



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Ibn Khaldoun –Tiaret–

Faculté Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master académique

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Infectiologie

Présenté par:

CHERIET Morsli

BELABAS Hanane

Thème

Évaluation des paramètres et des marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez les patients diabétiques de la région de Tiaret.

Soutenu publiquement le 04 /07/2024

Jury:

Présidente : Dr. BOUBAKEUR Badra

Encadrante : Dr. MEZOUAR Djamila

Examinatrice : Dr. BOUTELJA Rachida

Grade :

MCA

MCA

MAB

Année universitaire 2023-2024

Remerciements

Nous tenons à remercier le Dieu tout puissant de nous avoir donné le courage, la force et la volonté pour conclure ce modeste travail.

On remercie nos parents, nos familles pour leurs soutien moral et financier.

On remercie notre respectueuse encadrante **Madame MAZOUAR DJAMILA**, pour sa disponibilité, sa simplicité, sa générosité, son soutien, ses précieux conseils et suggestions, sa sympathie et pour la confiance qu'elle nous a témoigné tout au long de ce travail.

C'est avec un grand plaisir que nous remercions **Madame BOUBEKEUR B**, pour l'honneur qu'elle nous fait en présidant le jury de ce mémoire.

Nous tenons à adresser notre profonde gratitude et notre grande remerciement à **Madame BOUTELDJA R**, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous souhaitons remercier aussi ,les ingénieurs de laboratoire de biochimie ; de la faculté S.N.V surtout **Madame SAMAR** pour son aide et sa gentillesse durant toute la période de réalisation de ce travail.

Nous adressons des remerciements particuliers, à **Madame LARIBI saadia** directrice des services sanitaires de établissement public hospitalier -Tiaret- de nous avoir faciliter l'accès et la collecte des données nécessaires à notre thème.

On remercie **Monsieur AKEL youcef**, chef de service pour son accueil bienveillant au sein du laboratoire de l'EPH à Tiaret.

Nos remerciements vont également aux malades et les témoins qui ont contribué à la réalisation de notre travail.

Enfin, on remercier tous ceux qui ne sont pas nommés ici mais qui ont contribué de près ou loin à ce modeste travail.

Mille mercis



Dédicaces

Avec l'aide de Dieu tout puissant , qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce modeste travail qui je dédie à :

La lumière de mes yeux et le bonheur de ma vie , mes chers parents pour leurs soutiens durant le long chemin de mes études , qui ont toujours été là pour moi , et qui ont beaucoup sacrifié pour que j'atteins ce niveau , qu'ils trouvent ici tous mes profonds remerciements, et j'espère qu'ils sont fiers de leur fille et que dieu vous bénisse pour moi.

A mes chères frères Alaa Edinne et Imad,

Pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral tout au long de mon parcours Universitaire, je vous souhaite un avenir radieux, plein de bonheur et de succès.

A mon binôme Morsli qui a partagé les efforts avec moi pour la réalisation de ce travail , que je le souhaite toute la réussite et une belle vie.

A toute ma famille pour leur soutien et leurs encouragements .

Merci

Hanane





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail,

Aux personnes les plus chères au monde, à mes adorables parents,

La raison de ce que je suis devenu aujourd'hui.

*Que ce travail soit le fruit de vos prières et sacrifices, qui m'ont été
d'un grand secours pour atteindre cette étape de ma vie. puisse dieu
tout puissant vous protéger du mal, vous procurer longue vie, santé et
bonheur.*

*A mon frère Djilali et mes sœurs Mokhtaria, Amina, Khaira,
Malak, Widad, Siham, les mots ne suffisent pas pour exprimer
l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Merci
pour l'énergie et la confiance que vous m'aviez donnée .*

*Sans oublier ma binôme Hanane, pour son soutien moral, sa
patience et sa compréhension tout au long de ce modeste travail .*

A tous mes amis Hamidou et Akram .

A tous ceux qui m'aiment.

Merci

Morsli



Table des Matières

Remerciement.....	
Dédicaces.....	
Table des Matières.....	
Liste des Tableaux.....	
Liste des Figures.....	
Liste des abréviations.....	
Introduction	1

Chapitre I : Diabète Sucrée

Généralité sur le diabète	3
1. Définition de diabète.....	3
2. Classification du diabète sucré.....	3
2.1. Le diabète de type 1 (DT1).....	3
2.2. Diabète de type 2 (DT2)	4
2.3. Diabète gestationnel	5
3. Epidémiologie du diabète.....	5
4. Diagnostic du diabète.....	6
4.1. Glycémie.....	6
4.1.1. Glycémie au hasard	6
4.1.2. Glycémie à jeun.....	6
4.1.3. Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).....	6
4.2. Hémoglobine glyquée (HbA1c).....	7
5. Complications du diabète	7
5.1. Complications aiguës (métaboliques).....	7
5.1.1. Hypoglycémie	7
5.1.2. Coma hyperosmolaire	8
5.1.3. Hyperglycémie	8
5.1.4. Acidocétose diabétique	8
5.2. Complications chroniques	8
5.2.1. Complications macroangiopathiques	8
5.2.1.1. Maladies cardiovasculaires	8
5.2.2. Complications microangiopathiques	9
5.2.2.1. Rétinopathie	9
5.2.2.2. Neuropathie.....	9
5.2.2.3. Néphropathie.....	9
5.2.2.4. Pied diabétique.....	9

6. Physiopathologie du diabète.....	10
6.1. Type 01	10
6.1.1. Processus auto-immun	11
6.2. Type 02	12
6.2.1. Insulino-résistance	12
6.2.2. Insulino-déficience.....	12
7. Facteurs de risques	13
7.1. Facture du risque du diabète type 1	13
7.1.1. Facteur génétique	13
7.1.2. Facteurs environnementaux	13
7.1.3. Stress	14
7.1.4. Facteurs immunitaires	14
7.2. Facture du risque du diabète type 2	14
7.2.1. Facteurs sociodémographiques	14
7.2.1.1. Age et sexe	14
7.2.1.2. Génétique	14
7.2.1.3. Alimentation	15
7.2.1.4. Sédentarité.....	15
7.2.1.5. Obésité	15
7.2.1.6. Tabagisme	16
7.2.2. Autres facteurs de risque associés au diabète de Type 2	16
7.2.2.1. Diabète Gestationnel (DG).....	16
7.2.2.2. Glycémie	16
7.2.2.3. Stress	16
7.2.2.4. Hormones et Médicaments.....	17
8. Traitement du diabète.....	17
8.1. Traitement non médicamenteux	17
8.1.1. Recommandations diététiques.....	17
8.2. Traitement médicamenteux	17
8.2.1. Insulinothérapie.....	17
8.2.1.1. Insuline à action rapide	17
8.2.1.2. Insuline à action intermédiaire	17
8.2.1.3. Insuline à action prolongée	18
8.2.1.4. Combinaisons d'insuline	18
8.2.2. Antidiabétiques oraux	18
8.2.2.1. Sulfamides.....	18
8.2.2.2. Biguanides.....	18

8.2.2.3. Glinides	19
8.2.2.4. Glitazones	19
8.2.2.5. Inhibiteurs des α -glucosidases	19
8.2.2.6. Inhibiteurs de SGLT2.....	19
8.2.2.7. Analoguesdu glucagon like peptide 1 (GLP1).....	19
8.2.2.8. Inhibiteurs de la DPP4	20
Chapitre II : Stress oxydant et antioxydant	
1. Stress oxydant	21
1.1. Définition.....	21
1.2. Radicaux libres	21
2. Types d'espèces réactives	22
2.1. Principales sources des espèces réactives d'oxygène.....	23
2.1.1. Sources endogènes	23
2.1.1.1. Mitochondrie	23
2.1.1.2. Peroxysomes	24
2.1.1.3. Xanthine oxydase	24
2.1.1.4. Réticulum endoplasmique	24
2.1.1.5. Nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate hydrogéné(NADPH) Oxydase 24	
2.1.2. Sources exogènes	24
3. Conséquences du stress oxydatif.....	25
3.1. Lipides	25
3.2. Protéines	25
3.3. ADN.....	25
4. Antioxydants	25
4.1. Systèmes antioxydants enzymatiques.....	26
4.1.1. Superoxydes-dismutases (SOD).....	26
4.1.2. Catalase	26
4.1.3. Glutathion peroxydase.....	26
4.1.4. Glutathion réductase (GR)	27
4.2. Antioxydants non enzymatiques.....	27
4.2.1. Glutathion (GSH)	27
4.2.2. Caroténoïdes.....	27
4.2.3. Vitamine E.....	27
4.2.4. Vitamine C	28
4.2.5. Acide urique	28
4.2.6. Oligoéléments.....	28
5. Relation entre le diabète et le stress oxydant :.....	28

6. Voies métaboliques impliquées dans la genèse de stress oxydatif au cours du Diabète.....	29
6.1. Voie de hexosamines	29
6.2. Voie de la protéine kinase C (PKC)	29
6.3. Voie de polyols	30
7. Formation des produits avancés de glycation (AGE).....	30
7.1. Glycation des protéines	30
7.2. La glycoxydation ou auto-oxydation du glucose.....	31
8. Stress oxydant et l'insulinorésistance	31
9. Stress oxydant et insulinosécrétion	32

Matériels et Méthodes

1. Population étudiée.....	32
2. Lieu et période de l'étude.....	32
3. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons	32
4. Dosage des paramètres biochimiques	33
4.1. Dosage de la créatinine	33
4.2. Dosage de l'urée	33
4.3. Dosage de l'acide urique	33
4.4. Dosage de triglycérides	34
4.5. Dosage du cholestérol total.....	35
4.6. Dosage de la glycémie	35
5. Marqueurs du statut oxydant / antioxydant.....	36
5.1. Vitamine C.....	36
5.2. Dosage du Malondialdéhyde	36
5.3. Détermination de l'activité enzymatique de la catalase	37
5.4. Dosage de protéines totales érythrocytaires	37
5.5. Dosage de la superoxyde dismutase (SOD)	37

Résultats et interprétation

1. Données liées à la population diabétiques	39
2. Données liées à la population saines.....	39
3. Caractéristiques de la population de l'étude	40
3.1. Répartition de la population selon l'âge et le sexe	40
3.2. IMC des groupes étudiés	40
4. Profil biochimique de la population étudiée	40
4.1. Taux de glycémie.....	40
4.2. Taux de créatinine et urée.....	40
4.3. Taux de Triglycérides et du cholestérol total	40
4.4. Taux de l'acide urique	40
5. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez la population étudiée.....	41

5.1. Teneurs plasmatiques en Vitamine C chez les diabétiques et les témoins	41
5.2. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhydes (MDA) chez les diabétiques et les témoins	41
5.3. Activité de la catalase et des superoxyde dismutases plasmatiques et érythrocytaires chez les diabétiques et les témoins	41
5.4. Répartition des teneurs en vitamine C et MDA (plasmatiques et érythrocytaires) en fonction de la durée de diabète	41
Discussion	49
Conclusion.....	55
Référencesbibliographiques	56
Annexes	72
Résumé	82

Liste des Tableaux

Tableau 01 : Caractéristiques de la population étudiée.....	42
Tableau 02 : Répartition de la population étudiée selon l'âge et le sexe.	43
Tableau 03 : Paramètres biochimiques chez les deux groupes.	44
Tableau 04 : Répartition des teneurs en vitamine C et MDA (plasmatiques et érythrocytaires) en fonction de la durée de diabète	45
Tableau A. Marqueurs du statut antioxydant	72
Tableau B. Marqueurs du statut oxydant	72

Liste des Figures

Figure 01 : Représentation schématique de diabète type I.....	4
Figure 02 : Représentation schématique de diabète type II	5
Figure 03 : Représentation du nombre de cas de diabète dans le monde, et prédiction de son évolution dans les prochaines années.....	6
Figure 04 : Complications chroniques du diabète.....	10
Figure 05 :Immuno-pathogenèse du diabète de type 1.....	11
Figure 06 : mécanismes physiopathologiques de diabète type 2.	13
Figure 07 : Illustration des sites et les principaux mécanismes d'action des différentes classes d'antidiabétiques oraux.	20
Figure 08 : Déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants.	21
Figure 09 : Représentation d'un radical libre.....	22
Figure 10 : Production des ERO lors du transport d'électrons au niveau de la chaîne respiratoire de la mitochondrie.....	23
Figure 11 : Voies métaboliques activées par l'hyperglycémie.	29
Figure 12 : Différentes voies de métabolisation du glucose.	30
Figure 13 : Effet du stress oxydant sur l'insulinorésistance.....	33
Figure 14 : Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les diabétiques et les témoins.	46
Figure 15 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en MDA chez les diabétiques et les témoins.	47
Figure 16 : Activité de la catalase érythrocytaire chez les diabétiques et les témoins.....	48
Figure 17: Activité des superoxyde dismutases érythrocytaire et plasmatique chez les diabétiques et les témoins.....	49

Liste des abréviations

EOA : Espèce active de l'oxygène
ERA : Espèce réactive de l'azote
ERO : Espèce réactive de l'oxygène
O₂⁻ : L'anion superoxyde
OH⁻ : Radical hydroxyle
NO : L'oxyde nitrique
¹O₂ : L'oxygène singulet
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
ONOOH : Peroxynitrite
HClO : L'acide hypochloreux
NO₃⁻ : L'ion peroxynitrite
NO₂ : Dioxyde d'azote
NO : Monoxyde d'azote
DID : Diabète insulino-dépendant
HbA1c : Hémoglobine glyquée
MNT : Maladies non transmissibles
FID : Fédération internationale du diabète
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
DFG : Débit de filtration glomérulaire
IRT : Insuffisance rénale terminale
CPA : Cellules présentatrices d'antigènes
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
IDDM1 : Insulin –dependent (type 1) diabetesmillitus
IMC : Indice de masse corporelle
HTA : Hypertension Artérielle
PKC : Protéine kinase C
SOD : Superoxyde-dismutase
RE : Réticulum endoplasmique
NADPH : Nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate hydrogéné
AGPI : Acides gras polyinsaturés
MDA : Malondialdéhydes
SH : Groupement sulfhydryle

ADN : Acide désoxyribonucléique

Mn : Manganèse

GSH : Glutathion

GR : Glutathion réductase

GPx : Glutathion peroxydase

Se : Sélénium

UrH₂⁻ : Urate ionisé

AGE : Produits avancés de glycation

NF-κB : Facteurs nucléaires Kappa B

IRS-1 : Insulin –receptor –substrate 1

IR : Récepteur de l'insuline

ATP : Acide adénosine –triphosphorique

TBA : L'acide thiobarbiturique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

AJR : Apport journalier recommandé

VLDL : Very low density lipoprotein

CAT: Catalase

A decorative graphic featuring a hexagonal frame composed of multiple overlapping gold lines. The frame is adorned with numerous small, scattered gold dots, particularly concentrated at the top-left and bottom-right corners. The word "Introduction" is centered within the frame in a bold, gold, sans-serif font with a slight 3D effect.

Introduction

Introduction

Le diabète sucré, une maladie métabolique complexe caractérisée par une hyperglycémie **(Hami et al., 2023)**. Il représente un grave défi de santé publique à l'échelle mondiale, touchant environ 8,3 % de la population planétaire **(Ferencikova et al., 2018)**. Selon les estimations de la Fédération Internationale du Diabète en 2019, environ 352 millions de personnes âgées de 20 à 64 ans sont diabétiques dans le monde. Ce chiffre devrait s'élever à environ 417 millions d'ici 2030, puis 486 millions d'ici 2045. En 2019, le nombre de cas pour les 65 à 99 ans était d'environ 111 millions et devrait s'élever à environ 195 millions d'ici 2030, puis 276 millions d'ici 2045 **(Fid, 2019)**.

Le diabète est une maladie chronique d'origine endocrinienne et métabolique, présentant diverses causes, manifestations et complications. Son principal marqueur biochimique est l'hyperglycémie **(ADA, 2019)**. Souvent due à une résistance à l'insuline ou à un déficit de cette hormone. Les symptômes typiques en cas d'hyperglycémie sévère sont la soif excessive et la fréquence élevée des mictions, pouvant évoluer vers un coma dans les cas graves. Cependant, en cas d'hyperglycémie légère, les patients peuvent ne présenter aucun symptôme, ce qui rend la maladie insidieuse **(Reddy et Tan, 2020)**.

Les complications au cours du diabète sont diverses, notamment des atteintes aux petits vaisseaux (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et aux grands vaisseaux (maladies cardiaques, cérébro-vasculaires et artérielles périphériques) **(Papatheodorou et al., 2016)**.

Les troubles hormonaux et les perturbations de l'équilibre énergétique, notamment une hyperglycémie persistante, stimulent l'activation d'autres processus métaboliques, tels que l'auto-oxydation du glucose, la glycosylation des protéines, l'activation de la protéine kinase C (PKC) et la voie des polyols, entre autres **(Yan, 2014)**. En raison de la glucotoxicité, la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) augmente, ce qui entraîne un stress oxydatif **(Luo et al., 2016)**.

Le stress oxydatif se produit lorsque la capacité des systèmes de défense antioxydants est dépassée par la production de radicaux libres, ce qui entraîne les conséquences néfastes de ces radicaux **(Yaribeygi et al., 2018 ; Yaribeygi et al., 2019)**. Les radicaux libres sont des composés chimiques dont la couche externe est constituée d'un électron célibataire, ce qui les rend extrêmement réactifs, ils ont la capacité de causer des dommages potentiels à l'ADN, aux protéines et aux lipides **(Migdal et Serres, 2011)**.

Plusieurs recherches indiquent que le diabète est associé à un stress oxydatif qui peut contribuer à l'apparition et à la progression de la maladie. Ce phénomène perturbe la sécrétion d'insuline, favorise l'insulino-résistance et accroît le risque de complications diabétiques **(Couailliet, 2015)**.

L'objectif du présent travail est d'identifier les perturbations métaboliques au cours du diabète par la mesure de quelques paramètres biochimiques (glycémie ; cholestérol total ; acide urique ; triglycérides ; créatinine et urée) ainsi que l'évaluation des paramètres du statut oxydant/antioxydant (malondialdéhyde plasmatique et érythrocytaire/ Superoxyde dismutase plasmatique et érythrocytaire, catalase, vitamine C) chez les personnes diabétiques et les personnes saines de la région de Tiaret.



CHAPITRE I :

Diabète sucré

Généralité sur le diabète

1. Définition de diabète

Le diabète sucré est un trouble métabolique chronique caractérisé par des niveaux élevés de glucose dans le sang. Sa pathogenèse implique deux mécanismes principaux : la destruction auto-immune des cellules β du pancréas, entraînant une production insuffisante d'insuline, et la résistance du corps à l'action de l'insuline (ADA, 2014). L'insuline joue un rôle crucial en tant qu'hormone anabolique, régulant le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Les anomalies métaboliques associées au diabète affectent principalement des tissus tels que le tissu adipeux, les muscles squelettiques et le foie en raison de la résistance à l'insuline (Poznyak et al., 2020).

Les symptômes du diabète varient en gravité en fonction de la durée et du type de la maladie. Les personnes présentant des taux élevés de sucre dans le sang, notamment celles qui manquent complètement de production d'insuline comme les enfants, peuvent ressentir des symptômes tels qu'une augmentation de l'appétit, une soif excessive (polydipsie), des mictions fréquentes (dysurie), une perte de poids et des problèmes de vision. Cependant, certaines personnes, en particulier celles atteintes de diabète de type 2 à un stade précoce, peuvent rester asymptomatiques (Rossi et al., 2019).

Si le diabète n'est pas contrôlé, il peut entraîner des complications graves telles que le coma, la confusion et, dans de rares cas, la mort, notamment en raison de troubles comme la cétoacidose ou le syndrome hyperosmolaire non cétonique non traité. Une prise en charge et un traitement approprié sont essentiels pour contrôler les taux de sucre dans le sang et prévenir ces complications (Poznyak et al., 2020).

2. Classification du diabète sucré

2.1. Le diabète de type 1 (DT1)

Le diabète de type 1, anciennement appelé diabète insulino-dépendant (DID), est caractérisé par une destruction auto-immune des cellules β du pancréas, qui sont responsables de la production d'insuline. Cette destruction entraîne une incapacité à sécréter de l'insuline, ce qui conduit à une hyperglycémie. Le traitement principal consiste en des injections d'insuline pour compenser ce défaut de production. Il est souvent diagnostiqué chez les enfants et les adolescents, mais peut survenir à tout âge (Yaribeygi et al., 2020) (Figure 01).

Le traitement principal du diabète de type 1 reste l'insulinothérapie, qui peut être administrée par multi-injection ou par pompe externe. Il est également essentiel d'effectuer une auto-surveillance régulière de la glycémie capillaire, de recevoir une éducation thérapeutique adaptée, et d'évaluer le contrôle du diabète à l'aide de l'HbA1c (**Benhamou et Lablanche, 2018**).

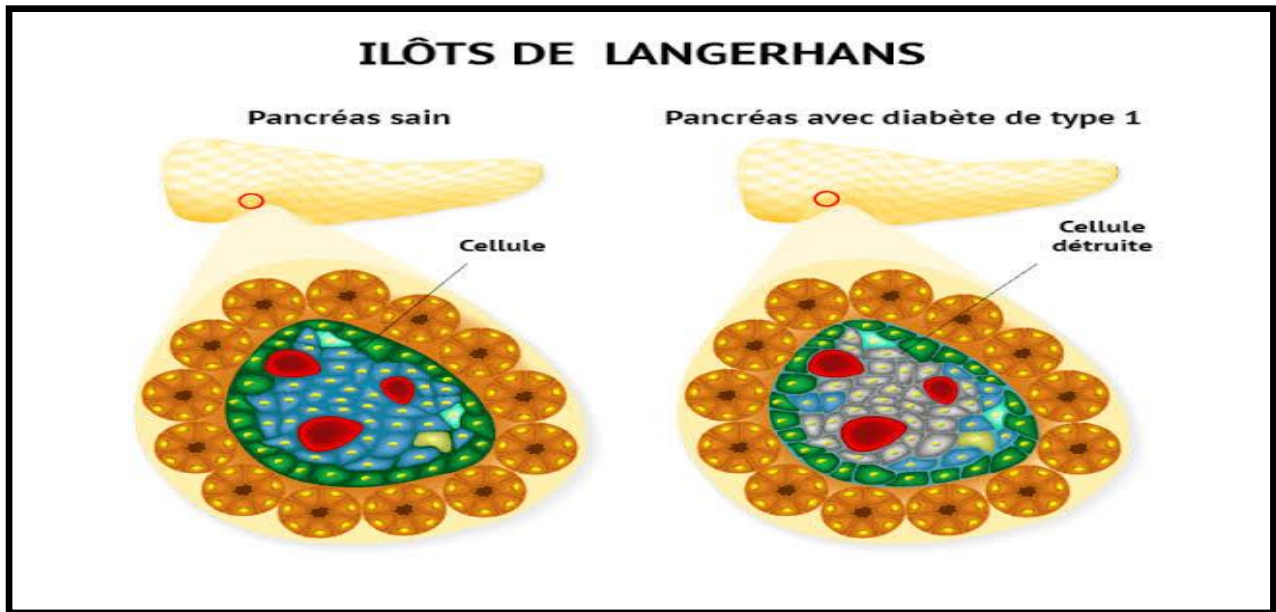


Figure 01 : Représentation schématique de diabète type I (**Arrif et Bendar, 2020**).

2.2. Diabète de type 2 (DT2)

Le diabète de type 2 est le type le plus courant, représentant environ 90 % de tous les cas de diabète dans le monde. Il est caractérisé par une résistance à l'insuline, où les cellules deviennent moins sensibles à l'insuline, une hormone qui régule la glycémie. Cette résistance à l'insuline entraîne une hyperglycémie, car le glucose n'est pas efficacement transporté dans les cellules pour être utilisé comme source d'énergie, même si le pancréas augmente la production d'insuline pour compenser. Avec le temps, les cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline peuvent devenir incapables de répondre à cette demande accrue, ce qui entraîne une diminution de la production d'insuline et une aggravation de l'hyperglycémie (**Karuranga et al., 2019**)(Figure 02).

