.

Johnson F, Giulivi C (2005) .Superoxide dismutases and their impact upon human health.*MoLAspects Med*, **26**: 340-352.

Joseph M (1995).The generation of free radicals by blood platelets. In *Immunopharmacology of platelets*. Academic Press, 209-225

Ju`rgen M, Bohlender SF, Gu`nter S, Gunter W (2005) . Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, **289**: 645–659.

-K-

Kadowaki H, Nishitoh H, Urano F, Sadamitsu C, Matsuzawa A (2005) .Amyloid beta induces neuronal cell death through ROS-mediated ASK1 activation. *Cell Death Differ*, **12**: 19-24.

Karasu C, Ozansoy G, Bozkurt O, Erdoğan D, Omeroğlu S (1997) .Antioxidant and triglyceride-lowering effects of vitamin E associated with the prevention of abnormalities in the reactivity and morphology of aorta from streptozotocin-diabetic rats. Antioxidants in Diabetes-Induced Complications (ADIC) Study Group, *Metabolism*, **46**(8):872–879.

Kennedy AL, Lyons TJ (1997) . Glycation, oxidation and lipoxidation in the development of diabetic complications. *Metabolism*, **46** : 14-21.

Kirkman, H.N. Rolfo, M. Ferraris, A.M. Gaetani, G.F. (1999). Mechanisms of protection of catalase by NADPH . Kinetics and stoichiometry. *J Biol Chem*. Vol 274:13908-13914.

Knight TR, Kurtz A, Bajt ML, Hinson JA, Jaeschke H (2001). Vascular and hepatocellular peroxynitrite formation during acetaminophen-induced liver injury: role of mitochondrial oxidant stress. *Toxicol Sci*, **62**:212–220.

Koya D, King GL (1998). Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*, **47**: 859–866.

Krause KH (2004). Tissue distribution and putative physiological function of NOX family NADPH oxidases. *Jpn J Infect Dis*, **57**: S28-29.

Kruidenier L, Verspaget HW (2002). "Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease - radicals or ridiculous?" *Aliment Pharmacol Ther*, **16**:1997-2015.

-L-

Laight DW, Carrier MJ, Anggards EE (2000). Antioxidants, diabetes and endothelial function. *Cardiovasc Res*, **47**: 457-464.

Langcake P, Pryce R J (1976). The production of resveratrol by *Vitis vinifera* .
Physi Plant Pathol, **9** : 77-86.

laude Colette , Nuria Pares, Herbute PhD , Louis H, Monnier MD, Emmanuelle, Cartry MD (1988). Platelet function in type I diabetes : effect of supplementation with large doses of vitamin E. *Am. J. Clin. Nutr.* **47** :256-261, patients with diabetes mellitus, *Am. J. Clin. Nutr.* **63**:753-759, 1996.

Longuet C, Broca C, Costes S (2005). Extracellularly regulated kinases (p44/42 mitogen-activated protein kinases) phosphorylate synapsin I and regulate insulin secretion in the MIN6 beta-cell line and islets of Langerhans. *Endocrinology*, **146**: 643-54.

Lorenzy M and Oates P.J. (2005). The polyol pathway and diabetic Retinopathy. Ed: Johnstone. Humana.Press. IncTotawa.N.J

Lucie F (2000) .Biological Effects Of Resveratrol.*Life Sciences*, **66**: 663-673.

Lunceford N (2005) Fitoterapia.

-M-

Malek R (2008) . épidemiologie du diabète en Algerie;revue des donnés, analyse et préspective .*Med .Maladie Métab*,**2** :298-302

Mandrup-Poulsen T (2003) .Recent advances :Diabetes. *BMJ*, **316**:1221-1225.

Manea AE, Constantinescu D, Popov M, Raicu (2004) . Changes in oxidative balance in rat pericytes exposed to diabetic conditions. *J. Cell. Mol. Med*, **8**: 117-26.

