

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la nature et de la vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : biologie animale.

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire Présenté En vue de l'obtention du diplôme de Master
Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences Biologique
Spécialité : Toxicologie et sante

Intitulé :

**EFFET DE STRESS OXYDANT LIE A LA CARENCE EN ZINC SUR LE
DIABETE TYPE 2**

Présenté et soutenue par : MATMAT Aicha
TSENIA Rahil

Le : 05/06/2016

Jury d'évaluation :

Président du jury : ZAAMA DJAMILA

(Pr-UFM Constantine)

Rapporteur : ZOUAGHI YOUCEF

(MCA-UFM Constantine)

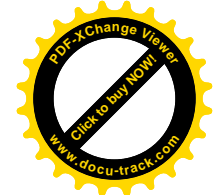
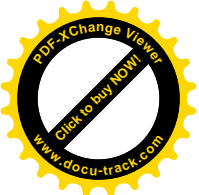
Examineur : BOULDJAJ R

(MAA-UFM Constantine)

DEHILI N

(MCA-UFM Constantine)

**Année universitaire
2015/2016**



Remerciements

Nous tenons à remercier le Dieu tout puissant, qui nous a permis de réaliser ce modeste travail.

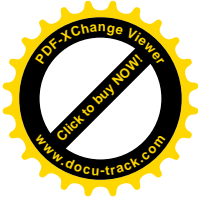
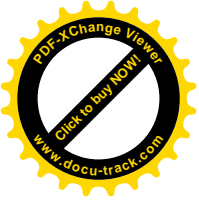
On tient tout d'abord à exprimer nos sincères remerciements et nos sentiments les plus respectueux :

A notre encadreur Monsieur ZOUAGHI YOUCEF pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée, pour la disponibilité et la patience dont elle a fait preuve ainsi que pour les encouragements et les conseils précieux dont elle nous a gratifiés lors de la réalisation de ce mémoire ;merci d'avoir toujours été présente à nos cotés.

Nos remerciements les plus respectueux s'adressent également à madame ZAAMA DJAMILA qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.

Nous tenons aussi à remercier M.DEHILI N et Mr BOULDJAJ R ,d'avoir accepté de jurer ce travail.

Enfin,notre profonde gratitude a tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour réaliser ce mémoire

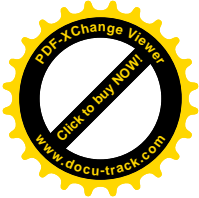
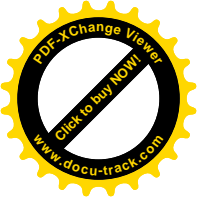


Résumé

Le zinc est un oligo-élément présent dans l'organisme en toute petite quantité, le zinc n'étant pas synthétisé par l'organisme, il doit être apporté en quantité suffisante par notre alimentation, et notamment par la consommation des produits riches en zinc. Les besoins en zinc diffèrent légèrement en fonction des variations climatiques, ethniques, des habitudes alimentaires et du mode de vie des individus, il joue un rôle important dans la croissance et la protection de l'organisme. Même si nos besoins sont modestes, l'apport en zinc est essentiel pour la préservation d'une bonne santé. Le zinc peut devenir un réel danger pour notre santé, Le zinc favorise la bonne croissance de l'organisme et la différenciation cellulaire, stimule la régénération des tissus et joue un rôle non négligeable sur l'équilibre hormonal. Il influe entre autre sur la production de l'insuline.

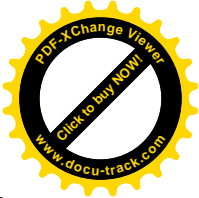
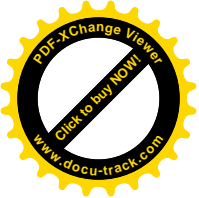
le diabète c'est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Cela se traduit par un taux de sucre dans le sang (glycémie) élevé ; on parle d'hyperglycémie

Le zinc jouant un rôle considérable pour la circulation de l'insuline, il protège l'insuline de l'attaque radicalaire, il permet de contrôler la libération d'insuline après ingestion de nourriture. Pour les diabétiques de type 2 une carence en zinc diminue la sensibilité des cellules du tissu périphérique à l'insuline et entraîne la diminution de la fluidité membranaire de la stabilité de l'insuline, le zinc intervient de façon très importante son absence aggrave l'oxydation de protéine C'est la raison pour laquelle on observe chez les diabétiques une dégradation de la synthèse d'insuline.

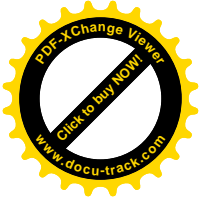
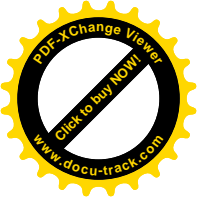


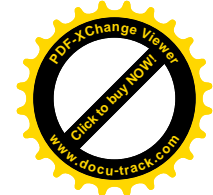
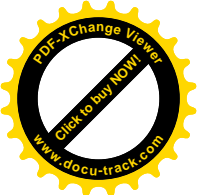
Sommaire

Introduction générale	4
Chapitre I : Le zinc	6
I-1 Les propriétés physico-chimiques du zinc.....	7
I-2 Répartition du zinc dans l'organisme.....	7
I-3 Les sources du zinc	8
I-4 Les besoins et apportes.....	9
I-5 Le rôle de zinc dans l'organisme.....	9
I-5-1 Rôle biochimique	9
I-5-2 Rôle physiologique	12
I-6 Carence en zinc	14
I-6-1 Carence modéré.....	15
I-6-2 Carence sévère	15
I-7 Les facteurs de risque.....	15
I-7-1 Les Sportifs	15
I-7-2 Les végétariens	15
I-7-3 Les personnes souffrant de troubles gastro-intestinaux.....	16
I-7-4 Les femmes enceintes ou allaitantes.....	16
I-7-5 Les bébés d'âge avancé et Les personnes âgées	16
I-7-6 Les personnes souffrent de l'anémie à hématies falciformes	16
I-7-7 Les personnes alcooliques	17
I-8 Les Effets de carence en zinc	17
Chapitre II : Le diabète.....	Erreur ! Signet non défini.
II-1) Définition du diabète.....	20
II-2) Les différents types de diabète :	20
II-2-1) Diabète de type 1 :	20
II-2-2) Diabète de type 2	27
II-2-3) Diabète gestationnel.....	34
Chapitre III : L'effet oxydatif de la carence en zinc sur le diabète de type 2	38



III-1) Le stress oxydant.....	39
III-2) Différentes origines de stress oxydant.....	39
III-2-1) L'oxydation.....	39
III-2-2) La glycation.....	40
III-2-3) La voie des polyols.....	41
III-3) Le stress oxydant et leDiabète type 2.....	42
III-4) Stressoxydant et synthèse d'insuline.....	43
III-5) Stress oxydant et sécrétion d'insuline.....	44
III-6) Stress oxydant et résistance à l'insuline.....	45
III-7) Zinc et stress oxydatif.....	45
III-8) Zinc et stress oxydatif.....	46
III-9) Zinc et Diabète type 2.....	46
III-10) la relation entre le zinc et l'insuline.....	47
III-11) La carence en zinc et l'insuline.....	49
III-12) Carence en zinc et insulino-résistance.....	49
III-13) Effet de la carence En zinc et le diabète type 2.....	50
Conclusion.....	51





Introduction générale

Le zinc fait partie des oligo-éléments indispensable à la santé humaine et c'est un minéral dont le corps a besoin pour renforcer le système immunitaire et favoriser la guérison des blessures et la synthèse des glucides. Le zinc est le minéral le plus présent dans le corps après le fer. On le trouve dans les aliments riches en protéines comme la viande, les arachides, le beurre d'arachide et les légumes(28).

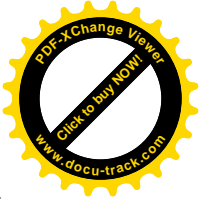
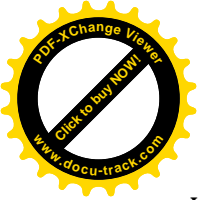
Le zinc joue un rôle essentiel dans des centaines de mécanisme. Il joue un rôle dans la constitution du matériel génétique de l'ADN et de l'ARN, et il est impliqué dans la croissance cellulaire.il possède également une action antioxydant et aide l'organisme dans sa lutte contre les radicaux libres (9).

Le statut antioxydant humain reflète l'équilibre dynamique entre les systèmes de défense antioxydant et la production d'espèces radicalaires oxygénées. Un déséquilibre de cette balance en faveur des composés pro-oxydants conduit à un état de stress oxydant pouvant être associé ou conduire à de très nombreuses affections (17).

Les espèces radicalaires (ER) peuvent être la cause ou la conséquence de désordres pathologiques moléculaires et tissulaires. Une partie de l'oxygène utilisé par les cellules est converti en métabolites toxiques : ce sont les ER dont la production est continue. Ces ER sont impliquées dans de nombreuses affections dont, parmi les plus fréquentes, l'athérosclérose, le cancer, les allergies, les maladies neurodégénératives comme la maladie de diabète (16).

Le diabète est une maladie chronique qui ne se guérit pas, mais que l'on peut traiter et contrôler. Il est causé par un manque ou un défaut d'utilisation d'une hormone appelée insuline, lorsqu'il manque d'insuline ou qu'elle ne peut pas bien accomplir sa fonction, comme c'est le cas dans le diabète, le glucose ne peut pas servir de carburant aux cellules. Il s'accumule alors dans le sang et entraîne une augmentation du taux de sucre (hyperglycémie) (50).

À la longue, un taux de sucre élevé dans le sang entraîne certaines complications, notamment au niveau des yeux, des reins, des nerfs, du cœur et des vaisseaux sanguins. Le diabète empêche le corps d'utiliser convenablement le sucre comme source d'énergie(50).

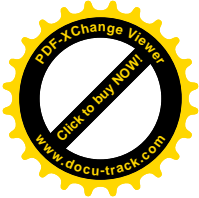
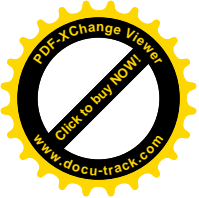


Le stress oxydant semble être à l'origine de l'insulino-résistance du diabète de type II. Une carence en zinc diminue la sensibilité des cellules du tissu périphérique à l'insuline et entraîne la diminution de la fluidité membranaire, de la stabilité de l'insuline, de la synthèse du récepteur à insuline, la diminution du potentiel redox cellulaire et augmente la sensibilité des lipoprotéines au stress oxydant. Le zinc est présent dans les îlots de Langerhans qu'il protège du stress oxydant (67).

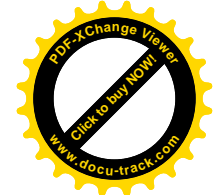
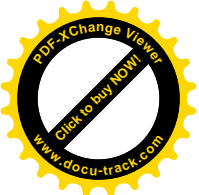
Il y a peu d'études ont indiqué une relation entre la carence en zinc et le diabète, Pour cela, Nous avons décidé de faire une recherche théorique Ce qui prouve que la carence en zinc augmente l'incidence du diabète particulièrement le diabète de type 2

Le but de cette étude est de reconnaître :

- L'effet oxydatif de la carence en zinc
- L'effet de la carence en zinc sur le diabète de type 2



Chapitre 1 : Le zinc



1-1 Les propriétés physico-chimiques du zinc

Le zinc a pour structure électronique $(1s)^2(2s)^2(2p)^6(3s)^2(3p)^6(3d)^{10}(4s)^2$. appartient à la 4^{ème} ligne et à la 12^{ème} colonne de la classification périodique, soit la première ligne des éléments de transition et la 10^{ème} colonne du bloc D. la structure électronique des derniers niveaux d'énergie de l'atome de zinc $(3d)^{10}(4s)^2$ permet la formation d'ions Zn^{2+} par perte des deux électrons $(4s)^2$ et de 2 liaisons ion-covalentes (ZnO) (1).

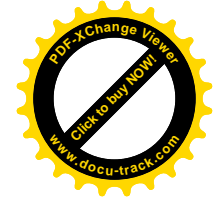
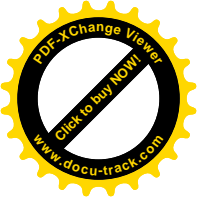
Le zinc métal est peu réactif car il s'oxyde facilement. Le zinc existe essentiellement aux degrés d'oxydation 0 (métal) de nombreux complexes sont possibles(1).

Tableau 1: les propriétés de zinc (2)

Masse atomique	65,37 g.mol ⁻¹
Masse volumique	7,11 g.cm ⁻³ à 20°C
Température de Fusion	420 °C
Isotopes	5
Configuration électronique	[Ar] 3d ¹⁰ 4s ²
Energie de première ionisation	904,5 kJ.mol ⁻¹
Energie de deuxième ionisation	1723 mol ⁻¹

1-2 Répartition du zinc dans l'organisme

Dans les corps, le zinc se trouve à dose infinitésimale, de l'ordre de 2 à 3 g, ces sont inégalement répartis dans les corps : Seul 0,1% du zinc total se trouve dans le sérum, 2/3 sont liés à l'albumine et 1/3 à l'alpha 2 macroglobuline, avec plus de 95 % du zinc corporel se trouvant dans les cellules dont 60 % à 80 % dans le cytosol. Les os et les muscles contiennent 90 % du zinc corporel (3) qui est difficilement mobilisable. Les autres organes qui contiennent du zinc sont le foie (1,8 %), les intestins, les reins, la peau, les poumons, le cœur, le cerveau et le pancréas (4).

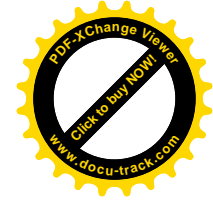
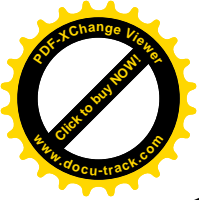


1-3 Les sources du zinc

Le zinc n'étant pas synthétisé par l'organisme, il doit être apporté en quantité suffisante par notre alimentation, et notamment par la consommation des produits riches en zinc. On retrouve le zinc principalement dans la viande, le poisson, le foie, les œufs. Les fruits de mer, et particulièrement les huîtres, en renferment des quantités élevées (5-6). Les légumineuses, les noix et le germe de blé sont également une bonne source de zinc, mais celui-ci est plus difficile à être absorbé. Il est donc recommandé de consommer régulièrement une variété de ces aliments. Le zinc apporté par la viande et les huîtres est 2 fois mieux absorbé que le zinc d'origine végétale, ce qui ne signifie pas qu'il est impossible de combler la quantité nécessaire quotidienne de l'organisme en zinc, en suivant une diète sans viande, mais il faudra en consommer plus pour combler la moins bonne assimilation(7)

Tableau2 : les aliments riches en zinc et quantité associée (8).