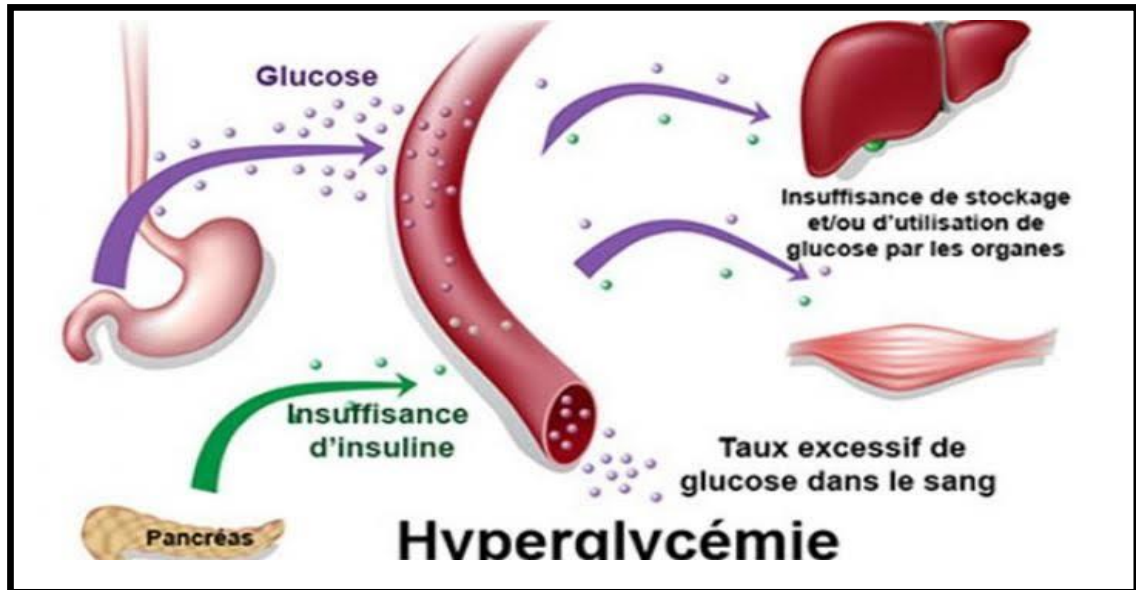


Figure 02 : Représentation schématique de diabète type II (Arrif et Bendar, 2020).

2.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel se caractérise par une intolérance au glucose qui apparaît pour la première fois pendant la grossesse. Il affecte environ 8 à 9% des grossesses. Les femmes ayant eu un diabète gestationnel ont un risque deux fois plus élevé de développer un diabète de type 2 par la suite. C'est pourquoi un suivi régulier est recommandé après la grossesse pour prévenir et dépister tout développement ultérieur de diabète de type 2 (Thomas et Philipson, 2015).

3. Epidémiologie du diabète

Le diabète est l'une des principales urgences mondiales en matière de santé. Il fait partie des dix premières causes de décès dans le monde. En plus des maladies cardiovasculaires, des cancers et des maladies respiratoires chroniques, le diabète est l'une des trois grandes maladies non transmissibles (MNT) qui représentent un fardeau croissant pour les systèmes de santé à l'échelle mondiale (FID, 2017).

Plus de 537 millions d'adultes (20-79 ans), dont 24 millions en Afrique, ont été touchés par le diabète en 2021. La prévalence varie avec des taux plus élevés dans les zones urbaines (12,1%) que dans les zones rurales (8,3%) et dans les pays développés (11,1%) par rapport aux pays en développement (5,5%). La progression de cette maladie est significative, la fédération internationale du diabète (FID) estime qu'en 2045, il y aura 783 millions de personnes atteintes de diabète (Sun et Saedi , 2021).

Le diabète est également de plus en plus répandu en Algérie. En 2018, environ 4 millions de personnes, soit 14,4% de la population âgée de 18 ans et plus, étaient diabétiques (Belhadj et al., 2019)(Figure 03).

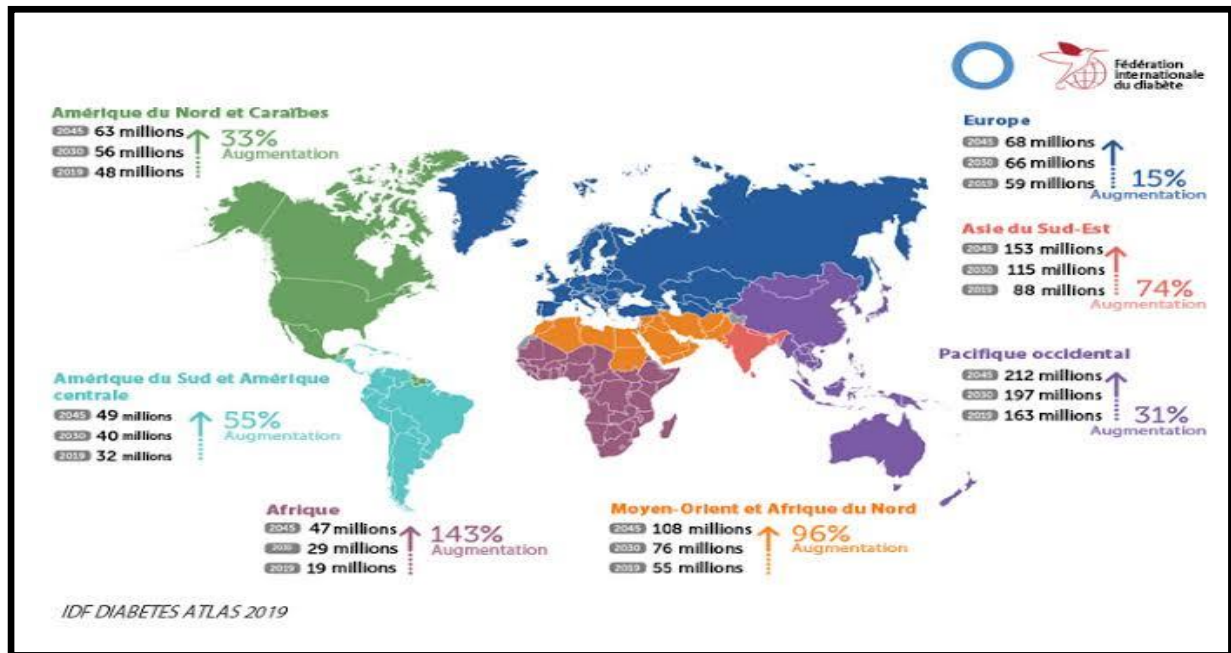


Figure 03 : Représentation du nombre de cas de diabète dans le monde, et prédiction de son évolution dans les prochaines années (FID, 2019).

4. Diagnostic du diabète

Le profil glycémique, qui repose principalement sur le dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), est utilisé pour établir un diagnostic de diabète.

4.1. Glycémie

4.1.1. Glycémie au hasard

Si la glycémie mesurée à n'importe quel moment de la journée est $\geq 11,1$ mmol/l (2,00 g/l) en présence de symptômes de diabète tels que polyurie, polydipsie et perte de poids non expliquée, cela peut indiquer un diabète.

4.1.2. Glycémie à jeun

Si la glycémie à jeun (aucun apport calorique depuis au moins 8 heures) est $\geq 7,0$ mmol/l (1,26 g/l), cela peut indiquer un diabète.

4.1.3. Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

Si la glycémie est $\geq 11,1$ mmol/l (2,00 g/l) deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose au

cours d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, cela peut indiquer un diabète

Il est important de noter que ces critères doivent être confirmés par des tests répétés, à moins que les symptômes de diabète soient évidents et entraînent un diagnostic immédiat (**Comité d'experts en diabétologie, 2015 ; Bauduceau et al., 2018**).

4.2. Hémoglobine glyquée (HbA1c)

La réaction spontanée entre l'hémoglobine et les niveaux élevés de glucose dans le sang produit l'hémoglobine glyquée (HbA1c). C'est un marqueur crucial pour évaluer la glycémie moyenne sur une période de deux à trois mois, ce qui en fait un outil essentiel dans le diagnostic et le suivi du diabète de type 1 et de type 2. Son utilisation est de plus en plus répandue en raison de sa capacité à refléter le contrôle glycémique à long terme (**Pohanka, 2021**).

Une fois le diagnostic établi, des examens sont systématiquement réalisés et régulièrement répétés, **comprenant des examens biologiques** tels que :

- Le bilan lipidique (cholestérol, triglycérides), la recherche d'albumine ou de protéines dans les urines (micro-albuminurie, protéinurie) (**Iglesias, 2019**).
- Le bilan rénal évalue les fonctions rénales à travers le dosage de l'urémie, de la créatininémie, de l'urée urinaire, de la créatinine urinaire et de l'ionogramme sanguin (**Berthélémy, 2015**).
- Le bilan hépatique implique le dosage d'enzymes ou de substances fabriquées par le foie pour évaluer son bon fonctionnement, comprenant les transaminases, les gamma-glutamyltranspeptidases (γ GT), les phosphatases alcalines et la bilirubine (**Berthélémy, 2015**).

5. Complications du diabète

5.1. Complications aiguës (métaboliques)

5.1.1. Hypoglycémie

La présence de symptômes autonomes ou neurologiques associés à une concentration plasmatique de glucose inférieure à 4 mmol/l est appelée hypoglycémie. Une mauvaise gestion du mode de vie, de l'alimentation, de l'activité physique ou d'un déséquilibre dans le traitement médicamenteux en sont souvent la cause.

Les épisodes d'hypoglycémie sévère, associés à un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C) bas

(moins de 6%) sont fréquents chez les personnes atteintes de diabète de type 1. Un âge avancé est un facteur de risque important d'hypoglycémie pour les personnes atteintes de diabète de type 2 (Yale et *al.*, 2018).

5.1.2. Coma hyperosmolaire

Les personnes âgées atteintes de diabète de type 2 sont plus susceptibles d'avoir le coma hyperosmolaire, une complication grave de diabète. Malgré un traitement adéquat, la mortalité associée à cette complication reste élevée, allant de 20 à 40 %, en raison des complications et du contexte médical complexe souvent rencontrés chez les personnes âgées (Carlier et Amouyal, 2018).

5.1.3. Hyperglycémie

C'est une condition où les niveaux de sucre dans le sang sont trop élevés. Elle survient lorsque l'insuline est insuffisante ou inefficace. Les causes incluent la consommation de sucreries sans traitement adéquat, des infections possibles, ou des oublis de médicaments chez les diabétiques (Farmaki et *al.*, 2020).

5.1.4. Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est une complication grave du diabète qui est causée par un déficit partiel ou total en insuline combiné à une augmentation des hormones de contre-régulation telles que les catécholamines, le glucagon, le cortisol et l'hormone de croissance. Cela entraîne un catabolisme accéléré avec une augmentation de la production de glucose hépatique et rénale et une diminution de l'utilisation périphérique de glucose. Ce processus entraîne une hyperglycémie, une hyperosmolarité, une lipolyse et une cétogenèse accrues (Boukeni et Arar, 2022).

5.2. Complications chroniques (Figure 04)

5.2.1. Complications macroangiopathiques

5.2.1.1. Maladies cardiovasculaires

Le diabète accroît le risque de développer de l'athérosclérose, une affection caractérisée par la perte d'élasticité des artères. Cela augmente également la probabilité d'occlusion des vaisseaux sanguins, ce qui peut entraîner des complications graves telles que des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux et des problèmes de circulation dans les pieds. D'autres facteurs de risque de ces maladies incluent l'hérédité, l'âge, l'hypertension et le

tabagisme (Hamdi, 2019).

5.2.2. Complications microangiopathiques

5.2.2.1. Rétinopathie

La rétinopathie diabétique représente la principale cause de cécité chez les personnes de moins de 65 ans dans les pays industrialisés. Cette complication se caractérise par l'obstruction des capillaires de la rétine, entraînant une accumulation de liquide derrière celle-ci et formant un œdème maculaire. De plus, le diabète augmente le risque de développer une cataracte et un glaucome (Laure, 2015).

5.2.2.2. Neuropathie

Jusqu'à la moitié des personnes atteintes de diabète souffrent de neuropathie diabétique, une complication grave du diabète qui est plus fréquente chez les patients diabétiques de type 1 que de type 2. Le système nerveux périphérique, en particulier les axones sensoriels et autonomes, est touché par cette affection. Une altération de la fonction sensorielle, qui commence aux extrémités et se manifeste par des douleurs et une déficience notable, est ce qui la caractérise (Feldman et al., 2019).

5.2.2.3. Néphropathie

L'albuminurie augmente progressivement et lentement dans la néphropathie diabétique. L'hyperfiltration, son premier stade, entraîne un débit de filtration glomérulaire (DFG) nettement supérieur à la normale. Le premier symptôme clinique de cette complication est une albuminurie persistante. Par conséquent, une insuffisance rénale importante n'est généralement pas détectée avant que la maladie ne soit avancée. Cependant, l'utilisation de médicaments renoprotecteurs et un contrôle rigoureux de la glycémie et de la tension artérielle peuvent ralentir ou stopper sa progression. Il est important de noter que l'albuminurie n'est pas suffisante pour diagnostiquer une maladie rénale chez les patients diabétiques. Toute autre lésion rénale en dehors de la néphropathie diabétique doit être identifiée par une évaluation de la fonction rénale et une analyse d'urine. Le risque d'insuffisance rénale terminale (IRT) chez les patients diabétiques ne semble pas différer entre le diagnostic de néphropathie diabétique et d'autres types de lésions rénales, et la prise en charge est similaire dans les deux cas (McFarlane et al., 2018).

5.2.2.4. Pied diabétique

Le pied diabétique est une complication sévère du diabète caractérisée par une destruction

progressive du tissu du pied, généralement causée par une diminution du flux sanguin vers les pieds en raison de maladies cardiovasculaires et d'occlusions des vaisseaux sanguins du cœur (VanPutte, 2016) (Figure04).

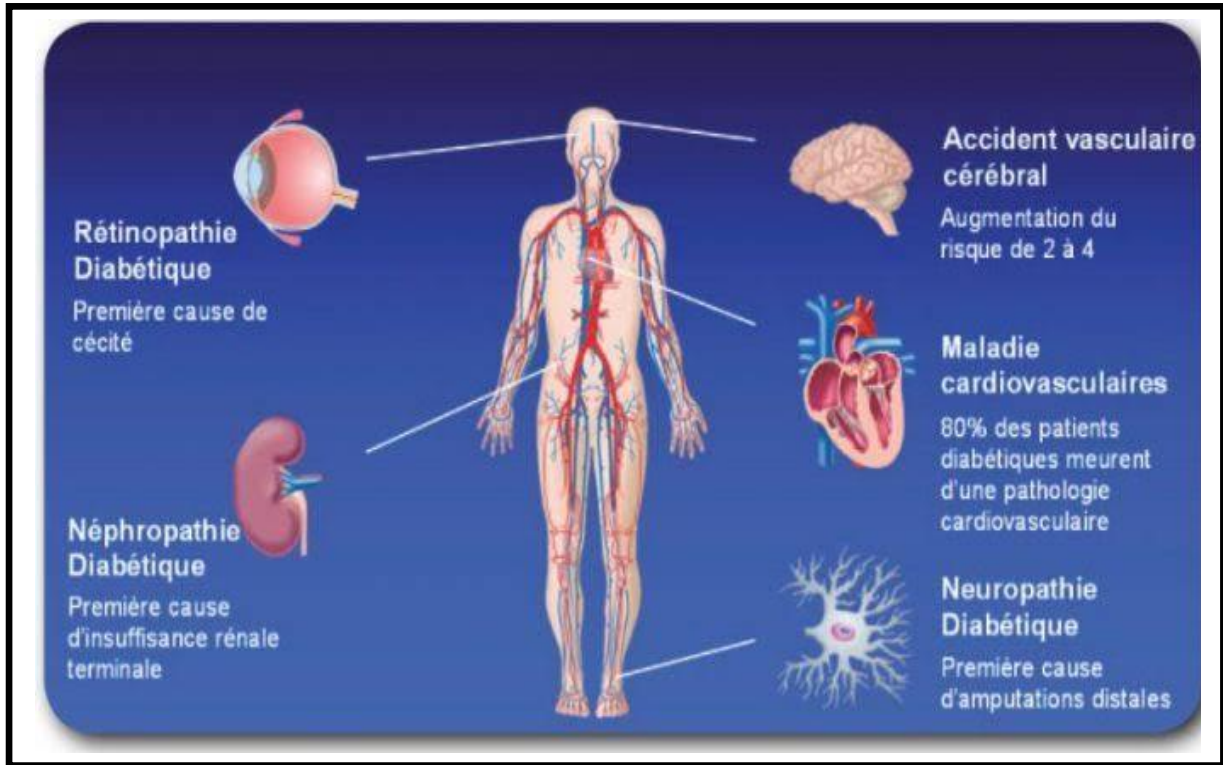


Figure 04 : Complications chroniques du diabète (Hamdi, 2019).

6. Physiopathologie du diabète

6.1. Type 01

Chez un individu génétiquement prédisposé, la destruction des cellules Bêta par des processus auto immuns et environnementaux entraîne le diabète de type 1, ce qui conduit à une carence profonde en insuline et une augmentation de la production de glucagon (**Girard et Gautier, 2016**). Le déclenchement anormal du système immunitaire est probablement causé par un stress environnemental ou intrinsèque des cellules bêta, qui produit des molécules anormales que le système immunitaire ne reconnaît pas. Ceci déclenche d'abord une réponse immunitaire cellulaire, suivie par une réponse immunitaire humorale, et aboutit à la formation d'anticorps dirigés contre des auto-antigènes (**Louvigné et al., 2017 ; Nicolino, 2019**).

Le diagnostic du diabète de type 1 est généralement posé lorsque 70 à 80% des cellules bêta ont été détruites, et la destruction des cellules restantes se poursuit progressivement

(Chassang et Gautier, 2019).

6.1.1. Processus auto-immun

Le diabète de type 1 est caractérisé par une réaction auto-immune qui cible les cellules du pancréas, qui sont responsables de la production d'insuline. Une inflammation du pancréas, la production d'anticorps dirigés contre les îlots de Langerhans et l'infiltration de ces îlots par des cellules cytotoxiques sont les résultats de cette réponse immunitaire inhabituelle (Rouland et al., 2022).

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) libèrent et captent des antigènes après la destruction des cellules, qui migrent vers les ganglions lymphatiques pancréatiques. À cet endroit, elles déclenchent l'activation des lymphocytes T CD4⁺ auto-réactifs qui déclenchent ensuite l'activation des lymphocytes T CD8⁺ auto-réactifs. Les cellules β exprimant des auto-antigènes sont détruites par ces derniers qui retournent vers les îlots de Langerhans (Figure 05).

En outre, les cellules immunitaires innées telles que les neutrophiles, les cellules tueuses naturelles et les macrophages libèrent des cytokines pro-inflammatoires et des radicaux libres, ce qui aggrave la destruction des cellules. Les erreurs dans les lymphocytes T régulateurs amplifient ce processus.

De plus, les lymphocytes T activés dans les ganglions lymphatiques stimulent les lymphocytes B pour produire des auto-anticorps dirigés contre les protéines des cellules β . Ces auto-anticorps, détectables dans le sang sont considérés comme des indicateurs importants du diabète de type (Di-Meglio et al., 2019).

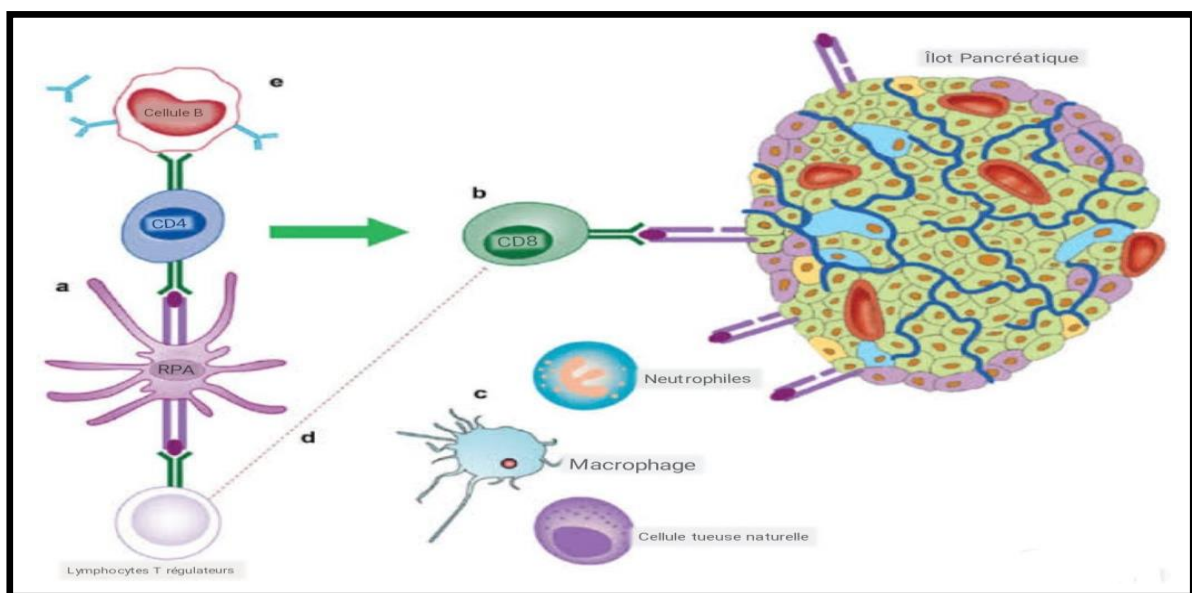


Figure 05 : Immuno-pathogénèse du diabète de type 1 (Di-Meglio et al., 2019).

6.2. Type 02 Le développement du diabète de type 2 se déroule en 03 étapes :

6.2.1. Insulino-résistance

L'insulino-résistance se caractérise par une diminution de la réponse des tissus cibles de l'insuline, tels que le muscle, le tissu adipeux et le foie. Cette altération est souvent associée à un excès de graisses dans le tissu adipeux viscéral, ce qui entraîne une libération accrue d'acides gras libres dans le sang. Ces acides gras favorisent la production de triglycérides dans le foie et stimulent la production de glucose par le foie.

Au niveau musculaire, il se produit une compétition entre les acides gras libres et le glucose pour l'oxydation. Les acides gras étant plus facilement oxydés, ils sont préférés au glucose.

Bien que cette préférence maintienne la glycémie stable, elle entraîne également une augmentation de la production d'acétyl-CoA, qui inhibe les enzymes de la glycolyse.

La glycolyse est le processus métabolique par lequel le glucose est dégradé pour produire de l'énergie, et son inhibition contribue à l'insulino-résistance **(Metidji et Zekoum, 2017)** **(Figure 06)**

6.2.2. Insulino-déficience

L'augmentation initiale de la production d'insuline en réponse à l'insulino-résistance chez les personnes atteintes de diabète de type 2 entraîne progressivement un épuisement du pancréas. Ce dernier devient incapable de sécréter les quantités d'insuline nécessaires pour réguler la glycémie. L'insulino-résistance est souvent exacerbée chez les personnes en surpoids, où la production excessive d'acides gras par le tissu adipeux et l'élévation de la glycémie contribuent également à l'épuisement de la sécrétion d'insuline par le pancréas **(Lahreche et al., 2016)** **(Figure 06).**

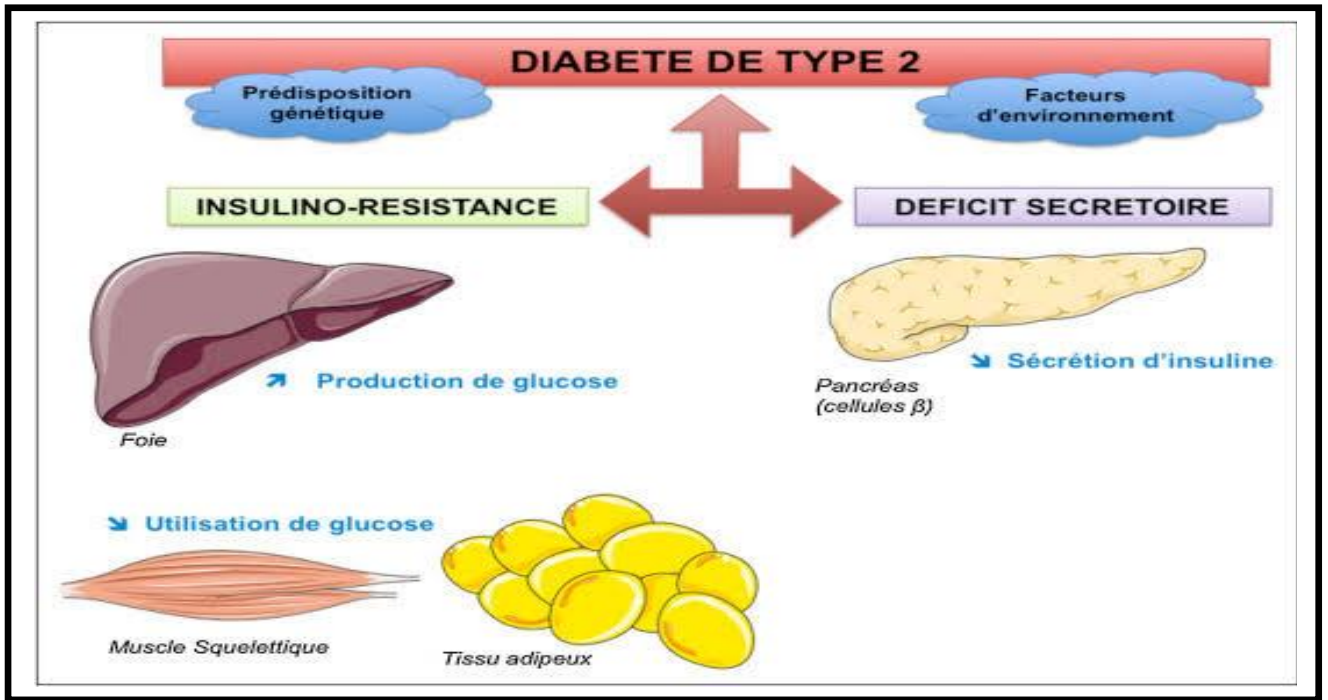


Figure 06 : mécanismes physiopathologiques de diabète type 2 (Chevalier et Fénichel, 2015).