Mates JM, Sanchez-Jimenez F (1999) .Antioxidant enzymes andtheir implications in pathophysiologic processes.*Front Biosci*, **4**: 0339-0345.

Matsui TS, Ebuchi M, Kobayashi (2002). "Anti hyperglycemic effect of diacylated anthocyanin derived from Ipomoea batatas cultivar Ayamurasaki can be achieved through the alpha-glucosidase inhibitory action." *J Agric Food Chem*, **50**: 7244-7248.

Matsumoto N F, Ishigaki A, Ishigaki, (1993). "Reduction of blood glucose levels by tea catechin." *BiosciBiotechnolBiochem*, **57**: 525-527.

May JM, Mendiratta S, Hill KE, Burk RF (1997) .Reduction of dehydroascorbate to ascorbate by the selenoenzymethioredoxinreductase.*J Bio Chem*, **272**: 22607-22610.

McDaniel ML, Kwon G, Hill JR, Marshall CA, Corbett JA (1996) .Cytokines and nitric oxide in islet inflammation and diabetes. *ProcSocExpBiol Med*, **211**:24-32.

McKelvey TG, Hollwarth ME, Granger DN, Engerson TD, Landler U, Jones HP (1988).Mechanisms ofconversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase in ischemic rat liver and kidney. *Am J Physiol*, **254**, G753-760.

Mohamed T Abdel Aziz, Mohamed F El-Asmar, Ibrahim N El-Ibrashy, Ameen M Rezaq, Abdulrahman L Al-Malki, Mohamed A Wassef, Hanan H Fouad, Hanan H Ahmed, Fatma M Taha, Amira A Hassouna ;and Heba M Morsi (2012) .Effect of novel water soluble curcumin derivative on experimental type- 1 diabetes mellitus, **4** :30

Mohora M, Greabu M, Muscurel C, DuÑă C, Totan A (2007).The sources and the targetsof oxidative stress in the etiology of diabetic complications.Romanian J. Biophys, **17** (2) ; 63 - 84

-N-

Nagamatsu M , Nickander k. K , Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler H , Low PA (1995) .Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidativestress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy, *Diabetes Care*, **18**(8):1160–1167.

Natchaya Wongeakin, Pattarin Sridulyakul ,AmpornJariyapongskul ,Apichart Suksamrarn, Suthiluk (2009).PatumrajEffects of curcumin and tetrahydrocurcumin on diabetes induced endothelial dysfunction, **3** (5), p: 259-265

-O-

Obrosova I , Cao X , Greene D A, Stevens M J (1998) . Diabetes-induced changes in lens antioxidant status,glucose utilization and energy metabolism: effect of DLalpha- lipoic acid, *Diabetologia*, **41**(12):1442–1450.

Opara ES (2002) .Oxydative stress, micronutriments, diabete mellitus and its complications . *J of the Royal Soc for the promotion of health*, **122**:28-34.

Orallo F, Álvarez E, Camiña M, Leiro JM, Gómez E, Fernández P (2002) .The possible implication of *trans*-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption, *Mol. Pharmacol*, **161** :294– 302.

Osawa T, Sugiyama Y, Inayoshi M, Kawakishi S (1995).Antioxidant activityof tetrahydrocurcuminoids, *Biosci.Biotechnol.Biochem*, **59**:1609–1612.

-P-

Packer L, Kraemer K , Rimbach G (2001) . Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications, *Nutrition*, **17**(10):888–895

Paolisso G, D'Amore A, Galzerano D (1993). Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients. *Diabetes Care*, **16**:433-7

Parks DA, Williams TK, Beckman JS (1988) . Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol*, **254**, G768-774.

Peynet J, Beaudoux JL, Legrand A (2005) . Stress oxydant et athérosclérose. In : Delattre J, Beaudoux JL, Bonnefont-Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée*, **21**: 312-351.

Pitocco D F, Zaccardi E, Di Stasio (2010). "Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes." *Rev Diabet Stud*, **7**: 15-25.

