

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 – TLEMCEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

BOUTCHICHE Yousra

GHENIMI Souhila

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Biologiques, Option : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Thème

Potentiels antioxydants et anti-inflammatoires nutritionnels
au cours du diabète de type 2
“Effet préventif et régulateur”

Soutenu le 22/06/2022, devant le jury composé de :

Présidente	Bouanane Samira	Professeur Université de Tlemcen
Encadrant	Baba Ahmed Fatima Zohra	Professeur Université de Tlemcen
Examinatrice	Bereksi Reguig Selma	MCB Université de Tlemcen

Année Universitaire 2021-2022

Dédicaces :

-A la mémoire de mon cher grand père qui a été toujours dans mon esprit. C'est en grande partie grâce à toi que j'ai pu avancer dans ma vie ...Je t'aime

A ma grand-mère. Merci de m'avoir fait grandir et de m'avoir élevée avec autant d'amour, merci d'être encore là chaque jour.

*A ma maman chérie, la femme guerrière qui a sacrifié toute sa vie pour ma réussite, merci d'être la meilleure maman du monde. Je t'aime
Que dieu te prête bonheur, santé et une longue vie*

A mes chères sœurs Amina et Souad qui ont été toujours à mes côtés et n'ont jamais cessées de me conseiller et soutenir ...ce sont vos sourires qui me donnent la force d'avancer.

Une pensée très spéciale à mon oncle Mohamed pour son affection, sa patience et son amour durant toute ces années.

A mes petits amours Yassine, Zineb et Wassim

A toute ma famille qui m'a accordé son soutien durant les instants les plus difficiles.

Et sans oublier mon binôme yousra pour sa patience tout au long de ce travail.

*Là où il y'a une volonté, il y'a un chemin ...
(Vladimir Lénine)*

Souhila

Dédicaces :

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

*-A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : **mon cher papa.***

*-A la femme qui n'a jamais dit non-âmes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : **mon adorable mère Rabha.***

Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

*-A **ma chère sœur Rafika**, merci de me prêter ton épaule quand j'en ai de besoin. Je t'aime !*

*-A **mes frères et leurs petites familles.***

*-A **mon mari Mohamed Amine**, qui m'a toujours en courage et qui a été compréhensif et patient. Je t'aime !*

*-A **ma belle-mère Salima**, & mes belles sœurs : **Asma & Douaa.***

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

*-A mes petits Anges : **Asma, Chaimae, Abdallâh, Djassim & Aicha***

Et à mon binôme Souhila, pour son soutien moral & sa compréhension.

Yousra

Remerciements

Je remercie tout d'abord Dieu le tout puissant de m'avoir aidé à réaliser ce mémoire, et de m'avoir donné la volonté, la force, la patience et le courage qui m'ont permis de mener ce travail à terme.

Je tiens à exprimer mes remerciements les plus chaleureux et respectueux à mon encadreur « Madame Baba Ahmed Fatima Zohra » professeur à la faculté des sciences, département de biologie (Université AbouBekrBelkaid) de m'avoir encadré tout le long de ma formation et de la confiance qu'elle m'a prouvée durant cette période, pour son aide, sa compréhension, ses conseils et orientations fructueuses. Elle m'a consacré son temps et ses efforts pour la conception de ce mémoire. Je lui témoigne ma gratitude pour sa

Patience et son soutien. J'espère avoir été à la hauteur de ces intentions.

Merci madame, vous m'avez encadré avec beaucoup de soins.

J'adresse mes plus sincères remerciements à « Madame Bouaanane S » professeur à l'Université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury.

Je remercie vivement l'examinatrice de ce mémoire « Madame Bereksi Reguig S » pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous les enseignants qui m'ont enseigné et qui par leurs compétences m'ont soutenu dans la poursuite de mes études.