7. Facteurs de risques

7.1. Facture du risque du diabète type 1

7.1.1. Facteur génétique

La prédisposition génétique au diabète de type 1 est bien établie et son déterminisme est polygénique, ce qui signifie qu'il implique plusieurs gènes. Des régions génétiques liées à la susceptibilité au diabète de type 1 ont été identifiées par des études génétiques, mais pas encore tous les gènes impliqués (Bouyoucef, 2021).

Le bras court du chromosome 6 du système du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui comprend les gènes HLA, contient la région génétique la plus fortement liée à la susceptibilité au diabète de type 1, appelée IDDM1 (insulino-dépendant diabetes mellitus 1). Environ 40% du risque génétique global de développer le diabète de type 1 est lié à cette région (Bouyoucef, 2021).

7.1.2. Facteurs environnementaux

Le processus auto-immun à l'origine du diabète de type 1 peut être déclenché par des facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le stress et les virus. Bien que le rôle précis des

virus dans le développement du diabète de type 1 ne soit pas pleinement compris, des observations suggèrent un lien possible. Par exemple, une prévalence plus élevée du diabète de type 1 a été observée chez les individus ayant eu une rubéole congénitale, ce qui suggère que l'infection virale pourrait déclencher la production de cytokines, notamment d'interféron γ , favorisant ainsi le développement de la réaction auto-immune au niveau du pancréas (**Wu et al., 2013**).

7.1.3. Stress

Divers facteurs hormonaux tels que les catécholamines, les glucocorticoïdes, l'hormone de croissance et le glucagon sont libérés par le stress pour contrer les effets hypoglycémisants de l'insuline. Les hormones mentionnées précédemment stimulent la production de glucose par la protéolyse, la lipolyse, la glycogénolyse et la néoglucogenèse, tandis que l'insuline favorise l'utilisation du glucose par le foie, les muscles et les tissus adipeux pour le stocker sous forme de glycogène. De plus, elles empêchent le glucose d'être transporté et utilisé de manière périphérique (**Dekkar, 2012**).

7.1.4. Facteurs immunitaires

L'infiltration importante de cellules mononucléées dans les îlots pancréatiques est le signe d'une maladie auto-immune connue sous le nom de diabète de type 1. Les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules T participent à cette infiltration. Bien que la destruction des cellules T soit un élément essentiel de la maladie, les anticorps jouent également un rôle important dans le diagnostic précis et l'identification des personnes à risque de développer ce type de diabète (**Hamadi, 2010**).

7.2. Facture du risque du diabète type 2

Le diabète type 2 a une étiopathie complexe et partiellement méconnue. L'interaction de plusieurs facteurs détermine son étiologie.

7.2.1. Facteurs sociodémographiques

7.2.1.1. Age et sexe

Au-delà de 40 ans, la prévalence du diabète de type 2 augmente de manière significative dans les deux sexes (**Haute Autorité de Santé, 2015**).

7.2.1.2. Génétique

Le diabète de type 2 comprend des formes génétiques monogéniques et polygéniques qui

augmentent le risque de développer la maladie. Cependant, en raison des schémas de transmission complexes et de l'interaction avec l'environnement, il est difficile d'identifier les gènes impliqués dans les formes courantes de diabète de type 2. Seul un faible pourcentage de cas peut être expliqué par des défauts génétiques uniques, tels que ceux associés au MODY (diabète sucré de type MODY) (**Conférence de Journée mondiale du diabète, 2017**).

La composante génétique du diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents reste à explorer, mais il est raisonnable de supposer qu'elle est similaire à celle des adultes. En effet, de forts antécédents familiaux de diabète de type 2 sont souvent observés chez les adolescents atteints de la maladie.

7.2.1.3. Alimentation

Une alimentation hypercalorique contribue au développement du diabète de type 2 en deux manières principales (**Lahreche et al., 2016**). Par l'apport excessif en calories qui peut entraîner une prise de poids et favoriser l'obésité, mais aussi en cas de réduction de l'activité physique. Il est également important de noter que la malnutrition, y compris une alimentation déséquilibrée avec des carences en certains nutriments essentiels, peut également jouer un rôle dans le développement du diabète de type 2 chez des individus génétiquement prédisposés, indépendamment de diabète (**Lahreche et al., 2016**).

7.2.1.4. Sédentarité

Une association significative existe entre le comportement sédentaire et l'incidence de l'obésité et du diabète, indépendamment du niveau d'activité physique. il a été démontré que chaque heure passée à regarder la télévision augmentait de 3,4 % le risque de développer un diabète .Cette corrélation souligne une relation bidirectionnelle où un mode de vie sédentaire favorise l'obésité et vice versa (**Kolb et Martin, 2017**).

Les essais à court terme montrent que le mouvement par rapport à la position assise améliore le fonctionnement métabolique, incluant une moindre accumulation de graisse corporelle. Par exemple, lorsque vous êtes assis à un bureau, votre dépense énergétique n'augmente que de 5% par rapport au niveau de base. En revanche, cette valeur double au moins quelques minutes après avoir adopté une position debout et après avoir marché (**Kolb et Martin, 2017**).

7.2.1.5. Obésité

Le surpoids et l'obésité sont étroitement liés au diabète de type 2 (DT2). L'obésité est le

principal facteur responsable de la résistance à l'insuline, un trait caractéristique du DT2 qui se manifeste précocement dans la maladie et est compensé en grande partie par une augmentation de la production d'insuline (hyperinsulinémie). La résistance à l'insuline est plus fréquente chez les enfants obèses présentant un excès de poids, une grande taille et un tour de taille important. De plus, l'obésité est associée au rebond précoce de l'adiposité à l'âge de 3 ans, ce qui peut entraîner une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) à l'adolescence. L'obésité combinée à une insuffisance d'insuline peut conduire au développement du DT2 (**Chobot et al., 2018**).

7.2.1.6. Tabagisme

Les fumeurs présentent une augmentation de la résistance à l'insuline, même s'ils ne sont pas nécessairement diabétiques, en raison de multiples mécanismes. Cette résistance accrue à l'insuline peut contribuer au développement du diabète de type 2 chez les fumeurs. Il est donc recommandé d'éviter le tabagisme pour réduire le risque de développer cette maladie (**Philippe et Jacques, 2023**).

Ces facteurs de risque soulignent l'importance de la gestion du poids, de l'adoption d'un mode de vie sain et de l'arrêt du tabac dans la prévention et la prise en charge du diabète de type 2.

7.2.2. Autres facteurs de risque associés au diabète de Type 2

7.2.2.1. Diabète Gestationnel (DG)

Le DG présente des risques importants pour la santé de la mère, du fœtus en développement et de la progéniture à court et à long terme (**Johns, 2018**).

7.2.2.2. Glycémie

Des études prospectives ont indiqué que les personnes dont les glycémies à jeun et après un test de tolérance au glucose oral étaient légèrement inférieures au seuil diagnostique du diabète présentaient un risque considérablement plus élevé de développer un diabète (**Lahreche et al., 2016**).

7.2.2.3. Stress

Un trouble de la tolérance glucidique lié aux hormones libérées (hormone de croissance (STH), catécholamine...), qui affecte la sécrétion et l'action de l'insuline, peut être associé à divers stress (infarctus du myocardique, chirurgie, infection, brûlures entendues et traumatismes) (**Lahreche et al., 2016**).

7.2.2.4. Hormones et Médicaments

Certaines endocrinopathies telles que l'hypercholestérolémie et l'hyperthyroïdie, ainsi que la prise de certains médicaments comme les pilules contraceptives, peuvent être associées au diabète de type 2 (**Lahreche et al., 2016**).

8. Traitement du diabète

8.1. Traitement non médicamenteux

8.1.1. Recommandations diététiques

Les recommandations diététiques pour les personnes atteintes de diabète incluent en effet plusieurs principes importants

- Il est recommandé que les repas fournissent des quantités équilibrées de macronutriments, et de les répartir tout au long de la journée avec environ 15% des calories provenant des protéines, 30% des lipides et 55% des glucides. Cependant, ces ratios peuvent varier en fonction des besoins individuels et des recommandations spécifiques du médecin ou du diététicien (**Boudiaf, 2015**).
- Les personnes sous insulinothérapie doivent ajuster leur dose d'insuline en fonction de leur alimentation et de leur activité physique (**Boudiaf, 2015**).
- La pratique régulière d'activité physique est cruciale pour prévenir les complications associées au diabète. Elle favorise l'amélioration des fonctions cardiovasculaires, du bien-être global et de la densité osseuse (**Junod et Puder, 2019**).

8.2. Traitement médicamenteux

8.2.1. Insulinothérapie

Il existe en effet différents types d'insuline, chacun ayant des caractéristiques spécifiques en termes de début d'action, d'intensité maximale et de durée d'action (**HAS et ANSM, 2013**).

8.2.1.1. Insuline à action rapide

Cette insuline commence à agir environ 15 minutes après l'injection, atteint son pic d'activité après environ 1 heure et reste efficace pendant 2 à 4 heures (**HAS et ANSM, 2013**).

8.2.1.2. Insuline à action intermédiaire

L'action de cette insuline débute entre 2 à 4 heures après l'injection, atteint son pic d'activité en 4 à 12 heures et reste efficace pendant 12 à 18 heures (**HAS et ANSM, 2013**).

8.2.1.3. Insuline à action prolongée

Cette insuline commence à agir dans les quelques heures suivant l'injection et maintient son activité pendant 24 heures ou plus, sans pic d'action (**HAS et ANSM, 2013**).

8.2.1.4. Combinaisons d'insuline

Il existe des formulations qui combinent des actions intermédiaires ou prolongées avec une action rapide, offrant ainsi un contrôle plus flexible de la glycémie sur une période plus étendue (**HAS et ANSM, 2013**).

Le choix du type d'insuline et du schéma posologique dépend des besoins individuels du patient, de son mode de vie et de la gestion de sa glycémie tout au long de la journée. C'est souvent déterminé en collaboration avec un professionnel de santé spécialisé dans le traitement du diabète.

8.2.2. Antidiabétiques oraux (Figure 07)

8.2.2.1. Sulfamides

Les sulfamides hypoglycémiants sont des médicaments puissants qui réduisent l'hémoglobine glyquée (HbA1c) en moyenne de 1 à 1,5 %. Comparés à d'autres hypoglycémiants oraux tels que la metformine ou les glitazones, ils sont plus rapides et efficaces, souvent dès le premier jour. Parmi les principaux sulfamides hypoglycémiants, on trouve le gliclazide, le glimépiride et le glibenclamide (**Scheen, 2021**).

Ces médicaments agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas à jeun et en amplifiant la réponse insulinaire pendant les repas. Cependant, leur principal effet indésirable est le risque accru d'hypoglycémie. Cela signifie que ces médicaments peuvent parfois entraîner une baisse excessive du taux de sucre dans le sang, ce qui peut être dangereux. Il est donc important de surveiller régulièrement sa glycémie et de prendre ces médicaments sous la supervision d'un professionnel de santé (**Marre, 2017**).

8.2.2.2. Biguanides

Les biguanides, tels que la metformine (Glucophage, Stagid), ont la particularité de réduire la glycémie sans provoquer d'hypoglycémie. Contrairement aux sulfamides hypoglycémiants, ils n'agissent pas en stimulant la sécrétion d'insuline, mais en diminuant l'insulinorésistance, ce qui favorise l'utilisation du glucose au niveau périphérique (**Buffet et Vatié, 2010**).

8.2.2.3. Glinides

Les glinides agissent de manière similaire aux sulfamides hypoglycémiants, mais se distinguent par leur durée d'action. Ils stimulent la sécrétion d'insuline de manière plus rapide et plus courte que les sulfamides hypoglycémiants. Par conséquent, le risque associé aux sulfamides hypoglycémiants est donc inférieur au risque associé à la prise de glinides (**Faure, 2011**).

8.2.2.4. Glitazones

Elles agissent comme des agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomesPPAR γ en ciblant les adipocytes, les muscles et le foie pour réduire l'insulinorésistance (**Buffet et Vatier, 2010**).

8.2.2.5. Inhibiteurs des α -glucosidases

Les inhibiteurs des α -glucosidases, comme l'acarbose, sont des médicaments hypoglycémiants oraux qui agissent spécifiquement sur l'hyperglycémie postprandiale. En inhibant la digestion et donc l'absorption des sucres complexes au niveau intestinal, ils favorisent l'élimination de ces sucres dans les selles. L'acarbose, principal représentant de cette classe, permet ainsi de modérer les pics glycémiques après les repas riches en sucres complexes. Ces médicaments doivent être pris au début des repas pour être efficaces. Cependant, leur effet hypoglycémiant est généralement moins prononcé que celui des autres classes d'antidiabétiques oraux, et ils induisent une réduction moyenne de l'HbA1c d'environ 0,5 % (**Faure, 2017**).

8.2.2.6. Inhibiteurs de SGLT2

Les inhibiteurs de SGLT2 agissent en inhibant le co-transporteur sodium-glucose 2 (SGLT-2) situé dans les tubules proximaux des glomérules rénaux. Cette inhibition bloque la réabsorption du glucose à hauteur d'environ 90%, ce qui entraîne une augmentation de l'élimination du glucose par l'urine chez les patients diabétiques. Cette glycosurie induite aide à abaisser le taux de glucose dans le plasma sanguin (**Scheen, 2014**).

8.2.2.7. Analogues du glucagon like peptide 1 (GLP1)

Le GLP-1 agit en se liant à un récepteur présent sur les cellules β du pancréas ainsi que sur certains tissus périphériques. Cette liaison active plusieurs processus bénéfiques : la sécrétion d'insuline, est stimulée par l'activation des récepteurs par le GLP-1, qui active également la transcription du gène de l'insuline, augmente la biosynthèse d'insuline, stimule la prolifération et la survie des cellules β , et réduit la mort cellulaire. De plus, le GLP-1 inhibe la sécrétion de

glucagon, retarde la vidange gastrique et favorise la sensation de satiété (Nauck, 2016).

8.2.2.8. Inhibiteurs de la DPP4

Les médicaments de cette classe, appelés inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 DPP -4, agissent en bloquant l'activité de l'enzyme DPP-4, qui dégrade le GLP-1 (glucagon-like peptide-1). En empêchant cette dégradation, la libération de glucagon est inhibée, la sécrétion d'insuline augmentée et la vidange gastrique réduite, ce qui entraîne une diminution de la glycémie (Scheen, 2012).

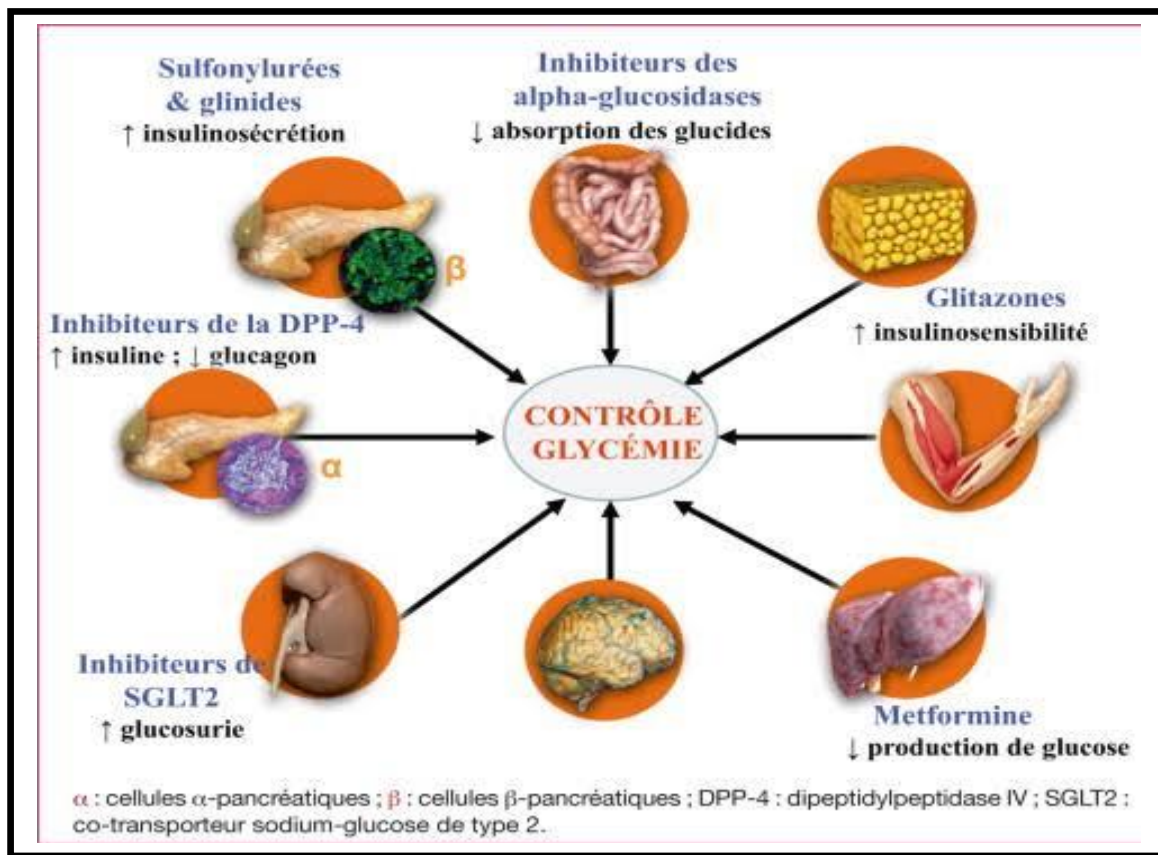


Figure 07 : Illustration des sites et les principaux mécanismes d'action des différentes classes d'antidiabétiques oraux (Scheen, 2015).



CHAPITRE II

Stress oxydant et antioxydant

1. Stress oxydant

1.1. Définition

Le stress oxydant survient lorsque le rapport entre les pro-oxydants et le système de défense antioxydant est déséquilibré (Van der Pol, 2019), ce qui perturbe la signalisation, le contrôle redox et peut causer des dommages moléculaires (Sies, 2015)(Figure 08).

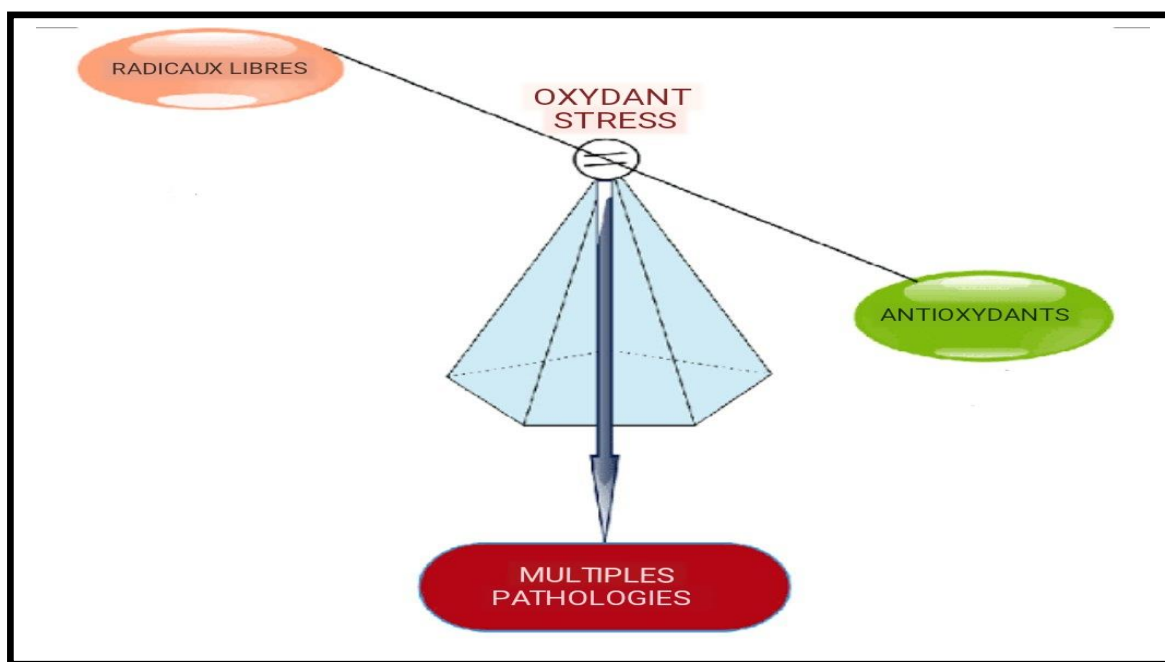


Figure 08 : Déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants (Ighodaro et Akinloye, 2018).

1.2. Radicaux libres

Les radicaux libres sont caractérisés par la présence d'un électron non apparié sur leur orbite externe, cette particularité leur confère une grande instabilité et une réactivité élevée, ainsi qu'une durée de vie courte. En raison de leur électron célibataire, ils sont capables de réagir avec divers composés (Peña-Bautista et al., 2019) (Figure 09).

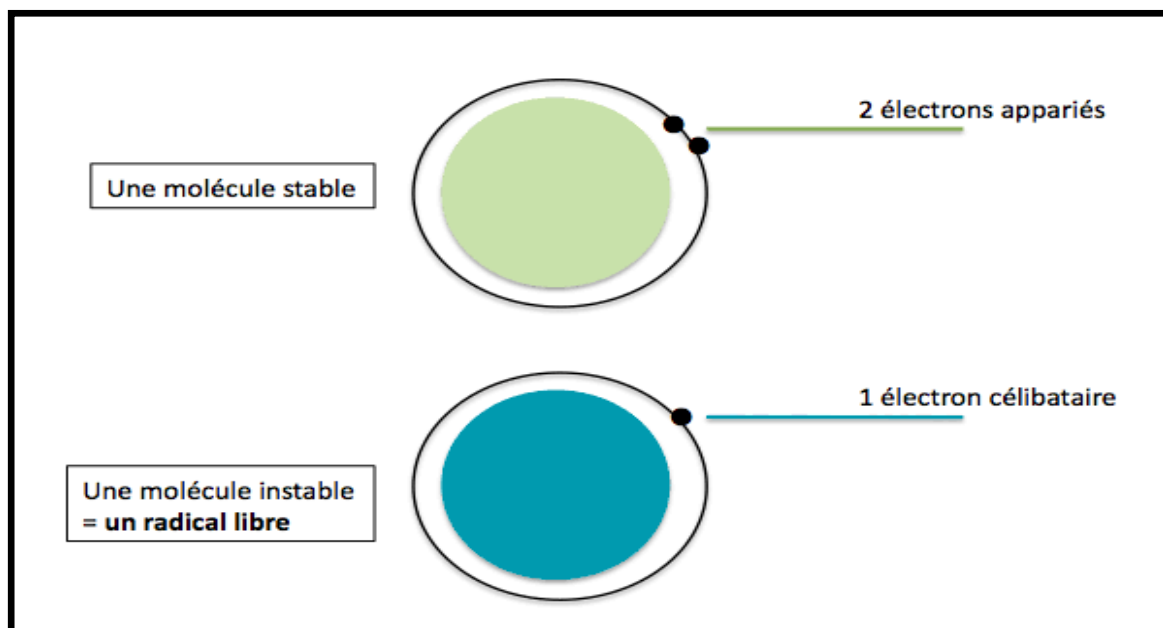


Figure 09 : Représentation d'un radical libre (Durand, 2018).

2. Types d'espèces réactives

Il existe différents types d'espèces réactives, notamment les espèces réactives de l'azote (RNS), les espèces réactives de chlore (RCS) et les espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui sont les plus courantes (Hamma, 2015).

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) les plus courantes dans les cellules se divisent en deux catégories : les espèces radicalaires et les espèces non radicalaires (Lenzi, 2011). Les ERO radicalaires comprennent l'anion superoxyde O_2^- , le radical hydroxyle $OH^\bullet$ et l'oxyde nitrique NO. Les ERO non radicalaires incluent l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , le peroxynitrite $ONOOH$ et l'acide hypochloreux $HClO$ (Gismondi, 2012).

Les espèces réactives d'azote (RNS) incluent des substances comme l'ion peroxynitrite NO_3^- , le dioxyde d'azote NO_2 et le monoxyde d'azote NO.

