

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie



# MÉMOIRE

Présenté par

**BENKHALFOUN Hadjer**

**SOUR Khadidja Nesrine**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Sciences biologiques, Option Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

## Thème

**Effet des vitamines C et D sur la modulation de l'inflammation  
et du stress oxydant au cours du diabète de type 2**

Soutenu le 20/06/2022, devant le jury composé de :

Président	BABA AHMED FZ	Pr	Université de Tlemcen
Encadrant	BOUANANE S.	Pr	Université de Tlemcen
Examineur	KARAOUZENE N.S.	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

## Résumé

Le diabète de type 2 est une maladie chronique métabolique multifactorielle dont l'hyperglycémie accrue est associée à une inflammation chronique de faible intensité générant un stress oxydant ce qui perturbe l'insulinosécrétion en promouvant l'insulino-résistance. La vitamine C une molécule antioxydante par excellence est largement connue pour son rôle anti-inflammatoire et anti-oxydant. La vitamine D une hormone stéroïdienne liposoluble participent à la modulation de l'inflammation et la régulation des maladies métaboliques. L'objectif de ce travail consiste en une analyse d'articles portant sur le rôle de la vitamine C et D dans la modulation de l'inflammation et le stress oxydatif au cours du diabète de type 2.

En conclusion, la supplémentation en vitamines (D et C) demeure le choix pour l'amélioration du contrôle glycémique chronique chez les patients atteints du diabète de type 2 permettant ainsi de réduire le risque des complications.

**Mots clé :** Diabète de type 2, stress oxydant, inflammation, insulino-résistance, Vitamine C, Vitamine D.

## Abstract

Type 2 diabetes is a chronic multifactorial metabolic disease in which increased hyperglycaemia is associated with chronic low-intensity inflammation generating oxidative stress which disrupts insulin secretion promoting insulin resistance. Vitamin C an antioxidant molecule par excellence is widely known for its anti-inflammatory and antioxidant role. Vitamin D a fat-soluble steroid hormone participates in the modeling of inflammation and the regulation of metabolic diseases. The objective of this work consists of an analysis of articles on the role of vitamin C and D in the modeling of inflammation and oxidative stress during T2DM.

In conclusion, vitamin supplementation (D and C) remains the choice for improving chronic glycemic control in patients with type 2 diabetes, thus reducing the risk of complications.

**Keywords:** Type 2 diabetes, Oxidant stress, Inflammation, Insulin resistance, Vitamin C, Vitamin.

## ملخص

داء السكري من النوع 2 هو مرض مزمن متعدد العوامل يرتبط فيه ارتفاع السكر في الدم بالتهاب مزمن منخفض الشدة ينتج عنه إجهاد تأكسدي يعطل إفراز الأنسولين ويعزز مقاومة الأنسولين. فيتامين سي جزيء مضاد للأكسدة بامتياز معروف على نطاق واسع لدوره كمضاد للالتهابات ومضاد للأكسدة. يشارك فيتامين د وهو هرمون ستيرويد قابل للذوبان في الدهون في نمذجة الالتهاب وتنظيم أمراض التمثيل الغذائي. يتكون الهدف من هذا العمل من تحليل مقالات عن دور فيتامين ج وسي في نمذجة الالتهاب والإجهاد التأكسدي أثناء مرض السكري من النوع الثاني.

في الختام، تظل مكملات الفيتامينان د و سي هي الخيار الأفضل لتحسين التحكم في نسبة السكر في الدم المزمن لدى مرضى السكري من النوع 2 وبالتالي تقليل مخاطر حدوث مضاعفات.

**كلمات البحث:** مرض السكري من النوع الثاني، الإجهاد التأكسدي، الالتهاب، مقاومة الأنسولين، فيتامين سي، فيتامين د.

## *Remerciements*

Cette étude est avant tout le fruit d'un travail d'équipe. Nous tenons à signifier notre reconnaissance envers M<sup>me</sup> la professeur Bouanane Samira d'avoir dirigé notre mémoire de fin d'étude. Nous éprouvons une immense fierté de vous avoir eu comme encadreur. Qu'il soit permis de vous témoigner nos profondes gratitude pour la valeur de votre enseignement, vos conseils clairvoyants, votre talent scientifique et vos qualités humaines. Votre patience et votre disponibilité ont été constantes.

Je tiens à remercier les membres du jury M<sup>me</sup> la Professeur Baba Ahmed Fatima Zohra et M<sup>me</sup> la Docteur Karaouzene Nesrine Samira qui ont accepté de juger ce travail.

Nos vifs remerciements vont particulièrement à M<sup>me</sup> Saker Meriem, d'avoir accepté notre inscription au master « physiologie cellulaire et physiopathologie.

J'exprime aussi ma reconnaissance envers Madame Sara Dahou pour tous ses efforts, sa disponibilité et ses précieux conseils.

Je tiens à formuler mes remerciements à :

A l'ensemble des personnes qui y ont contribué de près ou de loin

A l'ensemble des étudiantes en master de la promotion 2021/2022 option physiologie cellulaire et physiopathologie pour cette année très spéciale que nous avons passée parmi elles.

## *Dédicace*

Au nom de Dieu, par qui les bonnes actions sont accomplies, les souhaits et les volontés sont exaucés.

Tout d'abord, j'adresse mes remerciements à Dieu le détenteur de majesté et de générosité qui m'a inspiré la patience et m'a inculqué l'amour du travail, la sincérité dans celui - ci et la beauté de mon destin.

J'offre mon amour et mes remerciements à mère (Hakima), à mon père (Ali) qui ont fait de moi une fille qui a réussi à cause d'eux j'ai pleuré larmes de joie, aucun mot ne serait assez fort pour leur rendre hommage. Je suis satisfaite de ce succès et d'atteindre ici ce jour joyeux, A mes sœurs Meriem, Aya, à mon frère Ayoub et mon fiancé merci pour votre appréciation.

A mon binôme Nesrine, aucune dédicace ne saurait exprimer la profonde affection que je ne cesser aide te porter, tu es une véritable sœur pour moi merci d'avoir consolé mes doutes, j'étais très fière pour mener ce travail de mémoire de fin d'études avec toi.

A mes vraies amies Amira, Samar, Sabrine, Ahlem, à tous ceux que j'aime et que je respecte je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Mes meilleures années c'étaient avec vous je suis très chanceuse de vous avoir mes sœurs sur qui je peux compter Merci.

**Hadjer .....**

## *Dédicace*

Avant toute chose je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné la santé, la patience et le courage pour réaliser ce travail.

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quelque soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme précieuse offre de Dieu, à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect mon père Nour Eddine.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, mon adorable mère Halima.

A ma chère sœur Meriem et son mari Fouad qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur.

A mes chers frères Mustapha, Sid Ahmed et Badr Eddine qui ont su m'encourager et me soutenir dans les différentes situations de ma vie.

A la mémoire de ma grande mère qui nous quitté voilà deux ans.

A mon ami Ibrahim.

A mon amie de vie Fouzia.

Merci pour leurs amours et leurs encouragements

Sans oublier mon binôme Hadjer pour son soutien moral, sa patience et compréhension tout au long de ce projet.

**Khadidja Nesrine**

## Table des matières :

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Synthèse biobibliographique</b>	
1. Diabète.....	2
1.1.Généralités.....	2
1.2.Définition du diabète.....	2
1.3.Critères de diagnostic du diabète.....	2
1.4.Epidémiologie du diabète.....	3
1.4.1 Epidémiologie mondiale .....	3
1.4.2 Epidémiologie en Algérie.....	4
1.5. Classification.....	4
1.5.1 Diabète gestationnel.....	4
1.5.2 Diabète de type 1 (DT1).....	4
1.5.3 Diabète de type 2 (DT2).....	5
2. Le diabète de type 2.....	5
2.1. Définition.....	5
2.2. Epidémiologie du DT2.....	5
2.3. Physiopathologie du DT2.....	6
2.3.1. Situation normale.....	6
2.3.1.1. Le pancréas.....	6
2.3.1.2. Les hormones régulant la glycémie.....	7
2.3.2. Mécanismes d'insulinorésistance et d'insulinodéficience.....	7
2.3.2.1. L'insulinorésistance.....	8
2.3.2.2. L'hyperinsulinisme.....	9
2.3.2.3. L'insulinodéficience.....	9
2.4. Les facteurs de risques du DT2.....	9
2.4.1. L'hérédité.....	10
2.4.2. L'âge.....	10
2.4.3. La glycémie .....	10
2.4.4. Les facteurs environnementaux .....	10
2.4.5. Facteurs physiologiques.....	11
2.4.6. Les facteurs pathologiques.....	12
2.5. Les symptômes.....	12

2.6. Complications du diabète.....	13
2.6.1. Les complications à court terme (aigues).....	13
2.6.2. Les complications à long terme (chronique).....	13
2.7. Le traitement du DT2.....	15
2.7.1. Les objectifs.....	15
2.7.2. La prise en charge thérapeutique.....	16
3. Stress oxydant.....	18
3.1. Définition.....	18
3.2. Les radicaux libres.....	19
3.2.1. Définition.....	19
3.2.2. Les différents types des ROS.....	19
3.2.2.1 Les radicaux primaires.....	19
3.2.2.2. Les radicaux secondaires .....	20
3.2.2.3. Sources de production des radicaux libres .....	20
3.3. Système de défense antioxydant.....	21
3.3.1. Système antioxydant enzymatique.....	21
3.3.2. Système antioxydant non enzymatique.....	21
3.4. Conséquences cellulaires du stress oxydant .....	22
3.5. L'implication du SO et de l'inflammation dans la pathogénèse se DT2.....	23
4. Vitamine C et D et l'inflammation.....	26
4.1. Vitamine C .....	26
4.1.1. Définition.....	26
4.1.2. Sources alimentaires .....	26
4.1.3. Biosynthèse.....	26
4.1.4. Fonctions biologiques de la vitamine C.....	26
4.1.4.1. Effets de la vitamine C sur le stress oxydatif et l'inflammation .....	28
4.2. Vitamine D.....	28
4.2.1. Définition et origine.....	28
4.2.2. Sources .....	29
4.2.3. Effets biologiques de la vitamine D.....	29
4.2.4. Effets de la vitamine D sur le DT2.....	31
4.2.4.1. La vitamine D et l'insulinosécrétion.....	31
4.2.4.2. La vitamine D et l'insulinorésistance.....	31

## **Synthèse d'articles**

Article 1 : L'impact de l'équilibre glycémique sur le statut oxydant-antioxydant dans un échantillon de diabétiques type 2 tunisiens.....	33
Article 2 : Le rôle de l'inflammation systémique dans l'association entre 25- hydroxyvitamine D sérique et le diabète de type 2.....	35
Article 3 : Supplémentation en vitamine D et contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : Revue systématique et méta-analyse.....	37
Article 4 : Effet de la vitamine C sur le glucose sanguin, les lipides et l'insuline sériques chez les patients atteints du diabète de type 2.....	39
<b>Conclusion</b>	
<b>Conclusion sur les articles</b> .....	41
<b>Conclusion générale</b> .....	42
<b>Références bibliographiques</b> .....	43

**Tableau 1.** Les principaux radicaux libres .....20

<b>Figure 1.</b> Prévalence du diabète dans le monde en 2014 .....	3
<b>Figure 2.</b> Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2.....	6
<b>Figure 3.</b> Les 5 principales anomalies dues au diabète de type 2.....	8
<b>Figure 4.</b> L'insulino-résistance, hyperinsulinisme et l'insulinodéficience.....	8
<b>Figure 5.</b> Les principales complications du diabète .....	15
<b>Figure 6.</b> Le concept du SO : le déséquilibre de la balance oxydative entre les agents prooxydants et antioxydants.....	19
<b>Figure 7.</b> Voies activées par l'hyperglycémie.....	25
<b>Figure 8.</b> L'activation de la Voie de la PKC dans le cadre de la pathologie diabétique .....	26
<b>Figure 9.</b> Structure de la vitamine C .....	27
<b>Figure 10.</b> La synthèse chimique de la vitamine C (ascorbique).....	28
<b>Figure 11.</b> Structure chimique de la vitamine D2 (ergocalciférol) et de la vitamine D3 (cholécalfiérol).....	29

**AA** : Acide ascorbique.

**ADA** : American Diabètes Association.

**AGPI** : Acides gras poly-insaturés.

**AVC** : Accident vasculaire cérébral.

**DID** : Diabète insulino dépendant.

**DNID** : Diabète non insulinodépendant.

**DT1** : Diabète type 1.

**DT2** : Diabète type2.

**ERO** : Espèces réactives de l'oxygène.

**FBG** : La glycémie à jeun.

**HbA1c** : L'hémoglobine glyquée.

**HDL** : Lipoprotéine de haute densité.

**HGPO** : Hyper Glycémie Per Os.

**HTA** : Hypertension artérielle.

**LAG** : Alpha-glucosidases.

**LDL** : Lipoprotéines de faible densité.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**RL** : Radical libre.

**SO** : Stress oxydatif.

**STH** : Somatotrophic hormone.

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale.

**TZD** : Thiazolidine-diones.

**VDR** : Récepteur de la vitamine D.

L'épidémie de diabète sucré est devenue une grave menace pour la santé mondiale. Au cours des trois dernières décennies, le nombre de personnes souffrant de diabète sucré a été multiplié par quatre à l'échelle mondiale. Le diabète est connu comme la neuvième cause de décès dans le monde et il est souvent diagnostiqué avec un développement tardif, car il reste sans symptômes pendant de longues périodes (**Franc, 2013**).

Le diabète type2 (DT2) est une maladie chronique métabolique multifactorielle caractérisée principalement par une hyperglycémie qui est due à une réduction du captage du glucose et à une production glucosée hépatique excessive, liées à une diminution de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité (**Couaillet, 2015 ; Boyer, 2016**).

Il est très connu que le diabète est associé à une inflammation chronique de faible intensité, qui va activer le système immunitaire et ainsi augmenter le statut inflammatoire et générer un stress oxydant qui perturbe l'insulinosécrétion, en promouvant l'insulinorésistance, ce qui favorise le développement et la pathogénie de la maladie (**Boyer, 2016**).

Le stress oxydant est dû principalement à un déséquilibre physiologique dans l'organisme entre la libération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la production des molécules oxydantes par les systèmes de défenses antioxydants cellulaires. Outre des défenses antioxydantes présentes dans l'organisme, l'alimentation apporte de nombreux antioxydants notamment par les oligo-éléments et les vitamines tels que la vitamine C et D (**Couaillet, 2015**).

La vitamine C, une vitamine hydrosoluble qui existe sous sa forme réduite (l'acide ascorbique), est une substance antioxydante par excellence qui pourrait protéger contre le stress oxydatif et elle est très connue pour son rôle anti-inflammatoire. De plus, la supplémentation en vitamine D, une hormone stéroïdienne et a été largement proposée pour l'amélioration des maladies cardiovasculaires et inflammatoires (**Ryan et al., 2010 ; Kim et al., 2013 ; Nouari, 2016**).

Dans ce contexte, notre étude, à travers une analyse de quatre articles, a pour but d'étudier l'effet de la vitamine C ainsi que la vitamine D sur la modulation de l'inflammation et le stress oxydant généré au cours du DT2.

## 1. Diabète

### 1.1. Généralités

Les maladies non transmissibles sont en augmentation depuis des décennies, parmi elles, le diabète et ses complications. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a donné la sonnette d'alarme en attirant l'attention de la communauté sur le caractère épidémique du diabète (**Abdesselam et Bendaoudi, 2017**). Maladie à l'origine de graves complications, touche les deux sexes et peut apparaître à tous les âges (**Togo, 2010**). Le diabète est caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique, accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline, de son activité ou des deux associées (**Makhlouf et Chahboub, 2015**).