Aliments	Zinc (mg)
Huîtres du Pacifique, crues ou cuites à la vapeur	16-33
Foie de veau, sauté ou braisé	9-12
Boeuf, épaule, flanc ou surlonge, braisé	7-11
Foie de boeuf ou de porc, sauté ou braisé	6-7
Graines de sésame, déshydratées ou grillées	3
Beurre de sésame, tahini, graines non rôties	3
Palourdes en conserve	3
Poulet, viande brune, bouilli	3
Champignons shiitakes séchés	3
Légumineuses cuites	2-3
Graines de citrouille et de courge entières, rôties ou déshydratées	2-3



1-4 Les besoins et apportes

Les besoins en zinc diffèrent légèrement en fonction des variations climatiques, ethniques, des habitudes alimentaires et du mode de vie des individus. Les recommandations concernant les apports nutritionnels conseillés évoluent donc continuellement en raison des changements rapides de nos modes de vie et nos habitudes alimentaires. Les besoins en zinc estimés à 10-13 mg j chez les adultes les apports nutritionnels conseillés sont en rapports avec le poids .les besoins sont augmentés chez l'enfant en période de croissance et chez le prématuré, les enfants à 1-3 ans besoin 6mg j et 7mg j on 4-6 ans et chez le prématuré ,chez les femme enceint on a 14mg j et 19mg j pendant l'allaitement et l'apports en zinc faibles de 12 mg j chez les personnes âgée (9).

1-5 Le rôle de zinc dans l'organisme

Le zinc est un élément nécessaire à la synthèse d'ARN et d'ADN. Il participe également à la formation des protéines et serait nécessaire à plus de 300 processus enzymatiques vitaux .Les défenses immunitaires, les processus de guérison et de cicatrisation (coagulation sanguine) sont des mécanismes qui nécessitent obligatoirement la présence du zinc.il participe également à la modulation de l'humeur, la perception du goût, de l'odeur ainsi que de la vue. Les fonctions des hormones thyroïdiennes sont dépendantes du zinc. Le zinc participe à la croissance (division cellulaire), à la reproduction mais aussi à la synthèse d'insuline nécessaire à la régulation du sucre dans l'organisme. Il participerait également au métabolisme des acides gras et de la vitamine A, ainsi qu'à l'entretien des os (11 12).

1-5-1 Rôle biochimique

Le zinc est impliqué dans de nombreux processus biochimique

1-5-1-1 Synthèse d'ADN

Le zinc agit sur le métabolisme des acides nucléiques par des nombreuses enzymes dont il est le cofacteur. A peu près 1 % du génome humain code pour des protéines à doigt de zinc qui jouent un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes. Ce type de protéines

comporte des éléments répétitifs avec une forme de doigts de gant. On peut retrouver de nombreux doigts. Ainsi, la protéine Sp1 qui se fixe sur les boîtes GC possède trois doigts de zinc. L'ion Zn^{2+} sert à stabiliser le motif sous forme de doigt (14).

Le motif à doigts de zinc comprend le domaine de liaison à l'ADN. Il a été caractérisé dans un premier temps sur le facteur TFIIIA, qui est nécessaire à la transcription des gènes ARNr 5S par l'ARN Pol III. Ces protéines tirent leur nom de leur structure, dans laquelle un groupe d'acides aminés conservés lient une ion de zinc (14).

Le motif tire son nom de la boucle d'acides aminés qui dépasse du site de liaison de l'ion zinc et est décrit comme le doigt Cys2/His2 (Figure 1). (14).

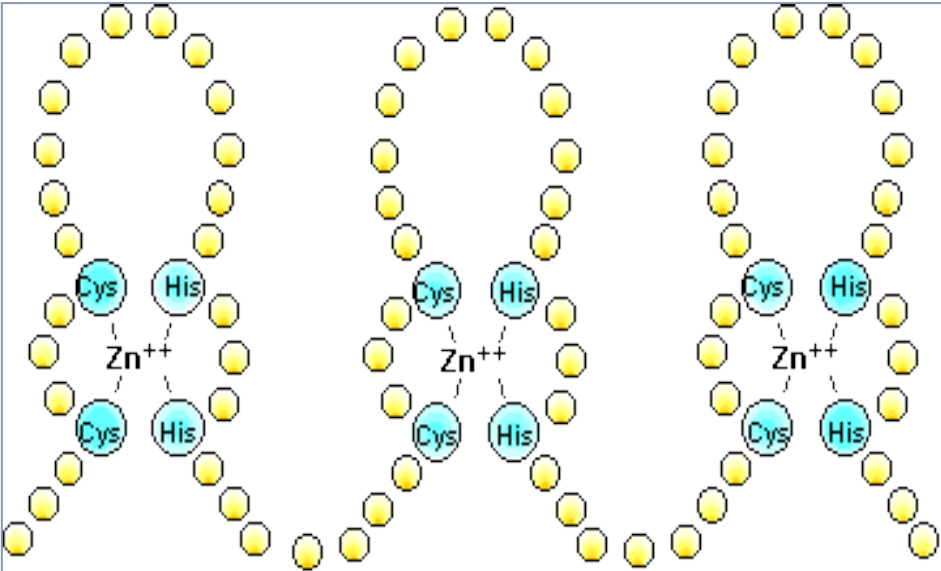
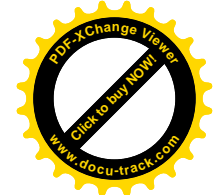
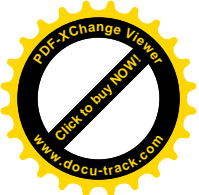


Figure 1: Une série de trois doigts de zinc (exemple le facteur SP1) (23).

Les doigts sont généralement organisés comme une série de répétitions en tandem allant jusqu'à 9 répétitions qui occupent toute la protéine (comme TFIIIA). Le facteur de transcription général SP1 contient 3 doigts de zinc. La partie C-terminale de chaque doigt de zinc forme des hélices a qui lient l'ADN, et la partie N-terminale forme des feuillets b. La partie non conservée en C-terminal de chaque doigt est responsable de la reconnaissance spécifique de séquences d'ADN au niveau des gènes cibles (14)

Autre type de doigts appelés les doigts Cys2/Cys2 sont souvent non-répétés, contrairement aux motifs Cys2/His2. Ils reconnaissent des séquences d'ADN petites et palindromiques.(14).



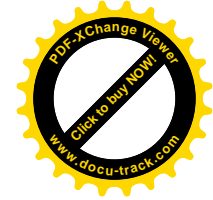
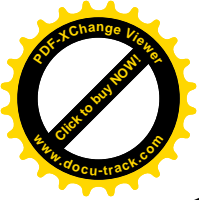
1-5-1-2 Dans de nombreuses enzymes

En liaison avec des protéines le zinc catalyse de nombreuses réactions de déshydrogénation et de déshydratation (phosphatases) intervenant ainsi dans la plupart des métabolismes alors que seul le zinc n'a qu'un faible pouvoir catalytique.

L'existence d'un atome de zinc est indispensable non seulement pour le fonctionnement du site actif mais aussi pour en stabiliser la structure ; il peut avoir un rôle régulateur ou mixte structure/catalyse (alcool déshydrogénase) ou mixte régulation /catalyse (Amin peptidase du cristallin). Il existe des enzymes inhibées par le zinc comme l'énolase, la glycéraldéhyde 3-phosphatase déshydrogénase, l'aldéhyde déshydrogénase³². La plupart des enzymes zinc-dépendantes sont inhibées par des fortes doses de zinc, ces enzymes ont une cystéine réactive dans le site actif (16).

1-5-1-3 Dans le métabolisme d'hormones

Le zinc agit aussi par le biais d'hormones, soit parce qu'il est un cofacteur d'enzymes de synthèse de certaines hormones les D-desaturases de la synthèse des prostaglandines, la 5 α -réductase permettant le passage testostérone-dihydrotestostérone (DHT) soit parce qu'il stabilise la structure tertiaire d'hormones peptidiques leur conférant une forme active ou une plus grande stabilité: l'insuline, les facteurs de différenciation, thymoline soit parce qu'il est nécessaire à l'action des récepteurs membranaires ou sur les récepteurs nucléaires des stéroïdes, des rétinoïdes des hormones thyroïdiennes qui sont des protéines à doigts de zinc (17).



1-5-2 Rôle physiologique

1-5-2-1 Système immunitaire

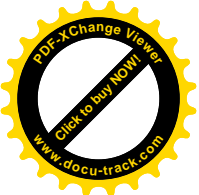
Le zinc joue un rôle important dans la fonction immunitaire. Il est vraisemblable que les réponses des cellules immunitaires soient régulées par l'homéostasie intracellulaire du zinc (18-19). De nombreuses maladies chroniques (cirrhoses, cancer,.....) mènent à une déficience en zinc (20), et joue un rôle important dans la régulation de l'activité du thymus (21), et dans l'expression des gènes des cellules T et dendritique. Le zinc régule également l'activité des tyrosines phosphatases qui influencent l'expression des cytokines (22), l'exposition de cellules dendritique à du lipopolysaccharide (LPS) endotoxine bactérienne entraîne une diminution intracellulaire de la concentration en zinc et déclenche leur maturation, à l'inverse une élévation artificielle du zinc intracellulaire supprime la capacité de la cellule dendritique à répondre au LPS (23).

En fait le LPS affectant l'expression de transporteurs de zinc conduit à une diminution intracellulaire du zinc. Ceci permet l'exocytose de marqueurs membranaires spécifiques (CMHII) qui déclenchent les réponses immunologiques (activation des cellules T CD4+ (24)). Le zinc est présent dans les mastocytes et permet la dégranulation et la production de cytokines (25).

Le TNF- α provoque l'activation des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1 ainsi que la sécrétion d'IL8. La supplémentation du milieu en zinc provoque une diminution de l'activation de ces facteurs et de la sécrétion de l'IL8 = La fixation d'IL1 sur ses récepteurs entraîne dans plusieurs types cellulaires (foie, thymus) un passage accru du compartiment extracellulaire vers le cytosol. Ce mouvement est provoqué par induction très rapide des métallothionéines (26).

Par un mécanisme identique, l'IL6 provoque une augmentation de la synthèse de métallothionéines dans l'hépatocyte, provoquant une captation accrue du zinc à partir du milieu extracellulaire (27). De nombreuses molécules présentes dans les cellules immunitaires comportent des motifs de liaison au Zn. Lck est une tyrosine kinase de la famille Src qui pompe le signal nécessaire à la maturation des lymphocytes T. Quatre résidus (cystéines), hautement conservés, coordonnent un site de liaison au Zn qui permet la formation d'un complexe (Lck-récepteur CD4 ou CD8) et donc son activation (28). La protéine cytoplasmique A20 contient sept structures à doigts de zinc (29). Une surexpression d'A20 inhibe la mort cellulaire induite par TNF et l'activation de

NK-B.528°



1-5-2-2 Apoptose

Durant l'apoptose, le zinc prévient la fragmentation de l'ADN dans de nombreuses lignées cellulaires, en partie par inhibition des endonucléases dépendantes du calcium et du magnésium (15). Des études récentes indiquent que le zinc inhibe également la caspase-3, une protéase impliquée dans la mort cellulaire (31), des thymocytes (15), des cellules épithéliales, des cellules photoréceptrices. Il semble qu'une légère modification de la concentration en zinc intracellulaire pourrait jouer un rôle clé dans l'initiation de l'apoptose, au moins, comme facteur d'activation, amplifiant l'effet préapoptotique de différentes molécules. Au contraire, un apport en zinc protégé de l'action de molécules pro-apoptotiques, des changements dans la concentration et/ou la localisation du zinc dans la cellule constituent une étape majeure qui pourrait initier la cascade d'événements aboutissant à la mort cellulaire (31).

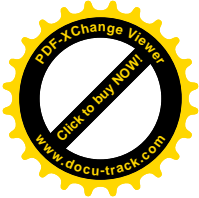
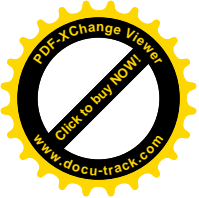
1-5-2-3 Zinc et vision

La rétine est composée de cellules spécifiques en forme de cônes et de bâtonnets, les quelles transforment la lumière en influx nerveux interprétés en images par le cerveau. Les cônes qui sont impliqués dans la vision diurne et bâtonnets dans vision nocturne ont besoin de vitamine A pour fonctionner (32). La vitamine A est donc indispensable à la vision diurne et nocturne, à une bonne adaptation de l'œil à l'obscurité, mais aussi à une bonne irrigation de l'œil et pour prévenir la sécheresse oculaire (32).

Le zinc est nécessaire à la synthèse de la protéine liant le rétinol, et participe à la conversion métabolique du rétinol en rétinaldéhyde par le biais de la métalloenzyme rétinol déshydrogénase. Cette conversion est une étape critique du cycle de la rétine (33).

Donc le zinc participe à l'absorption et au métabolisme de micronutriments dont la vitamine A. En particulier (33) qui est nécessaire pour la formation de la rhodopsine photorécepteur, qui est un complexe de la rétine et de la protéine opsine de vision, où les fonctions de la rétine comme chromophore. Lorsque la lumière passe à travers la lentille, il est détecté dans la rétine par les deux cellules de tige (vision en noir et blanc) et les cônes (vision des couleurs) (33).

Dans les cellules de la tige, l'exposition à la lumière provoque la rhodopsine 11-cis-rétinal à être libéré de l'opsine, ce qui entraîne un changement conformationnel dans le photorécepteur qui active la protéine G transducine, L'activation transducine conduit à la fermeture du canal de sodium dans la membrane et l'hyperpolarisation de la cellule de tige,



qui se propage à l'influx nerveux du cerveau qui est perçu comme la lumière. Les bâtonnets sont particulièrement importants pour la vision de nuit, car ils peuvent détecter de très petites quantités de lumière, L'insuffisance des quantités de rétinol peuvent conduit à cécité nocturne et des malformations de la cornée oxygénase (34).