Liste des figures

Figure01	Le diabète de type 1	04
Figure 02	Action de l'insuline dans le foie en condition physiologique	06
Figure 03	Le diabète de type2	08
Figure 04	Les symptômes de diabète type 2	10
Figure 05	La formation d'un radical libre	14
Figure 06	Fuite d'électrons source de ROS au sein de la chaîne de transport d'électrons	15
Figure 07	Facteurs initiateurs du stress oxydants	16
Figure 08	Mécanismes potentiels de production des ROS par l'hyperglycémie	19
Figure 09	Activité de cycle de Krebs et formation des ROS	20
Figure 10	Principaux systèmes pro-oxydants et antioxydant	22
Figure 11	Principaux systèmes oxydants et antioxydants endogènes	24
Figure 12	Structure de la vitamine E	28
Figure 13	Les différents états de l'acide ascorbique	28
Figure 14	Régénération d' α tocophérol par l'acide ascorbique	29
Figure 15	Réaction inflammatoires provoquée par une épine plantée dans la peau	35
Figure 16	L'importance des macrophages et de leur métabolisme	37
Figure 17	L'inflammation et la résistance à l'insuline	39
Figure 18	Implication des cytokines pro-inflammatoires dans la dérégulation de la voie de signalisation de l'insuline	42

Liste des tableaux

Tableau 01	Tableau récapitulatif des principaux antioxydants et de leurs modes d'action	30
Tableau 02	Récapitulatif mais non exhaustif des aliments les plus riches en antioxydants	33

Liste des abréviations

- **GH** : Growth Hormone (Hormone de croissance)
- **DID** : Diabète Insulino Dépendant
- **DNID** : Diabète Non Insulino Dépendant
- **DT2** : Diabète Type 2
- **TNF alpha** : Facteur de nécrose Tumorale
- **ROS** : Réactiveoxygènespecies(espèces réactives de l'oxygène)
- **RL** : Radical libre
- **UQ** : Ubiquinone
- **Cytc**: Cytochrome c
- **H2O**:Eau
- **H2O2**:Peroxyded'hydrogène
- **O²⁻**: Anion superoxide
- **AA**:AcideAscorbique
- **Cu**:Cuivre
- **NADPH**: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
- **FADH2**: Flavine adenosine di-nucleotide
- **LDL**: Low Density Lipoprotein (mauvaisCholesterol)
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- **ARNm** : Acide Ribonucléique messenger
- **SOD** : Superoxyde Dismutase
- **Gpx** : Glutathion Peroxydase
- **CAT** : Catalase
- **GSH** : Glutathionréduit
- **GSSH** : HumanGlutathionneOxidized
- **OHdg**: Hydroxydésoxyguanosine
- **GCS** : Glasgow Coma Scale
- **GAP** : GTPase ActivatingProteins
- **GAPDH** : Glyceraldehyde-3-phosphate déshydrogénase
- **FMN** : Flavin mononucléotide
- **MCV** : Maladies cardiovasculaires
- **RI** : Réaction inflammatoire
- **TG** : Triglycéride
- **ALA** : Alpha linoléinique
- **EPA** : Acide eicosapentaénoïque
- **AGL** : Acide gras libre
- **IL** : Interleukine
- **NF** : Nuclear factor
- **E** : Enzyme
- **PN** : polynucléaire neutrophile
- **AP-1** :Activating protiene-1
- **LB** : lymphocyte B
- **LT** : Lymphocyte T
- **CRP** : La protéine C réactive

Table des matières

Introduction	01
<u>Synthèse bibliographique</u>	
<u>Chapitre I : le diabète</u>	03
1. Définition du diabète	03
2. Les différents types de diabète	03
2.1. Le diabète de type 1.....	03
2.2. Le diabète de type 2.....	03
3. La glycémie	05
3.1. Les hormones hyperglycémiantes.....	05
3.2. L'hormone hypoglycémiante.....	05
3.2.1. Effets physiologiques de l'insuline sur les principaux tissus cibles.....	05
3.2.2. Effet sur les cellules β pancréatique.....	07
4. Physiopathologie du diabète de type 2	07
4.1. L'insulino-resistance.....	07
4.2. Altération de l'insulino-sécrétion.....	07
5. les causes du diabète type 2	09
6. Les complications du diabète de type 2	09
<u>Chapitre II : le diabète et le stress oxydatif -les antioxydants</u>	11
1. Introduction	11
2. Définition de stress oxydatif	13
2.1. Facteurs inducteurs du stress oxydatif.....	13
2.2. L'effet du stress oxydatif sur la cellule β	17
2.2.1 Particularités des défenses enzymatiques de la cellule β	17
2.2.2 Manifestation de stress oxydatif chez un patient diabétique de type 2.....	17
2.2.3 Mécanismes de production des ROS.....	17
• En situation hyperglycémique.....	17
• En situation hypoglycémique.....	18
3. Les antioxydants	21