### 1.2. Définition du diabète :

Le diabète est une maladie chronique due aux troubles métaboliques. Ces troubles sont liés à un défaut de production et/ou d'utilisation de l'insuline (**Makhlouf et Chahboub, 2015**).

### 1.3. Critères de diagnostic du diabète :

La glycémie reflète le taux de glucose dans le sang, c'est l'un des principaux paramètres utilisés dans le diagnostic et le suivi du diabète, dont le dépistage est réalisé grâce à une prise de sang à jeun. On parle de diabète lorsque la concentration de glucose à jeun dans le sang veineux est supérieure à 7mmol/L ou 1,26 g/L. Les critères de diagnostic du diabète ont été définis pour la première fois en 1965. Il a été révisé plusieurs fois depuis (1979,1980,1997). La dernière révision a été fournie par l'American Diabètes Association (ADA) en 1997, repris par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1999 (**Boulnois-Lagache et al., 2003**).

Les critères établis par l'OMS sont :

- Soit la présence de symptôme de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) et glycémie (sur plasma veineux)  $\geq 2,00\text{g/L}$  (11,1 mmol/L).
- Soit une glycémie (sur plasma veineux) à jeun  $\geq 1,26\text{g/L}$  (7,0 mmol/L).
- Soit une glycémie (sur plasma veineux) à 2 heures sous HGPO  $\geq 2,00\text{g/L}$  (11,1mmol/L) (**Camara, 2014**).

- L'autre mesure importante est l'hémoglobine glyquée (Hb1Ac) qui reflète la glycémie moyenne des trois derniers mois. Sa valeur normale doit être inférieure à 6% chez le sujet sain (Couaillet, 2015).

#### 1.4. Epidémiologie du diabète :

##### 1.4.1. Epidémiologie mondiale :

Le diabète a été la cause de plus de 300 000 décès dans les pays au quatrième ou cinquième rang pour les causes de décès dans la plupart des pays développés (Franc, 2013).

Il s'agit d'une maladie dont la prévalence augmente significativement durant des périodes années, une véritable épidémie mondiale : 30 millions de cas dans le monde en 1985, 143 millions en 1998 et 177 millions en 2000 (Togo, 2010). En 2013, 382 millions de personnes sont atteintes de diabète, soit 8,3% de la population adulte. Si cette tendance se poursuit, 550 millions de personnes en seraient atteintes environ (figure 1).

L'OMS prévoit que d'ici 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde, près de la moitié des décès dus à l'hyperglycémie surviennent avant 70 ans (Abdesselam et Bendaoudi, 2017).

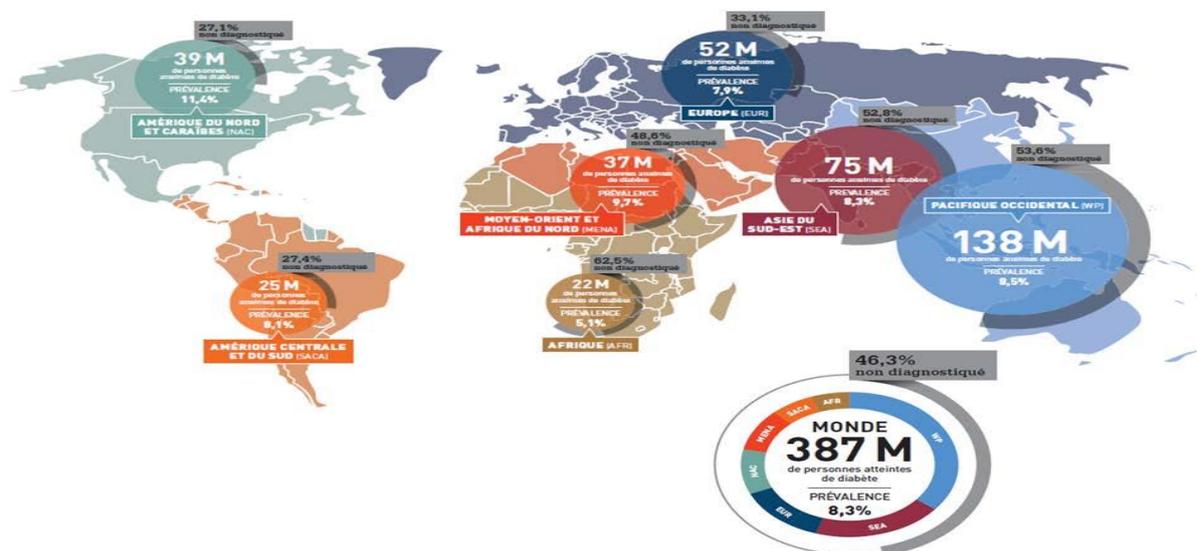


Figure 1: Prévalence du diabète dans le monde en 2014 (International Diabètes Fédération, 2014).

#### 1.4.2. Epidémiologie en Algérie :

Une étude menée par le ministère de la santé, en coordination avec l'OMS, entre 2016 et 2017 a révélé que 14,4% des algériens âgés de 18 à 69 ans sont atteints de diabète. Le taux de prévalence du diabète est passé de 8% en 2003 à 14,4% en 2017. Soit environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018 (**Belhadj et al., 2019**).

#### 1.5. Classification :

Une fois le diabète diagnostiqué, son problème de classification se posera. Dans son rapports (1980,1985), L'OMS distingue deux principaux types de diabète : le diabète insulino-dépendant (DID) et le diabète non insulino-dépendant (DNID) ; d'autres types peuvent être inclus. C'est le diabète gestationnel, qui est lié à la malnutrition, l'intolérance au glucose. La nouvelle classification proposée est basée sur la cause de la maladie plutôt que le degré d'hyperglycémie ou son traitement. Cette classification étiologique comprend de nombreux types de diabète, dont les plus courants sont le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (**Makhlouf et Chahboub, 2015**).

##### 1.5.1. Diabète gestationnel :

Diabète gestationnel (grossesse) est un trouble de la tolérance aux glucides qui provoque une hyperglycémie de sévérité variable, avec une apparition ou premier diagnostic pendant la grossesse (**Senat et Deruelle, 2016**). Pendant la grossesse, le placenta produit des hormones qui bloquent l'action de l'insuline. Chez certaines femmes cela entraîne une hyperglycémie suivie d'un diabète. De plus, si la femme a donné naissance à un bébé de plus de 4 kg et elle a développé le diabète gestationnel lors de grossesses précédentes, il y a un risque élevé de développer ce type de diabète lors de la grossesse suivante (**Helene, 2007**). Ce trouble de la tolérance revient à la normale après l'accouchement chez la plupart des femmes (**Camara, 2014**).

##### 1.5.2. Diabète de type 1 (DT1) :

Le diabète insulino-dépendant ((DID- type 1) est également connu sous le nom de diabète maigre parce qu'il se développe comme premier symptôme la perte de poids (**AWIPH, 2013**), qui est causée par une réponse auto-immune que le propre système de défense du corps attaque les cellules bêta pancréatiques qui produisent l'insuline. Alors le corps devient incapable de fabriquer l'insuline dont il a besoin (**Hirst, 2013**). Les causes du diabète type 1 sont

inconnues. La maladie affecte des personnes de tout âge, mais généralement les enfants et les jeunes adultes sont les plus touchés. Les personnes atteintes de ce type de diabète ont besoin d'insuline tous les jours pour contrôler leur glycémie. Sans l'insuline, les personnes atteintes de diabète de type 1 ne peuvent pas survivre (**Hirst, 2013**).

### **1.5.3. Diabète de type 2 (DT2) :**

Anciennement appelé non insulino-dépendant, le diabète de type 2 représente 90% des formes de diabète. Sa prévalence est comprise entre 1 et 15% de la population et concerne l'ensemble des pays riches et des pays en voie de développement (**Halimi, 2003**). Le DT2 est caractérisé par un défaut d'insulinosécrétion par les tissus périphériques et une résistance à l'action de l'insuline, son apparition est lente. Il passe pendant plusieurs mois ou années inaperçu car il est asymptomatique dans son début (avec aucun symptôme clinique), donc elle pourrait être non diagnostiquée pour plusieurs années. Il s'agit de la phase d'installation de l'insulinorésistance, la glycémie est plus ou moins équilibrée, puis une hyperglycémie suffisamment élevée s'installe et cause des dommages importants des tissus organiques et fonctionnels. Cette forme de diabète est la plus fréquente chez les adultes, la grande majorité des patients atteints sont en surpoids (**Mahfouz, 2015**).

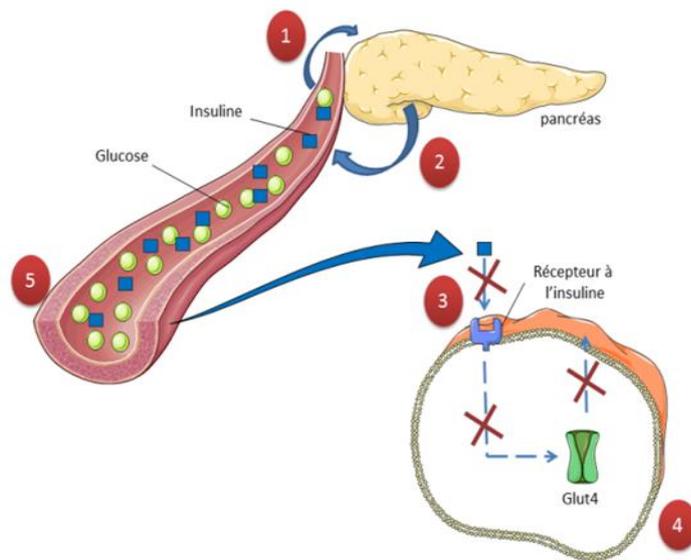
## **2. Le diabète de type 2 :**

### **2.1. Définition :**

Le DT2 est une maladie métabolique chronique multifactorielle caractérisée par un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline (insulino-résistance) qui peut évoluer vers une insulinopénie (une trop faible production d'insuline par le pancréas), dû à un épuisement des cellules sécrétrices d'insuline. Il en résulte une hyperglycémie chronique (**figure 2**) qui pourrait être associée à des dégâts métaboliques importants (**Couaillet, 2015 ; Boyer, 2016**).

### **2.2. Epidémiologie du DT2 :**

La prévalence du DT2 est en forte augmentation dans les dernières décennies. Cette évolution est considérée aujourd'hui comme une pandémie par l'OMS, le DT2 est une maladie multifactorielle et sa progression est très liée au mode de vie principalement à l'alimentation riche en lipides et au manque de l'activité physique.



**Figure 2 :** Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le DT2 (Boyer, 2016).

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

## 2.3. Physiopathologie du DT2 :

### 2.3.1. Situation normale :

#### 2.3.1.1. Le pancréas :

Le pancréas est une glande mixte et hétérotypique à la fois exocrine, en produisant le sucre pancréatique nécessaire à la digestion des aliments et endocrine en sécrétant des hormones régulant la glycémie. La partie endocrine du pancréas est constituée des îlots de Langerhans qui sont constitués de 4 types de cellules :

- les cellules  $\beta$  qui synthétisent l'insuline. Ce sont les plus nombreuses 60% de la masse du pancréas.
- Les cellules  $\alpha$  produisent le glucagon.
- Les cellules  $\gamma$  sécrètent la somatostatine.

- Les cellules PP synthétisent le polypeptide pancréatique (Couaillet, 2015).

### 2.3.1.2. Les hormones régulant la glycémie :

#### ✓ Le glucagon

Il est synthétisé par les cellules du pancréas en cas d'hypoglycémie quand la glycémie est inférieure à 0,65g/L. Il déclenche une cascade de réactions enzymatiques au niveau hépatique et musculaires, constituant la glycogénolyse.

#### ✓ L'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémisante, produite par le pancréas et régule la concentration de sucre dans le sang, sécrétée par des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, c'est une petite protéine soluble, qui contient 51 acides aminés disposés en deux chaînes. La chaîne A est formée de 21 acides aminés et la chaîne B de 30. Ces deux sont liées transversalement par deux ponts soufrés entre les radicaux cystéines. L'insuline est l'une des hormones qui permettent la régulation du taux de sucre (glucose) dans le sang. Lorsque ce taux augmente (par exemple après un repas), le pancréas sécrète de l'insuline qui favorise le stockage du sucre dans les muscles et le foie. Sans cette hormone, le taux de sucre dans le sang serait trop élevé. Si le sucre constitue l'aliment majeur de nos cellules, une élévation permanente de son taux sanguin provoque des dégâts, notamment sur les vaisseaux sanguins. L'insuline inhibe la glycogénolyse et la glyconéogenèse, en évitant ainsi un apport simultané endogène et exogène de glucose et l'hyperglycémie qui pourrait en résulter. L'insuline a donc un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie glucidique par ses actions directes sur le foie (Samson, 1980).

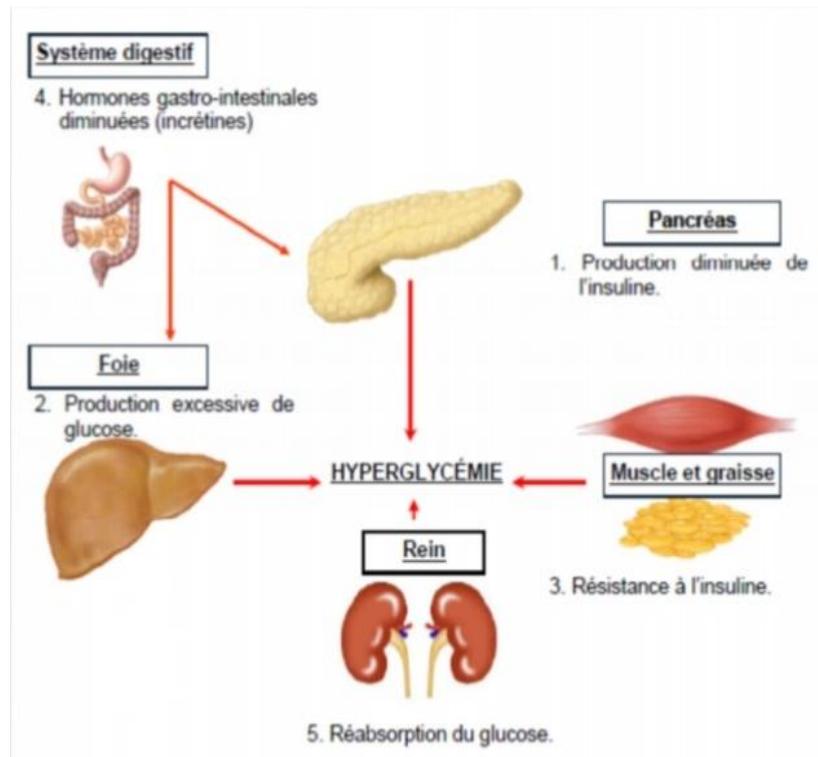
### 2.3.2. Mécanismes d'insulinorésistance et d'insulinodéficience :

Le DT2 est une maladie hétérogène non auto-immune multifactorielle, caractérisée par deux types d'anomalies majeures (figure 3) (Recommandation Professionnelle, 2016) :

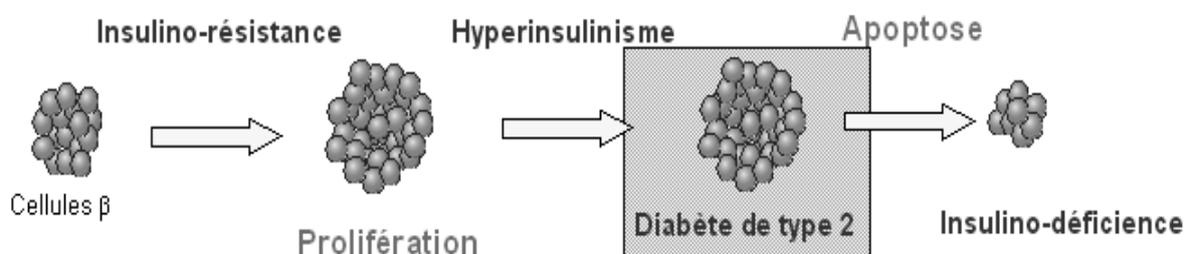
✓ Des troubles de la sécrétion des hormones pancréatiques (insuline et glucagon) qui se traduit par une diminution de la quantité et la qualité de la sécrétion d'insuline et/ou une augmentation de la sécrétion de glucagon.