Leurs fonctions physiologiques et pathologiques de ces espèces réactives sont en relation avec leur production, leurs concentrations à l'état d'équilibre et la capacité des systèmes antioxydants cellulaires à réguler leurs activités (Tejero et al., 2018).

2.1. Principales sources des espèces réactives d'oxygène

2.1.1. Sources endogènes

2.1.1.1. Mitochondrie

Les mitochondries, qui jouent un rôle crucial dans la production d'énergie indispensable à de nombreux processus biologiques vitaux, sont une source essentielle d'ERO provenant des cellules (Zhou et al., 2015). La phosphorylation oxydative est un processus énergétique qui se produit à travers des chaînes de transport d'électrons présentes dans la membrane interne des mitochondries (Mazat et al., 2010). Lors de la première réduction électronique de l'oxygène, environ 2 % de l'oxygène consommé au niveau des mitochondries est transformé en radicaux superoxyde $O_2^{\cdot-}$, principalement dans les complexes I et III de la chaîne de transport des électrons (Vanova et al., 2020). Malgré sa faible réactivité, le radical $O_2^{\cdot-}$ peut être converti en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 par l'enzyme superoxyde dismutase (SOD), ou en peroxynitrite $ONOO^-$. Le peroxynitrite $ONOO^-$ est rapidement converti en peroxynitrite $ONOOH$, une molécule extrêmement réactive. Cela entraîne une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène, surtout lorsque le système de défense antioxydant mitochondrial est affaibli (Migdal et Serres, 2011) (Figure 10).

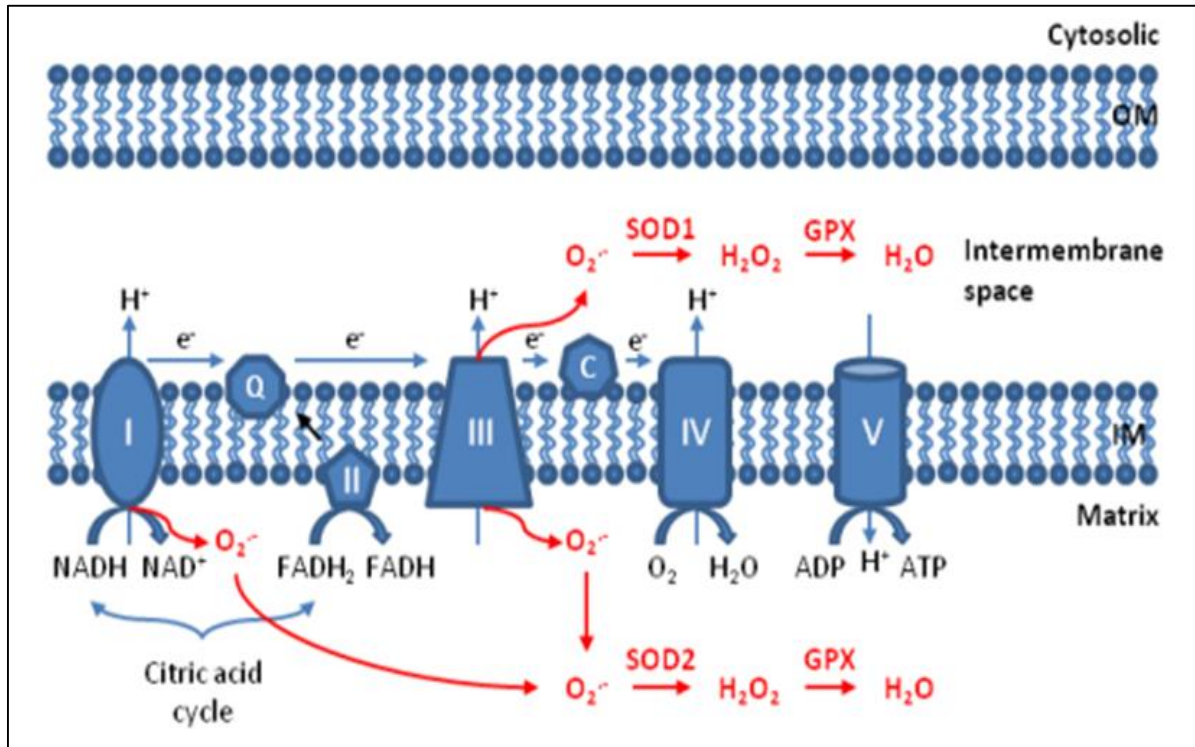


Figure 10 : Production des ERO lors du transport d'électrons au niveau de la chaîne respiratoire de la mitochondrie (Kausar et al., 2018).

2.1.1.2. Peroxysomes

Les peroxysomes génèrent des niveaux importants d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) sous la forme de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (Wible et al., 2018).

2.1.1.3. Xanthine oxydase

La xanthine oxydase se trouve dans différents tissus tels que l'intestin, les poumons, la peau, le cerveau, les muscles squelettiques, le foie, le pancréas, les testicules et les reins. Lors de la dégradation des purines, elle génère du radical superoxyde O_2^- en transformant l'hypoxanthine en xanthine, puis en acide urique. Au cours d'une ischémie, la majorité des cellules libèrent rapidement de l'adénosine, ce qui entraîne sa conversion en hypoxanthine. La réaction de reperfusion est catalysée par la xanthine oxydase en deux étapes (Krylatov et al., 2018).

2.1.1.4. Réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique (RE) des cellules β -pancréatiques est particulièrement développé, ce qui est responsable de la production d'insuline. Dans le cadre du diabète, on peut constater une augmentation de la production d'insuline par le RE (Quan et al., 2013; Keane et al., 2015). Cependant, lorsqu'il est sollicité de manière constante pour produire des protéines, notamment en cas d'hyperglycémie chronique, le RE peut rencontrer des difficultés dans le repliement adéquat et la fonctionnalité des protéines synthétisées ; l'accumulation de protéines incorrectement repliées peut entraîner l'émergence d'un stress oxydatif (Eizirik et al., 2013 ; Keane et al., 2015).

2.1.1.5. Nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate hydrogéné (NADPH) Oxydase

La NADPH oxydase est un composé enzymatique membranaire qui se trouve dans différents tissus et cellules sanguines. L'objectif de ce processus est de produire des anions superoxydes en transférant des électrons du NADPH vers une molécule de dioxygène (O_2), ce qui génère du $NADP^+$, du H^+ et de l' O_2^- . Ces derniers interagissent pour former du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Lavie, 2015).

2.1.2. Sources exogènes

La production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans l'organisme peut être influencée par une multitude de substances étrangères (xénobiotiques), comme les toxines, les pesticides, les herbicides, les métaux lourds, ainsi que par certains médicaments tels que les antibiotiques et les agents anticancéreux (El-Demerdash et al., 2018). Selon (Tsai et al. 2017), les rayonnements, qu'ils soient ultraviolets (UV), X ou γ , peuvent aussi entraîner la création de radicaux libres grâce à différents mécanismes. De plus, la fumée de cigarette et les polluants

industriels représentent une importante source d'ERO, pouvant entraîner des dommages directs avec la peau ou après inhalation dans les poumons (Al-Gubory, 2014).

3. Conséquences du stress oxydatif

Les radicaux libres ont la capacité de causer des dommages aux macromolécules biologiques telles que les protéines, les lipides, les acides nucléiques et les glucides (Lowe et al., 2019).

3.1. Lipides

Les réactions entre les radicaux libres et les membranes cellulaires provoquent la peroxydation des lipides en oxydant les acides gras polyinsaturés (AGPI) présents dans les phospholipides. Selon (Sies et al. 2017), les radicaux hydroxyles ont une affinité spécifique envers ces AGPI, ce qui entraîne des dysfonctionnements de différents récepteurs, enzymes et transporteurs membranaires, ainsi que des altérations de la fluidité et de la perméabilité de la membrane. Selon (Gaschler et Stockwell. 2017), des composés comme la malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonénal (HNE) sont utilisés comme indicateurs pour repérer ce phénomène chez les patients.

3.2. Protéines

Les radicaux libres ont la capacité de se lier aux acides aminés des protéines, notamment celles qui possèdent un groupement sulfhydryle (SH). La sensibilité de ces protéines à l'inactivation par les radicaux superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) est particulière. Les réactions entraînent principalement des changements structurels et/ou fonctionnels des protéines (Hematyar et al., 2019).

3.3. ADN

L'oxydation de l'ADN est une caractéristique majeure associée à un stress oxydant accru. La base guanine est particulièrement vulnérable à l'oxydation. En présence du radical hydroxyle, la guanine peut former du 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OH-dG). Cette modification peut entraîner l'appariement incorrect de cette base avec l'adénine au lieu de la cytosine, provoquant ainsi des mutations de l'ADN (Haleng et al., 2007). De plus, les groupements aromatiques des bases d'ADN peuvent également réagir avec le radical hydroxyle (Nikitaki et al., 2015).

4. Antioxydants

Une substance chimique appelée antioxydant a pour effet de réduire le stress oxydant dans un

organisme vivant, on les classe en deux catégories en fonction de leur mode d'action : enzymatiques et non enzymatiques (Desmier, 2016 ; Soufane et al., 2018).

4.1. Systèmes antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques jouent un rôle crucial dans la défense de l'organisme contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces enzymes, notamment la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase et la glutathion réductase, agissent en neutralisant les ERO et en les transformant en composés moins réactifs, contribuant ainsi à réduire les dommages oxydatifs pouvant être causés aux cellules et aux tissus (Chavan et Melinkeri, 2013).

4.1.1. Superoxydes dismutases (SOD)

La superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme métallique qui aide à convertir deux anions superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en oxygène moléculaire (O_2). La présence d'un cofacteur métallique tel que le fer (Fe), le zinc (Zn), le cuivre (Cu) ou le manganèse (Mn) est requise pour son activité, il existe trois catégories de SOD : les Fe-SOD, qui se trouvent dans les procaryotes et les chloroplastes de certaines plantes, les Mn-SOD, qui se trouvent dans les procaryotes et les mitochondries de certaines plantes, et les Cu/Zn-SOD, qui sont principalement présentes chez les eucaryotes (Ighodaro et Akinloye, 2018).

4.1.2. Catalase

La catalase est une enzyme à base de fer qui accélère la conversion du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire, en suivant la réaction suivante : $2 H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$. Cette réaction permet de décomposer le peroxyde d'hydrogène, une molécule toxique, en produits non toxiques, ce qui est crucial pour la protection des cellules contre les dommages oxydatifs. Elle joue un rôle crucial dans la décomposition des concentrations élevées d' H_2O_2 , notamment dans les peroxysomes, où la production d' H_2O_2 est élevée, ainsi que dans le foie et parfois dans les reins (Kodydková et al., 2014).

4.1.3. Glutathion peroxydase

L'enzyme glutathion peroxydase (Se-GPx) est essentielle pour neutraliser le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ainsi que d'autres hydroperoxydes produits lors de l'oxydation du cholestérol ou des acides gras. Elle accomplit cette fonction en associant la réduction de ces dérivés réactifs à l'oxydation de substrats réducteurs tels que le glutathion (GSH) (Benhar, 2018).

4.1.4. Glutathion réductase (GR)

La glutathion réductase est une enzyme antioxydante qui joue un rôle crucial dans la régénération du glutathion (GSH) à partir de sa forme oxydée (GSSG), en utilisant le NADPH comme source d'électrons. On la retrouve à la fois dans le cytosol et dans les mitochondries (Li *et al.*, 2020).

4.2. Antioxydants non enzymatiques

Certains antioxydants sont hydrosolubles, ce qui leur permet d'agir à la fois à l'intérieur des cellules et dans le plasma. Parmi eux, on compte le glutathion, la vitamine C, l'acide urique, ainsi que d'autres systèmes antioxydants comme les vitamines E, A et le β -carotène. font partie de ces éléments. Il est possible de renforcer toutes ces défenses en consommant des flavonoïdes provenant principalement des légumes et du thé vert (Hamma, 2015).

4.2.1. Glutathion (GSH)

Le glutathion (GSH) est un tripeptide constitué des acides aminés L- γ -glutamyl-L-cystéinyl-glycine. Sa fonction thiol lui confère un rôle majeur en tant qu'antioxydant (Pacula *et al.*, 2017). Il joue également un rôle essentiel en tant que cofacteur de l'enzyme glutathion peroxydase (GPx). Le glutathion réduit (GSH) décompose le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et/ou les peroxydes organiques par le biais de la réaction catalysée par la GPx (Pacula *et al.*, 2017).

4.2.2. Caroténoïdes

Les caroténoïdes se trouvent dans les plantes en tant que pigments naturels. Le β -carotène est particulièrement connu en tant que provitamine A, qui a la capacité de cibler directement les espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ce composé joue un rôle crucial dans la préservation des lipides membranaires contre la peroxydation (Smits *et al.*, 2019).

4.2.3. Vitamine E (tocophérol)

Les tocophérols (alpha, bêta, gamma, delta) constituent la vitamine E et ont des propriétés antioxydantes différentes. On considère que l'alpha-tocophérol est le plus actif parmi eux. Grâce à son caractère hydrophobe, la vitamine E a la capacité de s'incorporer dans les acides gras des membranes cellulaires et des lipoprotéines, ce qui lui permet de prévenir la propagation de la peroxydation lipidique causée par le stress oxydatif (Joshi *et Pratico*, 2012 ; Gulcin, 2012).

4.2.4. Vitamine C

L'acide ascorbique, ou vitamine C, est soluble dans l'eau. Malgré la capacité de synthèse de la plupart des mammifères, l'organisme humain a perdu cette capacité au fil de l'évolution et doit donc la consommer quotidiennement grâce à son alimentation. Les fruits et les légumes-feuilles sont les principales sources de vitamine C (**Ashor et al., 2016**). La vitamine C agit comme un puissant piègeur de radicaux libres oxygénés, y compris des radicaux hautement réactifs tels que les radicaux hydroxyle ($\text{OH}\cdot$) et superoxyde ($\text{O}_2\cdot^-$) (**Smirnoff, 2018**).

4.2.5. Acide urique

Est un produit lorsque l'hypoxanthine et la xanthine sont oxydées par l'action de la xanthine oxydase. Dans les situations physiologiques, il se manifeste principalement sous la forme d'urate ionisé (UrH_2^-). Il a une forte capacité à piéger les radicaux libres, notamment les radicaux $\cdot\text{OH}$, $\text{ROO}\cdot$ et $\text{NOO}\cdot$ (**Haleng et al., 2007**).

4.2.6. Oligoéléments

Le rôle essentiel du cuivre (Cu), du zinc (Zn), du manganèse (Mn), du sélénium (Se) et du fer (Fe) est de préserver contre le stress oxydatif. Ces métaux sont utilisés par les enzymes antioxydantes comme cofacteurs afin de maintenir leur activité catalytique. Un exemple serait la SOD mitochondriale qui nécessite du manganèse, la SOD cytosolique qui requiert du cuivre et du zinc, la catalase qui utilise du fer et la GPx qui repose sur le sélénium. Toutefois, certains oligo-éléments, tels que le fer, peuvent posséder un effet pro-oxydant lorsqu'ils sont en surplus dans le corps et sous une forme réduite (**Baratli, 2015**).

5. Relation entre le diabète et le stress oxydant (Figure 11)

Le diabète se manifeste par une élévation du glucose, déclenchant divers processus tels que la formation de produits de glycation avancés, entraînant un stress oxydatif prolongé. On observe une diminution des mécanismes de défense antioxydants et une augmentation des réactions pro-oxydantes, ce qui entraîne une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène et de l'oxydation des lipides ces processus causent des dommages aux cellules bêta du pancréas, qui sont responsables de la production de l'insuline, et perturbent la fonction de cette hormone, ce qui entraîne une augmentation du glucose et le développement du diabète (**Clémentine, 2013**).

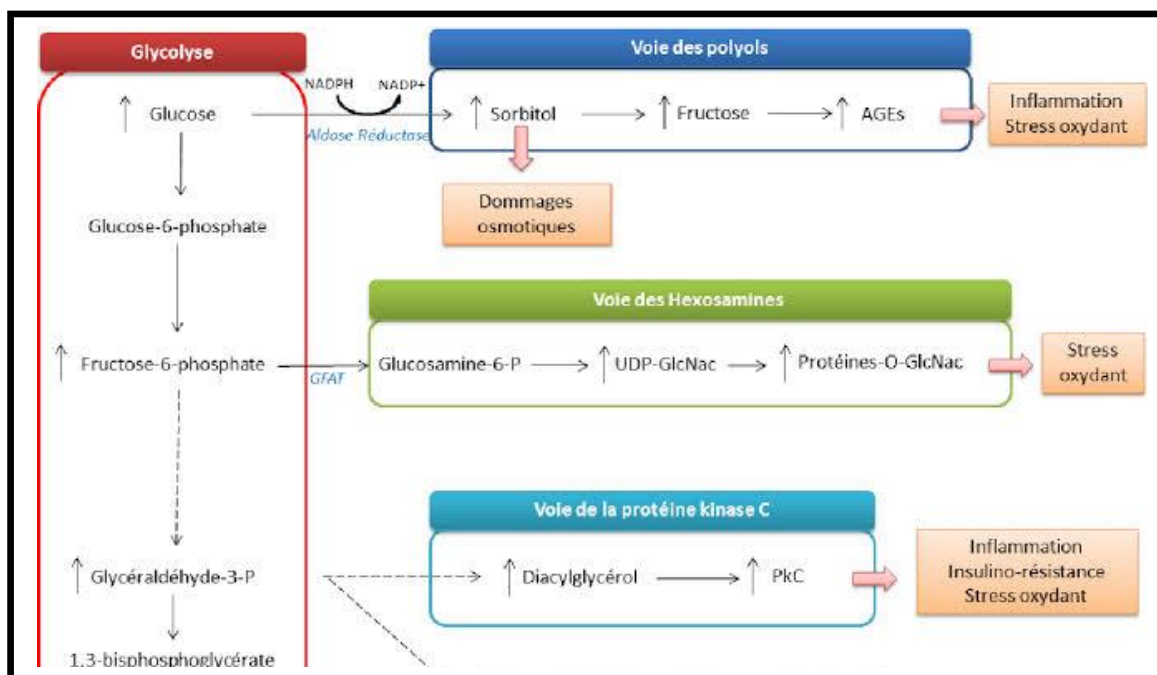


Figure 11: Voies métaboliques activées par l'hyperglycémie (Lappas et al., 2011).

Quatre voies sont activées par l'hyperglycémie : la voie des polyols, des hexosamines, de la protéine kinase C (PKC) et les voies de formation des produits avancés de glycation (AGE).

6. Voies métaboliques impliquées dans la genèse de stress oxydatif au cours du Diabète (Figure 4)

6.1. Voie de hexosamines

L'accumulation de glucose à l'intérieur de la cellule provoque son métabolisme par la voie des hexosamines. L'enzyme glucosamine fructose-amidotransférase (GFA) transforme une partie du fructose 6-phosphate (F-6-P), qui provient de la glycolyse, en glucosamine-6-phosphate (Glu-6-P). Par la suite, le Glu-6-P est ensuite utilisé pour former de l'uridinediphosphate N-acétylglucosamine (UDP-GlcNac), la glycosylation des protéines est le résultat final de la voie des hexosamines, où un résidu de N-acétylglucosamine est ajouté à un résidu de sérine ou de thréonine des protéines, ce qui entraîne une modification de leurs propriétés fonctionnelles (Semba et al., 2014).

6.2. Voie de la protéine kinase C (PKC)

Lorsque le glucose augmente, cela entraîne une augmentation du glycéraldéhyde-3-phosphate grâce à la glycolyse. Il s'agit d'un précurseur du diacylglycérol, un cofacteur qui active la PKC. On sait clairement que le diabète provoque une activation de la voie de la PKC. D'un

côté, cette activation entraîne une augmentation de la production d'ERO en stimulant l'activité de la NADPH oxydase. En revanche, elle joue un rôle dans l'inflammation en stimulant la production du facteur pro-inflammatoire NFkB (Naruse, 2014).

6.3. Voie de polyols

La voie des polyols consiste à convertir le glucose en sorbitol en utilisant l'enzyme aldose réductase (AKR1B1), qui utilise le NADPH. Ensuite, le sorbitol est converti en fructose en présence de NAD^+ et de la sorbitol déshydrogénase (SORD) (Valensi et Cosson, 2006). En raison de sa capacité à traverser les membranes, l'accumulation de sorbitol dans les cellules peut causer des dommages tels que des troubles osmotiques, l'activation de la voie des polyols entraîne une augmentation du stress oxydatif au sein de la cellule, ce qui réduit les défenses antioxydantes (Haleng et al., 2007).

Une élévation de la concentration en sorbitol et en fructose provoque un œdème osmotique au niveau des yeux, ce qui explique l'importance de la voie des polyols dans le développement de la cataracte liée au diabète (Régis, 2011) (Figure 12).

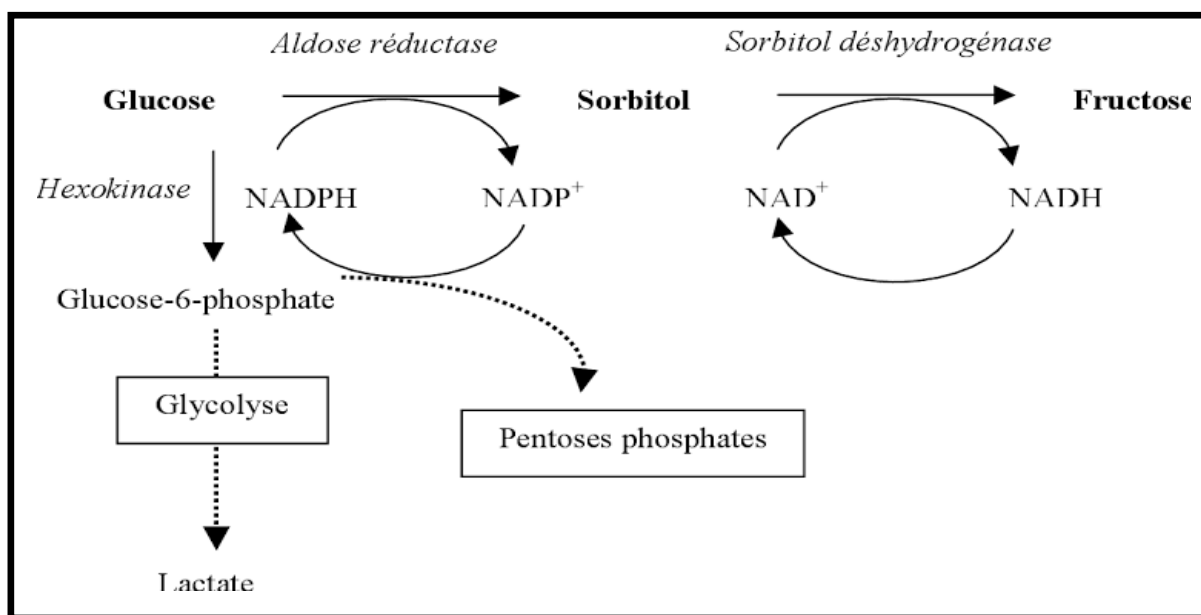


Figure 12 : Différentes voies de métabolisation du glucose (Régis, 2011).

7. Formation des produits avancés de glycation (AGE)

7.1. Glycation des protéines

En cas d'hyperglycémie, des altérations peuvent survenir lorsque les groupements aminés libres des protéines réagissent avec un sucre tel que le glucose, un processus appelé glycation. Cette réaction peut s'accompagner d'une oxydation, entraînant des modifications structurales

et fonctionnelles des protéines, phénomène connu sous le nom de glyco-oxydation (**Beaudeux et Durand, 2011**). La glycation se produit en trois étapes. Initialement, le glucose se lie aux groupements aminés libres des protéines afin de créer une base de Schiff. Par la suite, cette base de Schiff est modifiée moléculairement afin de produire des produits d'Amadori. Finalement, lorsque ces produits s'accumulent progressivement, ils entraînent la création irréversible de produits avancés de glycation (AGE), suite à différentes réorganisations et éventuelles réactions métaboliques (**Guillet, 2010**).

L'apparition du stress oxydatif est causée par les AGE qui se lient à des récepteurs spécifiques (R-AGE) présents sur les cellules endothéliales, glomérulaires et macrophages. Cette liaison active la NADPH oxydase, entraînant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), ainsi que la transcription des facteurs nucléaires Kappa B (NF- κ B) qui induisent la synthèse de cytokines inflammatoires. Le stress oxydatif et la réponse inflammatoire sont favorisés par ces processus, ce qui entraîne le développement de maladies vasculaires chez les personnes atteintes de diabète (**Park et al., 2011**).

7.2. La glycoxydation ou auto-oxydation du glucose

La présence d'une forte concentration de glucose peut provoquer une accumulation de glycéraldéhyde-3-phosphate, qui se transforme ensuite en méthylglyoxal, un facteur préliminaire de la formation des AGE. En général, les enzymes glyoxalases neutralisent le méthylglyoxal, ce qui requiert la présence de NADPH. Cependant, une diminution de NADPH due à son utilisation par la voie des polyols empêche la neutralisation du méthylglyoxal, conduisant ainsi à la glycation des protéines intracellulaires (**Maessen et al., 2015**).