1-5-2-5 Zinc et cicatrisation

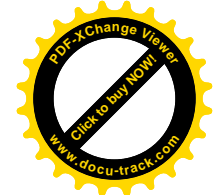
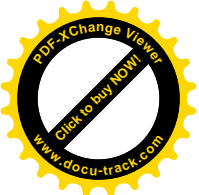
La peau qui contient 20% du zinc de l'organisme constitue un site important des actions physiologiques de ce cation .il est utilisé en médecine médicale pour accélérer la cicatrisation des plaies et d'ulcères.Dans une étude, il a été observé que la synthèse du collagène diminue chez les rats déficient en zinc par rapport au témoins , une changement dans le taux d'ADN et ARN ont observer une synthèse accrue du collagène dans la blessure chez les rats infectées dans le foie et injecte du zinc .le zinc est essentiel dans la synthèse de Retinol-bindingprotiene (RBP). Il sert de cofacteur pour la production de collagène, ce qui signifie qu'il active les protéines essentielles pour la synthèse du collagène (35,36).

1-5-2-5 Le zinc et grossesse

Le zinc est important dans ledéveloppement et la croissance fœtale .puisque il intervient dans la synthèseprotéique et le métabolisme des acides nucléiquesimpliquè dans la division cellulaire très importante lors de la croissance fœtale.Le cout en zinc d'un grossesse est estimé de 100mg dont 24%dans les muscle utérin soit un besoin journalier additionnel de 0,6mg/j soit un total de 2,6mg/j pour compenser les pertes endogènes et maintenir l'équilibre en zinc. Ce besoin est en partie compense par une augmentation de la biodisponibilité qui varie de 20 à 40%. selon les études le statut maternel diminue fortement au cours du premier trimestre ce qui coïncide avec une concentration maximale de zinc dans les tissus fœtaux(37).

1-6 Carence en zinc

La carence en zinc a été décrite pour la première fois en 1963 (31). La manifestation de la carence en zinc chez l'homme concerne la croissance dans l'enfance qui a été décrite par Prasad. Les faibles niveaux de zinc dans le sol entraînent des concentrations de zinc faibles dans les aliments. Son déficit touche encore plus que le déficit en fer. Ce n'est qu'en 1974 que le zinc a été reconnu comme nutriment essentiel pour optimiser la fonction de très nombreux processus biochimiques et physiologiques (38,39).



1-6-1 Carence modéré

Une carence modérée se développe à la suite d'une perte de stockage du zinc dans le tissu (le déplacement de compartiment mental), sans augmentation de l'excrétion. Une carence relative est vu sur les résultats de la TMA où le niveau de zinc est normale mais relativement faible par rapport à une antagoniste minéral tel que le cuivre, ou cadmium (faible Zn / Cu / Zn bas / Cd) (40).

1-6-2 Carence sévère

Se développe à la suite de l'absorption inhibée accompagnée d'une augmentation simultanée de l'excrétion de zinc. En général TMA modèles révéler un faibles zinc tissulaire (moins de 12 mg%)(41) Les conditions qui provoquent une carence sévère sont : une mauvaise digestion et l'absorption, l'alimentation excessive par injection fluides prévues pour une longue période par rapport aux enfants prématuré, maladie héréditaire du transport intestinal de zinc et rare est le spectacle pour le gène porteur de la maladie (42)

1-7 Les facteurs de risque

Les facteurs de risque sont Les états physiologiques qui sont susceptible de manquer de zinc :

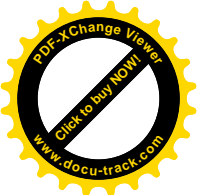
1-7-1 Les Sportifs

L'exercice physique réalisé avec une intensité optimale comme nous l'avons vu engendre assez de stress pour impliquée un désordre au niveau des macro et micro-éléments indispensable pour l'organisme.

L'exercice physique semble à court terme entraîner des redistributions du zinc dépendantes au niveau des réserves de l'organisme du sujet et traduites par une élévation transitoire de la zincémie sérique. En revanche, l'activité sportive intense occasionne très souvent de façon chronique des hypozincémies qui semble se traduire par une diminution des pools de zinc de l'organisme car le zinc intervient dans la synthèse des protéines, et il est éliminé par la transpiration (43)

1-7-2 Les végétariens

L'analyse récente de 26 études qui comparaient le statut en zinc de végétariens et de non végétariens montre que la consommation de zinc et les concentrations sériques de zinc sont



significativement plus basses chez les premiers que chez les seconds. Les catégories les plus à risque seraient les femmes végétariennes, les populations végétariennes des pays émergents, et les végétaliens (44). La majorité du zinc apporté par les aliments provient des viandes ou des produits issus de la viande. En conséquence, les végétariens (surtout les végétaliens) auront besoin de jusqu'à 50% plus de zinc dans leur alimentation que les non-végétariens (44).

1-7-3 Les personnes souffrant de troubles gastro-intestinaux

Les gens qui souffrent de courante, de la maladie de Cohn, de la maladie rénale chronique, du syndrome du côlon irritable, etc. auront des difficultés pour absorber et retenir du zinc à partir des aliments qu'ils mangent. Les chirurgies gastro-intestinales et des troubles digestifs peuvent diminuer l'absorption de zinc et d'augmenter les pertes de zinc endogènes principalement dans le tractus gastro-intestinal et dans une moindre mesure du rein. D'autres maladies associées à une carence en zinc incluent la diarrhée chronique conduit également à une perte excessive de zinc (45).

1-7-4 Les femmes enceintes ou allaitantes

Les femmes enceintes en particulier ceux qui marginal, courent un risque accru de devenir zinc insuffisant en raison en partie aux exigences élevée de zinc fœtal (46).

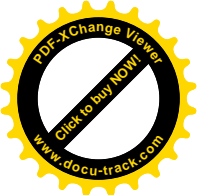
La lactation peut également épuiser les réserves de zinc maternel⁹³. Les femmes enceintes, à commencer par celles qui ne consommaient pas beaucoup ce minéral avant la grossesse, auront besoin de davantage de zinc au quotidien que d'autres (47).

1-7-5 Les bébés d'âge avancé et Les personnes âgées

Jusqu'à l'âge de 7 mois les bébés peuvent obtenir leurs apports quotidiens recommandés de zinc à partir du lait maternel. Ensuite leurs besoins quotidiens augmentent de 50% et le lait maternel seul ne suffira plus. Et les personnes âgées car la capacité d'absorption diminue (43)

1-7-6 Les personnes souffrent de l'anémie à hématies falciformes

Des études récentes suggèrent que 60 à 70% des gens qui souffrent d'anémie à hématies falciformes ont des niveaux insuffisants de zinc (cela est surtout vrai chez les enfants) parce que leurs corps ont des difficultés à absorber cet oligo-élément (43).



1-7-7 Les personnes alcooliques

Environ 30% à 50% des alcooliques ont un statut bas en zinc. Un alcoolique sur deux a un faible niveau de zinc dans leur corps parce que soit ils ne peuvent pas absorber ce minéral (à cause des dommages causés par la consommation chronique d'alcool sur le système gastro-intestinal) soit ils excrètent davantage dans leur urine (43).

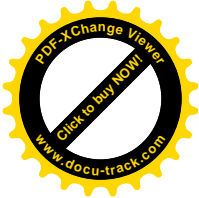
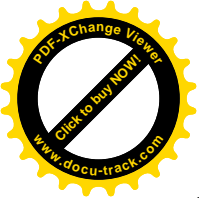
1-7-8 Les Effets de la carence en zinc

Un relatif état de carence peut être contribué à l'insuffisance surrénale, l'hypothyroïdie, et hyperparathyroïdie, perte de goût et l'appétit, retard de développement, affections de la peau et baisse de la réponse immunitaire. Des études effectuées sur un groupe des femmes enceintes par rapport à un groupe témoin a révélé que l'excrétion urinaire de zinc n'était pas significativement différent des témoins non enceintes. L'analyse des Oligo éléments dans les deux groupes a révélé une augmentation graduelle des niveaux de zinc dans des tissus dans le groupe d'essai vers la fin de la grossesse (40).

La carence en zinc entraîne une perte de cheveux, la diarrhée, la maturation sexuelle retardée, l'impuissance, l'hypogonadisme chez les hommes, et des lésions cutanées. La perte de poids, retard de cicatrisation des plaies, des anomalies de goût, et léthargie mentale peut également se produire. Une des manifestations les plus graves de la carence en zinc est vu dans l'acrodermatite enteropathica, une maladie génétique qui se produit chez les enfants avec des symptômes neurologique, dépression psychologique, conjonctivite. Des niveaux bas de zinc trouvés dans le sérum et les cheveux chez les enfants avec cette maladie et qui répondent bien à la supplémentation en zinc. Cette condition est associée à une carence en zinc absolue (41).

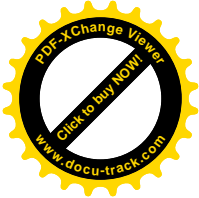
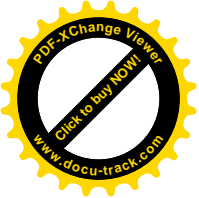
➤ Carence en zinc au cours de la grossesse

La carence expérimentale en zinc entraîne des malformations surtout du squelette et du système nerveux central. Le déficit en zinc a été impliqué dans la survenue des anomalies de fermeture du tube neural. Chez la femme, les déficits en zinc sont associés à un allongement de la phase du travail, un risque accru de prématurité, d'hémorragie à la délivrance, d'hypertension gravidique et de rupture prématurée des membranes, probablement en raison

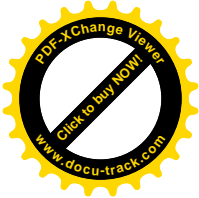
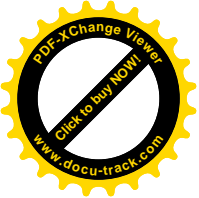


du rôle du zinc dans le métabolisme des prostaglandines.(médiateurs chimiques qui possèdent divers physiologiques) (43).

En période péri conceptionnelle et dans des populations à haut risque de carence, la supplémentation en zinc permet de réduire de 16 % à 9 % le risque de malformations. une étude randomisée en double aveugle chez des femmes françaises, montre qu'une supplémentation contenant du zinc et sans fer a permis de réduire significativement les faibles poids de naissance. Récemment, le bénéfice d'une supplémentation en zinc dans la prévention des anomalies cognitives chez des fœtus exposés à des neurotoxiques suggère un bénéfice d'une supplémentation en zinc, en particulier les femmes enceintes fumeuses et alcooliques(43).



Chapitre 2 : Le diabète



1- Définition du diabète

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Cela se traduit par un taux de sucre dans le sang élevé on parle d'hyperglycémie. Une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/l ou 1,26 g/l affirme le diabète. Si la glycémie est comprise entre 1,1 et 1,26 g/l, une hyperglycémie provoquée par voie orale doit être faite (48).

L'insuline est produite par le pancréas. Elle permet au glucose d'entrer dans les cellules du corps pour qu'il soit utilisé comme source d'énergie. Chez une personne non diabétique, l'insuline remplit bien son rôle et les cellules disposent de l'énergie dont elles ont besoin pour fonctionner (48). Lorsqu'il manque d'insuline ou qu'elle ne peut pas bien accomplir sa fonction, comme c'est le cas dans le diabète, le glucose ne peut pas servir de carburant aux cellules. Il s'accumule alors dans le sang et entraîne une augmentation du taux de sucre (hyperglycémie) (48).

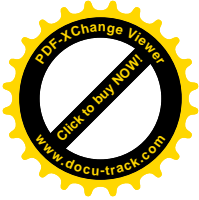
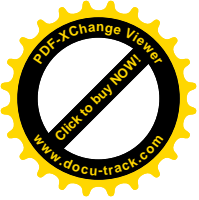
À la longue, un taux de sucre élevé dans le sang entraîne certaines complications, notamment au niveau des yeux, des reins, des nerfs, du cœur et des vaisseaux sanguins. Le diabète empêche le corps d'utiliser convenablement le sucre comme source d'énergie (48).

1-2 Les différents types de diabète :

Il existe 3 types principaux de diabète :

1-2-1 Diabète de type 1 :

C'est une maladie auto-immune. Le pancréas secrète très peu, voire pas du tout d'insuline, La maladie se déclare souvent au cours de l'enfance ou de l'adolescence. Cependant, les causes d'apparition de la maladie ne sont toujours pas claires. Certains scientifiques pensent que le diabète de type 1 est une maladie génétique qui a pour conséquence l'attaque de certaines cellules du pancréas. D'autres pensent qu'un virus peut être à l'origine de la maladie et inciterait le système immunitaire à attaquer le pancréas. Comme les cellules du pancréas qui secrètent normalement l'insuline sont détruites, une personne



atteinte de diabète de type 1 devra recevoir de l'insuline toute sa vie, grâce à des injections par stylo ou une pompe à insuline (49).

Le diabète de type 1 correspond à la destruction de la cellule B aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous types (49).

Le diabète de type 1 auto-immun :

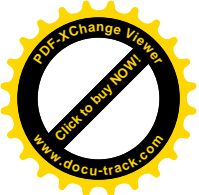
Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules B. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules B fonctionnelles. Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète). Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchant et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps (49).

Le diabète de type 1 idiopathique :

Caractérisé par l'absence d'auto-anticorps. Il s'agit d'un cadre nosologique mal défini incluant les diabètes de la sujette noire origine d'Afrique sub-saharienne qui début se caractérise par une décompensation cétonique suivie après normalisation de la glycémie, d'une possibilité d'arrêt de l'insuline dans 50% des cas. Les épisodes de cétose peuvent se répéter, entrecoupés des phases de rémissions. L'obésité est inconstante, les Anticorps spécifiques du diabète de type 1 sont négatifs (49).