✓ Une diminution de la réponse à tout effets physiologiques de l'insuline, ciblant principalement le métabolisme du glucose ou des lipides : l'insulino-résistance (Grimaldi, 2001).

Le passage de l'état prédiabétique à diabétique de type 2 est basé sur 3 étapes (**figure4**), la première est l'apoptose des cellules et donc la carence de la sécrétion insulinique compensatoire. Cela peut éventuellement être dû à la glucolipotoxicité. Puis, deuxièmement, la chute de l'insulinémie entraîne la chute de glucose intracellulaire, mais une hyperglycémie et donc une surproduction du glucose hépatique à partir des acides gras libres. Troisièmement, c'est la réapparition d'une résistance à l'insuline fréquemment liée à l'obésité ou aux acides gras libres circulants ou de triglycérides stockés en excès dans le muscle (**Halimi, 2003**).



**Figure 3 :** Les 5 principales anomalies dues au DT2 (Centre de jour du Diabète de l'Estrie, 2014).



**Figure 4 :** L'insulinorésistance, hyperinsulinisme et l'insulinodéficienc (Couaillet, 2015).

### 2.3.2.1. L'insulinorésistance :

L'insulinorésistance est définie comme une diminution des effets de l'insuline sur les tissus insulinosensibles (le muscle, le tissu adipeux et le foie). Les cellules pancréatiques sécrétant l'insuline ont tendance à en produire davantage une grande quantité d'insuline (hyperinsulinémie) et peuvent finir par s'épuiser. La production d'insuline devient alors insuffisante et le taux de glucose dans le sang trop élevé (hyperglycémie). Ce stade est caractérisé par une hyperglycémie modérée. A ce stade il y a très peu de signes cliniques. Dans un premier temps l'organisme lutte contre l'hyperglycémie en augmentant sa masse de cellules  $\beta$  pancréatiques, ce qui résulte une hypersécrétion insulinique. Mais cette situation, cet équilibre précaire est limité dans le temps (**Halimi, 2003**).

### 2.3.2.2. L'hyperinsulinisme :

C'est une phase prédiabétique asymptomatique, elle est définie par la production d'une quantité d'insuline élevée par le pancréas considérablement pour laisser les cellules obtenir le glucose dont elles ont besoin et aider à maintenir une glycémie presque normale (**Lahreche et al., 2013**). Ce stade d'insulinorésistance peut durer 10 à 20 ans durant lequel l'hyperinsulinisme permet de maintenir la glycémie à 1,2g/L (**Couaillet, 2015**).

### 2.3.2.3. L'insulinodéficience :

L'augmentation initiale de la production d'insuline due la résistance à l'insuline provoque une défaillance progressive du pancréas. La résistance à l'insuline entraîne inévitablement une glycémie élevée à la faillite de la sécrétion d'insuline par le pancréas (**Lahreche et al., 2013**). C'est une phase symptomatique où le taux d'hémoglobine glyquée est supérieur à 7%. Un diabète franc apparaît lorsque l'insulinodéficience devient totale et que la glycémie à jeun dépasse 2g/L. Ce stade est caractérisé par l'apoptose des cellules  $\beta$  secondaire à l'insulinorésistance expliqué par une baisse du nombre de récepteurs et/ou un défaut de signalisation de la voie de l'insuline.

## 2.4. Les facteurs de risques du DT2 :

De nombreux facteurs, notamment l'hérédité et l'obésité sont importants dans le développement du diabète.

### 2.4.1. L'hérédité :

La façon dont la maladie se propage est encore mal connue et le DT2 est peut-être une condition polygénique. C'est-à-dire déterminée par des interactions anormales de plusieurs gènes qui provoquent des changements dans la production et/ ou l'action de l'insuline. (Salma, 2000).

### 2.4.2. L'âge :

Quel que soit la population étudiée, le risque de développer un DT2 augmente avec l'âge (Lange, 2014). Actuellement, la tranche d'âge la plus touchée par le diabète est celle des 40-59 ans (Grimaldi, 2000). Chez le sujet âgé, il y a une réduction de la production de l'insuline et une augmentation de la résistance à l'insuline. Lorsque l'organe atteindra ses limites de production, le diabète se manifeste (Campagna et al., 2010). Donc le vieillissement des populations constitue le principal facteur d'explication de la croissance du diabète, qui constitue en effet un important facteur de risque de DT2 (Simon et Eschwege, 2002).

### 2.4.3. La glycémie :

Des études prospectives ont montré que les individus ayant des glycémies tant à jeun qu'après HGPO, juste en dessous du seuil définissant le diacampagnbète avaient un risque considérablement accru de devenir diabétiques (Lahreche et Chiha, 2016).

### 2.4.4. Les facteurs environnementaux :

#### ✓ L'obésité :

La présence d'obésité est un facteur de risque important pour le développement du DT2 chez un sujet génétiquement prédisposé (80% des personnes atteintes de DT2 sont obèses ou en surpoids, surtout quand il s'agit d'obésité abdominale associée à une augmentation du tissu adipeux des organes interne) (Lahreche et Chiha, 2016). Les symptômes du diabète disparaissent chez un grand nombre de ces patients obèses après perte du poids (Abdelkebir, 2014).

#### ✓ La sédentarité :

La sédentarité a été définie comme un facteur de risque de diabète sur les résultats d'études d'épidémiologie et d'études d'interventions en prévention primaire chez les sujets

intolérants au glucose. Ces dernières montraient une réduction significative de l'incidence du diabète dans les groupes des patients pratiquant une activité physique régulière (2h30/semaine) ou traités par l'association régime et activité physique par rapport aux groupes des patients ne suivant pas un programme d'activité physique intensive.

L'activité physique protège de la survenue du DT2. Des études ont mis en évidence, que pour chaque augmentation de kcal de dépense énergétique, il y a une diminution de 10% du risque de DT2 (**Atallah, 2007**).

#### ✓ **La mauvaise alimentation :**

Les facteurs alimentaires les plus incriminés dans la genèse du diabète sont la forte consommation d'acides gras saturés, d'aliment à index glycémique élevé et une faible consommation de produit céréaliers complets (**Steyn et al, 2004**).

Intuitivement on est tenté de rattacher l'influence de l'alimentation sur la survenue de diabète à son action sur l'obésité, cependant des études ont montré que l'alimentation pouvait induire un diabète par l'intermédiaire des médiateurs de l'inflammation (**Meneton, 2006**).

Un rapport alimentaire excessif en chlorure de sodium a aussi été incriminé dans la genèse du diabète mais cette constatation reste à être prouvée. La qualité de la composition du régime alimentaire, notamment la présence d'un index glycémique élevé, alimentation riche en acide gras et pauvre en fibres double le risque de diabète (**Guerin-Dubourg, 2014**).

Au cours de la vie fœtale une dénutrition protéino-calorique (alimentation déséquilibrée) aurait pour certains auteurs un effet diabétogène (**Atallah, 2007**).

#### **2.4.5. Facteurs physiologiques :**

##### ✓ **Grossesse :**

Un diabète gestationnel peut se révéler dès la 24<sup>ème</sup> semaine de grossesse, lors d'une glycémie à jeun. Cette affection, touchant 3% des femmes enceintes et disparaît en général après la grossesse (**Morax et Dorchy, 2005**). Cependant, il s'avère être un facteur de risque ultérieur de DT2 chez la mère, au même titre que la naissance d'enfant de plus 4kg. De façon plus inquiétante, on constate que des enfants nés de mère ayant souffert de diabète gestationnel ont un risque plus élevé d'obésité et de DT2 (**Grimaldi, 2000**).

##### ✓ **Le tabagisme :**

Les personnes atteintes de diabète notamment de type 2, sont également exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires. La combinaison du diabète et du tabagisme

accentue le risque de ces maladies et aggrave les complications du diabète, telles que la néphropathie ou la rétinopathie. De plus, au cours des dernières décennies, des données scientifiques ont fait leur apparition suggérant un lien entre le tabagisme et le développement du DT2 (Ko et Cockram, 2005).

#### 2.4.6. Les facteurs pathologiques :

✓ **Infections** : Certains virus peuvent détruire les cellules  $\beta$  chez les personnes sensibles (Lamdjadani et Bouazza, 2017).

✓ **Défaut de système immunitaire** :

Il n'est pas la cause de diabète, mais de multiples facteurs peuvent déclencher le système immunitaire pour détruire les cellules  $\beta$  (Abdelkbeir, 2004).

✓ **Un traumatisme physique** :

Un accident ou une blessure peut détruire le pancréas, où l'insuline est normalement produite (Lamdjadani et Bouazza, 2007).

✓ **Hormones et Médicaments** :

Certains médicaments prescrits peuvent bloquer l'effet de l'insuline (Lamdjadani et Bouazza, 2017). Plusieurs endocrinopathies peuvent s'associer à un diabète : hypercholestérolémie et hyperthyroïdie (Lahreche et Chiha, 2016).

✓ **Stress** :

Différents stress (infarctus du myocardique, chirurgie, infection, brûlure entendues et traumatismes) peuvent s'associer à un trouble de la tolérance glucidique lié aux hormones libérées (STH, catécholamine ...) influençant la sécrétion et l'action de l'insuline (Lahreche et Chiha, 2016).

#### 2.5. Les symptômes :

Habituellement les symptômes de DT1 sont évidents, ce n'est pas vrai pour le DT2. Beaucoup de gens ne découvrent qu'ils ont le diabète jusqu'à ce qu'ils soient traités d'une complication comme une maladie cardiaque, maladie des vaisseaux sanguins (athérosclérose), accident vasculaire cérébral, la cécité, les ulcères cutanés, des problèmes rénaux, des troubles nerveux ou de l'impuissance (Bensaid, 2019). Tous les symptômes de type 1, plus le gain de poids inexplicée, des douleurs, des crampes, des fourmillements ou des engourdissements dans les pieds, somnolence inhabituelle, de fréquentes infections vaginales ou de la peau,

peau sèche, démangeaisons et des plaies à guérison lente **Atallah, 2007**). Si une personne connaît ces symptômes, il faut consulter immédiatement un médecin : besoin fréquent d'uriner (même la nuit) (polyurie), une soif excessive (polydipsie), tous jours être très faim (polyphagie), démangeaisons de la peau, guérison lente des coupures, vision floue, sensation de fatigue et de faiblesse, perte de poids, infection de la peau, engourdissement ou picotements dans les pieds (**Atallah, 2007**).

## 2.6. Complications du diabète :

### 2.6.1. Les complications à court terme (aiguës) :

- ✓ **L'hypoglycémie** : les symptômes typiques d'une hypoglycémie sont associés à une concentration de glucose plasmatique  $\leq 70$  mg/L (3,9 mmol/L). L'hypoglycémie est trouvée chez des patients traités par une sulfonurée, par les glinides ou par l'insuline. Lorsque le traitement repose exclusivement sur un régime, sur la metformine, sur les glitazones ou sur les inhibiteurs de l'alphaglucosidase, le risque d'hypoglycémie est négligeable.
- ✓ **L'hyperglycémie** : L'hyperglycémie hyperosmolaire survient principalement chez les personnes diabétiques de type 2. Cet état est caractérisé par l'hyperglycémie, souvent supérieure à 30 mmol/L, et une déshydratation sévère et aussi lorsque le patient contracte une maladie aiguë, la glycémie peut se dérégler (**Wens et al., 2007**).
- ✓ **Acidocétose** : Elle se développe chez un patient diabétique qui oublie son injection d'insuline ou pour lequel le nombre d'unités à injecter est inadapté (**Makhlouf et Chahboub, 2015**).
- ✓ **Acidose lactique** : C'est une complication qui se manifeste chez les diabétiques traités par la metformine qui bloque l'élimination de l'acide lactique (**Makhlouf et Chahboub, 2015**).
- ✓ **Coma hyperosmolaire** : C'est une complication due à une hyperglycémie sévère, en association avec une déshydratation profonde et une osmolarité plasmatique très élevée. Il survient habituellement chez des patients âgés porteurs d'un diabète de type 2 (**Bonnet, 2013**).
- ✓ **La céto-acidose** : C'est une carence absolue ou relative en insuline chez le diabétique de type 1 surtout (**Comprendre mon diabète, 2014**).

### 2.6.2. Les complications à long terme (chronique) :

Le diabète est une maladie chronique dont la gravité reste liée, à long terme, aux complications dégénératives, intéressant principalement les micro vaisseaux des nerfs, des

yeux, et des reins. Sa prévalence est en constante augmentation dans le monde, divisé en deux catégories :

✓ **Microangiopathiques :**

**La rétinopathie :** la rétinopathie diabétique demeure encore et toujours la cause la plus importante de cécité acquise dans le groupe d'âge des 25 à 75 ans, sa prévalence précise est mal connue. Elle est caractérisée par des microanévrismes, hémorragies, exsudats, modifications veineuses, néovascularisation et épaissement de la rétine. Ces éléments peuvent endommager tant la rétine périphérique que la macula, voire les deux (**Wens et al., 2005**).

**La néphropathie :** est une complication grave du DT2. Près de la moitié des patients diabétiques souffrent de néphropathie chronique, ce qui leur confère un risque très élevé de maladies cardiovasculaires (**Jodoin et Karaziva, 2010**).

**La neuropathie :** La neuropathie est la conséquence de l'accumulation du glucose et de ses dérivés (sorbitol) au niveau des nerfs (**figure5**). Cette complication concerne 50% des diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie. Le dépistage repose sur l'examen clinique, en particulier l'interrogatoire (sensibilité, douleurs des membres inférieurs) (**Pillon et al., 2014**).

✓ **Macroangiopathiques :**

**Complications vasculaires coronariennes :**

Le risque de développer une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque est plus élevé chez les diabétiques. A terme, lorsque les plaques obstruent presque complètement les artères (athérosclérose), il y a un risque élevé d'infarctus. Environ les deux tiers des personnes atteintes de DT2 meurent de maladies cardiaques ou d'un AVC.

**Complications vasculaires cérébrales :**

Le risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est de même ordre que l'infarctus cardiaque. Ces incidents surviennent suite à l'Obstruction d'une artère cervicale ou conduisant au cerveau, ou par la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau. Un diabétique sur deux décède d'une cardiopathie ou d'un AVC.

### Complications vasculaires périphériques :

Les diabétiques ont un risque accru de développer une maladie vasculaire périphérique. Dans les jambes, les pieds et les orteils, les artères durcissent et se rétrécissent. La circulation sanguine se trouve alors très réduite (Romli, 2016).

### L'insuffisance cardiaque :

Le patient DT2 cumule plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire au-delà de l'hyperglycémie chronique : une obésité abdominale, une hypertension artérielle (HTA), une dyslipidémie, une inflammation de bas grade, et un état thrombogène (Scheen, 2017/2018).

### La cardiopathie ischémique :

La cardiopathie ischémique du patient diabétique présente un certain nombre de particularités. Les lésions coronaires sont plus sévères, plus diffuses et plus souvent silencieuses. La dysfonction endothéliale, plus diffuse, favorise la survenue de nouvelles lésions (Schlienger, 2013).