8. Stress oxydant et l'insulinorésistance

Les différentes étapes de la cascade de signalisation de l'insuline comprennent diverses enzymes et médiateurs. Grâce au transporteur GLUT4, elle favorise l'absorption du glucose dans les adipocytes, les muscles et les cellules du myocarde (**Samuel et Shulman, 2016 ; Yaribeygi et al., 2019**). L'activation de l'insuline récepteur substrat (IRS-1) se connecte à la Phosphoinositide 3-kinase (PI3K), qui transforme le Phosphatidylinositol – 4,5 – bisphosphate (PIP2) en Phosphatidylinositol 3,4,5- Trisphosphate (PIP3). Le PIP3 stimule la voie AKT, ce qui favorise l'absorption du glucose par GLUT4 ou inhibe la glycogène synthase kinase afin de provoquer la glycogénèse (**Ho et al., 2016 ; Koeppen et Stanton, 2017**). Il est possible que toute perturbation de ces étapes perturbe la transmission normale du

signal de l'insuline, ce qui peut entraîner une résistance à l'insuline et le développement du diabète sucré (**Samuel et Shulman, 2016**).

Le stress oxydatif joue un rôle essentiel dans l'apparition des complications du diabète et de la résistance à l'insuline (**Yaribeygi et al., 2018 ; Yaribeygi et al., 2019**). On observe une phosphorylation accrue de certains résidus de sérine et/ou de thréonine des molécules IRS en présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et d'oxygène (O_2), ce qui diminue leur interaction avec le récepteur de l'insuline (IR) et inhibe la cascade de signalisation impliquant la PI 3-kinase (**Avogaro et al., 2008**).

9. Stress oxydant et insulinosécrétion

Dans les situations de stress oxydatif, la présence de radicaux libres comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'hydroxyle (OH^-) contribue à réduire la production d'ATP en inhibant la sécrétion d'insuline, en particulier en perturbant les enzymes de la glycolyse (**Maechler, 2001**). Cela a un impact sur le rapport ATP/ADP (**Lowell et Shull-man, 2005**). En outre, ces substances réactives peuvent entraîner une hyperpolarisation membranaire en activant directement les canaux K-ATP, ce qui maintient les canaux calciques voltage-dépendants fermés et modifie la sécrétion d'insuline. En raison de la faible capacité de défense antioxydante des cellules bêta (**Gier et al., 2009**). Le stress oxydatif est fréquent dans les cellules bêta dans le diabète sucré et joue un rôle essentiel dans la diminution de leur fonction, aussi bien dans le diabète de type 1 que dans le diabète de type 2 (**Figure 13**).

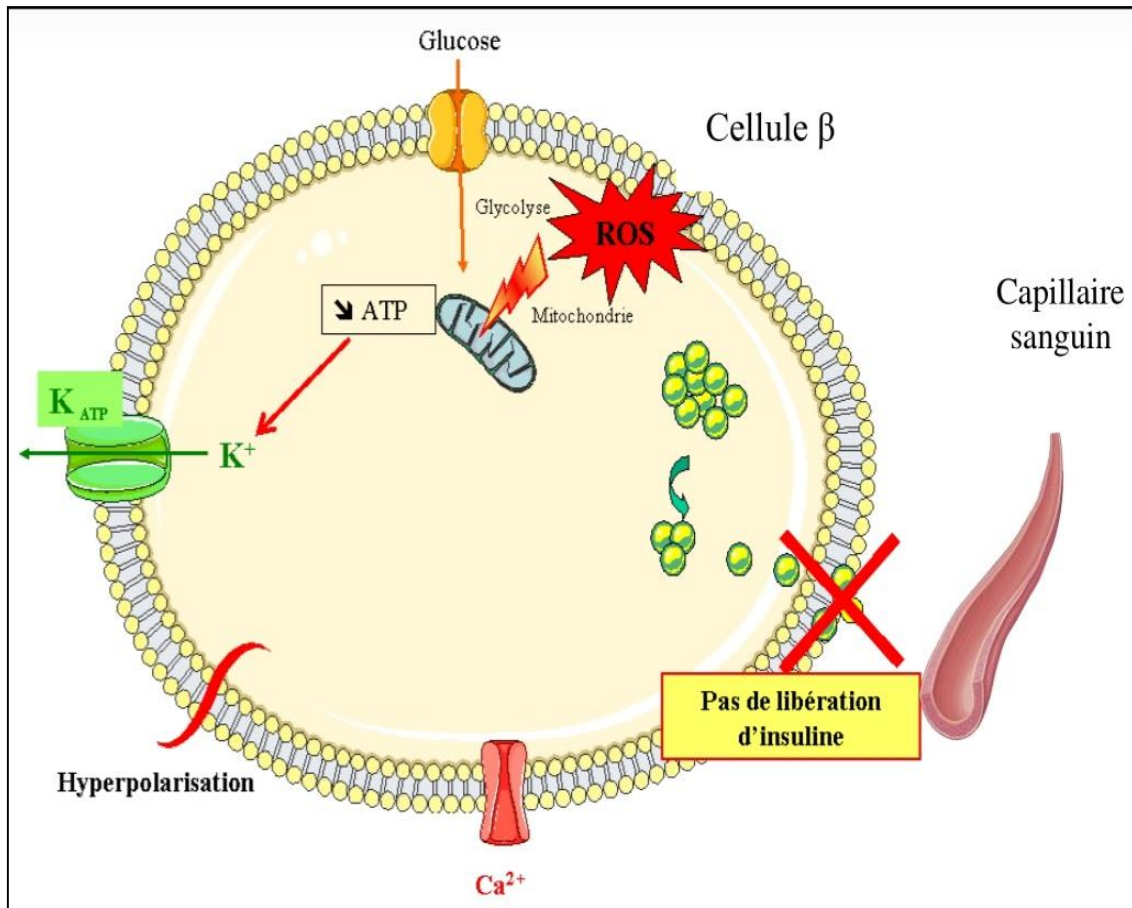


Figure 13 : Effet du stress oxydant sur l'insulinorésistance (Durand, 2018).

A decorative graphic featuring a hexagonal frame composed of multiple overlapping gold lines. The frame is adorned with numerous small, scattered gold dots, particularly concentrated at the top-left and bottom-right corners.

Matériels et Méthodes

1. Population étudiée

C'est une étude descriptive de type cas-témoins. Elle est portée sur deux groupes de personnes ; groupe cas constitué de 30 sujets atteints de diabète (type 1, type 2) et un groupe témoin composé de 30 personnes volontaires saines. Les cas et les témoins recrutés dans cette étude sont informés sur les objectifs de l'étude et leur consentement sont obtenus préalablement. Une fiche de questionnaire comportant les différentes données sur le sujet participant ; à savoir l'âge, sexe, poids, taille, différentes pathologies associées, durée de diabète... a été remplie.

2. Lieu et période de l'étude

Cette étude a été réalisée dans la Wilaya de Tiaret au cours de la période allant du 18/02/2024 jusqu'à 23/04/2024 au niveau des différents établissements hospitaliers :

- Etablissement public hospitalier (EPH) de Tiaret Youcef Damardji (Service de médecine interne hommes et femmes) ;
- Etablissements Publics de *Santé de Proximité* Khaled Boubekeur (Laboratoire central et services hospitaliers).

Les analyses ont été effectuées aux niveaux des laboratoires suivants:

- Laboratoire de biochimie au sein de la Faculté SNV, Université Ibn Khaldoun, Tiaret ;
- Laboratoire Centrale de l'EPH Youcef Damardji ;
- Laboratoire central et services hospitaliers de l'établissements Publics de *Santé de Proximité* de Yahia Bakhta de Tiaret.

3. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

Nous avons réalisées nos prélèvements sanguins au niveau des veines dupli du coude à jeun. Le sang prélevé est recueilli dans des tubes Héparinés préalablement étiquetés et numérotés pour chaque participant, puis centrifugés à 3000 tours pendant 15 min. Le plasma est conservé dans des Eppendorfs pour le dosage du glucose, des triglycérides, du cholestérol total, d'urée, de créatinine, acide urique et des marqueurs du statut oxydant/antioxydant (vitamine C, MDA, superoxyde dismutase. Le culot est récupéré 1 volume (500 µl), lysé avec 2 volumes d'eau distillée froide (1000 µl) puis incubé pendant 15 min au réfrigérateur (2-8°C). Celui-ci est ensuite centrifugé à 4000 tours/min pendant 10min afin d'éliminer les débris cellulaires. Le surnageant récupéré constitue le lysat érythrocytaire qui servira pour le dosage des marqueurs

érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant (MDA, superoxyde dismutase et catalase).

Le dosage de la vitamine C et la préparation du lysat érythrocytaire se fait le jour même du prélèvement. Les échantillons ont été stockés au congélateur pendant un temps très court, ne dépassant pas un mois, afin d'éviter la dégradation des protéines et des lipides au sein du laboratoire de biochimie.

4. Dosage des paramètres biochimiques

4.1.Dosage de la créatinine (KIT BIOMAGHREB)

Le plasma est recueilli après une centrifugation à 3000 tours/min. Ce dosage est fait par un spectrophotomètre « mindray ». Les résultats sont exprimés en mg/L, les valeurs de références sont de 7-14 mg/l .

- **Principe**

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine à une longueur d'onde de 492 nm (490 – 510 nm).

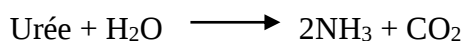
4.2.Dosage de l'urée (KIT BIOMAGHREB)

Le plasma est obtenu après une centrifugation à 3000 tours/min et dosé par la technique automatisée « mindray ». Les résultats sont exprimés en g/L, et les valeurs de référence sont 0,15 – 0,40 g.

- **Principe**

Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxyl-indophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée selon la réaction suivante à une longueur d'onde de 590 nm.

Uréase



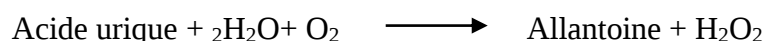
4.3.Dosage de l'acide urique (DIAGNO PHARM)

Après une centrifugation à 3000 tours/15 min, le plasma est récupéré et le dosage est fait par un spectrophotomètre « Mindray ». Les résultats sont exprimés en g/L, et les valeurs de référence sont de 35-70 mg/L.

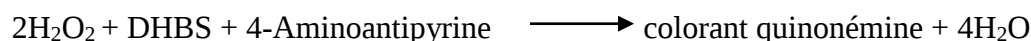
- **Principe**

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines. Sa quantification facilite le diagnostic de la goutte, dysfonctionnement rénale, du diabète et autres pathologies. L'uricase catalyse l'oxydation de l'acide urique en allantoine et H_2O_2 . En présence de peroxydase (POD), H_2O_2 réagit avec la 4- aminoantipyrine et le 3,5, Dichloro -2- hydroxybenzensulfonate (DHBS) pour former le colorant quinonemine, dont la concentration à 546nm est directement proportionnelle à la concentration d'acide urique.

Uricase



POD



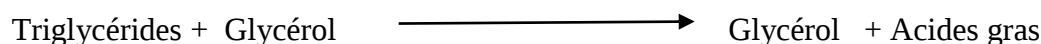
4.4.Dosage de triglycérides (KIT BIOMAGHREB)

La séparation de l'échantillon est faite par une centrifugation à 3000 tours/15 min, le plasma est récupéré. La détermination de la concentration de triglycérides plasmatiques est faite par la technique spectrophotométrique « Mindray ». Les résultats sont exprimés en g/L, et les valeurs de référence sont <1,30 g/L.

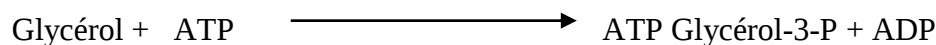
- **Principe**

Les triglycérides sont déterminés à une longueur d'onde de 505 nm (490-550 nm) selon les réactions suivantes :

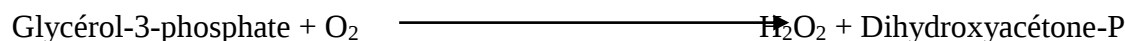
Lipoprotéine lipase



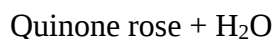
Glycérokinase, Mg^{++}



Glycérol-3-phosphate oxydase



Péroxydase



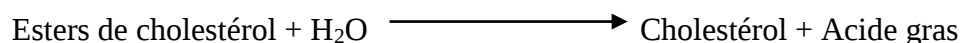
4.5.Dosage du cholestérol total (KIT BIOMAGHREB)

La détermination de la concentration de cholestérol total plasmatique est faite par la technique automatisée « Mindray ». Les résultats sont exprimés par g/L, et les valeurs de référence sont 1,4-2,2 g/L

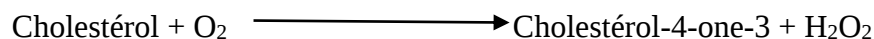
- **Principe**

Le taux du cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du amino-4-antipyrine en présence de phénol et de peroxydase selon les réactions suivantes, à une longueur d'onde de 500 nm.

Cholestérol estérase



Cholestérol oxydase



Péroxydase



La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration du cholestérol.

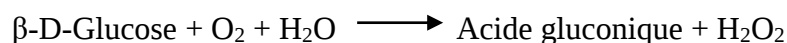
4.6.Dosage de la glycémie (KIT SPINREACT)

Ce dosage est réalisé par un analyseur « mindray », les valeurs de référence sont 0,60 - 1,10g/L.

- **Principe**

Le dosage du glucose plasmatique est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique. En présence de la glucose-oxydase (GOD), le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose présent dans l'échantillon testé.

GOD



POD



5. Marqueurs du statut oxydant / antioxydant

5.1. Vitamine C (Jagota et Dani., 1982)

- **Principe**

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de Jagota et Dani, 1982. En utilisant le réactif de Folin et une gamme d'étalonnage d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloracétique (10%) et centrifugation, le réactif de Folin est ajouté au surnageant. La vitamine C présente dans le surnageant réduit le réactif de Folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C à une longueur d'onde de 769 nm présente dans l'échantillon.

- **Expression des résultats**

La concentration en vitamine C est déterminée à partir de la courbe d'étalon d'une solution mère d'acide ascorbique (0,1g/L).

5.2. Dosage du Malondialdéhyde (Draper et *al.*, 1990)

Le malondialdéhyde (MDA) plasmatique et érythrocytaire est mesuré selon une méthode biochimique. Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment pour la simplicité et la sensibilité de la méthode du dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm.

- **Expression des résultats**

La Concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA :

$$\epsilon = 1,56.10^5 \text{ M}^{-1}. \text{ Cm}^{-1} \text{ à } 532 \text{ MDA-TBA}$$

Selon la formule de Beer-Lambert :

$$[\text{Malondialdéhyde}] \text{ en } \mu\text{mol/L} = \text{DO} / \epsilon.l$$

DO : Densité optique.

ϵ : coefficient d'extinction.

l : le trajet (épaisseur de la cuve) qu'est égale à 1cm.

5.3.Détermination de l'activité enzymatique de la catalase (EC :

1.11.1.6)(Clairborne., 1985)

L'activité de la catalase érythrocytaire est déterminée en suivant la méthode de Clairborne, 1985. Cette technique se base sur la disparition de l'H₂O₂ à 25°C par la présence de la source enzymatique catalase.

La réaction est contrôlée par une lecture du changement d'absorbance à T0 et à T5 à une longueur d'onde de 240 nm.

• Calcul

$$K = (2,303 / T) \times \log A_0 / A_5.$$

K : Constante de vitesse de la réaction ;

T : Temps d'intervalle (5 min).

A0 : Absorbance à T0.

A5 : Absorbance à T5.

$$\text{Activité catalase (UI/mg)} = K/n$$

n : protéines en mg présentes dans le volume de l'échantillon utilise.

UI/mg de protéines : $\mu\text{mol d'H}_2\text{O}_2$ consommé/min/ml de protéines.

5.4.Dosage de protéines totales érythrocytaires (Lowry et al., 1951)

Les protéines totales sont dosées sur le lysat érythrocytaire. Le dosage est réalisé grâce au réactif contenant du CuSO₄ anhydre, du tartrate de potassium et du carbonate de sodium. L'ajout du réactif de Folin donne une coloration proportionnelle à la quantité en protéines présentes dans l'échantillon. La lecture est réalisée à 695 nm.

• Calcul

Pour la gamme étalon, l'albumine sérique bovine utilisée comme standard, est préparée à partir d'une solution mère de 1 mg/ml. La courbe d'étalonnage donne directement la teneur en protéines totales.

5.5. Dosage de la superoxyde dismutase (SOD) (Marklund et Marklund, 1974)

Le dosage de la superoxyde dismutase plasmatique et érythrocytaire est réalisé par la méthode colorimétrique utilisant le Phénol. Cette technique repose sur la capacité de l'inhibition de l'auto- oxydation du phénol par la SOD.

La lecture se fait à 270 nm à T10 (DO10). L'activité de la SOD érythrocytaire et plasmatique est exprimée en (mM/min/ml) et calculée selon la suivante :

SOD= 50 – DO 10 / ϵ (mM/min/ml)

Avec $\epsilon=1310 \text{ M}^{-1} \cdot \text{Cm}^{-1}$



Résultats et interprétations

Notre échantillon a regroupé 30 diabétiques et 30 témoins, dont les résultats ont permis de faire les répartitions suivantes :

1. Données liées à la population diabétiques

D'après le tableau, il est apparu que parmi les 30 personnes recrutées qui correspond à 100%, il y avait : 50% femmes et 50% hommes dont la moyenne d'âge est de $61,33 \pm 0,66$ ans. Ils sont répartis en deux groupes 76,66% diabétiques de type 2 dont la moyenne d'âge est $69,87 \pm 10,67$ ans avec un pourcentage élevé pour les femmes qui représentent 56,52% et les hommes qui forment 43,48% des diabétiques type 2. Par contre, le diabète de type 1 est présent chez 23,34% des sujets diabétiques dont la moyenne d'âge est de $33,29 \pm 2,01$ ans avec une prédominance chez les hommes avec un pourcentage de 71,42% que chez les femmes qui représentent 28,57% (**Tableau 2**).

Au cours de notre étude, nous avons trouvé que seulement 13,33% des patients diabétiques ayant une complication rénale et 63,33 % ont des complications au niveau des yeux (**Tableau 1**).

Nous constatons à travers les résultats obtenus que la durée moyenne de diabète est équivalente à 11 ans et 6 mois (**Tableau 1**).

Les patients recrutés sont traités par des injections d'insuline notamment 40 %, alors que, 40% prennent des antidiabétiques oraux. Cependant, seulement 16,67% des patients prennent des antidiabétiques oraux associés à des injections d'insuline. Tandis que, 3,33% des patients ne suivent aucun traitement (**Tableau 1**).

D'après les données de la présente étude, le risque de développer un diabète augmente avec la présence d'un facteur de risque génétique dont 66,67% des patients présentant des antécédents familiaux (**Tableau 1**).

2. Données liées à la population saines

Les résultats consignés dans le Tableau 01 montrent qu'il y avait 60 % des femmes et 40% d'hommes constituant le groupe témoin dont la moyenne d'âge est équivalente à $32,80 \pm 0,48$ ans (**Tableau 1**).

3. Caractéristiques de la population de l'étude

Les caractéristiques de la population étudiée présentent une variation significative chez les deux groupes (**Témoins et diabétiques**).

3.1. Répartition de la population selon l'âge et le sexe

Les résultats montrent que la moyenne d'âge des diabétiques est hautement significative ($61,33 \pm 0,66$ ans) par rapport à celle des témoins ($32,80 \pm 0,48$ ans). En se basant sur la répartition des patients selon le sexe, nous avons remarqué que l'âge des femmes diabétiques est élevé ($68,13 \pm 1,04$ ans) par rapport aux femmes témoins ($32 \pm 0,75$). Pareillement, l'âge des hommes diabétiques est élevé ($54,53 \pm 1,49$ ans) en comparaison aux hommes témoins ($34 \pm 1,51$ ans) (**Tableau 1 et 2**).

3.2. IMC des groupes étudiés

Selon les résultats de l'indice de masse corporelle (IMC) nous constatons que les patients diabétiques sont en surpoids ($IMC = 25,64 \text{ kg/m}^2$) par rapport aux sujets sains ($IMC = 23 \text{ kg/m}^2$) (**Tableau 1**).

4. Profil biochimique de la population étudiée

4.1. Taux de glycémie

Nous avons constaté une augmentation hautement significative dans les concentrations de la glycémie chez les diabétiques par rapport aux témoins (**Tableau 3**).

4.2. Taux de créatinine et urée

Les résultats de notre étude montrent que la concentration de la créatinine ne diffère pas significativement entre les deux groupes. De plus, les teneurs plasmatiques en urée se situent dans les valeurs de référence chez les patients diabétiques et non diabétiques (**Tableau 3**).

4.3. Taux de Triglycérides et du cholestérol total

Les résultats d'analyse des paramètres du bilan lipidique chez les sujets diabétiques comparé à ceux des non diabétiques sont regroupés dans le Tableau. On remarque une augmentation hautement significative des taux plasmatiques du cholestérol total et des triglycérides chez les diabétiques par rapport aux personnes saines (**Tableau 3**).

4.4. Taux de l'acide urique

L'analyse statistique de l'acide urique ne montre aucune modification significative chez les

diabétiques comparés aux témoins (**Tableau 3**).

5. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez la population étudiée

5.1. Teneurs plasmatiques en Vitamine C chez les diabétiques et les témoins

On remarque une diminution significative des teneurs plasmatiques en vitamine C chez les diabétiques comparés aux témoins (**Figure 14**).

5.2. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhydes (MDA) chez les diabétiques et les témoins

Chez les diabétiques, une augmentation significative est notée concernant les taux plasmatiques de MDA comparés aux valeurs des témoins. D'autre part, les teneurs érythrocytaires en MDA sont significativement augmentées par rapport à celles des témoins (**Figure 15**).

5.3. Activité de la catalase et des superoxyde dismutases plasmatiques et érythrocytaires chez les diabétiques et les témoins

L'activité de la catalase est non significative chez les diabétiques comparées aux témoins (**Figure 16**). Pareillement, les activités des superoxyde dismutases plasmatiques et érythrocytaires sont similaires chez les deux populations (**Figure 17**).

5.4. Répartition des teneurs en vitamine C et MDA (plasmatiques et érythrocytaires) en fonction de la durée de diabète

On remarque une diminution des teneurs plasmatiques en vitamine c chez les diabétiques a partir de 5ans jusqu'à 30ans.

Les teneurs plasmatiques en MDA sont augmentée chez les diabétiques qui présentent une durée de 1 ans à 7 ans. D'autres part les teneurs érythrocytaires en MDA est augmentée à partir de 1 ans à 15 ans (**Tableau 4**).

Tableau 01 : Caractéristiques de la population étudiée.

Caractéristiques	Témoins	Diabétiques
Nombre	30	30
Age (ans)	32,8 ± 0,48	61,33 ± 0,66***
Sexe (Femmes/hommes)	18/12	15/15
IMC (Kg/m²)	23 ± 0,12	25,64 ± 0,13**
Durée de diabète (ans)	/	11 et 6 mois
Traitement (Injection/ Comprimés oraux/ Injection +Comprimés oraux/ sans traitement)	/	12 / 12 / 5 / 1
Maladies associées (Rénales / oculaires)	/	4 / 19
Antécédent familiaux (%)	/	66,67%

Chaque valeur correspond à la moyenne ± Écart type.

La comparaison de moyennes est faite par la loi de Student, après analyse de la variance. Les calculs sont réalisés par Excel 2019.

Personnes malades comparées aux personnes saines. ***P< 0,001 et **P< 0,01.

IMC : Indice de masse corporelle, **IMC = Poids (Kg)/[Taille (m)]²**

Tableau 02 : Répartition de la population étudiée selon l'âge et le sexe.

	Diabétiques				Témoins	
Type (%)	1		2		/	/
	50%		50%			
Sexe	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes		
Nombre (%)	71,43	28,57	43,48	56,52	/	/
Age en fonction de type de diabète (ans)	33,29 ± 2,01		69,87 ± 0,48***		/	/
Age en fonction de sexe (ans)	Hommes		Femmes		Hommes	Femmes
	54,53 ± 1,49		68,13 ± 1,04*		34 ± 1,51	32 ± 0,75

Chaque valeur correspond à la moyenne ± Écart type.

La comparaison de moyennes est faite par la loi de Student, après analyse de la variance. Les calculs sont réalisés par Excel 2019.

Personnes malades comparées aux personnes saines. ***P< 0,001 et *P<0,05 .

Tableau 03 : Paramètres biochimiques chez les deux groupes.