Purdue PE, Lazarow PB (1996) . Targeting of human catalase to peroxisomes is dependent upon a novel COOH-terminal peroxisomal targeting sequence. *The Journal of Cell Biology*, **134**: 849-862.

-R-

Radi R, Turrens JF, Chang LY, Bush KM, Crapo JD, Freeman BA (1991) . Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem*, **266**:22028-22034.

Recep O, Sera S, Zerrin O, Fahri K, Meltem C (2008) . The influence of type-1 diabetes mellitus on dentition and oral health in children and adolescents. *Yonsei Med J*, **49**:357 – 365.

Renuka B, Rajurkar ZH, Govind TG (2003) . Studies on levels of glutathione S-transferase, its isolation and purification from *Helicoverpa armigera*. *Current Science*, **85**: 1355-1360.

Reiss D, Beyer K, Engelmann B. (1997) . Delayed oxidative degradation of polyunsaturated diacyl phospholipids in the presence of plasmalogen phospholipids in vitro. *Biochem J*, **323** : 807-814.

Rifaai Rehab Ahmed, Nashwa Fathy El-Tahawy, Entesar Ali Saber and Randa (2012).
Department of Histology, El-Minia University, Egypt

Rivera L, Morón R, Sánchez M, Zarzuelo A, Galisteo M (2008). Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats. *Obesity (Silver Spring)*, **1**: 2081-2087.

Rosen OM (1987) After insulin binds. *Science*, **237**(4821): 1452-8

Roussel AM, Nève J, Hininger I (2005). "Antioxydants et nutrition." Radicaux libres et stress oxydant. Paris, Lavoisier, p 261-280.

-S-

Sakurai T, Tsuchiya S (1988) .Superoxide production from non-enzymatically glycosylated proteins. *FEBS Lett*, **236** : 406-10.

Samuni A, Aronovitch J, Godinger D, Chevion M, Czapski G (1983) On the cytotoxicity of vitamin C and metal ions. A site-specific Fenton mechanism. *Eur. J. Biochem*, **137** :119-124.

Scalbert A, Manach C, Morand C (2005). "Dietary polyphenols and the prevention of diseases." *Crit Rev Food Sci Nutr* **45**: 287-306 .

Shao B, Guo HZ, Cui YJ (2007). Simultaneous determination of six major stilbenes and flavonoids in smilax china by high performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal*, **44**: 737-742.

Schäfer S, Kardinahl (2003) . Iron superoxide dismutases: structure and function of an archaic enzyme. *Biochemical Society Transactions*, **31**:1330–1334.

Schmidt A M Hori O, Cao R, Yan SD, Brett J, Wautier JL, Ogawa S, Kuwabara K, Matsumoto M, Stern D (1996) . RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes*, **3**:77-80.

Shisheva A, Shechter Y (1992). "Quercetin selectively inhibits insulin receptor function in vitro and the bioresponses of insulin and insulinomimetic agents in rat adipocytes." *Biochemistry*, **31**: 8059-8063.

Simic MG, Jovanovic SV (1989). "Antioxidation mechanisms of uric acid." *J Am Chem Soc* **111**: 5778-5782.

Serafini M, Laranjinha JA, Almeida LM, Maiani G (2000) .Inhibition of human LDL lipid peroxidation by phenol-rich and their impact on plasma total antioxidant capacity in humans. *J Nutr Biochem*, **11**:585-590.

Stavric B (1994).Quercetin in our diet: from potent mutagen to probable anticarcinogen. *Clin Biochem*, **27**, 1994; 45-48.

Stief TW (2000) .The blood fibrinolysis/deep-sea analogy: a hypothesis on the cell signals singlet oxygen/photons as natural antithrombotics. *Thromb Res*, **99**:1–20.

Stief TW (2003) .The physiology and pharmacology of singlet oxygen. *Med Hypoth*, **60**:567–572.