### Pied diabétique :

Parmi les complications du diabète, la « maladie des pieds » est un problème fréquent et pouvant être grave s'il n'est pas pris en charge rapidement et correctement. Causé par une atteinte des fibres nerveuses et/ou des artères (AWIPH, 2013).



Figure 5 : Les principales complications du diabète (Abdesselam et Bendaoudi, 2017).

## 2.7. Le traitement du DT2 :

### 2.7.1. Les objectifs :

Le traitement vise donc à corriger l'hyperglycémie et à maîtriser de façon très exigeante l'ensemble des autres facteurs de risque. Récemment, il a été recommandé lorsque l'hémoglobine glyquée est entre 6,5 et 8% d'HbA1c selon le contexte (Halimi, 2005).

### 2.7.2. La prise en charge thérapeutique :

#### ➤ Les mesures hygiéno-diététiques :

Les mesures hygiéno-diététiques sont la pierre angulaire du traitement du diabète. Elles permettent à la fois de contrôler les perturbations de l'équilibre glycémique et de prévenir l'apparition des complications micro et macrovasculaires (**Bouries, 2012**).

#### ✓ Les mesures diététiques :

Une grande majorité des patients diabétiques de type 2 sont en surcharge pondérale ou obèse. Un régime hypocalorique modéré est conseillé pour eux. Une perte de poids d'environ 5 à 10% permet de mieux contrôler la glycémie et parfois de se passer de médicaments pendant plusieurs mois voire des années. L'objectif de perte pondérale se situe entre 2 à 4 kg/mois. Cela permet une baisse glycémique progressive et soutenue dans le temps (**Bouries, 2012**).

Le patient doit faire attention aux aliments qui contiennent beaucoup de calories et à ceux qui contiennent des graisses dites saturées (qui augmentent le risque d'accident cardiovasculaire) comme le beurre, le saindoux, la crème fraîche, la margarine. Il faut préférer les huiles d'olive ou de colza (**Bouries, 2012**).

Il n'est pas nécessaire de se priver totalement de sucre ou d'aliment sucré, mais ils contiennent souvent beaucoup de calories et calment peu la faim. A l'inverse, il est conseillé de manger des féculents ou du pain à chaque repas en préférant les légumes secs et les céréales complètes. Les fruits et légumes sont conseillés ainsi que les produits laitiers et les viandes non grasses (comme les volailles) ou le poisson (**Bouries, 2012**).

#### ✓ L'activité physique :

C'est une partie intégrante du traitement en complément des mesures diététiques et du traitement médicamenteux s'il a lieu. Les études montrent que l'exercice physique permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (permettant un meilleur contrôle glycémique) et contribue également à corriger les facteurs de risques associés (HTA, dyslipidémie). Il doit être régulier, d'intensité modérée et de durée raisonnable pour permettre une observance correcte. Une activité physique comme la marche à pied pendant 30 min 3fois/ semaine serait suffisante. Il faut penser à dépister une rétinopathie, une atteinte coronarienne ou des pieds, avant toute recommandation d'activité physique (**Bouries, 2012**).

➤ **Les traitements médicamenteux :**

Ils sont utilisés qu'après un échec ou effet insuffisant des mesures hygiéno-diététiques (**Halimi, 2005**). On distingue quatre familles d'anti-diabétique oraux :

✓ **Les insulino-sécréteurs :**

Les insulino-sécréteurs (sulfamides, hypoglycémiants ou sulfonylurés et plus récemment glinides). Ils agissent exclusivement sur les cellules bêta du pancréas endocrine, en stimulant l'insulinosécrétion, rétablissant au moins partiellement le pic d'insulinosécrétion précoce, la deuxième phase d'insulinosécrétion, en potentialisant les nutriments sur la sécrétion d'insuline et des autres hormones participant à l'insulinosécrétion (**Romain, 2016**).

✓ **Les biguanides :**

La Metformine est aujourd'hui le seul représentant de cette famille, elle n'a aucune action sur l'insulinosécrétion. Elle inhibe principalement la production de glucose dans le foie du diabétique de type 2. On assimile son action à une réduction de l'insulinorésistance hépatique (**Halimi, 2005**).

✓ **Les inhibiteurs des alpha- glucosidases (LAG) :**

Ils agissent exclusivement dans le tube digestif. L'action consiste à bloquer partiellement la digestion des sucres complexes : polysaccharides et amidons (**Halimi, 2005**).

✓ **Les thiazolidine-diones (TZD) :**

Les TZD sont de découverte plus récente. Ces médicaments amplifient la sensibilité du foie, des muscles et des tissus graisseux à l'insuline (**Halimi, 2005**).

➤ **Insulinothérapie :**

La mise en place d'une thérapie par insuline lors d'un DT2 est le dernier recours pour équilibrer la glycémie. L'histoire naturelle de maladie amène au bout de plusieurs années, à l'apparition d'une insulino-pénie. Les médicaments insulino-sécréteurs, ne sont donc plus d'aucun secours. L'injection d'insuline devient alors le seul moyen de contrôler la glycémie (**Herbourg, 2013**).

L'insuline fait diminuer à long terme le risque de développer des complications vasculaires, cardiologiques ou neurologiques (**Herbourg, 2013**). L'insuline doit être injectée sous la peau à un angle de 90, dans le tissu graisseux sous-cutané. À cet endroit, l'insuline est

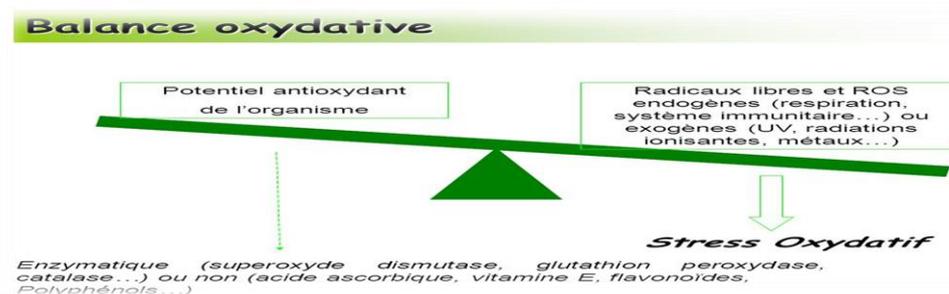
bien absorbée et passe facilement dans la circulation sanguine. De façon générale, toutes les régions de votre corps où il y a du tissu graisseux peuvent être utilisées comme sites d'injections dont le plus fréquemment utilisées sont (**Herbourg, 2013**) :

- La partie latérale ou arrière du bras.
- L'abdomen : éviter de piquer trop près du nombril. Garder un espace équivalent à environ 2,5 cm (1 pouce).
- Le dessus et le côté externe des cuisses.
- Les fesses.

### 3. Stress oxydant :

#### 3.1. Définition :

Le stress oxydant (SO) se définit comme un déséquilibre profond de la balance prooxydants/antioxydants (**figure6**) en faveur des premiers ce qui conduit à un affaiblissement des défenses antioxydantes et à des dégâts cellulaires irréversibles par surproduction des espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS) (**Couaillet, 2015**). Cette rupture de l'homéostasie redox peut avoir plusieurs origines : stress d'origine exogène (agents environnementaux prooxydants), intoxication aux métaux lourds, irradiations, carence en antioxydants apportés par l'alimentation ou anomalies génétiques (**Camille et Serres, 2011**).



**Figure 6:** Le concept du SO : le déséquilibre de la balance oxydative entre les agents prooxydants et antioxydants(**Boyer, 2016**).

## 3.2. Les radicaux libres :

### 3.2.1. Définition :

Chaque cellule du corps humain se renouvelle presque continuellement tout au long de la vie. Ce renouvellement provoque une oxydation générant l'apparition de radicaux libres (RL).

Un RL est une espèce chimique avec un ou plusieurs électrons non appariés dans sa couche externe. La présence d'électrons non appariés rend ces molécules très instables, c'est-à-dire qu'elles sont extrêmement réactives et de courte durée (Carange, 2010).

Ces molécules se combinent rapidement avec des molécules non radicalaires voisines, ce qui forme généralement, de nouveaux RL. Les ROS sont principalement formés dans l'oxydation des lipides via le cycle de Krebs et la chaîne de transport mitochondriale les électrons génère de l'énergie. Ainsi, elles peuvent se former à cause d'oxydation des glucides, la glycosylation non enzymatique des protéines et leur dégradation. La présence de faible concentration de ROS est essentielle pour maintenir l'état redox cellulaire normal, d'autre part, la production excessive de ROS endommage les lipides (peroxydation des lipides), les protéines et l'ADN peuvent altérés la fonction cellulaire (Yu, 1994).

Les RL peuvent être dérivés de l'oxygène (ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (espèces réactives d'azote ERA). L'existence d'un seul électron rend les RL très réactives (demi-vie courte), ils peuvent soit être substances oxydantes et réductrices dans toutes les espèces de radicaux libres possibles (Delattre et al., 2007).

### 3.2.2. Les différents types des ROS :

Parmi toutes les espèces de radicaux libres qui se forment facilement dans les cellules, il convient de distinguer trois groupes :

#### 3.2.2.1. Les radicaux primaires :

Tels que l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$  et le radical hydroxyle  $OH^{\bullet}$ , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote  $NO^{\bullet}$ . Ils jouent un rôle particulier en physiologie.

- **L'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) :**

L'anion superoxyde est principalement produit par la mitochondrie à partir de l' $O_2$ , ces derniers résultent de la réaction monoélectronique de l'oxygène, les radicaux  $O_2^{\bullet-}$  sont des espèces toxiques, leur dismutation catalysée par la superoxyde dismutase.

- **Le radical superoxyde ( $OH^{\bullet}$ ) :**

Il est produit à partir de l'anion superoxyde de ou du peroxyde d'hydrogène en présence d'ions ferreux. C'est le radical le plus toxique et le plus réactif.

**3.2.2.2. Les radicaux secondaires :** formés par la réaction de RL primaires avec des composés substances biochimiques des cellules. D'autres espèces dérivées de l'oxygène sont appelées espèces réactives de l'oxygène, telle que l'oxygène singulet ( $^1O_2$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) ou le nitroperoxyde ( $ONOOH$ ), ne sont pas des RL, mais aussi réactifs, peuvent être des précurseurs de radicaux (**Tableau 1**).

- **Le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) :**

Le peroxyde d'hydrogène n'est pas un RL, puisqu'il ne possède pas d'électron libre, et il est lui-même toxique (réaction de Fenton) (**Delattre et al., 2007**).

**Tableau 1 :** Les principaux radicaux libres (**Haton, 2005**).

Oxygéné	<b>O<sub>2</sub></b>
Oxygène singulet	<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>
Anion super oxyde	<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>
Radical hydroxyle	<b>OH</b>
Radical hydroperoxyde	<b>HOO</b>
Radical peroxyde	<b>ROO</b>
Hydroperoxyde	<b>ROOH</b>
Radical alkoxyle	<b>RO•</b>
Peroxyde d'hydrogène	<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>
Radical oxyde nitrique	<b>NO•</b>

**3.2.3. Sources de production des radicaux libres :**

Les humains sont constamment exposés aux RL. En effet, la source des RL sont divers : pollution de l'air, la cigarette, le rayonnement UV, les radiations ionisantes, rayonnement cosmiques, métabolisme cellulaire (activité mitochondriale, réactions enzymatiques), l'inflammation et métaux toxiques (**Favier, 2006**).

Lors du métabolisme oxydatif, 2 à 5% de l'oxygène consommé est converti en radical superoxyde. Ceci est dû à des électrons qui s'échappent de la chaîne respiratoire et se fixent directement sur l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ) (**Ré et al., 2005**).

### 3.3. Système de défense antioxydant :

Un antioxydant est une molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques. On divise les antioxydants en deux grandes classes : les antioxydants endogènes (enzymatiques) et les antioxydants exogènes (non enzymatiques), selon qu'ils soient produits ou non par l'organisme (Baba et McGrath, 2008).

#### 3.3.1. Système antioxydant enzymatique :

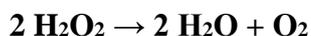
- **Les super oxydes dismutase (SOD) :**

La SOD est une métalloprotéine capable d'éliminer l'anion superoxyde par une action de dismutation. Cette réaction aboutit, à partir de deux molécules superoxydes à la formation d'une molécule d'oxygène et d'une molécule de peroxyde d'hydrogène (Garrel et al., 2007).



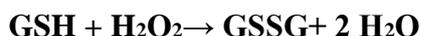
- **La Catalase :**

La catalase est une enzyme tétramérique, chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule de NADPH. Elle catabolise les  $\text{H}_2\text{O}_2$  en molécules d'eau pour prévenir la formation de radicaux hydroxyles (Mateset al., 1999).



- **La glutathion peroxydase(GPX) :**

Les principales enzymes capables de détruire le peroxyde d'hydrogène sont les catalases à cofacteur fer et les glutathion peroxydases à cofacteur sélénium. La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du  $\text{H}_2\text{O}_2$  en  $\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{O}_2$ . Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG) (Mates et al., 1999).



#### 3.3.2. Système antioxydant non enzymatique :

- **Les caroténoïdes :**

La plupart des caroténoïdes et vitamine A interagissent avec l'oxygène singulet et peuvent ainsi empêcher l'oxydation de plusieurs substrats biologiques dont les acides gras polyinsaturés (AGPI) (Centre et al., 2004). Il existe plusieurs membres dans le groupe des

caroténoïdes, mais le caroténoïde le plus connu et étudié est le  $\beta$ -carotène, qui est un puissant antioxydant capable d'étancher rapidement l'oxygène singulet (**Fusco et al., 2007**).

- **La vitamine E (Le tocophérol) :**

Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des aides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant (**El-Soheemy et al., 2002**).

- **Vitamine C (acide ascorbique) :**

La vitamine C empêche l'oxydation des LDL produites par divers systèmes générateurs des ROS (neutrophiles activés, cellules endothéliales activées, myéloperoxydase). Lors de son oxydation en acide déhydroascorbique, elle passe par une forme radicalaire intermédiaire (radical ascorbyl) qui joue un rôle essentiel dans la régénération de la vitamine E oxydée (**Chen et al., 2000**).

- **Les oligoéléments :**

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant.

- **Le zinc (Zn) :** est un oligo-élément de numéro atomique 30 et de masse atomique 66,39 (**Mader, 2010**). Cet oligo-élément est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Le zinc protège les groupements thiols des protéines et il peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre. La prise de zinc conduit à long terme à l'induction de protéines antioxydantes comme les métallothionéines (**Mezzetti et al., 1998**).
- **Le sélénium (Se) :** est un oligo-élément de numéro atomique 34 et de masse atomique 78,96 (**Reilly, 2006**). C'est un constituant de la glutathion peroxydase, enzyme qui joue un rôle intracellulaire. Cet effet antioxydant est capital dans la détoxification des RL produits par le métabolisme cellulaire (**Wolter et al., 2005**).

### **3.4. Conséquences cellulaires du stress oxydant :**

Les conséquences du stress oxydant seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire, des perturbations biologiques sont observées à la suite d'un stress oxydant baisse de la fluidité des membranes, anomalies de récepteurs, diminution de la sensibilité à

l'insuline, perturbation de l'immunité cellulaire, fibrose, dépôts de lipides, affaiblissement musculaire, voire mort neuronale ou apparition de mutations (**Favier, 2006**).

- **Peroxydation lipidique :**

C'est l'arrachement d'un atome d'hydrogène à un acide gras par un RL, les AGPI sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation. La réaction des peroxydes lipidiques avec certains ions métalliques (fer, cuivre) mène à la production de malondialdéhyde (MDA) (**Noëlle, 2004**).