Paramètres	Témoins	Diabétiques	Valeurs de référence
Glycémie (g/l)	0,87 ± 0,004	1,87 ± 0,02***	0,60 -1,10
Créatinine (mg/L)	7,62 ± 0,09	13,20 ± 1,31	7-14
Urée (g /l)	0,25 ± 0,042	0,40 ± 0,03	0,15 –0,40
Acide urique (mg/l)	44,43 ± 0,95	47,51 ± 1,35	35-70
Triglycérides (g/l)	0,71 ± 0,02	1,69 ± 0,07***	<1,30
Cholestérol total (g/l)	1,43 ± 0,02	0,38 ± 0,04***	1,4-2,2
Protéines totales (mg/ml)	7,77 ± 0,15	8,18 ± 0,20	/

Chaque valeur correspond à la moyenne ± Écart type.

La comparaison de moyennes est faite par la loi de Student, après analyse de la variance. Les calculs sont réalisés par Excel 2019.

Personnes malades comparées aux personnes saines : *****P**< **0,001**.

Tableau 04 : Répartition des teneurs en vitamine C et MDA (plasmatiques et érythrocytaires) en fonction de la durée de diabète

Durée Paramètre	Inférieur à 1 ans	1 à 4 ans	5 à 7 ans	10 à 15 ans	20 à 30 ans
Vitamine C (µg/ml)	35,15 ± 6,02	41,35 ± 6,37	24,38 ± 2,35	23,50 ± 2,7	9,63 ± 2,8
MDA plasmatiques (µmol/l)	2,04 ± 0,26	1,97 ± 0,15	2 ± 0,26	1,44 ± 0,14	1,43 ± 0,34
MDA érythrocytaires (µmol/l)	5,25 ± 0,45	3,55 ± 0,15	5,02 ± 0,25	5,45 ± 0,28	3,94 ± 0,61

Chaque valeur correspond à la moyenne ± Écart type.

La comparaison de moyennes est faite par la loi de Student, après analyse de la variance. Les calculs sont réalisés par Excel 2019.

Personnes malades comparées aux personnes saines.

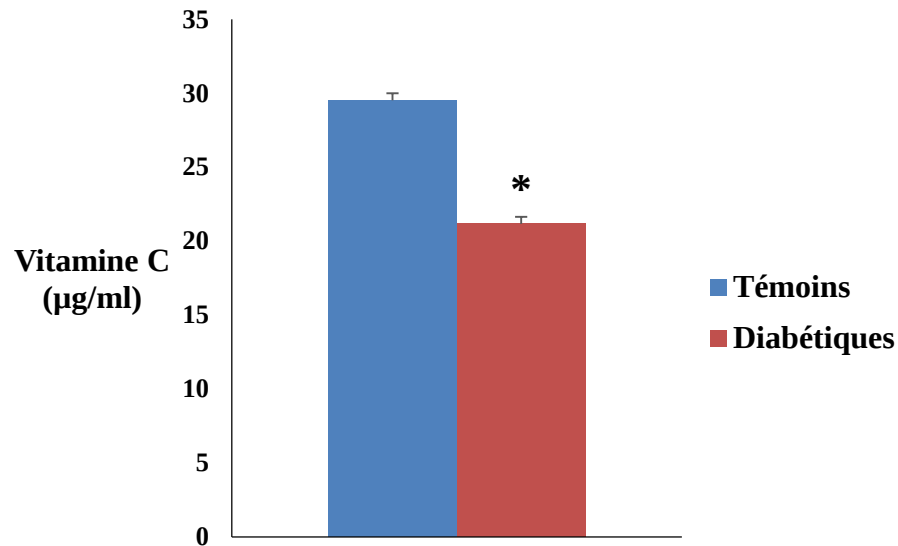


Figure 14 : Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les diabétiques et les témoins. Chaque valeur correspond à la moyenne $\pm$ Écart type. La comparaison de moyennes est faite par la loi de Student, après analyse de la variance. Personnes malades comparées aux personnes saines. * $P < 0,05$.

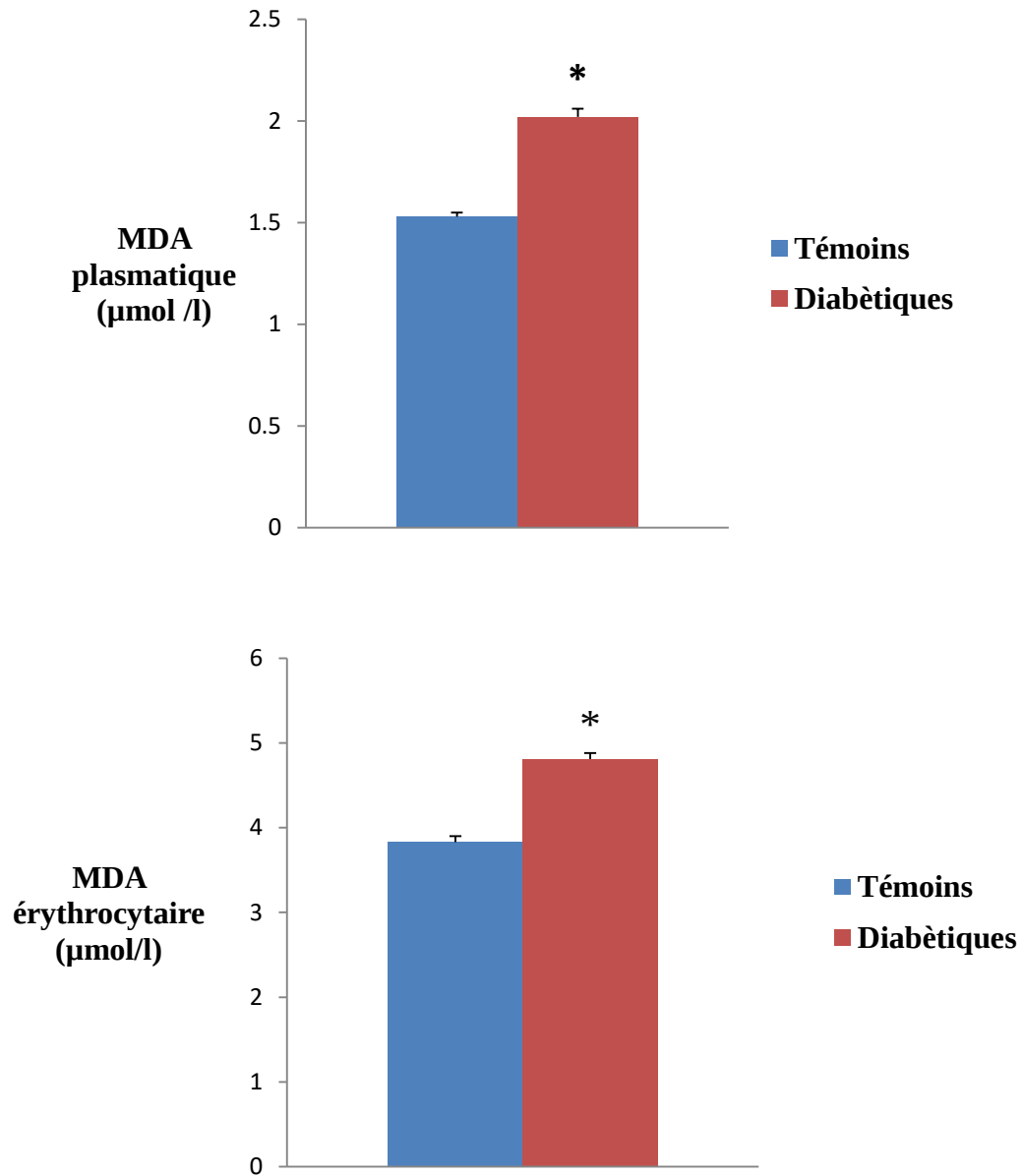


Figure 15 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en MDA chez les diabétiques et les témoins.

Chaque valeur correspond à la moyenne $\pm$ Écart type.

La comparaison de moyennes est faite par la loi de Student, après analyse de la variance.

Personnes malades comparées aux personnes saines. * $P < 0,05$.

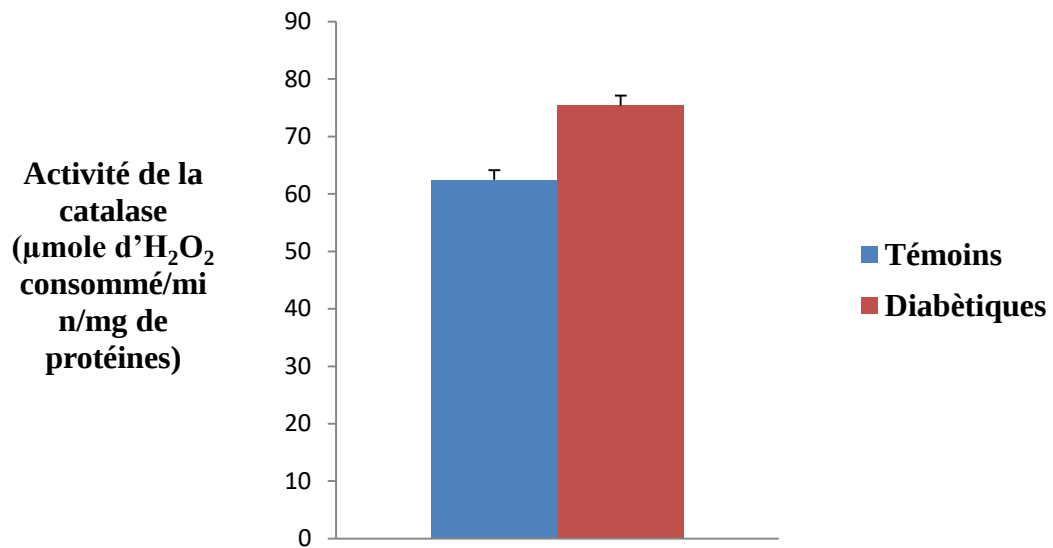


Figure 16 : Activité de la catalase érythrocytaire chez les diabétiques et les témoins.

Chaque valeur correspond à la moyenne $\pm$ Écart type.

La comparaison de moyennes est faite par la loi de Student, après analyse de la variance.

Personnes malades comparées aux personnes saines.

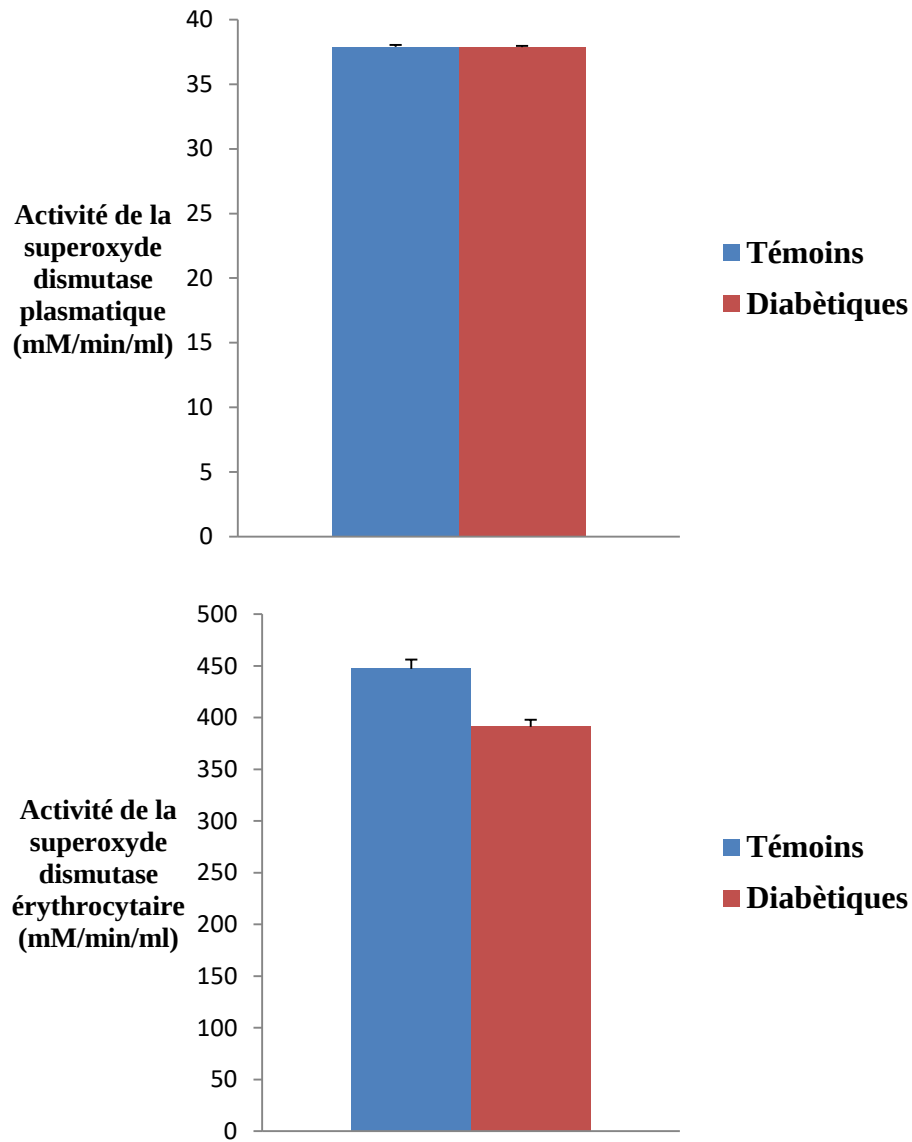


Figure 17 : Activité des superoxyde dismutases érythrocytaire et plasmatique chez les diabétiques et les témoins.

Chaque valeur correspond à la moyenne $\pm$ Écart type.

La comparaison de moyennes est faite par la loi de Student, après analyse de la variance.

Personnes malades comparées aux personnes saines.



Discussion

Discussion

Les troubles métaboliques complexes du diabète sucré sont de plus en plus fréquents dans les pays en développement et les pays nouvellement industrialisés. Souvent, cette condition est accompagnée d'une surproduction de radicaux libres, ce qui peut causer des dommages au foie. Le métabolisme des protéines, des glucides et des lipides est perturbé, ce qui favorise le développement et l'évolution de complications graves du diabète qui peuvent affecter divers systèmes d'organes essentiels, ce qui peut entraîner des maladies plus graves et irréversibles (**Mohamed et al., 2016**).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le profil biochimique et le niveau de stress oxydatif chez des sujets diabétiques, en comparaison avec des sujets sains.

Dans la première partie de cette recherche, nous avons examiné les principales caractéristiques de notre population diabétique. Les résultats montrent que le diabète de type 2 affecte davantage les femmes que les hommes. Ces observations sont similaires à celles de l'étude menée par (**Asiimwe et al. 2020**), qui indiquent que les femmes sont plus touchées en raison de leur masse musculaire inférieure, limitant ainsi l'absorption d'une charge fixe de glucose. De plus, des niveaux relativement élevés d'œstrogène et de progestérone chez les femmes réduisent la sensibilité à l'insuline. En revanche, une autre étude réalisée par (**Nordström et al. 2016**), indique que la prévalence du diabète de type 2 est plus élevée chez les hommes âgés, par rapport aux femmes, est liée à des disparités dans l'accumulation de graisses viscérales.

En se basant sur l'incidence du diabète selon l'âge, le diabète de type 2 (DT2) se manifeste le plus souvent chez les adultes âgés de $69,87 \pm 0,48$ ans, tandis que la prévalence du diabète de type 1 (DT1) augmente chez les jeunes ($33,29 \pm 2,01$ ans). Ces données concordent avec celles de (**Yanling et al. 2014**), qui montrent que la majorité des patients atteints de DT2 ont un âge situant entre 45 et 64 ans. De même, l'étude de (**Carr et al. 2022**), montre que le DT1 apparaît généralement pendant l'enfance ou au début de l'âge adulte, tandis que le DT2 survient généralement entre le milieu et la fin de l'âge adulte.

La deuxième partie de ce travail se concentre sur l'évaluation du statut oxydant/antioxydant. Le stress oxydant est une perturbation de l'homéostasie redox cellulaire, provoquée soit par

une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène ou de l'azote, soit par une diminution des capacités de défense antioxydantes (**Sow et al., 2019**).

La vitamine C préserve les organes contre les dommages causés par le diabète par trois mécanismes : elle agit comme antioxydant, inhibe l'accumulation intracellulaire de sorbitol et réduit la glycosylation des protéines (**Pearson et al., 2017**). En tant qu'agent réducteur, l'acide ascorbique participe aux réactions d'hydroxylation et prévient les dommages oxydatifs des macromolécules biologiques. Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'apport journalier recommandé (AJR) en vitamine C pour les adultes est de 45 mg/j (**Bansal et Hadimani, 2021**).

Dans cette étude, nous avons évalué les niveaux plasmatiques de vitamine C chez 30 personnes atteintes de diabète puis les comparer à ceux de 30 personnes témoins. Nous avons observé une diminution significative de la vitamine C chez les patients diabétiques par rapport aux témoins. Ces résultats concordent avec une recherche menée à l'hôpital caritatif Dr Prabhakar Kore de KLE, à Belagavi, en Inde, entre janvier 2019 et décembre 2019. Cette étude a révélé que même en consommant une quantité suffisante de vitamine C dans l'alimentation quotidienne, les patients atteints de diabète de type 2 avaient des taux plasmatiques d'ascorbate inférieurs ($0,22 \pm 0,12$ mg/dl) à ceux des témoins ($0,47 \pm 0,15$ mg/dl), avec une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) (**Bansal et Hadimani, 2021**).

Plusieurs études ont corroboré ces constatations, montrant chez les diabétiques une diminution significative des niveaux de vitamine C, attribuable à l'augmentation du stress oxydatif. Cette baisse est en partie due à la compétition pour l'absorption entre l'acide déhydroascorbique, forme oxydée de la vitamine C par les transporteurs de glucose (GLUT), qui peuvent être inhibés par des taux élevés de glucose sanguin (**Wilson et al., 2015**). Le fait que l'absorption de la vitamine C diminue ; elle peut entraîner des complications comme l'angiopathie microvasculaire diabétique, qui est causée par une fragilité accrue des globules rouges. En effet, les globules rouges ne disposent pas de transporteurs de vitamine C dépendants du sodium (SVCT) et dépendants des GLUT, une absorption perturbée par les niveaux élevés de glucose sanguin, comme le souligne l'étude de (**Tu et al. 2015**).

Par ailleurs, la peroxydation lipidique, processus causé par les radicaux libres, affecte particulièrement les lipides contenant des doubles liaisons insaturées, et est étroitement associée à la pathogenèse et aux complications du diabète.

Le malondialdéhyde (**MDA**), produit final de la peroxydation lipidique, est impliqué dans plusieurs conséquences néfastes, notamment l'altération de la structure membranaire cellulaire, l'inactivation des enzymes membranaires et des récepteurs de surface cellulaire. La présence de MDA augmente la prolifération des cellules spumeuses, contribuant ainsi à l'athérosclérose et à d'autres maladies cardiovasculaires. Par conséquent, la mesure du MDA est un indicateur crucial pour évaluer la peroxydation lipidique in vivo (**Mandal et al., 2019**).

Dans notre étude, les niveaux plasmatiques et érythrocytaires de MDA ont montré une augmentation significative chez les patients diabétiques par rapport aux témoins. Une étude menée à l'hôpital universitaire d'Alexandrie a révélé des niveaux de MDA significativement plus élevés chez les patients diabétiques de type 2 par rapport aux sujets sains, avec une différence statistiquement significative ($p = 0,009$) et des taux sériques moyens de $41,57 \pm 28,04$ par rapport à $24,95 \pm 5$ dans le groupe témoin (**Shalash et al., 2020**). De même, une autre étude en Afrique du Sud a montré une augmentation significative ($p = 0,004$) des taux de MDA chez les personnes atteintes de diabète de type 2 ($n = 57$) par rapport aux sujets sains ($n = 41$), avec des mesures respectives de $4,33 \mu\text{mol/l}$ et $3,42 \mu\text{mol/l}$

(**Ganjifrockwala et al., 2017**). Dans une étude menée en Turquie à Aydin Université Adnan Menderes, entre septembre 2020 et juin 2021, un total de 38 patients atteints de diabète de type 2, présentaient des taux de MDA, significativement plus élevés par rapport au groupe des personnes saines. Des recherches ont démontré que l'excès de sucre dans le sang accroît la peroxydation des lipides et réduit les niveaux d'antioxydants (**Enes et al., 2023**).

La superoxyde dismutase (SOD) fait partie d'une famille d'enzymes qui sont responsables de la transformation du superoxyde en oxygène et peroxyde d'hydrogène, et qui régulent le statut redox des cellules eucaryotiques. La superoxyde dismutase extracellulaire (EC-SOD ou SOD3) est une importante enzyme antioxydante extracellulaire, principalement présente dans la lymphe, le liquide synovial et le fluide plasmatique. L'EC-SOD se manifeste de manière significative dans les vaisseaux sanguins, en particulier dans les parois artérielles, et représente jusqu'à 70% de l'activité de la SOD dans ces tissus. Selon (**Mohammedi et al., 2015**), l'EC-SOD joue un rôle crucial dans la prévention du stress oxydatif sanguin cardiovasculaire (**Mohammedi et al., 2015**).

La catalase, une enzyme antioxydante présente chez la plupart des organismes vivants, jouant un rôle crucial dans la régulation du peroxyde d'hydrogène en le transformant en oxygène et en eau, limitant ainsi ses effets néfastes. Des chercheurs ont associé une carence en catalase à

un risque accru de diabète (**Tiwari et al., 2013**).

Selon les résultats que nous avons trouvés, les activités des superoxydes dismutases plasmatiques et érythrocytaires et catalase sont pareilles chez les deux groupes. En Inde, une étude a été réalisée où 83 patients souffrant de diabète de type 2 ont été recrutés, comparés à 81 témoins. Les résultats ont révélé une diminution significative des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques SOD ($p = 0,045$) et CAT ($p < 0,0001$) chez les diabétiques par comparaison aux témoins (**Mandal et al., 2019**). De même, selon l'étude de (**Hou et al. 2021**), l'activité de SOD dans les érythrocytes des patients atteints du diabète de type *non-insulinodépendant* sans complications était de $856,99 \pm 53,46$ (U/g Hb) et avec complication était égale à $660,96 \pm 26,73$ (U/g Hb) comparativement à celles des groupes témoins ($1097,05 \pm 58,96$) (U/g Hb). Une tendance similaire a été constatée par (**Góe et al., 2016**), qui ont démontré une diminution significative des activités de catalase chez les patients atteints de DT2. Il est possible que cela soit causé par des conditions hyperglycémiques qui entraînent la glycation, l'inactivation par réticulation d'enzymes, une augmentation de la peroxydation lipidique, une sensibilité élevée de ces enzymes aux radicaux libres, ce qui limite leur capacité à détoxifier les radicaux libres, ainsi que des mutations génétiques de ces enzymes. En outre, la baisse des concentrations de SOD et de CAT pourrait être due aussi à l'activation de la protéine kinase C et à la glycosylation non enzymatique, ainsi qu'à la perte de cofacteurs, tels que le Zn^{2+} et le Cu^{2+} , qui sont des éléments constitutifs de celles-ci (**Promyos et al., 2023**).

Lorsque l'activité de la SOD diminue, l'activité de la CAT diminue, car ces deux enzymes collaborent pour transformer l'ion superoxyde en eau et en oxygène (**Mandal et al., 2019**).

Cependant, certaines études ont signalé des niveaux élevés ou inchangés de SOD et de CAT chez les patients atteints de DT2. A titre d'exemple (**Dworzanski et al., 2020**) ont observé des niveaux élevés de SOD et de CAT chez les individus atteints de DT2. Tandis que d'autres études, telles que celles de (**Nwakulite et al., 2021**), n'ont rapporté aucune augmentation significative des niveaux de SOD et de CAT chez les individus atteints de DT2 par rapport à ceux des individus sans DT2. L'augmentation des niveaux des deux enzymes antioxydantes pourrait résulter de la surproduction de ces enzymes pour contrer les effets oxydatifs et la peroxydation des acides gras polyinsaturés dans la membrane cellulaire des patients diabétiques, dans le but de pallier les radicaux libres. Ces divergences peuvent être aussi dues à plusieurs facteurs, tels que la durée du DT2, le stade de la maladie, les antécédents génétiques, les caractéristiques des populations étudiées, les différentes tailles d'échantillons et les méthodes d'analyse des niveaux de SOD et de CAT (**Promyos et al., 2023**).

La seconde partie de notre étude se penche sur les altérations métaboliques associées au diabète sucré, mettant en avant l'hyperglycémie comme principale perturbation métabolique. D'après (**Mandal et al., 2019**), l'influence de l'hyperglycémie sur l'état de stress oxydatif chez les patients atteints de DT2 révèle une glycémie significativement plus élevée chez les diabétiques par rapport aux sujets normaux ($p < 0,0001$), soulignant une altération du contrôle glycémique.