3.1. Introduction	21
3.2. Définition des antioxydants	21
3.3. Les antioxydants enzymatiques	21
3.4. Les antioxydants non enzymatiques	23
3.5. La synergie entre la Vitamine E et la Vitamine C	27
3.6. La relation entre les antioxydants et le diabète de type 2.....	31
3.6.1. Importance des antioxydants de l'alimentation pour le diabétique.....	31
3.6.2. Les Fruits et légumes et le Diabète de type 2.....	32
<u>Chapitre III : la relation entre le diabète, inflammation et anti-inflammatoires</u>	34
1.l'inflammation	34
1.1. Généralité sur l'inflammation.....	34
1.2.les déférentes types d'agression.....	34
2. L'inflammation et le diabète de type2	36
du tissu adipeux dans l'insulinorésistance du diabète de type2associél'obésité.....	36
2.1.1. Les voies intra-cellulaires de l'inflammation impliquées dans l'insulinorésistance du diabète de type2.....	37
2.1.2. Implication des cytokines pro-inflammatoires dans l'insulinorésistance du diabète de type2.....	37
2.1.2.1. TNF α	38
2.1.2.2. L'interleukine6.....	39
2.1.2.3. L'interleukine-1 β	39
2.2. Inflammation des Ilots de Langerhans dans le diabète de type2.....	39
3. L'utilisation des anti-inflammatoires au cours du diabète de type2	40
4. L'anti-inflammatoire	40
7.1. Les anti-inflammatoires naturelles.....	40
5. Quelles sont les meilleurs anti-inflammatoires naturelles	40
5.1. Les Omega-3.....	40
5.1.1. Les sources d'Omega-3.....	42
5.1.2. Les bénéfices.....	42
5.1.3. Les effets anti-inflammatoires d'Omega-3.....	42

5.2. Le curcuma.....	43
5.2.1. La composition du curcuma.....	43
5.2.2. Les effets anti-inflammatoires du curcuma.....	44
<u>Chapitre IV : analyse des articles</u>	
Article01 :	45
Article02 :	46
Article03 :	48
Article04 :	51
Article05 :	53
Discussion des résultats	56
Conclusion.....	59
Références bibliographiques.....	60
Annexes.....	67

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie chronique grave qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque le corps n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. Le diabète est devenu un obstacle de santé public. Il s'agit d'une maladie non transmissible prioritaire ciblée par les dirigeants mondiaux. Ces dernières années, le nombre de cas de diabète ainsi que sa prévalence n'ont cessé d'augmenter (**Organisation mondiale de la santé 2016**).

En 2019, le diabète affecte plus de 463 millions de personnes dans le monde, dont 59 millions en Europe.

En Algérie : en 2019, la prévalence de l'hyperglycémie à jeun égale ou $\geq 1,26$ g/l est estimée à 14,4% soit au total plus de 4,5 millions de diabétiques. Il y aura près de 9 millions de diabétiques d'ici à 20 ans. L'Algérie a enregistré de 2003 à 2017 une augmentation de 80 %, alors que la prévalence était de 8,9 de la population ciblée (**L'Atlas de la FID 2019**).

En 2021, la Fédération internationale du diabète estimait à 537 millions le nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde (soit 1 personne sur 10 et une augmentation de 74 millions en 2ans), dont 61 millions en Europe. De plus, 6,7 millions de personnes sont décédés en 2021 en raison de leur diabète (**Fédération internationale de diabète FID., 2021**).

Le diabète de type 2 est distingué par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire par une quantité élevée de sucre dans le sang. Cette maladie apparaît en général après 40ans et touche principalement les obèses ou les personnes en surpoids. L'alimentation pour les diabétiques de type 2 permet de combler les besoins nutritionnels, d'atteindre un poids santé, de contrôler la glycémie et de prévenir le risque des maladies cardiovasculaires. (**Léa.Zubiria.,2018**)

Un état de stress oxydatif se produit lorsque la production d'oxydants se dépasse l'activité antioxydante dans le corps. L'excès d'oxydants interagit mécaniquement avec l'étiologie multifactorielle de la résistance à l'insuline principalement dans le tissu musculaire squelettique et développement de diabète de type 2 . Deux mécanismes importants de cet excès d'oxydants sont en premier la surproduction mitochondriale de peroxyde d'hydrogène et d'ion de superoxyde dans des conditions de haute énergie et en deuxième , l'activation accrue de la NADPH oxydase cellulaire. (**Erik J et al ., 2010**)

La production maîtrisée d'espèces réactives oxygénées depuis plusieurs années apparaît comme un important mécanisme de régulation et de signalisation cellulaire qui aide à maintenir l'homéostasie radicalaire de la cellule . Cette perturbation est actuellement considérée comme impliquée dans le développement de diabète ainsi que de nombreuses autres pathologies (**Camille Migdal et Mireille serres., 2011**).