2-1-1 La physiopathologie du diabète de type 1 :

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas responsable d'une carence absolue de la sécrétion d'insuline. Le début de la maladie est souvent brutal et les injections d'insuline deviennent généralement indispensables à la survie des personnes qui en sont atteintes. Cette



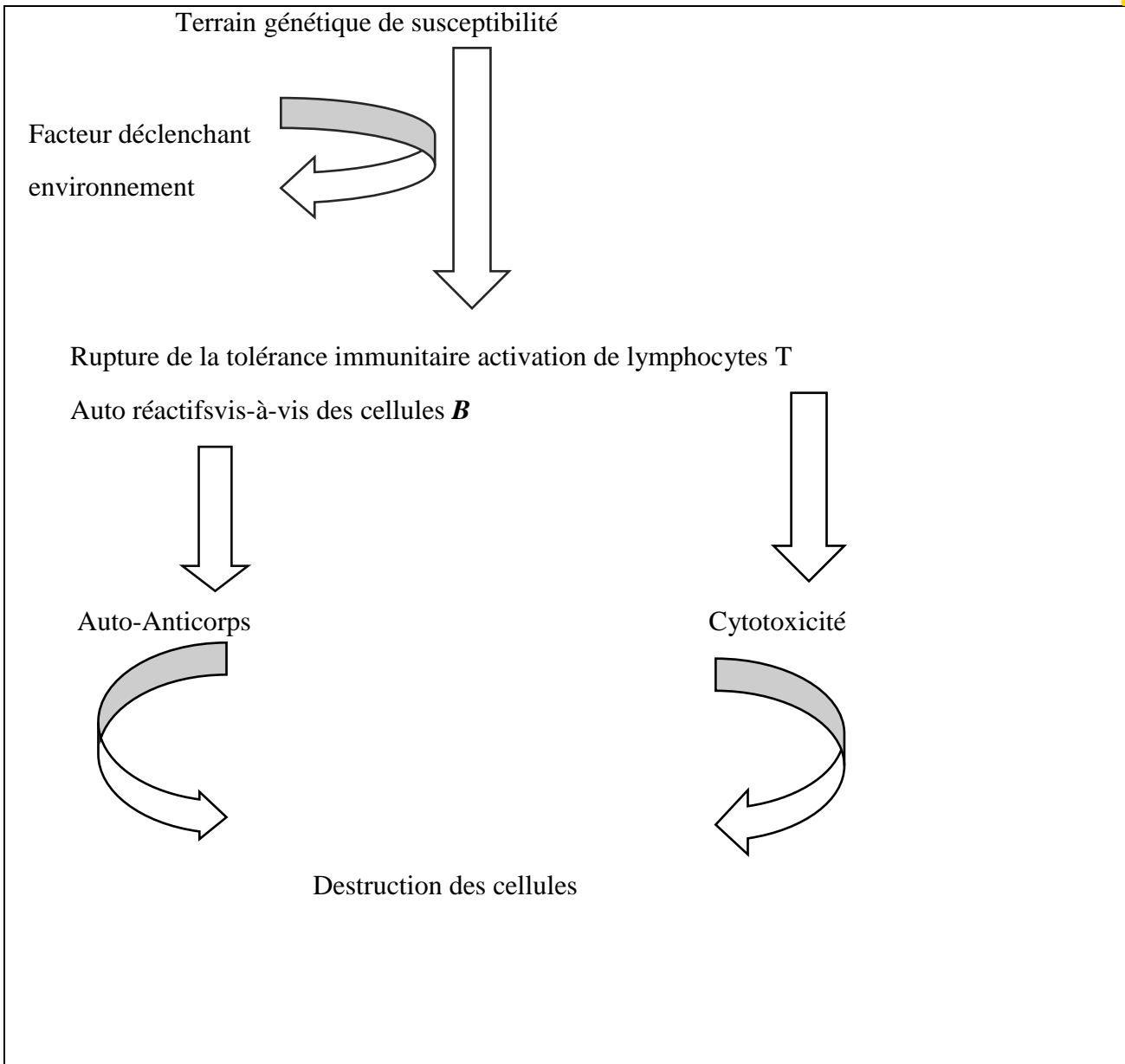
forme de diabète se manifeste plus fréquemment chez les enfants ou les adolescents mais son apparition chez l'adulte n'est pas exclue et est dans ce cas souvent moins brutal (50)

La physiopathologie du DT1 est classiquement décrite en trois phases(Figure2) :

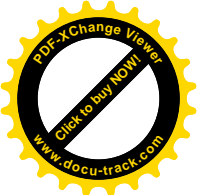
-une phase de latence : définie par la prédisposition génétique ; des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1, mais pas encore d'identifier les gènes. la région génétique de plus forte susceptibilité appelée (IDDM1) de l'Anglais Insuline Dépendant Mellites 1 est située sur le bras court du chromosome 6 (51).

-une phase préclinique : une inflammation des îlots de Langerhans qui aboutit à une destruction sélective des cellules B, elle est caractérisée par une activation du système immunitaire contre les cellules d'îlots, au cours de laquelle des auto-anticorps et des lymphocytes T auto-réactifs sont détectables (52).

-une phase clinique : hyperglycémie survenant lorsque environ 80% des cellules B ont été détruites (ne reste que 20% des cellules fonctionnelles) et que l'insulinémie est insuffisante pour maintenir la glycémie dans les valeurs normales (53).



Figure(2) :Mécanisme physiopathologie du diabète de type 1 (54).



2-1-2 Les symptômes de diabète de type 1

Les symptômes du diabète de type 1 apparaissent généralement de façon soudaine et incluent :

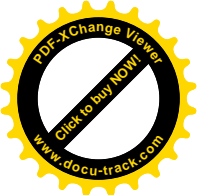
- Soif excessive ; On lui donne aussi un nom particulier : la polydipsie. Lorsque l'organisme remarque qu'il a un taux de sucre trop élevé, il produit une grande quantité d'urine pour éliminer cet excès. L'envie de boire apparaît car l'organisme a besoin de récupérer l'eau qu'il élimine (55).
- bouche et peau sèches ; Cela se produit surtout lorsque le taux de sucre est exagérément élevé (55).

2-1-3 Les facteurs de risque

Le taux de destruction des cellules B varie de patient à l'autre, mais tend à être plus agressive chez les enfants .Cependant il peut se développer à un âge plus avancé de déférents déterminants génétique et environnementaux (56-57-58).

2-1-4 Les facteurs génétiques

La susceptibilité génétique au diabète de type 1 est assez bien connue, elle est médiée principalement par les gènes de système HLA de classe II (59), L'apparition du diabète de type 1 survient sur un terrain génétique prédisposé mais sa susceptibilité est faible puisque les risques d'avoir la maladie sont 3% si la mère est diabétique de type 1 14% si c'est le père et une concordance de 40% existe entre des jumeaux monozygotes (50).



2-1-3-2 Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnements jouent un rôle important dans l'apparition de l'expression clinique de la maladie. Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes u cours de la période d'enfance. Limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer une maladie auto-immune (60).

- **Les virus**

Les infections virales peuvent entrainer des dommages des ilots de Langerhans du pancréas. Les virus peuvent initier la destruction de ces ilots par des anticorps génétiquement déterminé et présents préalablement à l'infection (61).

- **Le stress**

le stress peut avancer le développement du diabète de type 1 en stimulant la sécrétion d'hormone hyperglycémie, et possiblement en modulant l'activité immunologique

- **Le sexe**

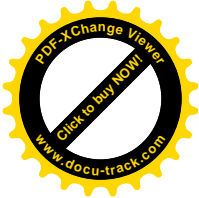
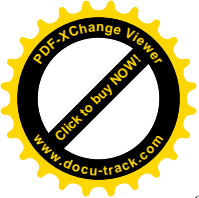
La plupart des publications indiquent que l'incidence du diabète de type 1 est légèrement plus élevée chez les garçons que chez les filles ; cette différence en fonction du sexe semble pas liée à des facteurs d'environnement, en particulier certaines infection virale chez les garçons(62).

- **L'âge**

Des pics d'incidence sont observés a l'âge préscolaire et au moment de la puberté, l'étude menées a vaste échelle montrent qu'au cours des 15 premières années de la vie, de manière générale, si on découpe les jeunes population par classes d'âge de 5 ans, des incidences croissants sont observées de la naissance jusqu'à 15ans chez les deux sexe (62).

2-1-3-3 Les facteurs immunitaires

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immunitaire conduisant à une destruction sélective et progressive des cellules B pancréatique, productrice de l'insuline (63), le processus auto-immun des cellules B débute plusieurs année(5 à 10 ans avant le début de diabète .L'évaluation de la glycémie suppose une destruction de 80 % à 90% des cellules B



(64) Cette destruction résulte de la production d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules B (63). Le diabète de type 1 peut être associé à d'autres affections auto-immunes dont les maladies thyroïdiennes, la maladie cœliaque et certaines formes d'anémies (58).

2-1-4 Le diagnostic de diabète de type 1

Pour porter le diagnostic de diabète de type 1, il n'est pas utile de doser l'insulinémie ou le peptide C, ni de demander une échographie ou un scanner du pancréas, il n'est pas obligatoire de rechercher les différents auto-anticorps sauf en cas de doute diagnostique. Le diagnostic est clinique. Pour confirmer le diagnostic : dosage de la glycémie et recherche d'acétonurie à la bandelette urinaire (65).

2-1-5 Le traitement du diabète de type 1

Le corps ne fabrique plus du tout d'insuline, l'unique traitement actuellement est l'apport d'insuline :

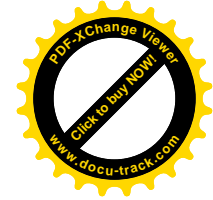
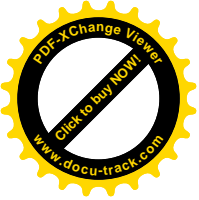
Soit sous forme d'injections (injection d'insuline avec une seringue ou un stylo), soit avec une pompe à insuline (traitement par pompe), appareil portable ou implantable destiné à administrer l'insuline en continu (66).

- Régime pour diabétique de type 1

Les personnes diabétiques de type 1 sont traitées par insuline. Il est important d'apprendre à adapter sa dose d'insuline en fonction de ses apports alimentaires. C'est le traitement qui s'adapte au régime du diabétique et non l'inverse. Il faut quantifier les glucides consommés pour s'injecter la bonne dose d'insuline. Afin de varier les glucides consommés, il est important de jouer avec les équivalences glucidiques (66).

- L'activité physique

Pratiquée de façon régulière apporte beaucoup de bénéfices à la personne diabétique. L'important, c'est d'inclure dans son mode de vie une activité physique plaisante qui pourra être pratiquée plusieurs fois par semaine (66).



-Insuline

Lorsque le corps n'est pas en mesure d'utiliser le glucose comme source d'énergie, il se produit alors ce que les spécialistes appellent une acidocétose diabétique. Il s'agit, avec le taux de glycémie élevé, des deux symptômes que le traitement vise à prévenir et à contrôler. Pour y parvenir, le patient diabétique doit s'administrer de l'insuline quotidiennement.

Cetraitement fait baisser le niveau de sucre dans le sang, en permettant au sucre de passer du flux sanguin aux cellules (66).

2-2-1 Diabète de type 2

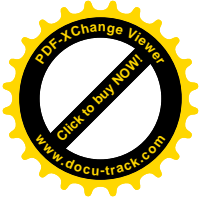
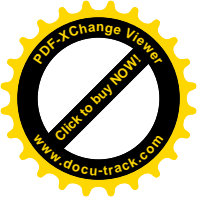
Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète (90 % des cas). Il se manifeste généralement à l'âge adulte, chez des individus de 40 ans et plus. Malheureusement, on le constate depuis quelques années qu'il apparaît chez des personnes plus en plus jeunes. Dans les populations à risque, il peut même apparaître dès l'enfance. Chez certaines personnes diabétiques de type 2, la production d'insuline par les cellules du pancréas est insuffisante. Chez d'autres, l'insuline produite n'accomplit pas bien son travail ; on parle alors de résistance à l'insuline. Dans les deux cas, le résultat est une augmentation du taux de sucre dans le sang (glycémie), car le corps utilise mal le glucose comme source d'énergie(67).

Le diabète de type 2 est ainsi souvent considéré comme une maladie liée au style de vie. Cependant l'âge joue un rôle important, tout comme l'hérédité. Une personne dont un des parents développe un diabète de type 2 est davantage susceptible de souffrir d'un diabète de type 2.il se soigne par une alimentation équilibrée, de l'exercice physique et des médicaments (antidiabétiques oraux). Dans certains cas, l'injection d'insuline devient nécessaire(67) .

2-2-2-1 Physiopathologie diabète de type 2

2-2-1-1 L'insulinorésistance

L'insulinorésistance est définie comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau de tissus cibles: les muscles, le foie et le tissus adipeux, se traduisant par des défauts de



captation du glucose au sein de ces tissus et un moindre frein la production de glucose par le foie en réponse à l'insuline (50).

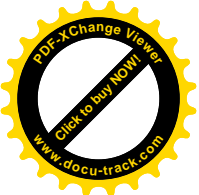
L'insulinorésistance a une définition extrêmement simple : c'est une réduction de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles. Par conséquent, il sera nécessaire d'utiliser des doses plus importantes d'insuline *in vivo* ou *in vitro* pour obtenir les mêmes effets que ceux observés en l'absence d'insulinorésistance. Ainsi pour faire chuter la glycémie à un niveau donné, il faudra injecter une dose plus forte d'insuline à un sujet insulinorésistant qu'à un sujet sain. Himsworth a été le premier à distinguer en 1936, deux formes de diabète, l'une sensible à l'action de l'insuline et l'autre insensible (ou insulinorésistant). Dans cet article fondateur, Himsworth a montré que, après injection d'insuline, certains diabétiques ont une glycémie qui chute alors que d'autres ont une glycémie qui reste stable. Dans ce dernier cas, Himsworth a décrit pour la première fois l'existence *in vivo* d'une réduction de l'action de l'insuline. Avec un sens clinique aigu, il a signalé par ailleurs, dans le même article, que les sujets dont le diabète est sensible à l'action de l'insuline sont jeunes (ou que leur diabète a débuté tôt dans la vie) et plutôt minces alors que le diabète insensible à l'insuline débute chez des sujets dont l'âge est plus avancé et qui sont obèses. On voit là clairement définis les deux types principaux de diabète : diabète insulinodépendant (ou de type 1 carencé en insuline et insulinosensible) et diabète non insulinodépendant (ou de type 2, insulinorésistant) (50).