L'hyperglycémie induit une augmentation de la production des radicaux libres, activant diverses voies impliquées dans la genèse des complications du diabète : la voie des polyols, une formation accrue produits de glycation avancée (d'AGE) et l'activation des isoformes de la protéine kinase C (PKC). Ces mécanismes entraînent des dégâts permanents aux biomolécules comme les protéines, les lipides et les acides nucléiques, ainsi qu'une diminution de leur capacité fonctionnelle (**Mandal et al., 2019**).

La fonction rénale des patients diabétiques a été évaluée en mesurant les niveaux de créatinine et d'urée dans le plasma sanguin par rapport à des sujets témoins. Chez les diabétiques sans complications rénales, les niveaux de créatinine plasmatique étaient normaux, avec une moyenne de $13,20 \pm 1,31$ mg/l, ainsi qu'une moyenne d'urée de $0,40 \pm 0,03$. Cependant, un patient présentait un taux de créatinine élevé de 58,24 mg/l, avec une durée de diabète de 15 ans. Cela indique une altération de la fonction rénale. En revanche, une étude menée par (**Habak et al. 2022**), sur 60 sujets adultes, dont 30 témoins et 30 diabétiques de type 2, a révélé des niveaux plus élevés d'urée chez les diabétiques ($0,37 \pm 0,03$ g/l) par rapport aux témoins ($0,27 \pm 0,028$ g/l). De même, les diabétiques présentaient des taux de créatinine plus élevés que les témoins ($0,84 \pm 0,044$ mg/l vs $0,66 \pm 0,03$ mg/l).

Par ailleurs, les recherches de (**Azeez et al. 2022**), ont montré une différence significative dans les niveaux de créatinine sérique entre les patients diabétiques de type 2 et les témoins, suggérant que la principale cause des lésions rénales est l'hyperglycémie, et une surveillance rigoureuse de l'hyperglycémie réduit le risque de néphropathie ainsi que d'autres complications de diabète.

Nos résultats ont révélé une augmentation très significative des niveaux lipidiques, notamment du cholestérol total et des triglycérides, chez les patients diabétiques. Ces observations concordent avec celles de (**Mandal et al. 2019**), qui ont également observé une augmentation marquée du cholestérol total et des triglycérides sériques, signalant ainsi une dyslipidémie chez les diabétiques. Les dyslipidémies associées au diabète peuvent induire un stress oxydatif, favorisant le développement de macroangiopathie, la dysfonction endothéliale

et l'athérosclérose.

Les travaux de (**Habak et al. 2022**), ont également souligné un taux élevé de triglycérides chez les diabétiques ($1,64 \pm 0,15$ g/l) par rapport aux témoins ($1,51 \pm 0,60$ g/l). Cette augmentation pourrait résulter d'une production accrue de VLDL par le foie et d'une réduction du catabolisme des VLDL en raison de la perte d'activité de la lipoprotéine lipase.

L'analyse statistique de l'acide urique n'a pas révélé de différence significative entre les deux groupes. Une étude menée par (**Sow et al. 2019**), portant sur 30 diabétiques et 30 sujets non diabétiques, a confirmé que les niveaux d'acide urique étaient normaux dans les deux groupes ($p = 0,06$). Cependant, une étude dirigée par (**Habak et al. 2022**), a montré une uricémie moyenne plus élevée chez les patients diabétiques par rapport aux témoins ($60,5 \pm 2,8$ mg/l vs $46,63 \pm 3,55$ mg/l). Ceci suggère que le diabète de type 2 présente une insulino-résistance qui entrave l'absorption normale du glucose et restreint également l'élimination de l'acide urique par les reins. Ainsi, l'acide urique tend à s'accumuler dans les reins et à former des calculs, ce qui peut conduire à une insuffisance rénale. Dans cette optique, un régime alimentaire adapté et une surveillance régulière de la glycémie, de l'uricémie, de la créatininémie et de l'urémie sont essentiels pour maintenir la fonction rénale chez les patients diabétiques (**Habak et al., 2022**).



Conclusion

Conclusion

Le diabète sucré est un trouble métabolique chronique qui se caractérise par des niveaux élevés de glucose plasmatique, résultant soit d'une déficience de la sécrétion d'insuline, soit d'une anomalie de l'action de l'insuline, ou des deux. L'hyperglycémie chronique est une source majeure de radicaux libres chez les sujets diabétiques, ce qui conduit à un stress oxydatif à long terme par l'activation de plusieurs voies métaboliques, telles que la voie des polyols, la formation de produits terminaux de la glycation avancée, l'activation de la protéine kinase C (PKC), l'activation de la voie des hexosamines, et une diminution des défenses antioxydantes.

Les évaluations du profil biochimique montrent que les patients diabétiques présentent des perturbations métaboliques, caractérisées par une élévation de la glycémie. Ainsi, la glycémie reste le meilleur marqueur pour diagnostiquer le diabète. En outre, il y a une altération du bilan lipidique, principalement sous forme d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie. Cependant, les niveaux plasmatiques d'urée, de créatinine et d'acide urique ne montrent aucune différence significative entre les patients diabétiques et les sujets non diabétiques.

Concernant le statut redox, les résultats montrent que les patients diabétiques présentent un stress oxydatif via une augmentation des produits de la peroxydation lipidique (MDA) parallèlement à une baisse des capacités de défense antioxydante, notamment en vitamine C. Les activités de la catalase et de la superoxyde dismutase (SOD) plasmatiques et érythrocytaires ne montrent pas de différence significative chez les diabétiques comparés aux témoins.

Il est impératif de maintenir un équilibre entre le statut oxydant et antioxydant. Par conséquent, un traitement adéquat, une bonne hygiène alimentaire riche en légumes et en fibres, une activité physique régulière, la gestion du poids et la réduction du stress, ainsi que le contrôle de la glycémie et une supplémentation en antioxydants deviennent nécessaires. Il est également essentiel de suivre les patients en déterminant le statut antioxydant (SOD, vitamine C, catalase) ainsi que les marqueurs de la peroxydation lipidique (MDA), qui constituent des signes d'alerte des complications graves liées au diabète.



Références bibliographiques

Références bibliographiques

Hami, M. A., Mosa, A. A., Hami, I. A., Saeed, A. Y., Mohammed, Q. O., Mousa, M. A., &Salih, M. A. (2023). Diagnostic values and trace element status in prediabetes and diabetes mellitus. *Clinical Nutrition Open Science*, 52, 193-201.

Ferencikova, V., &Osina, O. (2018).Potential of selected trace elements in patients with diabetes mellitus.*Actamedicamartiniana*, 18(3), 17-23.

Federation, I. D. (2019). IDF Diabetes Atlas, 9th edn.Brussels .Belgium. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.

American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Standards of Medical Care in dia-betes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S13–28.

.Reddy, S. S. K., and Tan, M. (2020).Diabetes mellitus and its many complications.In *Diabetes Mellitus*, 1-18 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820605-8.00001-2>.

Papatheodorou, K., Papanas, N., Banach, M., Papazoglou, D., & Edmonds, M. (2016).Complications of diabetes 2016.*Journal of diabetes research*, 2016.

Yan, L. J. (2014). Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidativestress. *Journal of diabetes research*, 2014.

Luo, X., Wu, J., Jing, S., and Yan, L. J. (2016). Hyperglycemic stress and carbon stress in diabeticglucotoxicity. *Aging and disease*, 7(1), 90.

Yaribeygi, H., Farrokhi, F. R., Rezaee, R., &Sahebkar, A. (2018). Oxidative stress induces renal failure: A review of possible molecular pathways. *Journal of cellular biochemistry*, 119(4), 2990-2998.

Yaribeygi, H., Atkin, S. L., &Sahebkar, A. (2019).Mitochondrial dysfunction in diabetes and the regulatory roles of antidiabetic agents on the mitochondrial function.*Journal of cellular physiology*, 234(6), 8402-8410.

Migdal, C., & Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant, *Med SciParis*, 27(4), 405-412.

Couaillet, L. (2015). Le stress oxydant au cours du diabète de type 2. Application à la détermination de l'excrétion urinaire de 8-isoprostane chez le patient diabétique. *Sciences*

pharmaceutiques. Thèse de doctorat. Université de RAOUEN UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE.

American Diabetes Association (2014).Diagnosis and classification of diabetes mellitus.Diabetes care, 37 Suppl 1, S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>.

Poznyak, A., Grechko, A. V., Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., & Orekhov, A. N. (2020). The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>.

Rossi, M. C., Nicolucci, A., Ozzello, A., Gentile, S., Aglialoro, A., Chiambretti, A., Baccetti, F., Gentile, F. M., Romeo, F., Lucisano, G., Giorda, C. B., & HYPOS-1 Study Group of AMD (2019). Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes.Results of the Hypos-1 observational study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 29(7), 736–743. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.04.009>

Yaribeygi, H., T. Sathyapalan, S. L. Atkin and A. Sahebkar (2020)."Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus."Oxid Med Cell Longev 2020: 1-7.

Benhamou, P. Y., & Lablanche, S. (2018). Diabète de type 1: perspectives technologiques. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète*, 92, 11-15.

ArrifA. ,Bendar R. , (2020), Etude de la variation des paramètres du diagnostic d'insuffisance rénale chez les diabétiques de type II ,Memoire de master, Université Larbi Tébessi-Tébessa.

Karuranga, S., Malanda, B., Saeedi, P., Salpea, P. (2019). *L'Atlas du Diabète*. Bruxelles : International DiabetesFederation.

Thomas C.C &PhilipsonL.H(2015).Update on diabetes classification.The Medical clinics ofNorth America,99(1):1-16.

FID (2017) Atlas du diabète de la FID 8ème édition (2017).

Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates*

for 2021 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice, 183, 109119.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>

Belhadj, M., Arbouche, Z., Brouri, M., Malek, R., Semrouni, M., Zekri, S., ... &Abrouk, S. (2019). BAROMÈTRE Algérie: enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. Médecine des maladies Métaboliques, 13(2), 188-194.

FID (2019) Atlas du diabète de la FID 9ème édition (2019).

Comité d'experts en diabétologie. (2015). Guide du comité d'experts en diabétologie de bonnes pratiques en diabétologie à l'usage des Praticiens. Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé, Alger.

Bauduceau, B. El Azrak, A. Rochd, D. Bordier, L. (2018). Des normes et des cibles chez les patients diabétiques. Médecine Des Maladies Métaboliques, 12, p.260–267. Doi:10.1016/s1957 2557(18)30057-9.

Pohanka, M. (2021).Glycated Hemoglobin and Methods for Its Point of Care Testing.Biosensors (Basel), 11, p.70.Doi: 10.3390/bios11030070.

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

Berthélémy, S. (2015). Le bilan rénal. Actualités Pharmaceutiques, 54, p.55–58. Doi:10.1016/j.actpha.2015.07.012.

Berthélémy, S. (2015). Le bilan hépatique. Actualités Pharmaceutiques, 54, p.59–61. Doi:10.1016/j.actpha.2014.12.020.

Yale J.F ,Paty B, Senior P.A.&Diabetes Canada Clical Practice Guideline Expert Committee(2018). Hyperglycemia Canadian journal of diabetes.42:104-108.

Carlier, A. &Amouyal, C.(2018) Coma hyperosmolaire. Endocrinologie-Nutrition YP doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1941\(18\)79593-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1941(18)79593-0).

Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Savvanis S, Diamantis E. (2020). Complications of the Type 2 DiabetesMellitus.CurrCardiolRev. Volume 16, Issue (4),Pages : 249-251.

Boukeni, A. Arar, H. (2022). Investigations concernant l'hémoglobine glyquée chez les sujets diabétiques. Mémoire de master, université de constantine 1, Constantine. p.44.

Hamdi T. (2019) .Analyse de l'évolution de la glycémie des patients diabétiquesinsulinodépendants, Université de Toulon; Ecole Nationale des SciencesInformatiques (Tunis),France,135pages

Laure C.,2015- Le stress oxydant au cours du diabète de type 2 . Application à ladétermination de l'excrétion urinaire de 8-isoprostane chez le patient diabétique,thèse de doctorat, Le stress oxydant au cours du diabète de type 2 . Application à la détermination de l'excrétion urinaire de 8-isoprostane chez le patient diabétique,111p

Feldman E.L.,Callaghan B.C,. Pop-Busui R,Zochodne D.W,. Wright D.E ,.Bennett D.L &ViswanathanV(2019).Diabetic neuropathy. Nature reviewsDisease primers,5(1):41.

McFarlane P, Chemey D &Gilbert R E. (2018). La néphropathie chronique en présence dediabète. Can J Diabetes ,42 ,S201-S209.

VanPutte C., 2016.«Seeley's anatomy & physiology,» McGraw-Hill Higher Education.

Hamdi T.,2019, Analyse de l'évolution de la glycémie des patients diabétiques insulinodépendants,Université de Toulon; Ecole Nationale des Sciences Informatiques (Tunis),France,135pages.

Girard, J., & Gautier, J. F. (2016). Rôle du glucagon dans la physiopathologie et le traitement du diabète. Médecine des maladies métaboliques, 10(8), 700-706.

Louvigné M, Decrequy A, Donzeau A.(2017). Aspects cliniques et diagnostiques du diabète del'enfant. EMC - Pédiatrie;12(4):1-23.

Coutant R, Nicolino M.(2019). Diabétologie de l'enfant. Elsevier Masson.

Chassang M. et Gautier A. (2019). Les maladies chroniques. Conseil économique, social etenvironnement. Journal officiel de la république française. N° 7 : 71p.

Rouland, M. Bertrand, L. Lehuen, A. (2022). Microbiote, immunité et diabète de type 1, Médecine des Maladies Métaboliques, 16, p.134-140. Doi : 10.1016/j.mmm.2022.01.005.

Di-Meglio, L.A. Evans-Molina, C. Oram, R.A. (2019). Type 1 diabetes, NIH (NCBI),Pubmed, Doi : 10.1016/S0140-6736(18)31320-5.

LAHRECHE I ; CHIHA K, (2016). - Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Mémoire Master recherche : Biologie Cellulaire Physio et Physiopathologie.

Bouyoucef, F. (2021). Impact de la transition dans le diabète sucré type 1 sur l'équilibre métabolique et les complications aiguës. Thèse pour l'obtention du doctorat en sciences médicales, Université Alger 1 Benyoucef Benkhedda. p.12.

Wu Y.L., Ding Y.P., Gao J., Tanaka Y. et Zhang W. (2013). Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. International journal of biological sciences, Vol 9, N°7: 666-670.

Dekkar O. (2012). L'éducation thérapeutique du patient diabétique (pratiques et messages éducatifs) (à propos de 100 cas). Thèse de Doctorat en Médecine (Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Algérie : 188p.

Hamadi N, 2010, Effet du resveratrol sur les défenses antioxydantes chez les rats rendus diabétiques par l'injection de la streptozotocine, Thèse de magistère en biologie cellulaire et moléculaire, Université Mentouri Constantine; 03.

HAS, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète, Haute Autorité de Santé, Saint-Denis La Plaine. 2015

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

Kolb, H., & Martin, S. (2017). Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. BMC medicine, 15(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0901-x>.

Philippe Thuillier, Jacques Mansourati. (2023). Quels sont les liens entre tabagisme et insulino-résistance, insulino-sensibilité ?, Médecine des Maladies Métaboliques. Volume 17, Issue 2, Pages : 108-116.

Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. (2018). Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. Trends Endocrinol Metab; 29(11):743-54.

LAHRECHE I ; CHIHA K.,(2016)- Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Mémoire Master recherche : Biologie Cellulaire Physio et Physiopathologie.

Boudiaf, A. (2015). DE BONNES PRATIQUES EN DIABETOLOGIE République Algérienne Démocratique et Populaire, 24-32.

Junod N.,Puder J. (2019). Diabète et activités physiques.Médecine suisse.15, 278–279.

Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).(2013). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 : Recommandation de bonne pratique

Scheen, A. J. (2021). Existe-t-il encore une place pour les sulfamides hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2 en 2021. Médecine des Maladies Métaboliques, 15(1), 45-52.

Marre, M. (2017). Sulfamides hypoglycémiant : les diurétiques de la diabétologie. Médecine des Maladies Métaboliques, 11(6), 543-545.

Buffet, C. Vatie, C. (2010). Endocrinologie, diabétologie, nutrition.

Faure, S. (2011). Glinides Actualités Pharmaceutiques, Elsevier Masson, Volume 50, Issue 509, Pages.

Faure S.(2017). Les inhibiteurs des alpha-glucosidases, Actualités Pharmaceutiques, Elsevier Masson, Volume 56, Issue 571, Pages 18-20. [DOI : 10.1016/j.actpha.2017.09.021].

Scheen, A. J., & Van Gaal, L. F. (2014).Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes.The lancetDiabetes&endocrinology, 2(11), 911-922. sur l'activité néphroprotectrice chez le rat. J. Nutr. Food Sci. 6 479.

Nauck M. (2016). Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. DiabetesObesMetab. 18(3): 203-16.

SCHEEN, A., Philips, J. C., &Krzesinski, J. M. (2012). Hypertension et diabete: a propos d'une association commune mais complexe. Revue Médicale de Liège, 67(3), 133- 8.

Scheen, A. J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2), 186-197.

Van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P (2019). Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *European Journal of Heart Failure*. 21(4) :425-435.

Sies, H. (2015). "Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine." *Redox Biol* 4: 180-183

Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54(4), 287-293

Peña-Bautista C., Baquero M., Vento M. & Chafer-Pericas C. (2019). Free radicals in Alzheimer's disease: Lipid peroxidation biomarkers. *Clinchimacta*. 491: 85-90.

Durand K. (2018). Diabetes et stress oxydant. Thèse de Doctorat de l'Université d'aixmarseille, Faculté de Pharmacie. P : 8.

Hammas.A ,Nouri N, Fergani I, Lekhal A, Cheriet S, Abadi N, Lezzar A, Benlatreche (2015). Biologie des espèces réactives et stress oxydant. *Journal Algérien de Médecine*.1-6, 48-53.

LENZI F., 2011- Contribution a l'étude du stress oxydant cellulaire chez le chien de traineau en course de sprint. Thesedoctorate. 131p

GISMONDI E., 2012- Etude des systemes de defenses antitoxiques chez l'amphipode gammarus roeseli: effets du parasitisme et d'une exposition au cadmium. These Docteur.Ufr. 282p.

Tejero, J., Shiva, S., & Gladwin, M. T. (2018). Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *physiolrev*, 99, 311–379.

Zhou, D., Shao, L., Spitz, D. R. (2015). Reactive Oxygen Species in Normal and Tumor Stem Cells. *Adv Cancer Res*. 122: 3.

Mazat, J. P., & Ransac, S. (2010). Le complexe bc1 de la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne selon l'hypothèse du cycle Q de Mitchell: la preuve par une approche stochastique? [The cytochrome bc1 complex in the mitochondrial respiratory chain functions

according to the Q cycle hypothesis of Mitchell: the proof using a stochastic approach?]. *Medecinesciences : M/S*, 26(12), 1079–1086. <https://doi.org/10.1051/medsci/201026121079>

KaterinaHadravaVanova, Michal Kraus, Jiri Neuzil&JakubRohlana (2020) Mitochondrial complex II and reactive oxygen species in disease and therapy, *Redox Report*, 25:1, 26-32, DOI: 10.1080/13510002.2020.1752002.

Migdal, C., & Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant [Reactiveoxygenspecies and oxidative stress]. *Medecinesciences : M/S*, 27(4), 405–412. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>

Kausar, S., F. Wang and H. Cui (2018)."The Role of Mitochondria in Reactive Oxygen Species Generation and Its Implications for Neurodegenerative Diseases." *Cells* 7(12).

Wible, D. J. And S. B. Bratton (2018). "Reciprocity in ROS and autophagic signaling." *curropintoxicol*7: 28-36.

Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, Boshechenko AA, Popov SV, Gomez L, Wang H, Jaggi AS, Downey JM (2018).reactive oxygen species as an intracellular signaling molecule in the cardiovascular system. *Currentcardiologyreviews*. 4: 290-300.

Quan W, Jo E-K, Lee M-S.(2013) Role of pancreatic β -cell death and inflammation in diabetes. *Diabetesobesmetab.*;15Suppl 3:141–51.

Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PIH, Newsholme P.(2015) Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction.*OxidMed Cell Longev*.

Eizirik DL, Miani M, Cardozo AK. (2013) Signalling danger: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *Diabetologia*. 56(2):234–41.

Lavie L. (2015). Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia revisited the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 20: 27-45.

El-Demerdash F.M., Tousson E.M., Kurzepa J. &Habib S.L. (2018).Xenobiotics, oxidative stress, and antioxidants.*Oxid Med Cell Longev*.2018: 9758951.

Tsai, Y. C., Wang, Y. H., & Liu, Y. C. (2017). Overexpression of PCNA Attenuates Oxidative Stress Caused Delay of Gap-Filling during Repair of UV-Induced DNA Damage. *J nucleicacids*.2017: 8154646.

Al-Gubory K.H. (2014). Environmental pollutants and lifestyle factors induce oxidative stress and poor prenatal development. *Reprod Biomed Online*. 29(1): 17-31.

Lowe CJ, Dimartini ET, Mirmajlesi KR, Gormley AJ, Shreiber DI (2019). Free-radicalmediated scavenging and immobilization of coupled payloads. *Journal du Gibrage des medicaments*. 27(9): 1025-1034.

Sies H, Berndt C, Jones O P(2017). Oxidative Stress.National library of Medicine (NIH).715-748.

Gaschler M.M. &Stockwell B.R. (2017).Lipid peroxidation in cell death.*biochembiophysresCommun*. 482(3): 419-425.

Hematyar N., Rustad T., Sampels S. &Kastrup D.T. (2019).Relationship betweenlipid and proteinoxidation in fish.*Aquac. Res*. 50(5): 1393-1403.

Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant [Oxidative stress]. *Revue medicale de Liege*, 62(10), 628–638.

Nikitaki, Z., Hellweg, C. E., Georgakilas, A. G., &Ravanat, J. L. (2015). Stress-induced DNA damage biomarkers: applications and limitations. *Frontiers in chemistry*, 3, 35. <https://doi.org/10.3389/fchem.2015.00035>.

Desmier T. 2016. Les antioxydants de nos jours : Définition et applications. Thèse dedoctorat: Faculté de Pharmacie. Université de Limoges, 88.

Soufane S., Mekkiou N. 2018. Evaluation des paramètres du stress oxydatif chez une bactérie capable de biodégrader le diclofénac. Mémoire de fin d'étude: Biochimie. Universitémohammed- seddikbenyahia- Jijel.

Chavan VU, Melinkeri RR. (2013) Study of protein carbonyl group, nitric oxide andmda(index of lipid peroxidation) as biomarkers of oxidative stress in type 2 diabetesmellitus. *Natl J Community Med*.4(2)(294-9)

Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54(4), 287-293

Kodydková J, Vávrová L, Kocík M, Žák A. (2014). Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. *Folia Biol (Praha)*. 60(4): 153-67.

Benhar M. (2018). Roles of mammalian glutathione peroxidase and thioredoxin reductase enzymes in the cellular response to nitrosative stress. *Free radical Biol Med*. 127: 160-164.

Li X, Ni M, Xu X, Chen W (2020). Characterisation of naturally occurring isothiocyanates as glutathione reductase inhibitors. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 35(1): 1773–1780.

Hammas.A, Nouri N, Fergani I, Lekhal A, Cheriet S, Abadi N, Lezzar A, Benlatreche (2015). Biologie des espèces réactives et stress oxydant. *Journal Algérien de Médecine*. 1-6, 48-53.

Pacula A.J., Kaczor K.B., Wojtowicz A., Antosiewicz J., Janecka A., Dlugosz A., Janecki T. & Scianowski J. (2017). New glutathione peroxidase mimetics-Insights into antioxidant and cytotoxic activity. *Bioorg Med Chem*. 25: 126-131.

Smits, R. M., Mackenzie-Proctor, R., Yazdani, A., Stankiewicz, M. T., Jordan, V., & Showell, M. G. (2019). Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

Joshi, Y. B., Praticò, D. (2012). Vitamin E in aging, dementia, and Alzheimer's disease. *Biofactors*. 38(2), 90-97.

Ashor A.W., Siervo M. & Mathers J.C. (2016). Vitamin C, antioxidant status, and cardiovascular aging. In *molecular basis of nutrition and aging* (pp. 609-619). Academic Press.

Smirnoff N. (2018). Ascorbic acid metabolism and functions: a comparison of plants and mammals. *Free radical Biol Med*. 122: 116-129.

Baratli, Y. (2015). ETUDE DE LA TOXICITE DES NANOPARTICULES De Fe₃O₄ CHEZ LE RAT ANALYSES MITOCHONDRIALES ET DU STRESS OXYDANT. Thèse de doctorat, 137 p. Université de Strasbourg et Université de Carthage.

Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*. 62(10), 628-638.

Clémentine, P. (2013). Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique. Thèse de doctorat en toxicologie, 414 p. Paris, UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11.

Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Hauguel-de Mouzon S, et al. (2011). The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 15: 3061-100.