Sushil K, Jain K, Stephan Krueger, Robert Me VIE, Johnj, Jaramillo MD, Melissa Palmer MS, Tiney Smith RN, juin(1998) .Relationship of blood thromboxane-B2 (TxB2) with lipid peroxides (LP) and effect of vitamin E supplementation on TxB2 and LP levels in type I diabetic patients, abstract présenté à l'American Diabetes Association à Chicago.

-T-

Teselkin Yu O(2000).Dihydroquercetin as a mean of antioxidant defence in rats with tetrachloromethane hepatitis, *Phytotherapy Research*, 11 May, vol. 14, issue, **3**: 160-162.

Tesfamariam B (1994) .Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med*, **16** : 383-91.

Thérond PD, Bonnefont-Rousselot b (2005)."Systèmes antioxydants endogènes."Radicaux libres et stress oxydant. Paris, Lavoisier, p 87-111.

Turrens JF, Freeman BA, Crapo JD (1982).Hyperoxia increases H₂O₂ release by lung mitochondria and microsomes. *Arch Biochem Biophys* **217**, 411-421
Morel Y, Mermoud N and Barouki R (1999) An autoregulatory loop controlling CYP1A1 gene expression: role of H₂O₂ and NFI. *Mol Cell Biol*, **19**, 6825-6832.

-U-

Ulrik S, OleV, Christine B (2007). A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine. *Food Chemistry*, 449- 457.

Uno K, Nicholls SJ (2010)."Biomarkers of inflammation and oxidative stress in atherosclerosis." *Biomark Med*, **4**: 361-373.

-V-

Van Dam RM, Feskens EJ (2002). "Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus." *Lancet*, **360**: 1477-1478

Van Oostrom AJ (2004) . Increased expression of activation markers on monocytes and neutrophils in type 2 diabetes, *Neth. J. Med*, **62**(9): 320-5.

Vergely C, Goirand F, Ecartot-Laubriet A, Renard C, Moreau J C, Guillard D (2003). NF- κ B activation in hydrogen peroxide-treated human endothelial cells. *Exper Biol and Med*, **228**: 855 – 865

Vertuani S, Angusti A, Manfredini S (2004) . The antioxidants and pro-oxidants network: an overview. *Curr Pharm Des*, **10**: 1677-1694.

-W-

Ways K, Sheetz MJ (2000) .The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. *Vitam Horm*, **60**:149–193.

Wendy E, Begona M, Keenoy, Jan V, Ivo De Leeuw. (2000) . Effects of long-term supplementation with moderate pharmacologic doses of vitamin E are saturable and reversible in patients with type 1 diabetes, *American Journal of Clinical Nutrition*, **72**:1142-1149.

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

Whiteman M, Ketsawatsakul U, Halliwell B (2002)."A reassessment of the peroxynitrite scavenging activity of uric acid." *Ann N Y Acad Sci*, **962**: 242-259.

Wiernsperger NF (2003) . Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes:revisiting the controversy. *Diabetes Metab*, **29**,579-85.

Willems D, Dorchy H, Dufrasne D (1998). Serum antioxidant status and oxidized LDL in well controlled young type 1 diabetic patients with and without subclinical complications. *Athéroxlerosis suppl*, **137**: 561-564.

Wolff SP (1993). Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *British Medical Bulletin*, **49** (3) : 642 - 632.

-X-

Xiu LM, Miura AB, Yamamoto K, Kobayashi T, Song QH. (2001). Pancreatic islet regeneration by ephedrine in mice with streptozotocin-induced diabetes. *Am J Chin Med*, **29**: 493-500.

-Y-

Yan SD, Stern DS, Schmidt AM (1997). What's the RAGE? The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the dark side of glucose. *European Journal Of Clinical Investigation*, **27**:179-181.

Ye-Shih Ho, Xiong, Wanchao Ma, Abraham, Spector, Dorothy S Ho (2004). Mice lacking catalase develop normally but show differential sensitivity to oxidant tissue injury. *J of biological chemistry*, **279**: 32804 –32812.