Mettre en évidence un lien entre l'occurrence de certaines maladies et l'alimentation est un domaine d'étude qui retient l'attention de nombreux chercheurs. L'utilité de certains nutriments semble aujourd'hui reconnue. Il s'agit, en particulier de vitamines et oligo-éléments ayant une activité antioxydante, permettant de lutter contre les radicaux libres. A cause de la grande réactivité et de l'action délétère de ces derniers sur les systèmes biologiques, ils sont incriminés dans les mécanismes du vieillissement et interviennent dans la physiopathologie de plus d'une centaine de maladies. Renforcer les défenses antioxydantes de l'organisme semble donc un enjeu majeur pour préserver la santé(**Ingrid.H.,2021**).

L'objectif de ce travail à travers l'analyse d'articles permet de démontrer l'intérêt particulier des antioxydants et anti-inflammatoires nutritionnels et leur capacité à moduler le fonctionnement métabolique au cours du diabète de type 2.

Synthèse **bibliographique**

Chapitre I : Le diabète

1. Le diabète

Le diabète est une maladie métabolique progressive chronique caractérisée par une glycémie anormalement élevée . Cette dernière est causée par l'incapacité des cellules cibles à capter le glucose résultant d'un défaut de production et/ou l'action de l'insuline , l'hormone responsable de l'absorption de glucose qui circule dans le sang par les organes cibles(foie , muscle et tissu adipeux)(**Guillausseau P.J et M.Laloi-Michelin., 2003**). Le diagnostic de diabète est assuré lorsque la valeur d'hyperglycémie de plusieurs mesures à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/l de sucre dans le sang ou supérieure à 2 g/l de sucre dans le sang (**Guillausseau P.J et M Laloi-Michelin., 2003**) .

2. Les différents types de diabète

Il y a plusieurs formes de diabète, suivant la ou les causes qui entraînent ce déséquilibre de la glycémie(**Zerguini.,2008**)

2.1. Le diabète de type 1

Autrement appelé diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète Juvénile car il touche le plus souvent l'enfant et l'adulte jeune de moins de 35 ans. On le trouve aussi chez le sujet plus âgé avec une prévalence faible, de l'ordre de 0,2 à 0,5% et une fréquence entre 10 et 15% pour l'ensemble des diabétiques(**Fanny.,2015**).

Pendant le DID, comme son nom l'indique, les cellules pancréatiques sont détruites, entraînant une sécrétion réduite ou nulle d'insuline, le pancréas ne réussit plus à synthétiser suffisamment d'insuline. En conséquence, le glucose ne peut plus pénétrer dans les cellules, augmentant ainsi son taux sanguin et provoquant une hyperglycémie(**Figure 1**)(**Zerguini.,2008**).

2.2. Le diabète de type 2

Autrefois appelé diabète non insulino-dépendant (DNID), et parfois appelé « diabète gras » ou « diabète de la maturité ». C'est le plus fréquent puisqu'il constitue 85 à 90% de l'ensemble des diabétiques dans le monde, survient généralement chez les adultes de plus de 40ans et touche d'avantage les personnes obèses ou en surpoids(**Zerguini.,2008**).Ce type de diabète est dit insulino-résistant, car il se caractérise par la résistance du corps aux effets de l'insuline. Donc, si elle ne fonctionne pas bien, le sucre s'accumule dans le sang et la glycémie augmente.

Le diabète est provoqué par une mauvaise alimentation et un manque d'exercices physique. (**Figure 2**)(**Anne-Christine.,2020**).