Semba RD, Huang H, Luttly GA, Van Eyk JE, Hart GW. (2014). The role of O-glcnacsignaling in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Proteomics Clin Appl*. 8: 218-31.

Naruse k.(2014).Activation of vascular protein kinase c-β inhibits Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase function in obesity- associated insulin resistance. *diabetes*;1-11.

Vatensi P., et Cosson E. (2006). Physiopathologie des complications du diabète. *Réalités Cardiologique*. N°213, 1-5.

Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège*, 62(10), 628–638.

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

Beaudeux JL, Durand G. (2011). Biochimie médicale: marqueurs actuelles et perspectives. 2^e édition, Médecine Sciences Lavoisier. 215-217.

Guillet C. (2010). Implication des produits terminaux de glycation dans les complications liées au diabète. *Nutrition clinique et métabolisme*. 24: 109-14.

Park S, Yoon SJ, Tae HJ, Shim CY. (2011). RAGE and cardiovascular disease. *Front Biosci* Landmark Ed. 16: 486-97

Maessen, D. E., Stehouwer, C. D., & Schalkwijk, C. G. (2015). The role of methylglyoxal and the glyoxalase system in diabetes and other age-related diseases. *Clinical science (London, England : 1979)*, 128(12), 839–861. <https://doi.org/10.1042/CS20140683>.

Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of clinical investigation*, 126(1), 12–22. <https://doi.org/10.1172/JCI77812>.

Ho, C. K., Sriram, G., & Dipple, K. M. (2016). Insulin sensitivity predictions in individuals with obesity and type II diabetes mellitus using mathematical model of the insulin signal transduction pathway. *Molecular genetics and metabolism*, 119(3), 288–292. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.09.007>.

Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2017). *Berne and Levy Physiology e-book*, Elsevier Health Sciences

Yaribeygi, H., Butler, A. E., Barreto, G. E., & Sahebkar, A. (2019). Antioxidative potential of antidiabetic agents: A possible protective mechanism against vascular complications in diabetic patients. *Journal of cellular physiology*, 234(3), 2436–2446. <https://doi.org/10.1002/jcp.27278>

Yaribeygi, H., Mohammadi, M. T., & Sahebkar, A. (2018). PPAR- α Agonist Improves Hyperglycemia-Induced Oxidative Stress in Pancreatic Cells by Potentiating Antioxidant Defense System. *Drug research*, 68(6), 355–360. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121143>

Avogaro, A., de Kreutzenberg, S. V., & Fadini, G. P. (2008). Oxidative stress and vascular disease in diabetes: is the dichotomization of insulin signaling still valid?. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(6), 1209-1215.

Maechler, P., & Wollheim, C. B. (2001). Mitochondrial function in normal and diabetic beta-cells. *Nature*, 414(6865), 807–812. <https://doi.org/10.1038/414807a>

Lowell, B. B., & Shulman, G. I. (2005). Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science (New York, N.Y.)*, 307(5708), 384–387. <https://doi.org/10.1126/science.1104343>

Gier, B., Krippeit-Drews, P., Sheiko, T., Aguilar-Bryan, L., Bryan, J., Düfer, M., & Drews, G. (2009). Suppression of KATP channel activity protects murine pancreatic beta cells against oxidative stress. *The Journal of clinical investigation*, 119(11), 3246–3256. <https://doi.org/10.1172/JCI38817>

Durand,k. Diabète et stress oxydant (2018). Thèse de doctorat, 77.Marseille, université de Aix-marseille

Jagota SK, Dani HM. A new colorimetric technique for the estimation of vitamin C using Folin phenol reagent. *Anal Biochem.* 1982 Nov 15;127(1):178-182. doi: 10.1016/0003-2697(82)90162-2. PMID: 7165085.

Marklund S, Murklund G - Involvement of the Superoxide Anion Radical and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. *Eur J Biochem.* 1974; 47: 469-474.

Claiborne, A. (1985) Catalase activity. In: Greenwald, R.A., Ed., *CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*, CRC Press, Boca Raton, 283-284.

Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1990;186:421-431. doi: 10.1016/0076-6879(90)86135-i. PMID: 2233309.

LOWRY OH, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951 Nov;193(1):265-275. PMID: 14907713.

Mohamed, J., Nafizah, A. N., Zariyantey, A. H., and Budin, S. (2016). Mechanisms of diabetes-induced liver damage: the role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 16(2), 132-141.

DebrahAsiimwe, Godfrey O. Mauti, and RitahKiconco.(2020). Prevalence and Risk Factors Associated with Type 2 Diabetes in Elderly Patients Aged 45-80 Years at Kanungu District, *Journal of Diabetes Research*, 2020, 5152146, 5pages. <https://doi.org/10.1155/2020/5152146>

Anna Nordström, Jenny Hadrévi, Tommy Olsson, Paul W. Franks, and Peter Nordström.(2016). Higher Prevalence of Type 2 Diabetes in Men Than in Women Is Associated With Differences in Visceral Fat Mass. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(10):3740–3746 doi: 10.1210/jc.2016-1915.

Yanling, w., Yanping, D., Yoshimasa, T., Wen, Z. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International Journal of Medical Sciences*, 11(11), 1185-1200.

Carr, A. C., Spencer, E., Heenan, H., Lunt, H., Vollebregt, M., & Prickett, T. C. R. (2022). Vitamin C Status in People with Types 1 and 2 Diabetes Mellitus and Varying Degrees

of Renal Dysfunction: Relationship to Body Weight. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 11(2), 245. <https://doi.org/10.3390/antiox11020245>

Sow, D. S., Traoré, D., Dramé, B., Konaté, M., Bah, M., Gninkoun, C. J., Traoré, B., Mariko, M., Traoré, A. K., & Sidibé, A. T. (2019). Statut Des Marqueurs Du Stress Oxydatif Au Service De Medecine Interne Et D'Endocrinologie De L'Hopital Du Mali [Status Of Markers Of Oxidative Stress At The Internal Medicine And Endocrinology Department Of The Mali Hospital]. *Le Mali medical*, 34(2), 45–51.

Pearson JF, Pullar JM, Wilson R et al. Le statut en vitamine C est en corrélation avec les marqueurs de la santé métabolique et cognitive chez les 50 ans : résultats de l'étude de cohorte CHALICE. *Nutriments* 2017;9(8):831.

Bansal, A., & Hadimani, C. P. (2021). Low Plasma Ascorbate Levels in Type 2 Diabetic Patients With Adequate Dietary Vitamin C. *Journal of laboratory physicians*, 13(2), 139–143. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730751>.

Wilson, R., Willis, J., Gearry, R., Skidmore, P., Fleming, E., Frampton, C., & Carr, A. (2017). Inadequate Vitamin C Status in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Associations with Glycaemic Control, Obesity, and Smoking. *Nutrients*, 9(9), 997. <https://doi.org/10.3390/nu9090997>.

Tu, H., Li, H., Wang, Y., Niyiyati, M., Wang, Y., Leshin, J., & Levine, M. (2015). Low Red Blood Cell Vitamin C Concentrations Induce Red Blood Cell Fragility: A Link to Diabetes Via Glucose, Glucose Transporters, and Dehydroascorbic Acid. *EBioMedicine*, 2(11), 1735–1750. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.049>.

Manidip Mandal, Anila Varghese, VK Gaviraju, Sangamesh N. Talwar, Suttur S. Malin. (2019). Impact of hyperglycaemia on molecular markers of oxidative stress and antioxidants in type 2 diabetes mellitus. *clinical Diabetology* 2019 ,8,4 ,215-222 .<https://doi.org/10.5603/DK.2019.0015>.

Shalash, M., Badra, M. (1), Imbaby, S., ElBanna E. (2020). MALONDIALDEHYDE IN TYPE 2 DIABETICS AND ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS. *Journal of the Medical Research Institute JMRI*, Vol. 41 No. 2: (21-30).

Ganjifrockwala, F.A., Joseph, J.T. and George, G. (2017) Decreased Total Antioxidant Levels and Increased Oxidative Stress in South African Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Journal of*

Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa, 22, 2125.<https://doi.org/10.1080/16089677.2017.1324590>.

YakupEnesÇam, Murat Ari, AhmetAnik and SerdalÖğüt.(2023).Determination of oxidant and antioxidantparameters in the serum of children with type 1diabetsmellitus. CURRENT SCIENCE, VOL. 124, NO. 7.DOI: 10.18520/cs/v124/i7/807-811.

Mohammedi, K., Bellili-Muñoz, N., Marklund, S. L., Driss, F., Le Nagard, H., Patente, T. A., Fumeron, F., Roussel, R., Hadjadj, S., Marre, M., & Velho, G. (2015).Plasma extracellular superoxide dismutase concentration, allelic variations in the SOD3 gene and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in people with type 1 and type 2 diabetes.CardiovascularDiabetology, 14, 845.<https://doi.org/10.1186/s12933-014-0163-2>.

Tiwari, B. K., Pandey, K. B., Abidi, A. B., &Rizvi, S. I. (2013). Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus.Journal of biomarkers, 2013, 378790. <https://doi.org/10.1155/2013/378790>

Hou, Y., Lin, M., Qiu, X., He, M., Zhang, Y., &Guo, F. (2021).Effect of type-2 diabetes mellitus in retinopathy patients on MDA, SOD activity and its correlation with hba1c. Brazilian Archives of Biology and Technology,64, e21200075.<https://doi.org/10.1590/1678-4324-2021200075>.

Góth L, Nagy T, Paragh G, Káplár M (2016) Blood Catalase Activities, Catalase Gene Polymorphisms and Acatlasemia Mutations in HungarianPatients with Diabetes Mellitus.Glob J Obes Diabetes MetabSyndr 3(1): 001-005Góth et al. (2016)

Promyos, N.; Phienluphon,P.P.; Wechjakwen, N.; Lainampetch, J.;Prangthip, P. Kwanbunjan, K. (2023) .Inverse Correlation of SuperoxideDismutase and Catalase with Type 2Diabetes among Rural Thais.Nutrients, 15, 2071. <https://doi.org/10.3390/nu15092071>.

Nwakulite, A. ;Obeagu, EI; Èze, R. ; Vincent, CCN; Chukwurah, EF; Okafor, CJ; Ubekwe, AM; Adike, CN ; Chukwuani, U. ; Ifionu. (2021) ÉvaluationBI de la catalase et du manganèse chez les patients diabétiques de type 2 à l'hôpital universitaire de Port Harcourt.J.Pharm. Rés. Int,33,40-45.

Dworzański, J., Strycharz-Dudziak, M., Kliszczewska, E., Kiełczykowska, M., Dworzańska, A., Drop, B., &Polz-Dacewicz, M. (2020). Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide

dismutase (SOD) activity in patients with diabetes mellitus type 2 infected with Epstein-Barr virus. PloS one, 15(3), e0230374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230374>

habak, nawal, rouibah, N., &Chikouche, A. (2022). Prévalence de l'hyperuricémie chez les diabétiques de type 2. Journal algérien de biochimie et de génétique médicales, 1(2), 18-27. <https://www.asjp.cerist.dz/en/article/198738>

.Fadheelah S Azeez ,Safa M Sultan , Lekaa 'k Othman 3, Falah H Yousif, Qais A Nada .(2020).Estimation of Urea and Creatinine in Type 2 DiabetesMellitus Patients,Proceedings of the 1st International Multi-Disciplinary Conference Theme: Sustainable Development and Smart Planning, IMDC-SDSP 2020, Cyperspace, 28-30 June 2020.<http://dx.doi.org/10.4108/eai.28-6-2020.2298519>



Annexes

Annexes

Tableau A. Marqueurs du statut antioxydant

Marqueurs	Témoins	Diabétiques
Vitamine C (mg/ml)	29,53 ± 0,46	21,16 ± 0,48*
Activité de la catalase (UI/ml)	62,44± 1,69	75,42 ± 1,72
Activité de la superoxyde dismutase érythrocytaire (mM/min/ml)	447,21±8,90	391,22±6,89
Activité de la superoxyde dismutase plasmatique (mM/min/ml)	37,90± 0,14	37,87±0,09

Tableau B. Marqueurs du statut oxydant

Marqueurs	Témoins	Diabétiques
Malondialaldéhyde plasmatique (µmol/l)	1,53± 0,02	2,02 ± 0,04*
Malondialaldéhyde érythrocytaire (µmol/l)	3,83±0,07	4,81±0,07*

Questionnaire

N° d'échantillon :

Age : | | Sexe : masculin | | féminin | |

Quelle est votre taille ?.....m. - Glycémie :

Quel est votre poids actuel?.....k. - Hba1c :

IMC?.....m/kg. - Chimie Urinaire :

A quel âge, environ, un médecin vous a-t-il dit pour la première fois que vous aviez un diabète?.....A l'âge de ans

Avez-vous des antécédents de diabète dans votre famille?

- Oui | | -Non | |

Vous inquiétez-vous constamment ?

-Oui | | -Non | |

Estimez-vous que votre diabète est:

- Bien équilibré | | - Moyennement équilibré | | - Mal équilibré | |

Quel type de traitement suivez-vous?

- Orale (comprimés) | | → - Combien : Cp/J - Depuis:.....

- Injection (insuline) | | →- Combien : Inj/J - Depuis :.....

- Aucun (régime alimentaire) | | →Depuis:.....

Avez-vous déjà été victime d'une complication aigue du diabète (hypoglycémie, acidocétose diabétique, acidose lactique, coma hyperosmolaire)?

-Oui | | -Non | |

Si Oui, Laquelle :

Réalisez-vous des contrôles glycémiques par vous-même (a l'aide du glucomètre)?

-Oui | | -Non | |

Autre analyse :

.....

.....

.....

.....

.....

Prenez-vous une alimentation adaptée à votre diabète?

-Oui | | -Non | |

-Si oui, précisez quels sont ces aliments.....

Pratiquez-vous une activité sportive?

-Oui | | -Non | |

-Si Oui, A quel rythme : -Rarement : | | -Parfois : | | -Tous les jours : | |

Consommez-vous du tabac?

Oui | | -Non | |

Consommez-vous de l'alcool?

Oui | | -Non | |

Avez-vous des troubles du sommeil?

Oui | | -Non | |

Combien d'heures dormez-vous par jour? /jour

Avez-vous de l'hypertension artérielle?

Oui | | -Non | |

Avez-vous déjà eu un problème avec votre cœur ?

Oui | | -Non | |

Avez-vous déjà eu un problème avec votre yeux?

Oui | | -Non | |

Avez-vous consulté un médecin pour un problème des pieds lié ou non à votre diabète?

Oui|.....| -Non|.....|

Avez-vous déjà été amputé?

Oui | | -Non | |

Si Oui, quand:.....

Avez-vous déjà eu des problèmes rénaux?

Oui | | -Non | |

Avez-vous une autre pathologie à part celle qui a déjà été citée?

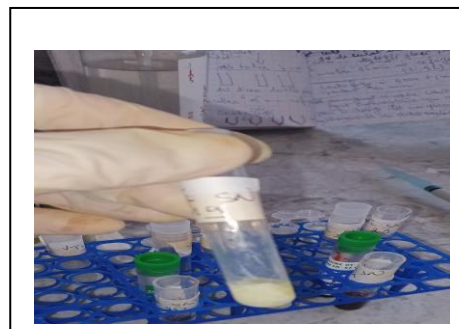
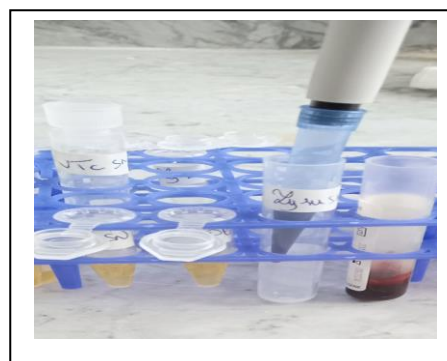
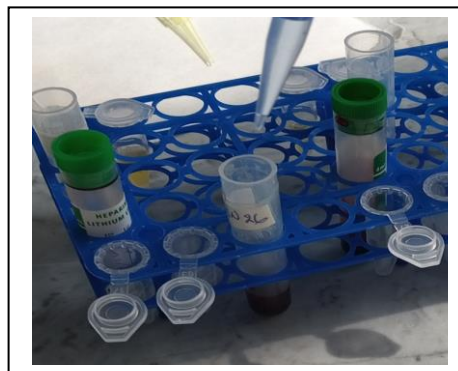
Oui|.....| -Non|.....|

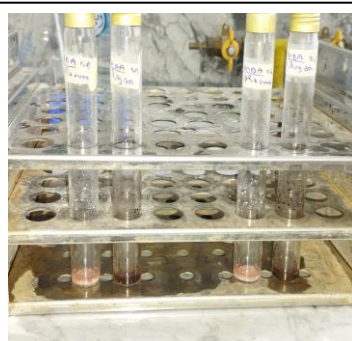
Si oui, Quoi.....

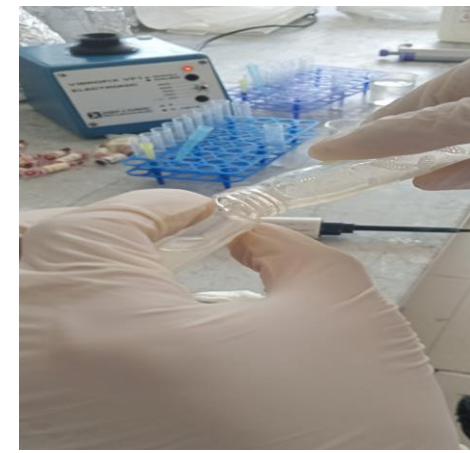
.....

Remarques :

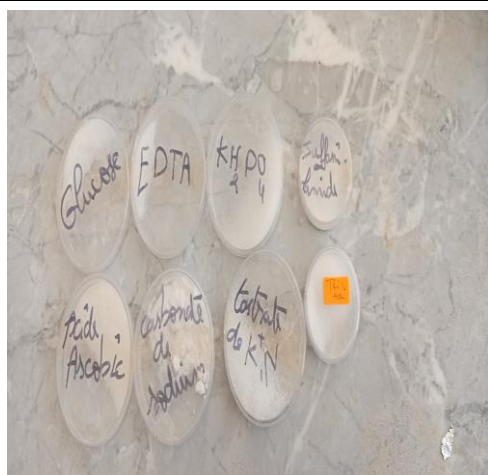
.....
.....
.....
.....
.....

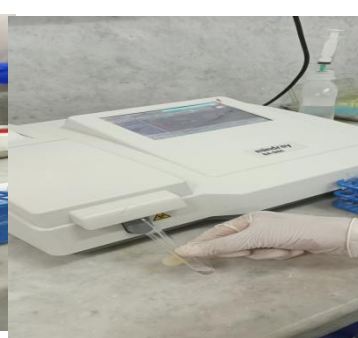
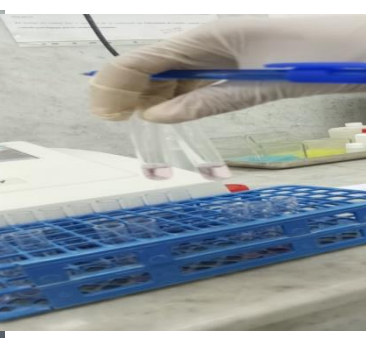
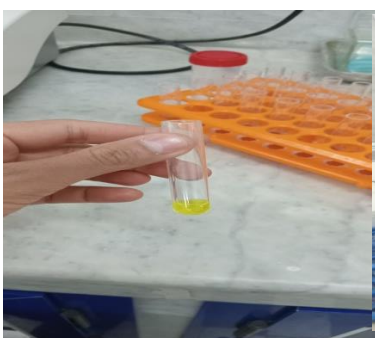












A decorative graphic featuring a hexagonal frame composed of multiple overlapping gold lines. The frame is adorned with numerous small, scattered gold dots, particularly concentrated at the top-left and bottom-right corners. The word "Résumé" is centered within the frame in a bold, gold, sans-serif font.

Résumé

Résumé

Le diabète sucré est une maladie métabolique largement répandue au sein de la population algérienne. Lorsque l'hyperglycémie chronique se manifeste, elle entraîne un stress oxydant qui est responsable d'un vaste éventail de complications liées à cette maladie.

Le but de ce travail est de déterminer quelques marqueurs du statut oxydant/ antioxydant des diabétiques et des personnes témoins saines dans la région de Tiaret par dosage de la vitamine C, MDA et enzymes antioxydantes (catalase, superoxyde dismutase). Ainsi quel'évaluation de quelques paramètres biochimique (glycémie, triglycérides, cholestérol total, créatinine, urée, et acide urique).

Les résultats obtenus du statut oxydant /antioxydant du plasma et du lysat indiquent que les patients diabétiques présentent des teneurs faibles en vitamine C et taux élevés de MDA. Tandis que, l'activité de catalase et de superoxyde dismutase sont similaires à celles des personnes témoins. Les résultats du bilan lipidique ont montré qu'il ya une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie chez les diabétiques. Concernant le bilan rénal, il s'est révélé à la norme dans les deux groupes étudiés.

Le stress oxydant représente un défi majeur pour les personnes atteintes de diabète. Par conséquent, il est essentiel de maintenir un contrôle strict de la glycémie en adoptant des mesures telles qu'une alimentation riche en antioxydants, la pratique régulière d'exercice physique, et la gestion du poids. En outre, il est recommandé de consulter régulièrement un professionnel de santé pour un suivi médical afin de réduire le stress oxydant associé à cette maladie.

Mots clés : diabète, stress oxydant, MDA, vitamine C, Catalase, superoxyde dismutase, paramètres biochimiques.

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease widespread among the Algerian population. When chronic hyperglycemia occurs, it leads to oxidative stress which is responsible for a wide range of complications related to this disease.

The aim of this work is to determine some markers of the oxidant/antioxidant status of diabetics and healthy controls in the Tiaret region by measuring vitamin C, MDA and antioxidant enzymes (catalase, superoxide dismutase). As well as the evaluation of some biochemical parameters (glycemia, triglycerides, total cholesterol, creatinine, urea, and uric acid).

The results obtained from the oxidant/antioxidant status of plasma and lysate indicate that diabetic patients have low levels of vitamin C and high levels of MDA. Whereas, catalase and superoxide dismutase activity were similar to those of control individuals. Lipid panel results showed that there is hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in diabetics. Concerning the renal assessment, it was found to be normal in the two groups studied.

Oxidative stress represents a major challenge for people with diabetes. Therefore, it is essential to maintain tight blood sugar control by adopting measures such as a diet rich in antioxidants, regular exercise, and weight management. In addition, it is recommended to regularly consult a healthcare professional for medical monitoring to reduce the oxidative stress associated with this disease.

Keywords: diabetes, oxidative stress, MDA, vitamin C, Catalase, superoxide dismutase, biochemical parameters.

ملخص

داء السكري هو مرض أیضی منتشر على نطاق واسع بین السكان الجزائريين. عندما يحدث ارتفاع السكر في الدم المزمن، فإنه يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي المسؤول عن مجموعة واسعة من المضاعفات المرتبطة بهذا المرض. الهدف من هذا العمل هو تحديد بعض علامات حالة الأكسدة/مضادات الأكسدة لدى مرضى السكر والأصحاء في منطقة تيارت عن طريق قياس فيتامين C، MDA والإنزيمات المضادة للأكسدة (الكاتالاز، ديسموتاز الفائق أكسيد). وكذلك تقييم بعض المعايير البيوكيميائية (نسبة السكر في الدم، الدهون الثلاثية، الكوليسترول الكلي، الكرياتينين، اليوريا، وحمض البوليك).

تشير النتائج التي تم الحصول عليها من حالة الأكسدة / مضادات الأكسدة في البلازما والمحلولة إلى أن مرضى السكري لديهم مستويات منخفضة من فيتامين C ومستويات عالية من MDA. في حين أن نشاط الكاتالاز وأكسيد الفائق ديسموتاز كان مشابهًا لنشاط الأفراد الضابطين. أظهرت نتائج لوحة الدهون وجود فرط كوليستيرول الدم وارتفاع ثلاثي جليسيريد الدم لدى مرضى السكر. وفيما يتعلق بتقييم الكلى، فقد وجد أنه طبيعي في المجموعتين المدروستين.

يمثل الإجهاد التأكسدي تحديًا كبيرًا للأشخاص المصابين بالسكري. لذلك، من الضروري الحفاظ على التحكم الدقيق في نسبة السكر في الدم من خلال اعتماد تدابير مثل اتباع نظام غذائي غني بمضادات الأكسدة، وممارسة التمارين الرياضية بانتظام، وإدارة الوزن. بالإضافة إلى ذلك، يوصى باستشارة أخصائي الرعاية الصحية بانتظام للمراقبة الطبية لتقليل الإجهاد التأكسدي المرتبط بهذا المرض.

الكلمات الدالة: مرض السكري، الإجهاد التأكسدي، MDA، فيتامين C، الكاتالاز، ديسموتاز الفائق أكسيد، المعلمات البيوكيميائية.