2-2-1-2 L'insulinodéficience

L'insulinorésistance décrite précédemment entraîne pendant 10 à 20 ans un hyperinsulinisme permettant pendant des années de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 1.20 g/l. Puis l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeun dépasse 1.20 g/l. Cette défaillance de l'insulino-sécrétion ne serait pas uniquement due à l'hyperstimulation chronique, mais pourrait être en partie génétiquement programmée. Elle est secondairement aggravée par l'hyperglycémie chronique (glucotoxicité) l'augmentation des agl circulants (lipotoxicité) et possiblement par des dépôts lipidiques intra-cellule bêta insulinique

2-2-2-2 Responsable et mécanisme du diabète de type 2

Le diabète résulte de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que de facteurs liés au mode de vie. En général, chaque personne porte un bagage héréditaire qui



la prédispose à souffrir de diabète ou au contraire la protège. Les chercheurs connaissent aujourd'hui plusieurs gènes qui rendent un individu à risque de développer un diabète de type 2. Chez les personnes génétiquement prédisposées à la maladie, c'est généralement le surpoids et particulièrement l'accumulation de gras dans les organes de l'abdomen qui entraînent une résistance à l'insuline, le premier pas vers le diabète de type 2. -Si la génétique influe un peu dans l'apparition du diabète, c'est essentiellement le mode de vie qui compte. Les personnes en surpoids ont cinq fois plus de risque d'être diabétique que celles de corpulence normale. Chez les obèses, ce risque est multiplié par dix (10)

Deux types d'obésité doivent être distingués : l'obésité masculine (le gros ventre) et l'obésité féminine (surcharge au niveau des cuisses et des fesses). C'est l'obésité masculine qui fait le lien entre le surpoids et le diabète de type 2 car elle induit une insulino-résistance qui est la première étape de l'apparition du diabète : l'insuline normalement sécrétée par le pancréas n'est plus suffisamment efficace si bien que le pancréas doit sur-réagir en fabriquant beaucoup d'insuline pour faire baisser la glycémie. Dans un second temps, les possibilités sécrétoires du pancréas sont dépassées et le diabète de type 2 apparaît (10).

2-2-2-3 Les symptômes du diabète de type 2

- Soif accrue (La polydipsie)

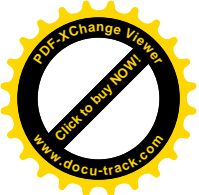
Il y a trop de sucre dans le sang, les reins l'éliminent dans les urines. Pour cela, le volume d'urine doit être augmenté et la soif permet de compenser cette perte d'eau. En cas de déséquilibre du diabète, il faut donc corriger son excès de sucre, écouter sa soif et, surtout, boire sans restriction (71).

- Une faim exagérée (polyphagie)

Une faim exagérée pousse donc également les diabétiques de type 2 à manger davantage, avec la différence que l'insuline disponible dans leur organisme entraîne le stockage d'un surplus de calories et fait monter les chiffres sur la balance (71).

- Urine fréquente (polyurie)

Lorsque l'organisme tente d'éliminer par lui-même les sucres en trop, il se peut que la quantité des urines augmente considérablement. Ces symptômes sont souvent associés à une



perte de poids importante, un manque d'énergie et des sensations de nausées. Les symptômes conduisant au diagnostic d'un diabète de type 2 sont plus lents à apparaître. Dans de nombreux cas, il n'y a même aucun symptôme. En plus des « 3P » communs avec le diabète de type 1, la personne souvent une sensation d'épuisement et de fatigue générale. De plus, ses plaies cicatrisent très lentement. A cause de cette apparition lente des symptômes, de nombreux diabétiques de type 2 ne sont pas dépistés avant que des complications liées au diabète apparaissent (72).

2-2-2-4 Les facteurs de risque

2-2-2-4-1 Les facteurs génétiques

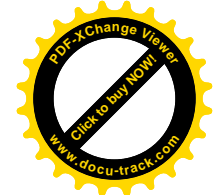
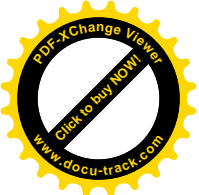
Ce facteur est indéniable dans ce type de diabète, lorsqu'un sujet est atteint de ce diabète, on retrouve dans 40% des cas d'autre diabète non insulino-dépendant dans la famille. Toutes les études convergent pour affirmer que le diabète de type 2 est une maladie polygénique; il existe sans doute un très grand nombre de gènes de prédisposition au diabète de type 2 (73) .

2-2-2-4-2 Les facteurs environnementaux

➤ L'obésité

L'obésité constitue le principal facteur de risque du diabète de type 2 (74) 80% de ces diabétiques de type 2 présentent une obésité dite androïde caractérisée par un excès des tissus adipeux intra-abdominal (67). En effet des études prospectives ont indiqué que l'obésité androïde ou centrale avec une répartition de la graisse à la partie supérieure du corps appréciée par la mesure du rapport taille/hanche, est plus diabétogène que l'obésité gynoïde (75) .

L'obésité capable d'induire d'aggraver une insulino-résistance, imposant au pancréas une hyper-sécrétion permanente d'insuline. Pour la majorité des personnes obèses le pancréas sera capable de s'adapter et maintenir une glycémie dans les valeurs normales mais pour un tiers d'entre eux les capacités de compensation s'épuiseront et ils développeront un diabète de type 2 (31).



➤ *La grossesse*

Pendant la grossesse, la sensibilité est diminuée par l'action d'hormone placentaire, et cela affecte une hyperglycémie permanente. Des grossesses répétées peuvent accroître le risque de développer le diabète permanent en particulier chez les femmes obèses (77).

➤ *l'âge*

Le risque de développer un diabète de type 2 augmente avec l'âge. Chez les sujets âgés il y a une baisse de l'insulinosécrétion et une augmentation de l'insulinorésistance (78), et selon certains auteurs même le tabagisme est considéré comme un facteur déclencheur de cette maladie (79).

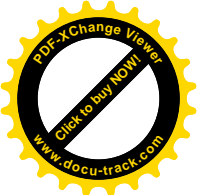
2-2-2-5 Le diagnostic du diabète de type 2

Des tests de glycémie permettent de le détecter : un test de glycémie à jeun ou au hasard et, parfois, un test d'hyperglycémie provoquée. Ce dernier test consiste en une lecture de la glycémie 2 heures après avoir ingéré un jus sucré contenant 75 g de glucose. Souvent, la glycémie à jeun s'élève progressivement au fil des années et passe d'un taux normal à un état intermédiaire de pré diabète, puis au seuil diabétique. La glycémie peut être mesurée par une prise de sang ou estimée grâce à un lecteur de glycémie (glucomètre), qui permet d'analyser la glycémie sur une goutte de sang prélevée au bout du doigt (80).

L'examen médical sera complet à la recherche de signes pouvant orienter sur l'origine du diabète, et pouvant orienter sur l'existence de complications : évaluation de la surcharge pondérale (poids, taille, répartition des graisses), prise de la tension artérielle, auscultation du cœur et des vaisseaux, examen des réflexes et de la sensibilité des jambes et des pieds en particulier... et selon les symptômes présentés par le patient. Des examens complémentaires sont indispensables au diagnostic et à la prise en charge de la maladie (80).

Un taux de glycémie à jeun supérieur ou égal à 1,26 g/l, à deux reprises, diagnostique le diabète. D'autres dosages peuvent être réalisés : glycémie postprandiale (2 heures après un repas), glycosurie (présence de sucre dans les urines), hémoglobine glycolysée, ne servent pas au diagnostic de diabète, mais peuvent aider au suivi (80).

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



- Biologiques : bilan lipidique (cholestérol, triglycérides), recherche d'albumine ou de protéines dans les urines (micro albuminurie, protéinurie), fonction rénale par dosage de la créatininémie.
- Paracliniques : fond d'œil (voire angiographie rétinienne), examen cardiovasculaire avec un électrocardiogramme (voire échographie cardiaque, épreuve d'effort, scintigraphie cardiaque, doppler des artères des jambes et du cou...) (80).

Parfois, une deuxième prise de sang est nécessaire afin de confirmer les résultats obtenus la prévention. Bonne nouvelle avec un changement d'habitudes de vie la prévention du diabète est possible(80).

2-2-2-6 Le traitement du diabète de type 2

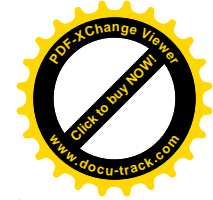
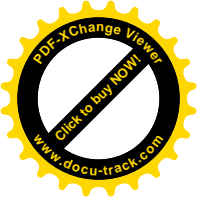
Le diabète doit être pris en charge précocement afin d'en ralentir l'évolution et de limiter les complications. Il existe des moyens médicamenteux ou non.

-Le premier traitement :

Est le respect de règles hygiéno-diététiques. L'alimentation doit être équilibrée et comporter des glucides, des lipides, des protéines en respectant une bonne proportion de chaque groupe. Le comportement alimentaire est relativement strict : 3 repas par jour minimum. Les grignotages sont à éviter. Parfois des collations peuvent être mises en place (83).

- Un régime alimentaire :

Une fois le glycémie équilibrée, vous pourrez penser à intégrer un peu de sucre à vos menus. Pour y arriver, il est essentiel de mesurer votre glucose sanguin régulièrement à l'aide d'un glucomètre, Tout est question d'équilibre. Si vous mangez des aliments sucrés au cours d'un repas qui comprend d'autres types d'aliments, l'effet exercé sur votre glycémie ne devrait pas être très prononcé. Du point de vue du plan alimentaire, les sucreries et les desserts font partie des glucides (83) ; si vous voulez en manger, vous devez échanger ces aliments consommés en petites portions contre d'autres sources de glucides. Par exemple, vous pourriez remplacer la pomme de terre de taille moyenne (2 équivalents glucides) de

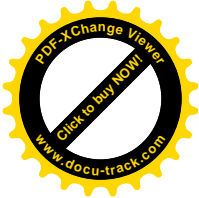
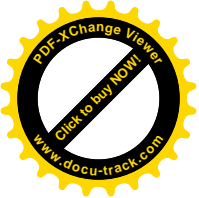


vosre plat de résistance par une demi-pomme de terre moyenne (1 équivalent glucides) et sept gros bretzels (1 équivalent glucides), ou par une demi-pomme de terre moyenne (1 équivalent glucides) et un carré au chocolat de 5 cm sans glaçage (1 équivalent glucides). Pour apprendre à faire des « échanges » d'équivalents glucides, vous devez tenir compte de la quantité totale de glucides mentionnée sur le tableau de valeur nutritive des aliments. Toutefois, évitez les collations sucrées, car elles risquent de faire grimper votre glycémie. Et de modération Les sucreries et les desserts sont des friandises qu'il faut consommer avec modération. Ils contiennent des « calories vides », autrement dit, très peu de vitamines et de minéraux, mais souvent, beaucoup de matières grasses et de calories. Si vous avez envie de vous sucrer le bec, essayez de trouver une gâterie qui contient 15 grammes de glucides par portion (1 équivalent glucides). Il sera plus facile de la troquer contre autre chose dans votre plan alimentaire de la journée. Les succédanés du sucre. Les édulcorants artificiels ont le goût du sucre, mais sans les glucides. Ils peuvent être utilisés pour sucrer le café, le thé, les céréales ou les pâtisseries. N'oubliez pas toutefois que la farine qui entre dans la composition des pâtisseries contient elle aussi des glucides et que vous devrez en tenir compte dans votre calcul. Le site Web de l'Association canadienne du diabète propose un lien vers une page sur les succédanés du sucre qui sont sans danger et les quantités recommandées Vos papilles gustatives pourraient se raffiner. Quand vous aurez adopté de saines habitudes alimentaires, il se peut que vous goûtiez les aliments différemment. Votre sucrerie préférée pourrait devenir trop sucrée à votre goût, Vos papilles gustatives évolueront et vous pourriez avoir de moins en moins envie de manger des sucreries (83).

Lorsque l'on est diabétique de type 2, il est essentiel d'avoir un régime alimentaire équilibré et varié pour éviter les variations fortes de glycémie.

Régime pour diabétique, les principales recommandations :

- 5 fruits et légumes par jour, avec un maximum de 3 fruits
- 3 produits laitiers par jour
- Viande / poisson / œufs 1 à 2 fois par jour
- Limiter les quantités de matières grasses
- Consommer suffisamment de glucides mais en les choisissant bien
- Limiter les quantités d'alcool



- Les glucides ne doivent pas être totalement supprimés : seuls les sucres rapides doivent être supprimés (sucre, boissons sucrées, confiture, bonbons, glaces...). Chaque repas doit comporter du pain ou des féculents en apports limités selon l'existence d'un surpoids, de l'activité physique, de l'âge... Les graisses seront limitées, avec utilisation de graisses plutôt d'origine végétale. Privilégiez la consommation de poisson.

- L'insulinothérapie :

injections d'insuline : Actrapid, Insulatard, les antidiabétiques oraux (ADO) et l'insuline : les sulfamides, Amarel, Diamicron, Tous les sulfamides.(81 83)

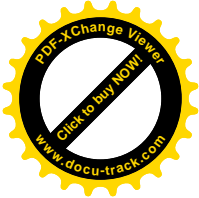
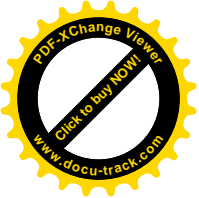
2-2-3 Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel ou diabète de grossesse est un diabète qui apparaît durant la grossesse, habituellement pendant le 2^e ou le 3^e trimestre. Les médecins posent aussi un diagnostic de diabète gestationnel lorsqu'une intolérance au glucose (état pré diabétique) est détectée chez une femme enceinte. Autrement dit, le diabète gestationnel n'est pas toujours un diabète franc, mais dans tous les cas, la glycémie (ou taux de « sucre » dans le sang) est supérieure à la normale.

Il est causé en grande partie par les changements hormonaux qui se produisent pendant la grossesse. En effet, le placenta (organe reliant le fœtus à l'utérus) produit des hormones qui nuisent aux effets de l'insuline (hormone contrôlant le taux de sucre dans le sang). Chez la majorité des femmes, le diabète de grossesse disparaît après l'accouchement. Cependant, plus de 20 % des femmes ont un diabète de type 2 dans les années qui suivent (84).

2-2-3-1 Physiopathologie du diabète gestationnel

La grossesse se présente comme une situation d'accélération métabolique avec une première phase anabolique, puis une deuxième phase catabolique dont la finalité est d'assurer le flux énergétique nécessaire à la croissance du fœtus. Au cours de la grossesse normale, il existe une insulino-résistance physiologique, progressive et réversible associée à un hyperinsulinisme réactionnel. Au cours du diabète gestationnel, on a cette même situation d'insulino-résistance, Par contre, l'élément prédominant est une diminution de l'insulinosécrétion avec, comme finalité, une anomalie de la tolérance glucidique. Les



En général, durant la grossesse, la transformation du sucre est ralentie. Mais lorsque le taux sanguin de sucre est trop élevé, on parle de diabète gestationnel. Durant la grossesse normale, le corps de la future mère devient insulino-résistant, dans le but d'épargner du glucose pour le fœtus. Ce processus normal apparaît dès le deuxième trimestre de la grossesse, est plus prononcé durant le 3ème trimestre, pour disparaître après l'accouchement (86).