4-hydroxynonéal (4-HNE) et les isoprostanes. Les isoprostanes sont une nouvelle classe de molécules naturelles formées *in vivo* par un mécanisme radicalaire non enzymatique de peroxydation lipidique des acides gras polyinsaturés. La quantification de ces composés comme marqueur de peroxydation lipidique *in vivo* apparaît comme une avancée importante dans l'exploration du rôle du stress oxydant en pathologie humaine (**Berdeaux et al., 2005**).

- **Oxydation protéique :**

Les effets des ROS sur les protéines sont très graves, on parle de l'oxydation du squelette protéique, c'est-à-dire de la chaîne polypeptidique conduisant à son clivage. La plupart des protéines oxydées deviennent inactives. Ces processus réversibles d'oxydation et de réduction, sont notamment sur des groupements thiols des résidus cystéines des protéines.

- **Oxydation des acides nucléiques :**

Le stress oxydant peut provoquer des mutations dans l'ADN et dans l'expression des gènes qui sont maintenant considérées comme des initiateurs majeurs des cancers. Les acides nucléiques sont sensibles au radical hydroxyle OH. Il peut y avoir jusqu'à 70 modifications oxydatives différentes des acides nucléiques, certaines affectant les bases d'autres induisant des cassures dans les brins (**Ré et al., 2005 ; Baudin, 2020**).

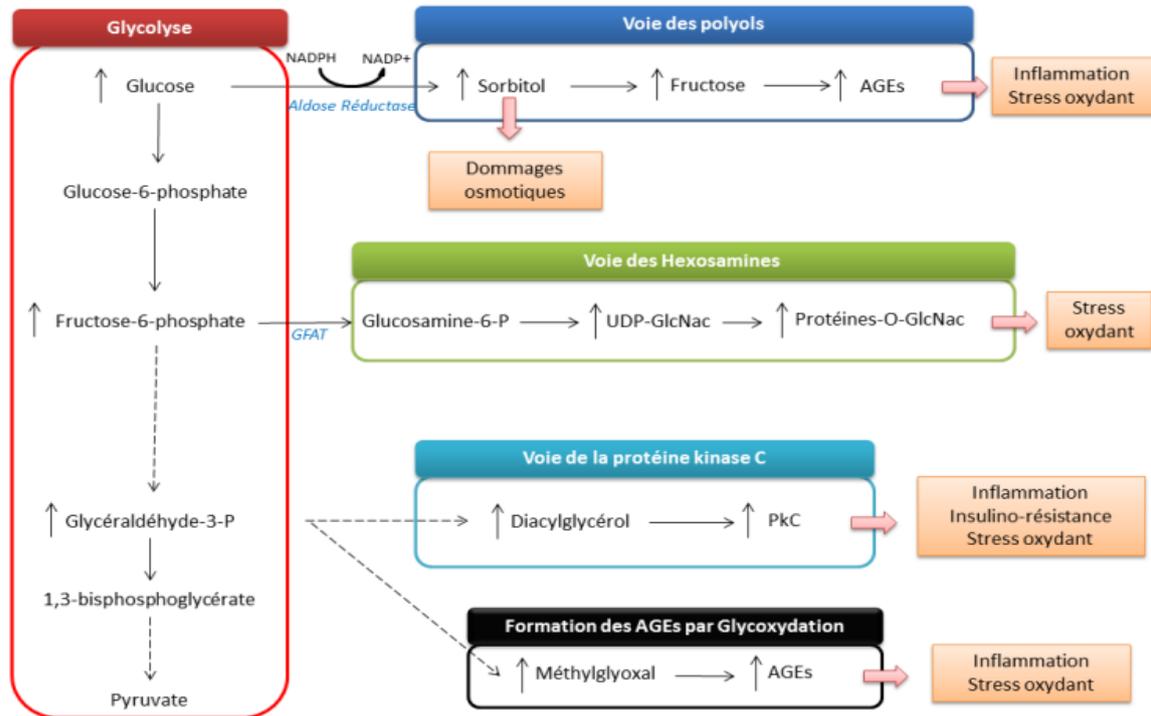
### **3.5. L'implication du SO et de l'inflammation dans la pathogénèse de DT2 :**

Le DT2 est caractérisé par une hyperglycémie chronique et un stress oxydant important. Le SO est défini comme un déséquilibre entre espèces pro-oxydantes et antioxydantes en faveur des premières. Le SO va participer au dysfonctionnement cellulaire et favoriser le développement de pathologies associées au diabète. En effet, différentes voies sont activées en condition d'hyperglycémie (**figure 7, 8**) et jouent un rôle dans le mécanisme de toxicité du glucose. Parmi ces voies activées par l'hyperglycémie, on peut citer : la voie

des polyols, des hexosamines, de la protéine kinase C (PKC) et les voies de formation des produit s'avancés de glycation (AGE) (**Boyer, 2016**).

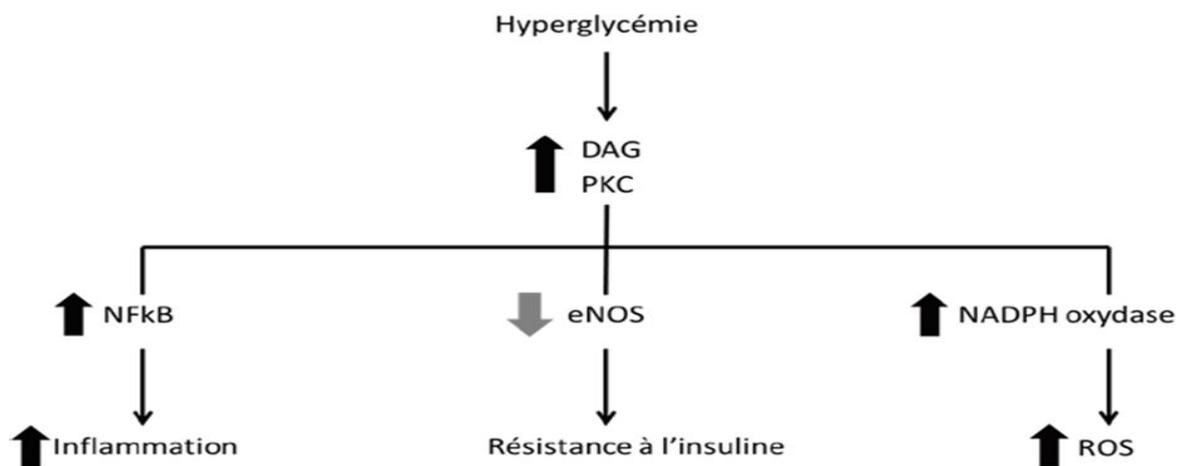
Le diabète se caractérise par une diminution de la fonction de la cellule bêta pancréatique et de l'hyperinsulinisme, par une augmentation de la production hépatique de glucose (PHG) et par une majoration de l'insulino-résistance. Deux mécanismes principaux liés au diabète sont susceptibles d'intervenir comme facteurs aggravant les mécanismes physiopathologiques suscités être responsables de stress oxydant : la lipotoxicité et surtout la glucotoxicité, le métabolisme lipidique est fortement perturbé. Le dysfonctionnement du métabolisme des acides gras est un facteur déterminant menant à l'insulinorésistance et chez les sujets prédisposés, au diabète de type 2. Plusieurs anomalies lipidiques peuvent être élevé (**Girard, 2003**). Plusieurs études ont rapporté l'association du SO et la pathogénie de DT2, en effet, il existe un cycle vicieux entre l'hyperglycémie, le stress oxydant et le DT2 (**Boyer, 2016**) a montré que le SO associé à l'hyperglycémie joue un rôle dans le dysfonctionnement des cellules, notamment par l'augmentation du taux de protéines oxydées. Au cours du DT2, le SO et l'inflammation sont étroitement liés, la génération de ROS favorisant l'installation d'une inflammation chronique et d'une stimulation de la production de ROS induite par les cytokines proinflammatoires. De plus, l'activation de la voie de la protéine kinase C (Pkc) est notamment impliquée dans l'augmentation de l'inflammation via l'augmentation de la synthèse du facteur pro-inflammatoire NFkB, elle influence aussi la résistance à l'insuline et l'augmentation du stress oxydant par induction de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et en activant l'activité NADPH oxydase (**figure8**).

Le rôle de l'inflammation dans la pathogénie de l'insulinorésistance, rapporté par Hotamisligil et Spiegelman, indiquent une augmentation de la production de tumornecrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) par le tissu adipeux d'obèses et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, lors d'un traitement par des antagonistes de TNF $\alpha$ . De plus, l'inflammation joue un rôle significatif dans l'insulinosécrétion. En effet, les îlots de Langerhans de sujets DT2 présentent une augmentation de l'expression des cytokines et une infiltration de cellules immunitaires constituée principalement de macrophages pro-inflammatoires (**Donath, 2021**).



**Figure 7: Voies activées par l’hyperglycémie (Boyer,2016).**

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). L’activation de ces voies va entraîner une augmentation de l’inflammation et de stress oxydant.



**Figure 8 : L’activation de la Voie de la PKC dans le cadre de la pathologie diabétique (Boyer, 2016).** L’activation de la voie de la PKC est notamment impliquée dans l’augmentation de l’inflammation, dans la résistance à l’insuline et dans l’augmentation du stress oxydant.

## 4. Vitamine C et D et inflammation :

### 4.1. Vitamine C :

#### 4.1.1. Définition :

La vitamine C ou acide ascorbique (AA) est une vitamine hydrosoluble et antioxydante dont le cytosol et les fluides extracellulaires sont leurs principales localisations (Ryan et al., 2010; Kim et al., 2013). Sa structure est formée par 6 atomes de carbone, 8 atomes d'hydrogènes, et 6 atomes d'oxygènes ( $C_6H_8O_6$ ) (figure 9, 10). On peut trouver cette vitamine dans les agrumes, poivrons verts et rouges, les fraises, les tomates, le brocoli et les choux de Bruxelles, Le navet, groseille indienne et d'autres légumes à feuilles (Chambial et al., 2013).

#### 4.1.2. Sources alimentaires :

La teneur animale en vitamine C est faible, elle est inférieure à 30-40 mg/100 g ; par contre la teneur végétale est importante, elle peut aller jusqu'à 5000 mg/100 g (Du et al., 2012). L'AA est largement distribué dans les fruits et les légumes frais (Dou, 2016).

#### 4.1.3. Biosynthèse :

Chez la plupart des mammifères, la synthèse de La vitamine C se fait au niveau du foie (Harrison et al., 2014). Seuls l'homme, cochon, primates ,et quelques chauves-souris sont incapables de le synthétiser (Aghajanian et al., 2015), car ils sont dépourvus du gène codant la gulonolactone oxydase, l'enzyme qui permet la formation de La vitamine C à partir du glucose (Harrison et al., 2014). Chez l'homme, La vitamine C apportée par l'alimentation est d'abord absorbée dans l'intestin et puis transportée dans la circulation sanguine de différentes façons.

#### 4.1.4. Fonctions biologiques de la vitamine C :

La vitamine C intervient dans de multiples réactions de l'organisme. Elle joue un rôle dans la production hormonale et le métabolisme des protéines comme la synthèse du collagène (Kim et al., 2013). Elle intervient aussi dans les réponses immunitaires grâce à son action antioxydante (modulation de l'activité phosphatase, régulation épigénique de l'expression des gènes, élimination des ROS, modulation de la synthèse des cytokines proinflammatoires et l'expression des molécules adhésives) (Holmannová et al., 2012 ; Manning et al., 2013 ), et dans l'ossification (prolifération des ostéoblastes) (Aghajanian et al., 2015). Elle agit comme un antioxydant primaire d'origine exogène, en éliminant des radicaux générés dans les cellules ou le plasma. Elle est capable également de recycler d'autres antioxydants (Padayatty et al., 2003 ; Mahfouz et Kummerow, 2004).

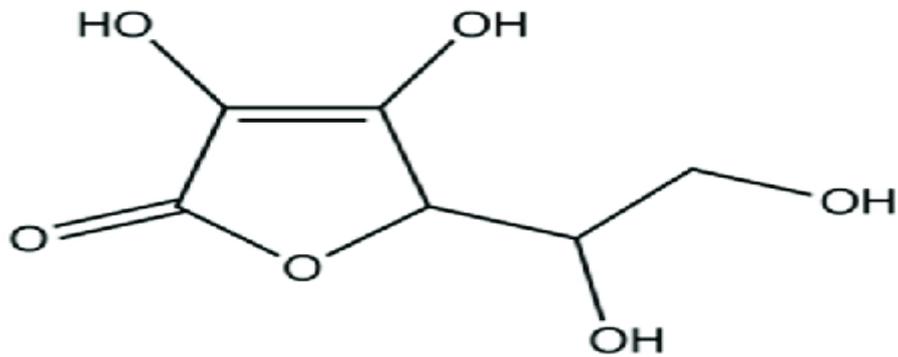


Figure 9 : Structure chimique de la vitamine C (ascorbique) (Jovic et al., 2020).

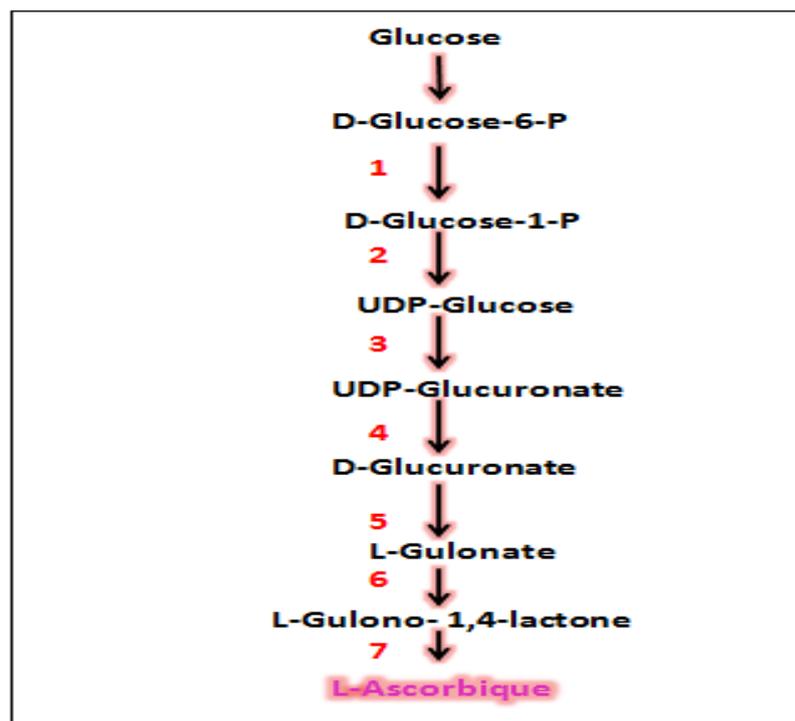


Figure 10 : La synthèse de la vitamine C (Figuerola et Rivas, 2015).