-Z-

Zhihua J, Elias SJA, Ying M, Linda J, Jinming S, Siqi Z, Shujun L, Ruiying W, Tianzhu Z, Ganglin Y, Junqiu L, Jiacong S, Guimin L (2004). Expression of selenocysteine-containing glutathione S-transferase in *Escherichia coli*. *Biochem and Biophys Res Commun*, **321**:94–101.

Zhong L, Bo C, Yeli H, Youhong Z, Guolin Z (2009). Complexation of resveratrol with cyclodextrins: Solubility and antioxidant activity. *Food Chemistry*, **113**:17–20

Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, (1995). and the Aladin Study Group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. *Diabetologia*, **38** : 1425-33.

Zoeller R A, Morand OH, Raetz C R (1988). A possible role for plasmalogens in protecting animal cells against photosensitized killing. *J. Biol. Chem.*, **263** : 11590-11596.

NOM : NASRI/HADJBRAHIM
PRENOM : IBTISSEM/MERIEM

DATE DE
SOUTENANCE :
23/06/2014

**THEME : APPORT DES THERAPEUTIQUES ANTIOXYDANTES
DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE**

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Animale
Option : *Toxicologie Et Santé*

RESUME

Il est admis que le diabète sucré est associé à une augmentation de la production des radicaux libres d'une part, et d'une diminution du potentiel antioxydant d'autre part, ce qui conduit à des dommages affectant les composants cellulaires tels que les protéines, les lipides, les acides nucléiques, ainsi que la genèse des complications microangiopathique et macroangiopathique du diabète.

L'objectif de ce travail est d'élucider la capacité et l'effet préventif de la supplémentation par des antioxydants tels que la vitamine C, E, et certains polyphénols comme le résveratrol et la quercétine, la taxifoline et la curcumine vis à vis les effets délétères du stress oxydant au cours de l'état d'hyperglycémie.

De nombreuses études ont été menées sur l'importance et le rôle d'une supplémentation en antioxydants dans la diminution de la production de radicaux libres qui est accrue au cours du diabète et ainsi prévenir l'apparition de complications chroniques.

Donc un recours aux antioxydants comme agent thérapeutique pourrait être une nouvelle alternative dans la prévention du diabète et de ses complications.

Mots clés : Stress oxydant, Diabète, Complications vasculaires, Antioxydant

Membres du Jury:

Présidente : ZAMA DJAMILA

Encadreur : KANDOULI CHOUAIB

Examineur : BENREBAI MOUADE

Examineur : BENCHABENE SAMIA

Prof. Université Constantine 1.

MA.A Université Constantine 1.

M.C.A Université Constantine 1.

M.A.A Université Constantine 1.

ملخص

من المسلم به ان داء السكري يترافق مع زيادة انتاج الجذور الحرة من جهة و انخفاض في أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة من جهة اخرى مما يؤدي الى ظهور أضرار تؤثر على مكونات الخلية مثل البروتينات و الدهون و الأحماض النووية و كذلك ظهور تعقيدات في الأوعية الدموية الغليظة و الدقيقة لداء السكري.

الهدف من هذا العمل هو توضيح القدرة و التأثير الوقائي لمضادات الأكسدة التكميلية مثل الفيتامين E و فيتامين C و بعض البوليفينول مثل, الريسفيراترول, الكارسييتين, التاكسيبولين و الكركومين, ضد الآثار الضارة للأكسدة في حالة ارتفاع نسبة السكر في الدم.

العديد من الدراسات أجريت حول دور و أهمية المكملات المضادة للأكسدة في الحد من انتاج الجذور الحرة , هذه الأخيرة التي تشهد زيادة أثناء مرض السكري و منع ظهور المضاعفات المزمنة .

اذن باستخدام المواد المضادة للأكسدة كعامل علاجي يمكن أن يكون بديلا جديدا للكائنات في الوقاية من مرض السكري ومضاعفاته.

الكلمات المفتاحية : داء السكري , التعقيدات الوعائية , مضادات الأكسدة , الاجهاد التأكسدي