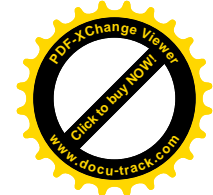
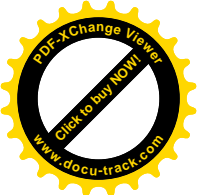
mécanismes précis expliquant ces anomalies physiologiques au cours de la grossesse. À long terme, bien que la tolérance glucidique se normalise le plus souvent rapidement après l'accouchement, la femme ayant un antécédent de diabète gestationnel est à très haut risque de développer un diabète sucré, essentiellement de type 2.

Sur le plan physiopathologique, il apparaît cependant que les mêmes mécanismes seraient impliqués à la fois dans le diabète gestationnel et dans le diabète de type 2, faisant penser qu'il pourrait s'agir de la même entité pathologique à des stades différents. Parfois, le diabète était présent avant la grossesse, mais n'avait pas encore été dépisté un teste d hyperglycémie est pratiqué aux femmes enceintes en début de grossesses. Cela permet de soigner rapidement les femmes atteintes de diabète gestationnel (85).

2-2-3-2 Les causes du Diabète gestationnel

Ce type de diabète touche les femmes enceintes qui ne sont pas diabétiques hors grossesse. La maladie disparaît ensuite après l'accouchement. Durant la grossesse, il y a de nombreuses modifications dans le corps de la femme enceinte. Mais la grossesse peut tout de même se passer sans heurts. Cependant, il arrive que ces modifications engendrent des complications pouvant être dangereuses pour la mère et l'enfant (86).

Chez les femmes souffrant de diabète gestationnel, l'insulino-résistance est trop marquée. De plus, des anomalies dans la sécrétion de l'insuline sont aussi remarquées. Cela peut provoquer des complications pour la mère et pour l'enfant. Lorsque l'insulino-résistance persiste après l'accouchement, on parlera aussi de diabète gestationnel, car elle est apparue durant la grossesse. Il est donc nécessaire que cette résistance au glucose soit diagnostiquée la première fois durant la grossesse pour parler de diabète gestationnel(86).



2-2-3-3 Les symptômes du diabète gestationnel

Comme pour le diabète, le diabète gestationnel peut passer inaperçu, être asymptomatique (sans symptômes) ou présenter des symptômes similaires : soif intense, mictions (urines) abondantes, fatigue importante...

2-2-3-3 Dépistage et diagnostic

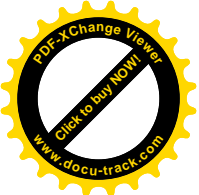
Il n'y a pas de bénéfice médical à dépister toutes les femmes, mieux vaut se concentrer sur le dépistage des femmes à risque. Depuis 2010, en France, les recommandations ont évolué : diabétologues et gynécologues se sont mis d'accord sur les critères des personnes à risque et la méthode diagnostique à utiliser

➤ **Méthode diagnostique pour dépister le diabète gestationnel des femmes à risque :**

Pour celles qui présentent un de ces facteurs de risque, un premier test de glycémie à jeun au premier trimestre (idéalement avant la conception, dès l'intention d'avoir un enfant) est recommandé pour détecter un diabète de type 2 antérieur à la grossesse et passé inaperçu jusqu'ici. Puis, entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée (86).

2-2-3-5 Les risques et complications possibles Du diabète gestationnel

- Immédiates : il s'agit le plus souvent d'une hyperglycémie développée au 2^{ème} trimestre de la grossesse. L'organogenèse est donc déjà effectuée. Il n'existe donc pas de malformation fœtale. Le risque est donc lié à l'hyperinsulinisme fœtal (cf. diabète de type 1 et 2 au 2^{ème} trimestre), avec pour risque principal, la macrosomie. La macrosomie est définie soit par un poids de naissance supérieur à 4 kg, soit par un poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile (sur la courbe de Leroy-Lefort qui tient compte du terme). Il semble cependant qu'il faudrait également tenir compte de la taille de l'enfant à la naissance dans l'estimation de la macrosomie.
- A long terme : le risque de diabète de type 2 chez la mère est de 20 à 50 % des cas en fonction du BMI des femmes pré-grossesse. Pour l'enfant, le risque est une obésité d'une part et un diabète de type 2 d'autre part (86).



2-2-3-5 Le traitement du diabète gestationnel

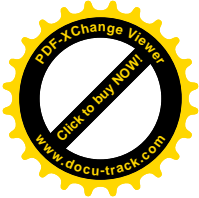
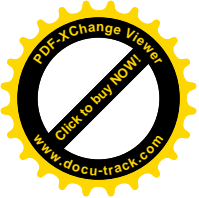
Le traitement sera éventuellement adapté ou modifié pour conserver l'équilibre de la glycémie (passage à l'insuline pour les femmes diabétiques de type 2, utilisation temporaire d'une pompe à insuline, modifications des doses...) car les besoins en insuline augmentent beaucoup vers le sixième mois de la grossesse, pour quasiment doubler en fin de grossesse.

❖ Activité physique

En dehors de contre-indications médicales, l'activité physique régulière et adaptée au profil de la femme enceinte est recommandée dans le cas d'un diabète gestationnel temporaire ou d'une grossesse avec un diabète.

❖ Traitement par insuline

L'insuline est réservée aux femmes pour que les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas pour atteindre les objectifs et l'équilibre glycémiques. L'insuline est prescrite par injection car les antidiabétiques oraux sont le plus souvent contre-indiqués pour la femme enceinte. Les insulines appelées "analogues rapides" sont utilisées (87).



3 :L'effet oxydatif de la carence en zinc sur le diabète de type 2

1-Le stress oxydant

Le stress oxydant ou oxydatif se définit comme le résultat d'un déséquilibre entre la somme de production des pro oxydants ou radicaux libres et le total des anti oxydants disponibles qui sont là pour éviter l'apparition de dégâts cellulaires souvent irréversibles .L'organisme produit donc en permanence ces substances et souvent en quantité trop importante avec des conséquences néfastes pour l'organisme : oxydation dénaturation protéines,leslipides,les sucres et même ADN, et par là membranes cellulaires et les cellules (figure 3), (88).

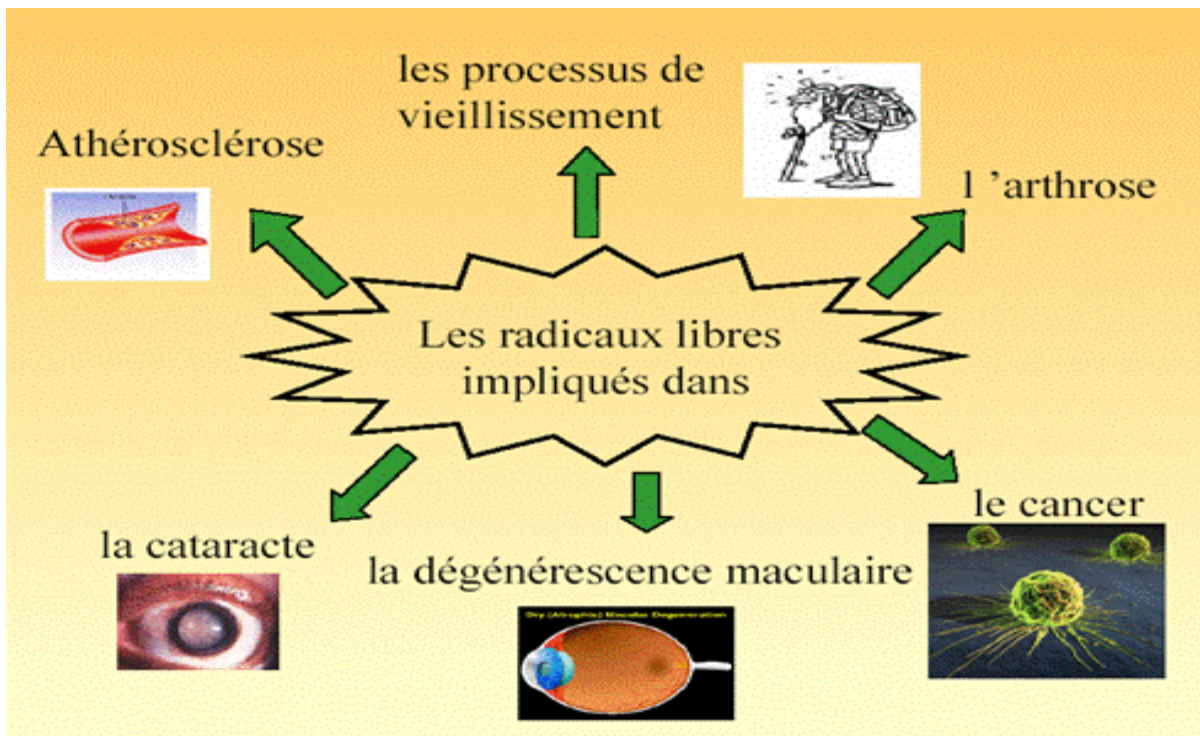
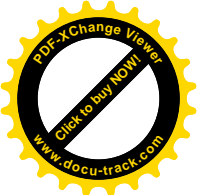


Figure 3 : causes et maladies des radicaux libres (88).

2- Différentes origines de stress oxydant

2-1 L'oxydation

L'oxydation est une réaction chimique d'oxydoréduction, au cours de laquelle des électrons sont transférés d'une substance vers un élément oxydant. Cette réaction ne se passe qu'en présence d'oxygène. Ce type de réaction peut produire des radicaux libres. Ces radicaux libres sont des agents chimiques (oxygène, monoxyde d'azote, ...) qui peuvent entraîner des



réactions en chaîne, pouvant mener jusqu'à la mort des cellules. Ces éléments, vont attaquer les cellules, l'ADN et certaines molécules, les protéines ou les acides gras, pour les dégrader, les découper ou les détruire. Les radicaux libres sont donc destructeurs pour le corps, pourtant, ils jouent aussi de grand rôle pour la survie de l'organisme(89). Il existe différents types d'oxydation : la glycolyse aérobie et anaérobie, la voie des lactates... Il y a formation accrue d'oxydants à partir du glucose, lors d'une hyperglycémie prolongée, qui entraîne à long terme des complications(89).

3-2-2 La glycation

C'est l'union du glucose à des protéines. Cette union est possible grâce à la fonction aldéhyde du glucose et à la fonction amine d'une protéine. En cas d'hyperglycémie, il y a augmentation du taux de protéines glycolyses (dont l'hémoglobine) qui se déposent en particulier sur les parois des vaisseaux et les membranes nerveuses et sont à l'origine de nombreuses complications.

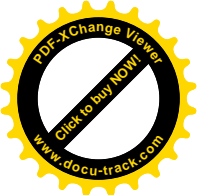
La glycation est reconnue grâce à l'hémoglobine glyquée (HbA1c) utilisée comme marqueur de l'hyperglycémie dans la surveillance de l'équilibre du diabète. Des travaux des 20 dernières années montrent que les protéines glyquées jouent un rôle important dans les lésions cellulaires et tissulaires du diabète (90).

➤ Les conséquences de la glycation

Les conséquences de la glycation des protéines sont multiples :

- ✓ Elle altère les activités enzymatiques et la liaison de molécules de régulation. La supplémentation en vitamine B6 paraît corriger les troubles de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène en s'opposant à la glycation de l'hémoglobine. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) représente 4,2% de l'hémoglobine totale chez le sujet en bonne santé contre 7,5 % chez le sujet diabétique.

- ✓ Elle forme des agrégats entre les protéines qui participent à l'excès de perméabilité vasculaire, à l'opacification du cristallin et au défaut de transmission de l'influx nerveux. La glycation des protéines des parois vasculaires leur fait perdre une partie de leurs propriétés mécaniques et les rend résistantes aux enzymes nécessaires au remodelage des parois. Elle contribue ainsi à l'irréversibilité de l'épaississement de la



paroi artérielle. Elle diminue la fluidité membranaire et réduit la susceptibilité à la protéolyse. Les modifications structurales sont à l'origine d'une fuite d'albumine dans l'urine (micro-albuminurie). Les modifications des domaines de liaison aux cellules et les perturbations de l'assemblage entre les molécules, en réduisant l'adhésion des cellules endothéliales, favorisent une prolifération cellulaire anormale. Les altérations du fibrinogène et de la fibrine favorisent les dépôts vasculaires de fibrine et la prolifération des fibres musculaires lisses. Les perturbations des propriétés de l'élastine diminuent l'élasticité des grands vaisseaux, élèvent la filtration au travers de la carotide et entraînent un défaut de vasodilatation des vaisseaux (90).

- ✓ Elle provoque des troubles de la fonction des acides nucléiques (ADN). Un tel phénomène est incriminé dans les cassures des chromosomes
- ✓ Processus de réparation, de réplication et de transcription, dans la sénescence cellulaire et la genèse des malformations congénitales lors de grossesses diabétiques (90).

3-2-3 La voie des polyols

Des alcools produits par réduction de certains sucres permet la formation de fructose, à partir de fortes concentrations de glucose. En cas d'hyperglycémie, elle peut devenir importante. le sorbitol reste intracellulaire, ainsi que le fructose dont l'extrusion est difficile. Il y a donc augmentation de l'osmolarité cellulaire par rétention d'eau parallèle aux polyols. Ce mécanisme se produit surtout au niveau de la rétine, du cristallin et du tissu nerveux périphérique.

En présence d'un excès de glucose, une fraction non oxydée de ce substrat est dirigée vers la voie des polyols : sous l'effet de l'aldose réductase, le glucose est réduit en sorbitol par le NADPH. Le sorbitol est ensuite oxydé en fructose en présence de NAD⁺ par la sorbitol-déshydrogénase. Cette voie va conduire à une déplétion intracellulaire de NADPH puisque le NADPH est nécessaire à l'activité de l'aldose réductase. Le déficit intracellulaire de NADPH a pour conséquence une faible régénération du glutathion réduit à partir du glutathion oxydé (figure 4), (90).