#### 4.1.4.1. Effets de la vitamine C sur le stress oxydatif et l'inflammation :

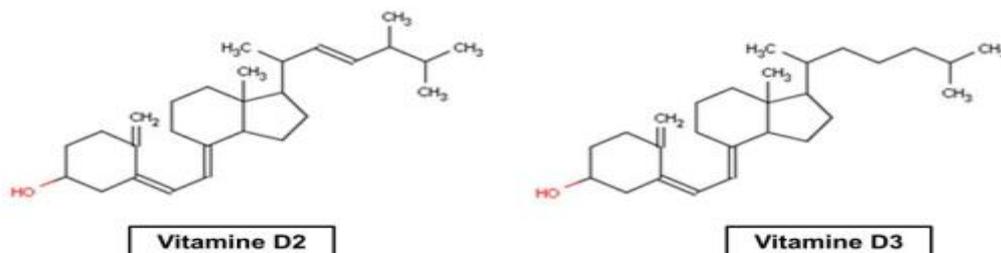
Toutes les fonctions biologiques de la vitamine C sont dues à ses propriétés oxydo-réductrices et notamment à son habilité à donner des électrons. La vitamine C affecte pratiquement tous les composants du système immunitaire et inflammatoire, vu que la concentration intracellulaire en vitamine C des phagocytes et des lymphocytes est largement supérieure à celle du plasma. En effet, les ROS délétères générés, au cours de processus inflammatoire peuvent être réduits par la vitamine C (**Hemilä, 2009**). La vitamine C influence aussi l'activité des macrophages et des cellules endothéliales en régulant le processus de phagocytose par la diminution de l'adhésion, du chimiotactisme, de l'internalisation et aussi de la production superoxyde (**Dahou et al., 2021**). La vitamine C renforce la barrière cutanée en synergie avec d'autres micronutriments et répare les dégâts cellulaires secondaires au stress oxydatif. Elle renforce la réponse immune de type Th1 médiée par les cytokines. Elle protège également les cellules immunitaires contre les radicaux libres (**Chambial et al., 2013**).

Au cours de DT2, la vitamine C a prouvé son rôle dans l'amélioration de contrôle de la glycémie des lipides et de l'insuline sérique (**Afkhami-Ardekani et Shojaoddiny-Ardekani, 2007**), mais son action sur le processus inflammatoire et le SO généré au cours de DT2 reste inconnue.

## 4.2. Vitamine D :

### 4.2.1. Définition et origine :

La vitamine D est une hormone stéroïdienne liposoluble. Elle existe sous 2 formes, vitamine D2 et vitamine D3, qui sont toutes deux converties en leur principal métabolite actif: la 1,25-dihydroxyvitamine D. Les deux formes de la vitamine D sont des molécules sœurs différenciées par la présence d'un groupe méthyle et d'une double liaison (**Figure 11**).



**Figure 11 : Structure chimique de la vitamine D2 (ergocalciférol) et de la vitamine D3 (cholécalfiérol) (Nouari, 2016).**

La vitamine D<sub>2</sub>, ou ergocalciférol, est la forme végétale et fongique, non absorbée dans le tractus digestif de l'homme. Elle est d'origine exogène uniquement et elle est présente en petite quantité dans les levures, les champignons et les céréales. Elle est produite à partir de leur précurseur, ergostérol (provitamine D<sub>2</sub>), qui est dérivé du cholestérol. Sous l'action des rayons ultraviolets, le cycle B de l'ergostérol s'ouvre et survient, par la température, une isomérisation donnant l'ergocalciférol (Nouari, 2016).

La vitamine D a deux origines :

- ✓ Origine exogène : retrouvée dans les rares sources alimentaires animales telles que les poissons gras (hareng, saumon, sardine, anchois), et les œufs essentiellement.
- ✓ Origine endogène : elle est synthétisée au niveau des couches profondes de l'épiderme à partir du 7-déhydrocholestérol. Sous l'effet des rayonnements ultraviolet B(UVB), de basse longueur d'onde ( $\beta$ 90 nm à 315 nm), ce précurseur est converti en pré-vitamine D qui subit une isomérisation thermique d'une double liaison formant la vitamine D<sub>3</sub>. Une fois synthétisée, la vitamine D<sub>3</sub> est stockée dans les tissus graisseux et les muscles (Nouari, 2016).

#### 4.2.2. Sources :

Les sources exogènes des vitamines D<sub>3</sub> sont peu nombreuses, les aliments qui en contiennent sont essentiellement : les poissons gras, les huiles de foie de poissons et les jaunes d'œufs. Elle est également présente naturellement en petite quantité dans le lait, le pain ou les céréales, et en plus grande quantité quand ils sont enrichis. On peut également trouver une quantité de 25-Hydroxyvitamine D (25OHD) naturellement dans les aliments, cependant, elle n'est pas prise en compte dans le calcul des apports exogènes de vitamine D. Quant à la vitamine D<sub>2</sub>, celle-ci n'est présente que dans un certain nombre d'aliments d'origine végétale, dont les champignons et les levures (Tissandndié et al., 2006).

#### 4.2.3. Effets biologiques de la vitamine D :

- ✓ **Homéostasie phosphocalcique :**

La forme active de la vitamine D<sub>3</sub>, calcitriol, est considérée comme un régulateur de l'homéostasie du calcium et du phosphate, à travers ces effets sur l'intestin, le rein, la glande parathyroïde et l'os, elle protège contre les carences en calcium et en phosphate (Wranicz et Szostak-Węgierek, 2014), permettant ainsi de maintenir un état de normocalcémie nécessaire pour une minéralisation osseuse adéquate (Courbebaisse et Souberbielle, 2011).

✓ **Effets biologiques non classiques :**

De nombreuses travaux ont permis d'élucider les différentes fonctions de la vitamine D dans le corps humain. Le récepteur de la vitamine D a été identifié dans 36 autres types de tissus et de cellules dans l'organisme humain comme le muscle cardiaque, le cerveau, les glandes endocrines, les lymphocytes B et T et les macrophages. De plus, la 1- $\alpha$ -hydroxylase a été trouvée dans de nombreuses localisations diverses outre que le rein. Son activité a été observée dans les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, et les macrophages activés ainsi que les cellules  $\beta$  de Langerhans (**Wranicz et Szostak-Węgierek, 2014**).

✓ **Effets de la vitamine D sur l'inflammation au cours de DT2 :**

Le rôle de la vitamine D dans l'immunité innée et l'inflammation a été largement décrit dans la littérature. L'expression du récepteur de vitamine D (VDR) au niveau de certaines cellules immunitaires a soulevé l'idée que la vitamine D pourrait fonctionner comme un immunomodulateur (**Palomer et al., 2008**). L'effet immunomodulateur du D3 sur l'inflammation a été étudié chez les patients nouvellement diagnostiqués en DT1et a prouvé que la vitamine D pourrait moduler l'inflammation et l'immunité adaptative et même pourrait exercer un effet anti-inflammatoire (**Dahlouk, 2016**). Dans le DT2, de nombreux marqueurs systémiques de l'inflammation ont été détectés, comme le facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$  et TNF- $\beta$ , l'IL-6 et son récepteur, la protéine C réactive et l'activateur de l'inhibiteur du plasminogène. Certains médiateurs immunitaires, tels que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6, peuvent interférer directement avec la signalisation de l'insuline, provoquant une résistance à l'insuline par le biais de plusieurs mécanismes. Des études expérimentales sur des souris femelles diabétiques non obèses traitées avec la 1,25-(OH) $_2$  D3 ont montré une diminution de l'expression des cytokines et des chimiokines des îlots de Langerhans réduisant ainsi l'inflammation (**Gysemans et al., 2005**). En effet, l'action de la vitamine D sur l'expression des cytokines au cours de l'inflammation chronique chez les souris atteintes de DT2 y compris IL-2, IL-6 et IL-12, IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$  et TNF- $\beta$  confirme son rôle primordial dans l'immunité contre DT2. Le TNF et l'IL6 peuvent altérer la sensibilité à l'insuline en déclenchant différentes étapes clés de la voie de signalisation de l'insuline. De plus, La vitamine D pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et favoriser la survie des cellules  $\beta$ -pancréatiques en les protégeant de l'apoptose (**Schlienger et al., 2010**).

#### 4.2.4. Effet de la vitamine D sur le DT2 :

##### 4.2.4.1. La vitamine D et l'insulinosécrétion :

Il existe de nombreuses preuves suggérant un rôle de la vitamine D notamment dans la sécrétion de l'insuline au niveau des cellules  $\beta$  de Langerhans qui expriment des récepteurs à la vitamine D, de 1  $\alpha$ -hydroxylase, ainsi que des protéines de liaison au calcium dépendantes de la vitamine D (**Palomer et al., 2008**). De plus, des études antérieures ont démontré que l'hypovitaminose D altère la synthèse et la sécrétion de l'insuline pouvant ainsi prédisposer à l'intolérance au glucose, à la modification de la sécrétion d'insuline et au DT2. La supplémentation en vitamine D améliore le contrôle glycémique et la sécrétion de l'insuline chez les patients atteints de DT2 avec une hypovitaminose D, suggérant ainsi un rôle pour la vitamine D dans la pathogenèse du DT2 (**Palomer et al., 2008**). Le mécanisme d'action majeur de la vitamine D sur la sécrétion et la synthèse de l'insuline impliquerait son rôle important dans la régulation du calcium extracellulaire et du flux de calcium à travers la cellule nécessaire aux endopeptidases qui convertissent la proinsuline en insuline. De plus, le calcium est non seulement nécessaire à l'exocytose de l'insuline mais également à la glycolyse dans les cellules  $\beta$ , qui joue un rôle dans la régulation de la concentration de glucose circulant. La vitamine D affecte également la sécrétion d'insuline en stimulant sa synthèse par l'activation de la biosynthèse des protéines dans les îlots pancréatiques. Elle est aussi responsable de l'augmentation de la sécrétion d'insuline par d'autres mécanismes tels que la modulation directe de la croissance des cellules  $\beta$  (**Pittas et al., 2007 ; Palomer et al., 2008**).

##### 4.2.4.2. La vitamine D et l'insulinorésistance :

En plus de son rôle sur l'insulinosécrétion, la vitamine D aurait un effet bénéfique sur l'action de l'insuline, soit directement en favorisant l'expression du récepteur de l'insuline, soit indirectement médiée par le calcium (**Shlienger et al., 2010**). En effet, celui-ci est étroitement régulé et ses concentrations intracellulaires doivent être maintenues dans une plage extrêmement étroite pour l'action optimale de l'insuline sur différents tissus cibles, tels que le muscle squelettique et le tissu adipeux. Les modifications des concentrations intracellulaires du  $\text{Ca}^{2+}$  peuvent entraîner une résistance périphérique à l'insuline par altération de la transduction de son signal, avec une diminution de l'activité et de l'externalisation du transporteur de glucose-4 (GLUT4) (**Cavalier et al., 2011**). L'amélioration de la sensibilité à l'insuline serait aussi médiée par la capacité de la vitamine D d'activer le PPAR $\gamma$ , facteur de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles

squelettiques et le tissu adipeux (**Shlienger et al., 2010**). De plus, la supplémentation en vitamine D réduit les concentrations d'acides gras sériques libres chez les patients atteints de DT2, ce qui suggère en outre une amélioration de la sensibilité à l'insuline (**Chiu et al., 2004**).

## Article 1 : L'impact de l'équilibre glycémique sur le statut oxydant-antioxydant dans un échantillon de diabétiques type 2 tunisiens

S. Mejrbi, R. Lakhdar, L. Chaieb, J. Ben Chibani, A. Miled, A. Kassab (2012). *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* ; 27 :352-356.

Immuno-analyse et biologie spécialisée (2012) 27, 352–356



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLES ORIGINAUX OU DE RECHERCHE

### L'impact de l'équilibre glycémique sur le statut oxydant–antioxydant dans un échantillon de diabétiques de type 2 tunisiens

*Glycemia balance impact on oxidant–antioxidant status balance in Tunisian patients with type 2 diabetes*

S. Mejrbi<sup>a</sup>, R. Lakhdar<sup>b</sup>, L. Chaieb<sup>c</sup>, J. Ben Chibani<sup>b</sup>, A. Miled<sup>a</sup>, A. Kassab<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de biochimie, CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisie

<sup>b</sup> Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire, faculté de pharmacie, Monastir, Tunisie

<sup>c</sup> Centre d'endocrinologie, CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisie

#### Objectif de l'article :

Cette étude vise à connaître l'effet de l'équilibre glycémique sur le statut oxydant-antioxydant chez des patients atteints de DT2.

#### Patients et méthodes :

La recherche porte sur deux échantillons de la population tunisienne à jeun, d'au moins dix heures, par un prélèvement sanguin. La population d'étude est composée de deux cent diabétiques de type 2 et 200 témoins. La glycémie, l'hémoglobine glyquée, l'insuline, le peroxyde d'hydrogène, l'homocystéine, le statut antioxydant total (SAT), la superoxyde dismutase la glutathion peroxydase (GPx) et le zinc ont été dosés par des kits commerciaux. L'évaluation des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique des lipoprotéines de faible densité (SRATB-LDL) a été effectuée par une technique fluorimétrique, les acides gras polyinsaturés (AGPI) ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse et les vitamines A et E ont été dosés par chromatographie liquide de haute performance. L'indice vérifiant la quantité sensible de l'insuline a été calculé.

#### Résultats :

Les résultats obtenus indiquent une augmentation significative de l'acide thiobarbiturique des LDL, du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et de l'homocystéine ; alors que les AGPI, le SAT, les

vitamines A et E et zinc, l'insuline et l'indice quantitatif vérifiant la sensibilité à l'insuline ont diminués d'une manière significative chez les diabétiques comparés à leurs témoins.

Le statut antioxydant total et l'activité de la superoxyde dismutase ont été varié selon l'hémoglobine glyquée et le peroxyde d'hydrogène. Les diabétiques en mauvais équilibre glycémique (hémoglobine glyquée supérieure à 9%) ont eu la concentration d'insuline et l'indice quantitatif vérifiant la sensibilité à l'insuline les plus faibles et les paramètres de stress oxydant les plus élevés.

### **Discussion :**

L'élévation du contenu en SRATB dans les LDL des diabétiques a reflété la présence d'hydroperoxydes issus de la peroxydation des AGPI qui ont été significativement diminués chez les diabétiques par rapport aux témoins. Cette peroxydation serait induite par le  $H_2O_2$  avec une incidence accrue chez les patients diabétiques par rapport aux témoins.

L'étude de l'impact de l'équilibre glycémique a montré une diminution de SAT chez les diabétiques traduit par le dépassement de capacité de neutralisation des ROS. La diminution des vitamines A et E pourrait être due à une surconsommation de ces vitamines afin de neutraliser les RL. L'association de l'activité de GPx avec l'hyperhomocystéinémie pourrait traduire une inhibition de la GPx par l'homocystéine.

Plusieurs études ont indiqué une diminution significative de la capacité antioxydante dans le plasma, par contre d'autres ont parlé d'une augmentation de défense antioxydante. La divergence des résultats est probablement liée à l'hétérogénéité des populations de diabétiques étudiées par rapport à leur stade et leur équilibre glycémique.

**Mots clés :** Stress oxydant ; SOD ; GPx ; SAT ; Peroxyde d'hydrogène ; Diabète de type 2.

## Article 2 : Le rôle de l'inflammation systémique dans l'association entre 25-hydroxyvitamine D sérique et le diabète de type 2

Zhengce Wan, Lulu Song, Liu Hu, Xiaomei Lei, Yuancheng Huang, YongmanLv et Shaojing Yu (2021). *Clinical Nutrition* ; 40 :3661-3667.

Clinical Nutrition 40 (2021) 3661–3667



Original article

### The role of systemic inflammation in the association between serum 25-hydroxyvitamin D and type 2 diabetes mellitus

Zhengce Wan <sup>a</sup>, Lulu Song <sup>b</sup>, Liu Hu <sup>a</sup>, Xiaomei Lei <sup>a</sup>, Yuancheng Huang <sup>a</sup>, Yongman Lv <sup>a, \*\*, 1</sup>, Shaojing Yu <sup>c, \*, 1</sup>

<sup>a</sup> Health Management Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China

<sup>b</sup> Department of Maternal and Child Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China

<sup>c</sup> Department of Blood Transfusion, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China

#### Objectif de l'article :

Le but de recherche était d'étudier le rôle de l'inflammation et sa relation avec la 25-hydroxyvitamine D sérique et le diabète type 2.

#### Matériel et méthodes :

L'étude a été menée sur la race chinoise avec des participants n= 47803 dont l'âge variait entre 18 et 96 ans.

En utilisant des automates appropriés, la glycémie à jeun a été déterminée avec la méthode d'hexokinase, la 25(OH)D sérique est mesuré par chimiluminescence et les biomarqueurs inflammatoires ont également été mesurés par la numération des globules blancs totales et différentielles (neutrophiles, lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles) ainsi que la détermination du volume plaquettaire moyen (MPV). Des modèles de régression linéaire ou logistique multivariés et une analyse de médiation ont été utilisés pour examiner les relations entre le 5(OH)D sérique, les biomarqueurs inflammatoires (numération des globules blancs et volume plaquettaire moyen) et le DT2.

**Résultats :**

Sur les 47 803 participants inclus, 5,2 % étaient diabétiques et 51,4 % étaient déficients en 25(OH) D sérique. Cette étude a révélé une association inverse significative entre le 25(OH)D sérique et le risque de DT2 après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels (P pour la tendance = 0,002); les rapports de cotes ajustés à plusieurs variables (RC) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les niveaux sériques 25(OH)D (suffisance, insuffisance et lacune) étaient 1,00 (référence), 1,17 (1,03-1,33) et 1,25 (1,09-1,43), respectivement par le nombre total de globules blancs, le nombre de neutrophiles, le nombre de lymphocytes et le nombre de monocytes (valeurs  $P < 0,05$ ); les proportions médiales étaient de 9,89 %, 7,51 %, 2,94 % et 2,82 %, respectivement.

Les niveaux d'IMC, de pression artérielle systolique et diastolique, de glycémie et du nombre des globules blancs (à l'exception des basophiles) étaient également plus élevés chez les participants déficients en 25(OH) D ( $p < 0,05$ ), alors que les teneurs sériques semblaient s'inverser, pour les tranches d'âges, concernant l'acide urique, la créatinine, les transaminases, ainsi que le nombre des plaquettes ( $p < 0,05$ ).

Ila été aussi remarqué, qu'il y a un effet indirect significatif de 25 (OH) D sérique sur le risque de diabète de type 2 par le nombre total de globules blancs, de neutrophiles, de lymphocytes et de monocytes ( $p < 0,05$ ) dans les proportions respectives suivantes 9,89%, 7,51%, 2,94% et 2,82%.

**Discussion :**

La présente étude a rapporté que plus de la moitié des participants à l'étude étaient déficients en 25(OH)D sérique. Une association inverse significative entre la 25(OH)D sérique et le risque de DT2 a été trouvée après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels. De plus, cette association observée était médiée de manière significative par le nombre total de globules blancs, le nombre de neutrophiles, le nombre de lymphocytes et le nombre de monocytes. Cette étude a également révélé que le déficit sérique en 25(OH)D était lié à des niveaux accrus de biomarqueurs inflammatoires (à l'exclusion des basophiles), et que des niveaux accrus de biomarqueurs inflammatoires (à l'exclusion de l'éosinophile et des plaquettes) étaient liés à un risque élevé de DT2.

**Mots clés :** 25-hydroxyvitamine D; volume moyen des plaquettes; inflammation systémique ; diabète sucré de type 2; numération des globules blancs.

### Article 3 : Supplémentation en vitamine D et contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : Revue systématique et méta-analyse

Chunhua Wu, Shanhu Qiu, Xiangyun Zhu et Ling Li (2017). *Metabolism Clinical and Experimental* ; 73 :67-76



#### Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis



Chunhua Wu, Shanhu Qiu, Xiangyun Zhu, Ling Li\*

Department of Endocrinology, Zhongda Hospital, Institute of Diabetes, Medical School, Southeast University, China

#### Introduction et Objectif :

Il a été démontré que de faibles niveaux de vitamine D sont associés à une altération du contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2. Cependant, l'association entre la supplémentation en vitamine D et l'amélioration de l'état glycémique reste controversée. L'objectif de cette revue était de résumer les preuves issues d'essais contrôlés randomisés pour évaluer l'efficacité de la supplémentation en vitamine D dans la réduction des taux de HbA1c et de glycémie à jeun (FBG).

#### Matériel et Méthodes :

Nous avons recherché dans Pub Med, le Web of Science et la Cochrane Library les rapports publiés jusqu'en mars 2017. Nous avons sélectionné un ECR parallèle examinant l'effet de la vitamine D ou des analogues de la vitamine D sur les taux d'HbA1c ou de FBG chez les patients atteints de DT2. Le d de Cohen a été calculé pour représenter la différence moyenne standardisée (DMS) pour chaque étude et les DMS avec des intervalles de confiance (IC) de 95% ont été regroupés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires.

**Résultats :**

Vingt-quatre études évaluant les taux d'HbA1c et 18 études évaluant les taux de FBG ont été incluses. Une méta-analyse a montré que la supplémentation en vitamine D était associée à des taux d'HbA1c inférieurs (différence moyenne standardisée (DMS) -0,25 [-0,45 à -0,05]) mais n'avait aucun effet sur les taux de FBG (DMS -0,14 [-0,31 à 0,03]). Cependant, des analyses de sous-groupes ont indiqué que la supplémentation en vitamine D est associée à des niveaux réduits de taux d'HbA1c. (SMD -0,39 [-0,67 à -0,10]) et FBG (SMD -0,27 [-0,46 à -0,07]) chez les patients présentant une carence en 25-hydroxyvitamine D (25(OH) D) au départ. De façon significative, des concentrations réduites d'HbA1c ont également été observées en association avec la supplémentation en vitamine D chez le sous-groupe comprenant les patients atteints de DT2 ayant un indice de masse corporelle (IMC) <30 kg/m<sup>2</sup> (SMD -0,30 [-0,54 à -0,07]).

**Discussion :**

En plus de ses effets multiples sur la santé humaine, la vitamine D est largement impliquée dans des maladies métaboliques tels que le DT2 et l'obésité. Il est également très connu que la carence en vitamine D est relativement fréquente chez les patients atteints de DT2. Par ailleurs, la relation de cause à effet entre la vitamine D et le DT2 reste mal élucidé et les résultats d'études antérieures sur la supplémentation en vitamine D ont été incohérents. Une étude récente à courte terme a révélé que la supplémentation en vitamine D a eu un effet positif sur le contrôle de la glycémie ; toutefois, aucun effet significatif sur HbA1c n'a été observé dans des études à long terme qui avaient une intervention plus de trois mois. Cependant, les résultats de la présente revue systématique et la méta-analyse a montré que la supplémentation en vitamine D a été associée à une réduction des niveaux d'HbA1c et de la glycémie à jeun chez les diabétiques de type 2 ayant une carence en vitamine D. Cependant, la supplémentation en vitamine D ne semblent pas avoir un effet sur l'état glycémique du diabétique ayant une insuffisance en vitamine D. Ainsi, l'étude a montré que la supplémentation en vitamine D était associée à une réduction des niveaux d'HbA1c chez les patients atteints de DT2 non obèses, mais pas chez les patients atteints de DT2 souffrant de l'obésité. Ces résultats suggèrent que l'amélioration de la vitamine D chez les personnes obèses ne réduit pas les autres effets indésirables néfastes de l'obésité sur le métabolisme du glucose. Par conséquent, nos résultats fournissent des preuves que la supplémentation en vitamine D peut être cliniquement bénéfique chez les patients diabétiques de type 2 non obèses.

**Mots clés :** Vitamine D, HbA1c, glycémie, IMC.

**Article 4 : Effet de la vitamine C sur le glucose sanguin, les lipides et l'insuline sériques chez les patients atteints du diabète de type 2**

Mohammad Afkhami-Ardekani et Ahmad Shojaoddiny-Ardekani (2007). *Indian J Med Res* ; 126(5) : 471-4.

Randomized Controlled Trial > [Indian J Med Res. 2007 Nov;126\(5\):471-4.](#)

**Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients**

Mohammad Afkhami-Ardekani<sup>1</sup>, Ahmad Shojaoddiny-Ardekani

**Introduction et Objectif :**

Le diabète sucré est l'un des troubles métaboliques les plus courants qui causent des complications microvasculaires et macrovasculaires. En raison des effets supplémentaires de l'hyperglycémie et de l'hyperlipidémie pour les maladies cardiovasculaires, les anomalies lipidiques devraient être évaluées dans le diabète. Comme la vitamine C est connue pour ses effets bénéfiques sur les lipides sériques et l'HbA1c, nous avons évalué l'effet de différentes doses de vitamine C sur la glycémie, les lipides sériques et l'insuline sérique chez les personnes atteintes de DT2.

**Méthodes :**

Un total de 84 patients atteints de diabète de type 2 enregistrés au Yazd Diabetes Research Center, en Iran, ont été inclus dans l'étude. Ils ont reçu au hasard 500 mg ou 1000 mg de vitamine C par jour pendant six semaines. La glycémie à jeun (FBS), les triglycérides (TG), le cholestérol total (TC), la lipoprotéine basse et haute densité (LDL, HDL), l'hémoglobine glyquée HbA1c et l'insuline sérique ont été mesurés avant et après la consommation de vitamine C et les résultats ont été analysés.

**Résultats :**

Une diminution significative des FBS, TG, LDL, HbA1c et de l'insuline sérique a été observée chez le groupe supplémenté par 1000 mg de vitamine C. La consommation de 500 mg de vitamine C, cependant, n'a donné aucun changement dans les paramètres étudiés.

**Discussion :**

Nos résultats indiquent que la consommation quotidienne de 1000 mg de vitamine C comme une dose supplémentaire journalière peut être bénéfique pour diminuer la glycémie et les lipides chez les patients atteints de diabète de type 2 et ainsi réduire le risque de complications chez les patients atteints le DT2.

**Mots clés :** DT2, la supplémentation en vitamine C, insuline sérique, FBS, TG, LDL, HbA1c.

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par un métabolisme anormal du glucose et une résistance à l'insuline. Parmi les principales voies de complications diabétiques, on distingue le stress oxydant, ce qui pourrait entraîner par la suite une diminution de la sensibilité à l'insuline. Dont le but de montrer l'effet de l'équilibre glycémique sur l'équilibre du statut oxydant-antioxydant chez des diabétiques de type 2 du centre tunisien, Mejrbi et ses collaborateurs (2012) ont prouvé que le déséquilibre de la glycémie produit un état de stress oxydant qui diminue la sensibilité à l'insuline des tissus cibles.

La supplémentation en vitamine D demeure un choix efficace pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients déficients en vitamine D ou non obèses atteints de diabète de type 2, ce contexte a été montré par Wu et al. (2017). Ainsi, Wan et al. (2021) ont proposé que la carence en 25(OH)D sérique est indépendamment associée à un risque élevé de présenter le diabète de type 2 chez une population chinoise et que cette association inverse est médiée par l'inflammation systémique. De plus, une étude menée sur l'effet de la consommation journalière de la vitamine C chez les patients atteints le DT2 a prouvé que la supplémentation en vitamine C a baissé significativement les taux de glucose sanguin et les lipides et réduit le risque des complications associées au DT2.

Le diabète de type 2 est une maladie non-auto-immune métabolique qui affecte principalement le métabolisme du glucose et se caractérise par une résistance à l'insuline due principalement à une réponse inadéquate des tissus périphériques à l'insuline circulatoire. Les principales voies connues de complications diabétiques impliquent le stress oxydant, qui se définit comme un déséquilibre entre la production de radicaux libres et le système antioxydant conduisant à une réduction de la sensibilité périphérique à l'insuline et contribuant ainsi au développement du diabète de type 2 via plusieurs mécanismes moléculaires. Donc, Le déséquilibre de la glycémie produit un état de stress oxydant qui diminue la sensibilité à l'insuline des tissus cibles, cependant, la supplémentation en vitamine D demeure le choix pour l'amélioration du contrôle glycémique chronique et le diabète de type2. De plus, plusieurs études ont rapporté que la vitamine C'est largement recommandé afin de baisser le glucose circulant chez les patients atteints le diabète de type2 grâce à sa capacité anti-inflammatoire et antioxydante.

En perspectives, la supplémentation en vitamine D et C a montré des effets très prometteuses sur le contrôle glycémique d'une part et de la sécrétion de l'insuline d'une autre part. Il serait très intéressant d'étudier l'association de la supplémentation de la vitamine D et C sur le développement et la physiopathologie de DT2 à l'échelle moléculaire. Sachant que l'activation de la voie de la protéine kinase C (Pkc) est notamment impliquée dans l'augmentation de l'inflammation via l'augmentation de la synthèse du facteur pro-inflammatoire NFkB, elle influence aussi la résistance à l'insuline et l'augmentation du stress oxydant par induction de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et en activant l'activité NADPH oxydase, donc il serait de grand intérêt d'évaluer l'effet de la vitamine C et D sur l'expression de ces voies de signalisation chez les patients de DT2.

# Références bibliographiques

**A**

- Abdelkebir K.H. (2014). Les Marqueurs Biologiques Des Complications Du Diabète Sucré. Mémoire de Magistère en Physiologie Cellulaire & Moléculaire : 06-11
- Abdesselam A. et Bendaoudi R. (2017). Dosage des minéraux chez des rats diabétiques recevant un régime supplémenté en microalgue verte (spiruline). Université de Tlemcen. Mémoire de Master en Biologie : 04.
- Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (2014). Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète.
- Afkhami-Ardekani Mohammad & Shojaoddiny-Ardekani Ahmad (2007). Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients, The Indian Journal of Medical Research; 126(5): 471-4.
- Aghajanian Patrick, Susan Hall, Montri D Wongworawat, and Subburaman Mohan, (2015). The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments, Journal of Bone and Mineral Research; 30(11): 1945–1955.
- Atallah S. (2007). Metabolic Disturbance in Diabetic Patients with and without Urinary Ketone Bodies. Thèse de doctorat en Biologie: 9-11.
- AWIPH (2013). Le diabète : P02.

**B**

- Baba L. et McGrath I.M. (2008). Oxygen free radicals: Effects in the newbornperiod ; Advances in Neonatal Care Journal : 256-264.
- Bae S., Cho C.H., Kim H., Kim Y., KimH.R., Hwang Y., Yoon J.H., Kang J.S., and Lee W.J. (2013). In Vivo Consequence of Vitamin C Insufficiency in LiverInjury: Vitamin C Ameliorates T-Cell-Mediated Acute LiverInjury in Gulo(-/-) Mice. Antioxid. Redox Signal ; 19 : 2040–2053.
- Baudin Bruno (2020). Marqueurs d'oxydation des acides nucléiques, Revue Francophone des Laboratoires ; (522) : 56-61.
- Belhadj M., Arbouche Z., Brouri M., Malek R., Semrouni M., Zekri S., Nadir D., Abrouk S. (2019). Baromètre Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques, Médecine des maladies Métaboliques ; 13 (2) : 188-194.
- Bensaid S. (2019). Evaluation des perturbations thyroïdiennes chez la femme diabétique dans la localité de Mostaganem. Mémoire de Master en Biologie. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie : 19p.

- Berdeaux O. Scruel O., Durand T., Cracowski J.L. (2005). Les isoprostanes, biomarqueurs de peroxydation lipidique chez l'homme. Partie 2 : méthodes de quantification. *Pathologie Biologie* ; 53(6) :356-363.
- Bonnet F. (2013). Diabète de type 2. Données épidémiologiques et physiopathologiques, critères diagnostiques Diabète. *Réalités cardiologiques* ; 296(1) :11.
- Boulnois-Lagache C., Duhot D. et al. (2003). Principes de dépistage du diabète de type 2. Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.
- Bouries T. (2012). Prise en charge Thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'heure. Thèse pour Doctorat en Médecine : P35.