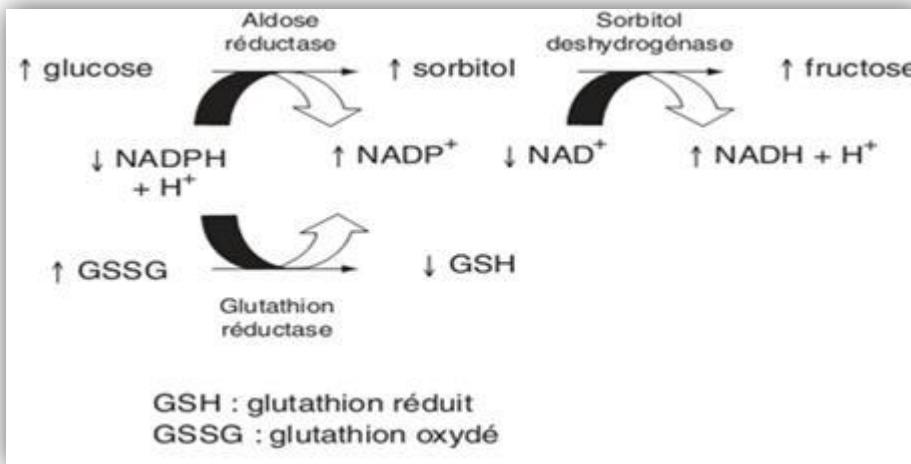


Figure 4: Déplétion du glutathion par la voie des polyols (90).

3-3 Le stress oxydant et le Diabète type 2

Au cours du diabète, le stress oxydant joue un rôle majeur dans l'apparition des complications et dans les réponses insuliniques. Les patients diabétiques présentent un état de stress oxydant, c'est-à-dire de déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène et les défenses à ntioxydants, au profit des premières (92).

Le stress oxydatif joue un rôle important dans la pathogenèse du diabète et de ses complications' 12), il peut diminuer la synthèse et le renouvellement du récepteur à insuline. Le gène du récepteur à insuline comprend une protéine, la Sp1, c'est très sensible à l'oxydation. Son oxydation diminue son activité sur le génome du récepteur à insuline, ce qui pourrait expliquer le lien entre stress oxydant et activité de la protéine Sp1 sur le génome. Les diabétiques ont une protection antioxydant déficiente qui augmente leur vulnérabilité aux dommages oxydatifs et favorise le développement des complications diabétiques, particulièrement, la néphropathie (atteinte des reins) et la rétinopathie (atteinte de la rétine) (92).

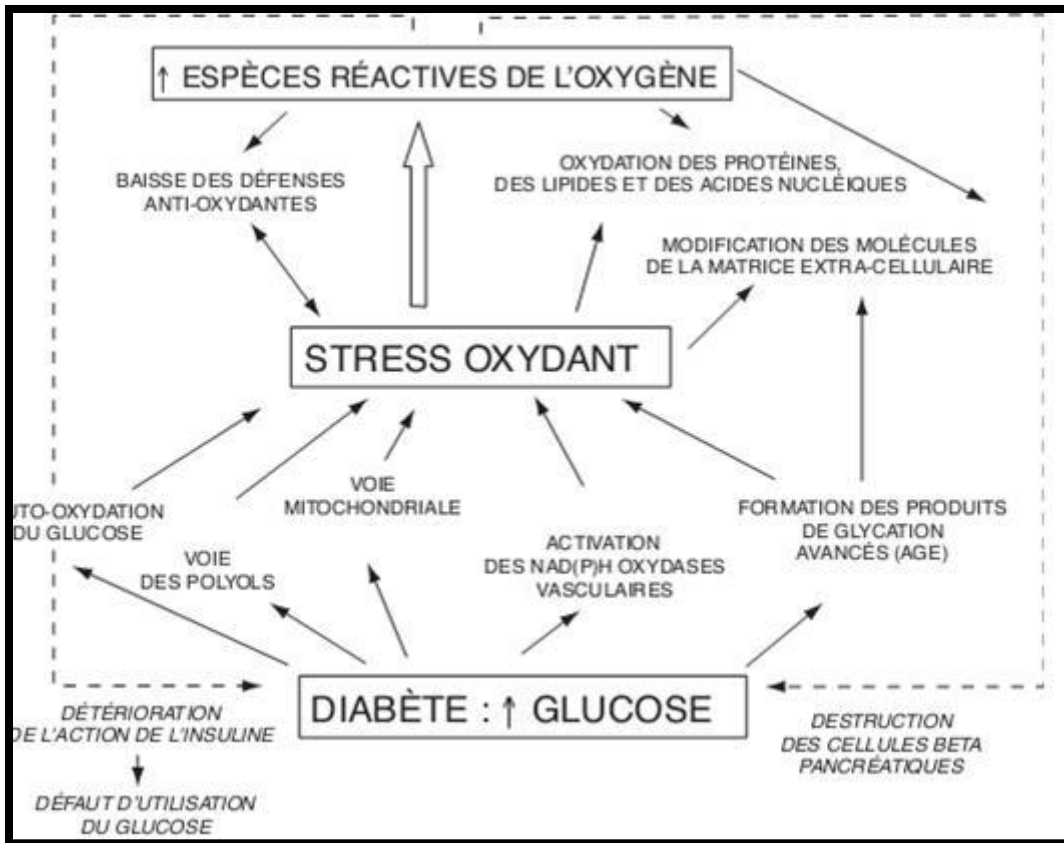


Figure 5 : la relation entre le stress oxydatif et le diabète (92).

3-4 Stress oxydant et synthèse d'insuline

Chez la souris diabétique l'activation de la voie de signalisation impliquant JNK de la famille des MAPKs, en présence d'espèces pro-oxydantes (H_2O_2 , $HO\cdot$ et $ONOO^-$), est associée à une réduction de la production endogène d'insuline dans les cellules β . Cette voie de signalisation qui a déjà été associée à la détérioration de la fonction pancréatique durant le diabète, agit sur le facteur de transcription PDX-1 (93). Par sa fixation sur le gène de l'insuline, ce facteur de transcription assure la synthèse et la maturation de l'insuline. Toutefois, la modification de l'état de phosphorylation des molécules impliquées dans la signalisation de l'insuline par JNK va également réduire la fixation de PDX-1 à la molécule d'ADN. Néanmoins, il a été démontré chez ces animaux qu'un traitement à base d'antioxydants (vitamine E et N-acétyl-cystéine) protège la fonction pancréatique en restaurant son contenu en insuline ainsi que l'expression de son gène (94).

3-5 Stress oxydant et sécrétion d'insuline

Le glucose déclenche la sécrétion d'insuline au niveau des cellules du pancréas (Figure6) selon la séquence d'évènements suivante :

- 1) entrée du glucose dans la cellule;
- 2) métabolisation par la voie de la glycolyse;
- 3) augmentation du ratio ATP/ADP dans le cytosol;
- 4) fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants (KATP);
- 5) ouverture des canaux calciques voltage-dépendants; et finalement
- 6) exocytose des granules d'insuline (95).

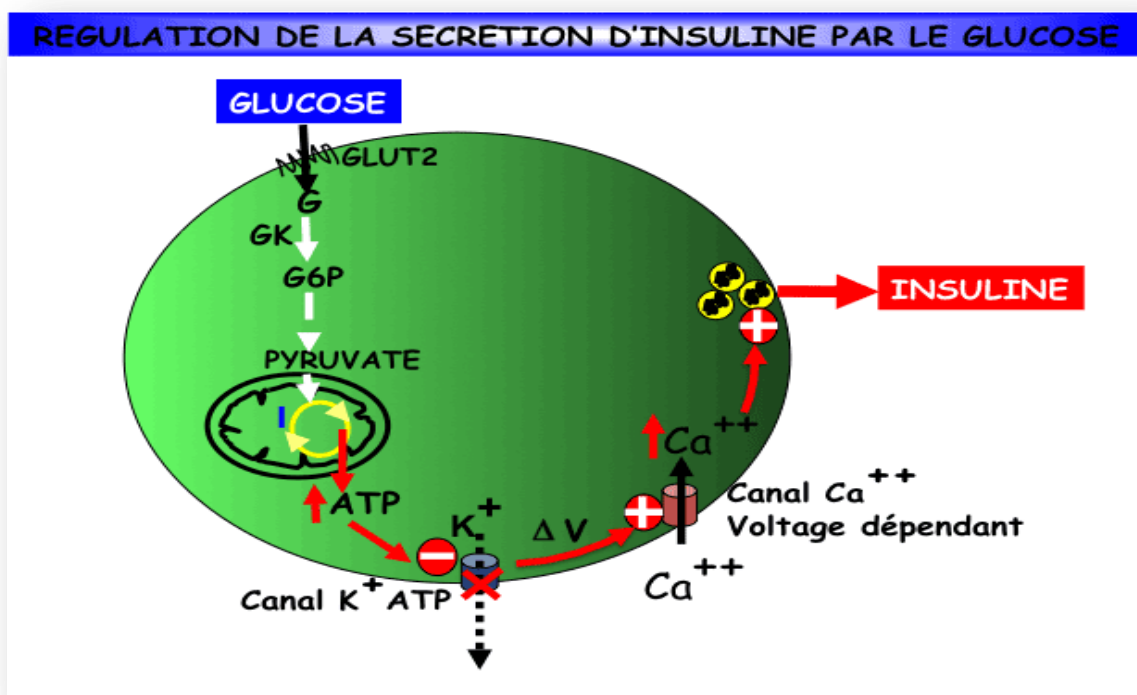
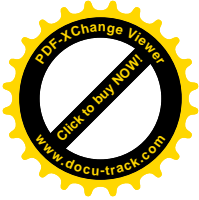
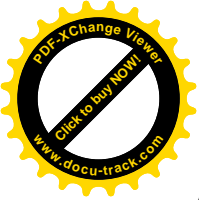


figure 6 : régulation de la sécrétion d'insuline par le glucose (90).

Dans des conditions de stress oxydant, il a été montré que la présence de RONS tels que l'H₂O₂ et l'HO• inhibe la sécrétion d'insuline en interférant avec les enzymes de la glycolyse aboutissant à la diminution de la production d'ATP et affectant par conséquent le ratio



ATP/ADP (95). Ces espèces réactives sont également capables de provoquer une hyperpolarisation membranaire en activant directement les canaux KATP, un processus qui maintiendra la fermeture des canaux calciques voltage dépendants et altèrera la sécrétion d'insuline (90).

3-6 Stress oxydant et résistance à l'insuline

Les effets du stress oxydant impliqué dans le phénomène de résistance à l'insuline ont été particulièrement mis en évidence à travers les actions de l' H_2O_2 et l' $HO\bullet$ dans la voie de signalisation de l'insuline au niveau de son récepteur (IR) et de ses substrats (IRS-1 et 2) (96)

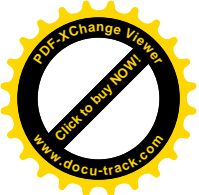
La fixation de l'insuline sur son récepteur (sous-unité) induit une autophosphorylation d'un résidu tyrosine de la sous-unité (96), le IR va activer les molécules de IRS-1 dans un processus de déphosphorylation, sur des résidus tyrosine, avant de compléter la voie de signalisation de l'insuline par l'activation de la phosphatidyinositol 3-kinase (PI 3-kinase).

Des études réalisées chez l'animal ont démontré que l' H_2O_2 inhibe la transduction du signal de l'insuline en bloquant l'activation de IR et IRS, ainsi que celle de la PI 3-kinase (96), La présence d' H_2O_2 et celle d' $O_2\bullet$

Augmente la phosphorylation des molécules de IRS sur certains résidus sérine et/ou thréonine, ce qui a pour effet de réduire leur association avec IR et d'inhiber la cascade de signalisation impliquant la PI 3-kinase. Hormis l'action directe d'espèces réactives, le rôle des cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF) dans la résistance à l'insuline a également été suggéré dans le diabète de type 2. La succession des événements précis conduisant à la résistance à l'insuline dans ce mécanisme n'est pas totalement connue, mais elle passe par un processus de phosphorylation des résidus sérine et thréonine au niveau de IRS-1 ainsi que par l'activation de NF-B (par les cytokines), puisque certains inhibiteurs de NF-B et certains ligands des PPAR restaurent la sensibilité à l'insuline (96).

3-7 Zinc et stress oxydatif

Le zinc lutte contre le stress oxydant responsable de plus de 200 pathophysiologies, cet oligo-élément est un des cofacteurs essentiels de certaines super oxyde dismutases (SOD) et augmente l'activité de la catalase. La prise de zinc conduit à long terme à l'induction de protéines antioxydantes comme les métallothioneines (MT) cellulaire, la MT étant une protéine riche en résidus -SH propres à fixer des radicaux libres. La MT est un des ligands du zinc à l'intérieur de la cellule. En tant que masque protecteur de groupements thiol ou autres,



les rendant moins susceptibles à l'oxydation et prévenant leur interaction délétère avec le fer. Le zinc essentiel des enzymes de réparation des acides nucléiques, et facteur stimulant ou déclenchant des processus cellulaires protégeant les cellules jusqu'à un moment où les réactions associées à des radicaux libres sont réduites au minimum . A ce titre, l'analyse du rapport sanguin cuivre/zinc peut donner des indications intéressantes sur l'état de stress oxydant d'un individu (30).

3-8 Carence en Zinc et le stress oxydatif

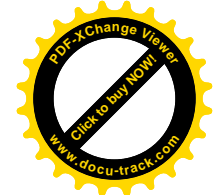
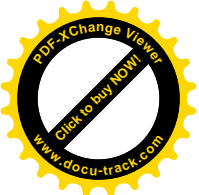
Le Zn agit comme un antioxydant, reste imprécis, un statut altéré en cet élément-trace a clairement un impact sur les capacités antioxydants de la cellule et, par conséquent, de l'organisme tout entier. De nombreuses équipes ont montré une augmentation de stress oxydant lors d'une concentration abaissée en zinc (99 -100-101).

La culture de cellules, en présence d'un milieu appauvri en Zn, entraîne une production accrue de molécules oxydantes. In vivo, l'augmentation des protéines oxydées et des dommages causés à l'ADNa été démontré chez des rats carencés en Zn (99-100-101)

De plus, les animaux carencés en Zn sont plus sensibles à un accroissement de la production de radicaux libres et à une aggravation de leurs lésions que les animaux normo-nutris. (102-103) . Se demande si une carence modérée en Zn peut également dérégler le statut antioxydant. Quatre observations montrent que la réponse est « oui » : premièrement, une carence modérée produit une importante élévation de la céruloplasmine, une protéine de la phase aiguë. Une élévation de cette protéine est le signe d'une inflammation et est associée à une production de radicaux libres par les phagocytes ; deuxièmement, des rats modérément carencés en Zn, sont hautement vulnérables à une hépatite induite par des substances chimiques (galactosamine ou tetrachlorure de carbone); troisièmement, on assiste à une absence partielle de la réponse de phase aiguë, chez ces rats carencés. Celle-ci serait médiée par une élévation limitée de la métallothionéine hépatique ; quatrièmement, les lipoprotéines plasmatiques LDL (Low Density Lipoproteins) et VLDL (Very Low Density Lipoproteins) font preuve d'une faible résistance à l'oxydation (104).