### C

- Camara B.D. (2014). Les accidents vasculaires cérébraux au cours du diabète de type 2 dans le service de médecine interne CHU-PG. Thèse de Doctorat :10-11.
- Carange J. (2010). Rôle antioxydant et anti-apoptotique des brassinostéroïdes, une nouvelle stratégie de neuroprotection. Thèse de doctorat.
- Cavalier E., Delanaye P., Souberbielle J.C, Radermecker R.P. (2011). Vitamin D and type 2 diabetes mellitus. Where do we stand? *Diabetes & Metabolism*; 37(4): 265-72.
- Centre De Jour Du Diabète De L'Estrie (2014). Programme D'enseignement pour la Clientèle Diabétique : P55-64.
- Chambial S., Dwivedi S., Shukla K.K., John P.J. and Sharma P. (2013). Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview. *Indian J. Clin. Biochem* ; 28 : 314–328.
- Chiu K.C., Chu A., Go V.L., Saad M.F. (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and b cell dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*; (79):820- 25.
- Comprendre mon diabète (2014). *Changing diabètes*. Novo Nordisk Pharma Bruxelles : P16-20.
- Couaillet Laure (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*.
- Courbebaisse M., Souberbielle J.C. (2011). Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations.

### D

- Dahlouk Lamia Ysmail, Nouari Wafa, Aribi Mourad (2016). 1,25-dihydroxyvitamin D3 down-modulates the production of proinflammatory cytokines and nitric oxide and enhances the phosphorylation of monocyte-expressed STAT6 at the recent-onset type 1 diabetes. *Immunologie Letter*; 179: 122-130.
- Dahou Sara, Smahi Mohammed Chems-Eddine, Nouari Wafa, Zoheir Dahmani, Souheila Benmansour, Lamia Ysmail-Dahlouk, Maroua Miliani, et al. (2021). L-Threoascorbic acid treatment promotes *S. aureus*-infected primary human endothelial cells survival and function, as well as intracellular bacterial killing, and immunomodulates the release of IL-1 $\beta$  and soluble ICAM-1. *International Immunopharmacology*; 74: 107-476.
- Delattre Jacques, Beaudoux Jean-Louis, Bonnefont-Rousselot Dominique (2007). Radicaux libres et le stress oxydant, aspects biologiques et pathologiques.
- Donath Marc Y. (2021). L'inflammation dans la physiopathologie et le traitement du diabète de type 2 et de ses complications. *Médecine des Maladies Métaboliques* 15(7) : P 661-668.
- Dou J.L., Jiang Y.W., Xie J.Q. and Zhang X.G. (2016). New Is Old, and Old Is New: Recent Advances in Antibiotic-Based, Antibiotic-Free and Ethnomedical Treatments against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Wound Infections. *Int. J. Mol. Sci*: 17(5): 617.

#### E

- E1-Sohemy, A. Baylin, A. Spiegelman, D. Ascherio, A. Campos, H. (2002). Dietary and adipose tissue gamma-tocopherol and risk of myocardial infarction. *Epidemiology* ; 13(2) : 216-223.
- Emmanuel Barankanira, Arnaud Iradukunda, Nestor Ntakaburimvo (2019). Facteurs déterminants du mauvais contrôle glycémique au Burundi. *AfriqueScience* ;15(5) :74-87.

#### F

- Fagot-Campagna A., Romon I., Fosse S., Roudier C. (2010). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France-Synthèse épidémiologique. Institut de veille sanitaire. *Maladies chroniques et traumatismes* : 01-11.
- Favier A. (2003). Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique* : 108-115.

- Favier A. (2006). Stress oxydant et pathologies humaines, *Ann Pharm Fr* ; 64 : 390-396.
- Figueroa-Méndez R. and Rivas-Arancibia S. (2015). Vitamin C in Health and Disease: Its Role in the Metabolism of Cells and Redox State in the Brain. *Front. Physiol*; 6: 397.
- Florence Boyer (2016). Stress oxydant et pathologie diabétique : impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses. Médecine humaine et pathologie. Université de la Réunion. Français. Ff NNT : 2016LARE0003ff. fftel-01379536ff.
- Franc Carine (2013). Le diabète-Des chiffres alarmants, *médecine/sciences* ;29 (8-9) : 711-714.
- Fusco D., Colloca G., Lo Monaco M.R., Cesari M. (2007). Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clinical Interventions in Aging journal* ; 2(3) : 377-87.
- Girard Jean (2003). Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline: mécanismes de la lipotoxicité Contribution of free fatty acids to impairment of insulin secretion and action. Mechanism of  $\beta$ -cell lipotoxicity. *Médecine sciences* ;19(8-9) : 827–833.

## G

- Grimaldi A. (2001). Traitement du diabète de type 2. Place des nouveaux antidiabétiques oraux. Dossier du CNHIM : Revue d'évaluation sur le médicament : 11-13.
- Grimaldi A. (2000). Diabétologie. Questions d'internat. Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière. : 19.
- Guerin- Dubourg A. (2014). Etude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2. Identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. Thèse de Doctorat : Biochimie ; 23-35-36.

## H

- Halimi Serge (2003). Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) qui entraîne une mortalité et une morbidité significative au niveau mondiale, *Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble, Pharmas-tu lu* ; 12(2) : P01.

- Halimi S. (2005). Le diabète de type 2 ou diabète non insulino- dépendant (DNID) (223b) : 2-7-8-9-10.
- Harrison F., Bowman G., and Polidori M. (2014). Ascorbic Acid and the Brain: Rationale for the Use against Cognitive Decline. *Nutrients*; 6 :1752–1781.
- Haton C. (2005). Effets des rayonnements ionisants sur la structure et la fonction de la cellule épithéliale intestinale. Thèse de doctorat. Université de Paris VI.
- Haute Autorité De Santé (2005). Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. Service des recommandations professionnelles : 04.
- Helene M. (2007). Le diabète. Une véritable épidémie : 06.
- Hemilä H. (2017). Vitamin C and Infections. *Nutrients* ; 9 : 339.
- Hemilä Harri (2009). Vitamin C, neutrophils and the symptoms of the common cold, *Pediatric Infectious Disease Journal* ; 16:836-837.
- Herbourg C. (2013). Elaboration D'un Programme D'éducation Thérapeutique Du Diabète De Type 2 Adapte Au Milieu Carcéral. Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie : 24-32-33-47-48.
- Hirst M. (2013). Atlas du Diabète de la FID 6e édition. Fédération Internationale du Diabète : 13-22-23-24-47.
- Holmannová M., Koláčková J., Krejsek J. (2012). Vitamin C and its physiological role with respect to the components of the immune system, *Vnitr Lek*; 58(10):743-749.
- Jared Manning, Birgitta Mitchell, Daniel A. Appadurai, Arvind Shakya et al. (2013). Vitamin C Promotes Maturation of T-Cells, Antioxid, Redox signal ; 19 : 2054-2067.

#### J

- Jodoin Valérie et Karazivan Philippe (2010). La néphropathie diabétique. *Le Médecin du Québec* ; 45(9).
- Jovic T.H., Ali S.R., Ibrahim N., Jessop Z.M., Tarassoli S.P., Dobbs T.D., Holford P., Thornton C.A., Whitaker I.S. (2020). Could Vitamins Help in the Fight Against Covid-19. *Nutrients*; 12(9): 2550.

#### K

- Kim Y., Kim H., Bae S., Choi J., Lim S.Y., Lee, N., Kong J.M., Hwang Y., Kang J.S., and Lee W.J. (2013). Vitamin C Is an Essential Factor on the Antiviral Immune Responses through the Production of Interferon- $\alpha/\beta$  at the Initial Stage of Influenza A Virus (H3N2) Infection. *Immune Netw*; 13: 70.
- Ko G.T. et Cockram C.S. (2005). Causes et effets. Le tabac et le diabète : 50.

## L

- Lahreche I., Chiha K. (2016). Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Mémoire Master recherche. Biologie Cellulaire Physio et Physiopathologie : P1-2-7-8-9-10-19-53-54.
- Lamdjadani A. Kh.et Bouazza A. (2017). Étude épidémiologique sur les facteurs de risque associés au diabète de type 2. Mémoire de Master en Analyses Biologiques et Biochimiques. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie : 26-39.
- Lange G. (2014). L'Age Moyen de découverte du diabète de type 2 Diffère significativement selon la catégorie sociale. Faculté de Médecine Xavier Bichat : Thèse pour le Doctorat en Médecine : P13-14.

## M

- Mader S.S. (2010). Biologie humaine. 1<sup>ère</sup> édition. Bruxelles : Edition De Boek
- Magder S. (2006). Reactive oxygen species: Toxic molecules or spark of life. Critical Care Med Journal; 10: 208-216.
- Mahfouz R. (2015). Insulino résistance musculaire induite par les céramides Etude des mécanismes d'action et de l'implication du transporteur CERT. Thèse de Doctorat : Physiologie et Physiopathologie : 11.
- Mahfouz M. M.& Kummerow F.A. (2004). Vitamin C or vitamin B6 supplementation prevent the oxidative stress and decrease of prostacyclin generation in homocysteinemic rats. The international journal of biochemistry & cellbiology; 36 (10): 1919-1932.
- Makhlof S., Chahboub S. (2015). Evaluation des facteurs de risque chez les diabétiques au niveau de Ain defla. Mémoire de fin d'études. Régulations Endocriniennes et Physiopathologies : P09-10-20-21-46.
- Manning J., Mitchell B., Appadurai D.A., Shakya A., Pierce L.J., Wang H., Nganga V., Swanson P.C., May J.M., Tantin D. et al. (2013). Vitamin C Promotes Maturation of T-Cells. Antioxid. Redox Signal ; 19 : 2054–2067.
- Migdal Camille, Serres Mireille (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant, médecine/sciences ; 27 (4) : 405-412.
- Marie-Noëlle Caron (2004). Étude transversale comparative des effets des apports nutritionnels en lipides et en antioxydants sur les marqueurs du stress oxydatif chez le sujet âgé atteint de diabète mellitus de type 2 versus chez le sujet âgé non-diabétique, Université de Sherbrooke, ISBN : 0-612-94813-7.

- Matés J. Perez-Gomez, C. Nunez Castro I. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry Journal*; 32: 595-603.
- Matsuoka Y., Yamato M., and Yamada K.I. (2016). Fluorescence probe for the convenient and sensitive detection of ascorbic acid. *J. Clin. Biochem. Nutr* ; 58 : 16–22.
- Meneton P. (2006). Actualités sur le diabète de type 2. *Journal de pédiatrie et de puériculture* ;19 : 190-1.
- Mezzetti A., Pierdomenico S.D., Costantini F., Romano F., De Cesare D., Cucurullo F., Imbastaro T., Riario-sforza G., Di Giacomo F., Zuliani G., Fellin R. (1998). Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free radical biology medicine journal*; 25(6): 676-681.
- Moraux T., Dorchy H. (2005). Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher. *Archives de Pédiatrie* ;12 (12) : 1779-1784.

#### N

- Nouari Wafa, Ysmail-Dahlouk Lamia, Aribi Mourad (2016). Vitamin D3 enhances bactericidal activity of macrophage against *Pseudomonas aeruginosa*. *International Immuno pharmacology*; 30: 94-101.

#### P

- Padayatty Sebastian J., Arie Katz, Yaohui Wang, Peter Eck, Oran Kwon, Je-Hyuk Lee, Shenglin Chen, et al. (2003). Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention , *Journal of the American College of Nutrition* ; 22(1) : 18-35.
- Pillon François, Kimny Tan, Priscilla Jouty, Yannick Frullani (2014). Diabète de type 2 : l'essentiel sur la pathologie. *Actualités pharmaceutiques* n° 541.
- Pittas A.G., Lau J., Hu F.B. and Dawson-Hughes B. (2007). The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 92(6):2017-29.

#### R

- Ré D.B., Nafia L., Nieoullon A., Kerkerian Le Goff L., Had-Aissoun L. (2005). Stress oxydatif cérébral : les astrocytes sont-ils vulnérables aux faibles concentrations intracellulaires de glutamate ? Implications sur la survie neuronale), *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* : 502–509.

- Recommandation Professionnelle (2006). Traitement Médicamenteux Du Diabète Type 2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : P10.
- Romain V. (2016). La recherche de complications lors de l'examen clinique et le suivi biologique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes en Picardie. Faculté de Médecine D'Amiens : Thèse pour le Doctorat en Médecine : P44.
- Romli Hajar (2016). Prise en charge et traitement du diabète de type 2.
- Ryan M.J., Dudash H.J., Docherty M., Geronilla K.B., Baker B.A., Haff G.G., Cutlip R.G. and Alway S.E. (2010). Vitamin E and C supplementation reduces oxidative stress, improves antioxidant enzymes and positive muscle work in chronically loaded muscles of aged rats. *Exp. Gerontol*; 45 :882–895.

### S

- Samson Wright (1980). Médecine-Sciences, Physiologie appliquée à la médecine. Flammarion.
- Shailja Chambial, Shailendra Dwivedi, Kamla Kant Shukla, Placheril J. John, and Praveen Sharma (2013). Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview, *Indian J Clin Biochem* ; 28(4): 314–328.
- Scheen A.J. (2017/2018). Études cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 à risque. *Médecine des maladies Métaboliques* ; 13 (1) :
- Schlienger Jean-Louis (2013). Complications du diabète de type 2. Faculté de médecine Strasbourg, 67200 Strasbourg, France, tome 42 > n85 > ; 42 : 839-848.
- Schlienger J L., Luca F., Griffon C. (2010). Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques* ; 4(5) :558-62.
- Senat M.V. et Deruelle P. (2016). Le diabète gestationnel, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* ; 44 (4) : 244-247.
- Simon D., Eschwege E. (2002). Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. *Hygiene and public health, epidemiology, occupational medicine* ; 20 : p86 -87
- Slama G. (2000). Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant. Montrouge, France. Edition John Libbey Eurotext : 104p
- Steyn NP., Mann J., Bennett PH., Temple N., Zimmet P., Tuomilehto J. (2004). Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutrition*; 7(1A): 147-165.

- Suh K., Carr J., Morrow A.C., Zeind J.D., Frei J.B. (2000). Vitamin C suppresses oxidative lipid damage in vivo, even in the presence of iron overload. *American Journal Physiology Endocrinology Metabolism*; 279(6): 1406-1412.

**T**

- Tissandié, E., Guéguen, Y., Lobaccaro, J.M.A., Aigueperse, J. & Souidi, M. (2006). Vitamine D. Métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/Sciences*, 22(12) : 1095–1100. <https://doi.org/10.1051/medsci/200622121095>.
- Togo A.D. (2010) - Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du diabète chez l'enfant et l'adolescent. Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali : p12.

**W**

- Wens Johan, Sunaert Patricia, Nobels Frank, Luc Feyen, Paul Van Crombruggen, Hilde Bastiaens, Paul Van Royen (2007). Diabète sucré de type 2, Recommandations de bonne pratique.
- Wens Johan, Sunaert Patricia, Nobels Frank, Luc Feyen, Paul Van Crombruggen, Hilde Bastiaens, Paul Van Royen (2005). Diabète sucré de type 2. Société Scientifique de Médecine Générale,
- Wolters, M. Hermann, S. Golf, S. Katz, N. Hahn, A. (2005). Selenium and antioxidant vitamin status of elderly German women. *European Journal of Clinical Nutrition* ; 24 : 1 - 17.

**Y**

- Yu, BP (1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiological Reviews* ; 74(1) : 139-62.