3-9 Zinc et Diabète type 2

Les carences modérées en zinc peuvent être relativement communes chez les individus atteints de diabète sucré .une amélioration de la fonction immunitaire chez les diabétiques bénéficiant d'une supplémentation en zinc,. Dans une étude, la supplémentation, chez des



diabétiques de type 2, de 30 mg/jour de zinc pendant six mois a réduit une mesure non-spécifique de stress oxydatif, sans affecter de façon significative le contrôle de la glycémie (105).

Le zinc diminue le potentiel redox cellulaire et diminue la sensibilité des lipoprotéines au stress oxydant. Pour un diabétique de type 1 ou de type 2, les niveaux de zinc contribuent à toute la cicatrisation rapide, et essentiel dans la synthèse de l'acide nucléique, qui contrôle la formation de protéines différentes dans la cellule. Pour un diabétique, cela signifie que les nouvelles cellules sont formées qui ont la capacité d'inverser les gènes qui ont été mis en marche pour la maladie.(106).

3-10 la relation entre le zinc et l'insuline

Le zinc jouant un rôle considérable pour la circulation de l'insuline. Il permet de contrôler la libération d'insuline après ingestion de nourriture. Les diabétiques sont plus souvent atteints d'une carence en zinc que les non-diabétiques. C'est la raison pour laquelle on observe chez les diabétiques une dégradation de la synthèse d'insuline (107).

Il existe une relation physico-chimique entre le Zn et l'insuline, bien connue depuis des décennies. Dans les années 30 et avant l'existence de preuves biochimiques sur la relation entre le Zn et l'insuline dans les cellules β du pancréas, l'ajout de Zn aux doses d'insuline commerciale permettait de prolonger l'action de l'insuline et ainsi de diminuer le nombre d'injections aux diabétiques. En 1934, Scott et al découvrent la nécessité du zinc pour former les cristaux d'insuline (107). En effet, au cours de sa maturation dans le réticulum endoplasmique rugueux, l'insuline est complexée sous forme d'hexamères avec deux atomes de Zn (figure 9). Ce complexe relativement peu soluble se cristallise dans les vésicules sécrétoires (108).

Des analyses en fluorescence ont permis de mettre en évidence que la concentration en Zn dans les îlots de Langerhans était en relation avec la synthèse, le stockage et la sécrétion d'insuline (108).

Le Zn intervient également dans la sécrétion d'insuline, au niveau des îlots pancréatiques. La cascade de signalisation, induite par le glucose et permettant cette sécrétion, fait intervenir

des canaux potassium ATP-dépendants (109). Or, le Zn a été identifié comme étant un régulateur intra et extracellulaire de ces canaux potassiums. De plus, la liaison du Zn sur des résidus histidines des quatresous-unités régulatrices SUR1 (« SulfonylUreaReceptor 1 ») active le canal (110).

En 2004, Chimienti et al. découvre un nouveau gène SLC30A8, exclusivement exprimé dans les cellules β du pancréas, qui encode pour un transporteur de Zn, nommé ZnT-8, étroitement lié au processus de stockage et de relargage de l'insuline (Chimienti, 2004). ZnT-8 facilite l'accumulation du Zn du cytoplasme vers les vésicules intracellulaires. D'autres transporteurs du Zn sont également présents tels que ZnT-1, 2, 5 et Zip4 (Dufner-Beattie, 2004; Kambe, 2002; Liuzzi, 2004a). ZnT-5 est abondant au niveau de l'appareil de Golgi et des vésicules sécrétrices, lieux d'assemblage et de stockage du complexe Zn-insuline. Seize transporteurs ZnT et Zip sont dénombrés, au total. Une telle présence de transporteurs membranaires de Zn est le corollaire d'un rôle déterminant du Zn dans le métabolisme de l'insuline (110).

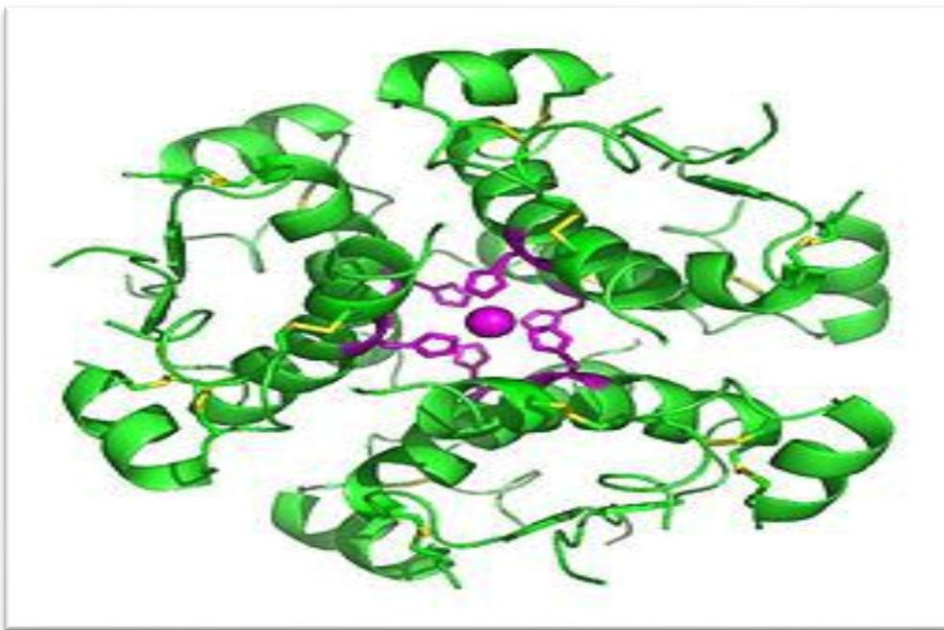
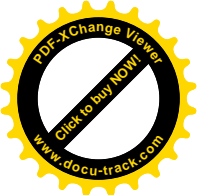


Figure 7 : Une cristal d'insuline hexamer (104).



3-11 La carence en zinc et l'insuline

Une carence en zinc diminue la sensibilité des cellules du tissu périphérique à l'insuline et entraîne la diminution de la fluidité membranaire, de la stabilité de l'insuline, de la synthèse du récepteur à insuline (44). la diminution du potentiel redox cellulaire et augmente la sensibilité des lipoprotéines au stress oxydant. Le zinc intervient de façon très importante. Son absence aggrave l'oxydation de protéine. Le zinc protège l'insuline de l'attaque radicalaire, lui permettant de maintenir son activité (111).

Les diabétiques sont plus souvent atteints d'une carence en zinc que les non-diabétiques. C'est la raison pour laquelle on observe chez les diabétiques une dégradation de la synthèse d'insuline (111).

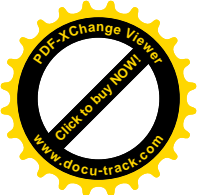
3-12 Carence en zinc et insulino-résistance

Chez les hamsters déficient après injection de glucose, il a été mis en évidence une perte de tolérance au glucose sans changement de la production d'insuline, cela a permis d'évoquer au moins deux conséquences d'une carence en zinc : une inhibition de la transmission du signal post-récepteur et une diminution de la sécrétion d'insuline (11).

Les rats carencés en zinc ont une diminution de la sensibilité hépatique à l'insuline qui n'est pas contrebalancée par des injections croissantes d'insuline (112-113-114) . On conclut que la carence en zinc provoquerait une insulino-résistance induite par des modifications, soit du récepteur à l'insuline, soit des mécanismes post-récepteurs (114-115) .

Une carence en Zn chez des souris incites le diabète de type 2 et d'insulino-résistance exacerbe l'hyperglycémie et est associée à une réduction de l'insuline circulante.

Un apport faible en Zn aggrave le diabète par une réduction de l'assimilation du glucose par les tissus périphériques et/ou par une diminution de la disponibilité de l'insuline. Les diminutions de l'assimilation du glucose et de la disponibilité de l'insuline seraient attribuées,



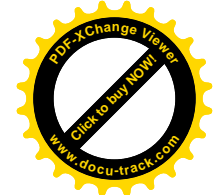
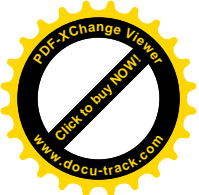
respectivement, à une insulino-résistance périphérique et à un dérèglement de la sécrétion de l'insuline et /ou à une dégradation de l'insuline circulante (115).

La déficience en zinc est retrouvée dans les pathologies induisant une insulino-résistance telles que le diabète (116), Chez le diabétique, une augmentation des pertes en Zn via l'urine est démontrée. Cependant, l'origine de ces pertes reste incomplètement résolue. En effet, le Zn influence directement l'activité de la Protéine Tyrosine Phosphatase 1B (PTP 1B). Une diminution de la concentration intracellulaire de cet élément-trace entraîne une activation constitutive de la PTP 1B qui maintient le récepteur à l'insuline déphosphorylé empêchant, ainsi, la cascade de signalisation intracellulaire de l'insuline. Il est donc compréhensible qu'une déficience en Zn puisse mener à une insulino-résistance. Les organismes soumis à cette insulino-résistance réagissent en augmentant la sécrétion d'insuline. L'accroissement de la sécrétion d'insuline cause la déplétion cellulaire en Zn. En effet la cellule peut synthétiser plus d'insuline, mais pas de Zn (115).

De plus, le Zn Co-sécrété est vraisemblablement excrété plutôt que recapture dans le pool cellulaire. Les cellules β sont donc dans l'incapacité de sécréter une quantité d'insuline suffisante pour une glycémie donnée. ces cellules deviennent plus vulnérables à tous types de dommages, après une hyperglycémie prolongée et l'incapacité des cellules β de synthétiser suffisamment d'insuline, une perte des îlots cellulaires pancréatiques est observée. Ces deux perturbations (activation constitutive de la PTP 1B et incapacité de synthétiser de l'insuline) permettent un processus par lequel la déficience en Zn affecte la progression de l'insulino-résistance (117).

3-13 Effet de la carence En zinc et le diabète type 2

L'insuffisance du zinc altère leur synthèse, conduisant à l'augmentation de stress oxydant. Le zinc exerce ces effets antioxydants indirectement en maintenant la structure des membranes cellulaires, incluant dans la stabilisation de SOD et augmentant la concentration des métallothioneines. Le diabète est accompagné par l'hypo-zincémie et Plusieurs complications de diabète (type 2) peuvent être liées à l'hyperproduction des radicaux libres associé à la diminution de la concentration intracellulaire de zinc et des enzymes antioxydants dépendantes du zinc. Le zinc et l'état oxydatif sont interdépendants, de telle manière qu'une



déficience en zinc et un stress oxydant sont des facteurs étiologiques potentiels de diabète type 2.

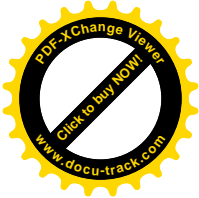
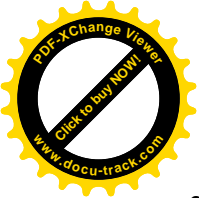
La carence en zinc joue un rôle dans la pathogenèse de diabète sucré en générale, qui est accompagné par le stress oxydatif, et par conséquent accélère les dommages cellulaire et vasculaire (82 91).

Conclusion

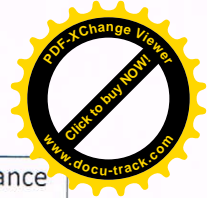
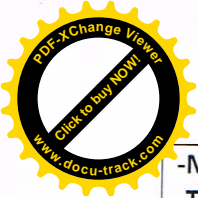
Les résultats obtenus dans cette étude théorique, nous ont permis de déduire qu'il existe une relation entre la carence en zinc et le stress oxydant et le diabète.

Les résultats montrent que le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète et il existe une relation physico-chimique entre la carence en zinc et l'insuline et le stress oxydant qui semble être à l'origine de l'insulino-résistance du diabète de type II.

nous concluons de l'étude que nous avons menée que La carence en zinc a un effet sur le stress oxydant qui à son tour a un effet sur la sante des personnes et provoqué le diabète type



2 par l'effet sur la fonction de la sécrétion d'insuline donc augmentant ainsi l'incidence du diabète.



-MATMAT AICHA
-TSNIA RAHIL

Date de soutenance
05/06/2016

TITRE : EFFET DU STRESS OXYDANT LIE A LA CARENCE EN ZINC SUR LE DIABETE DE TYPE 2

NATURE DE DIPLOME : Master
DOMAINE : Science de la nature et de la vie
Mention : Toxicologie et santé

Résumé :

Le zinc est un oligo-élément présent dans l'organisme en toute petite quantité, Le zinc n'étant pas synthétisé par l'organisme, il doit être apporté en quantité suffisante par notre alimentation, et notamment par la consommation des produits riches en zinc. Les besoins en zinc diffèrent légèrement en fonction des variations climatiques, ethniques, des habitudes alimentaires et du mode de vie des individus, il joue un rôle important dans la croissance et la protection de l'organisme. Même si nos besoins sont modestes, l'apport en zinc est essentiel pour la préservation d'une bonne santé. Le Zinc peut devenir un réel danger pour notre santé, Le zinc favorise la bonne croissance de l'organisme et la différenciation cellulaire, stimule la régénération des tissus et joue un rôle non négligeable sur l'équilibre hormonal. Il influe entre autre sur la production de l'insuline.

Le diabète c'est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Cela se traduit par un taux de sucre dans le sang (glycémie) élevé ; on parle d'hyperglycémie.

-Le zinc jouant un rôle considérable pour la circulation de l'insuline, il protège l'insuline de l'attaque radicalaire, il permet de contrôler la libération d'insuline après ingestion de nourriture. Pour les diabétiques de type 2 une carence en zinc diminue la sensibilité des cellules du tissu périphérique à l'insuline et entraîne la diminution de la fluidité membranaire de la stabilité de l'insuline, le zinc intervient de façon très importante son absence aggrave l'oxydation de protéine sont C'est la raison pour laquelle on observe chez les diabétiques une dégradation de la synthèse d'insuline

Mots clés : stress oxydant, diabète type 2 ,carence en zinc ,insulinorésistance ,l'insuline,

Jury d'évaluation :

- Président du jury : Zama djamila
- Rapporteur :Zouaghi y
- Examineurs : Bouldjadj R
Dehili N