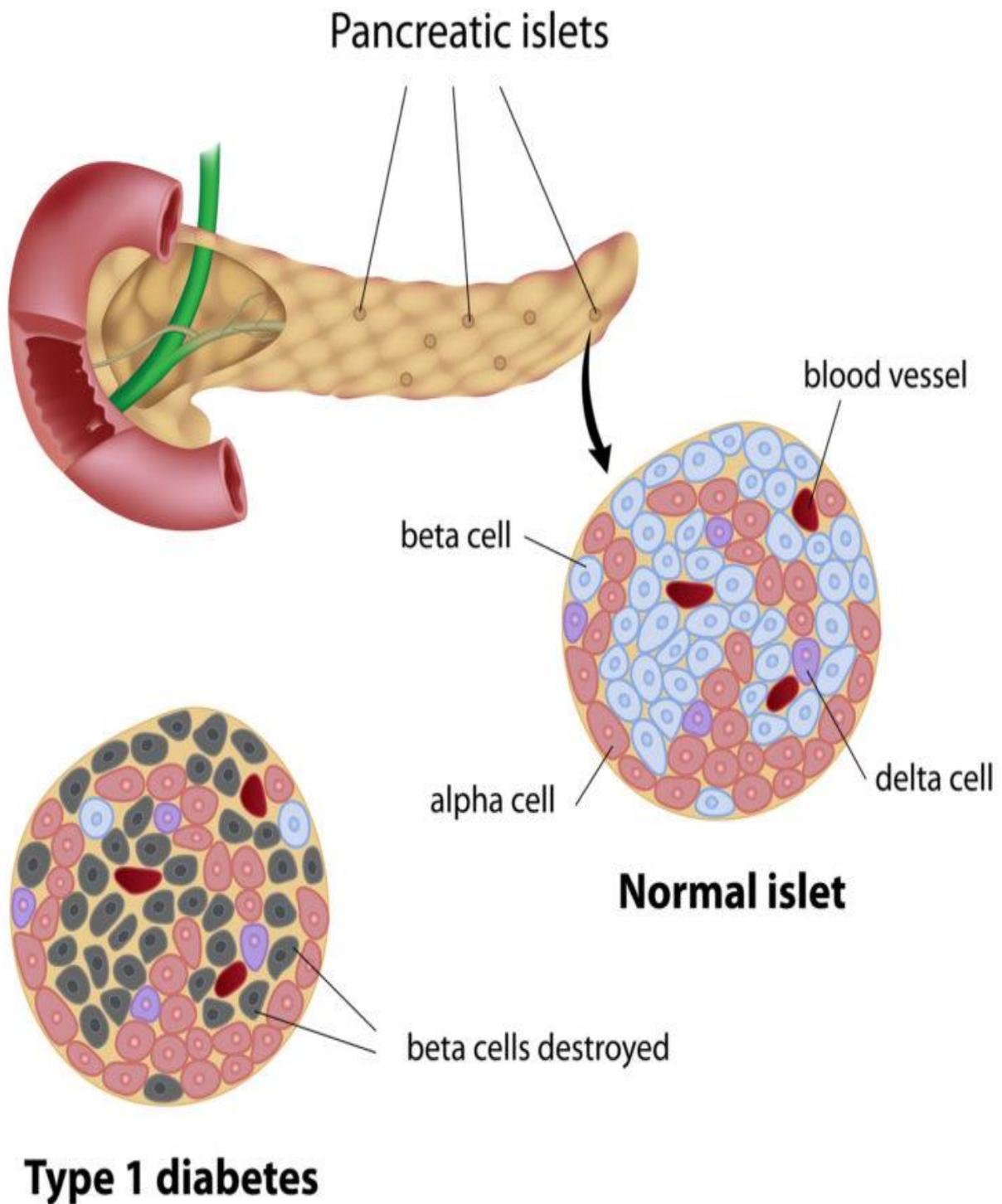


Figure 1. Diabète de type 1 (Atkinson.,2014)

3. La glycémie

C'est le niveau de glucose (sucre) qui est présent dans le sang (**Berrouiguet.Yahia.,2020**).

3.1. Les hormones hyperglycémiantes

- Le glucagon : Sécrétion endocrine par les cellules α (alpha) du pancréas
- Les catécholamines, le cortisol : sécrétion endocrine par les glandes surrénales.
- L'hormone de croissance (GH) : fabriquée dans le cerveau par la glande hypophyse.

3.2. L'hormone hypoglycémiante

L'insuline : sécrétion endocrine par les cellules β (bêta) du pancréas. (**Berrouiguet.Yahia.,2020**).

3.2.1. Effets physiologiques de l'insuline sur les principaux tissus cibles

L'insuline joue un rôle important sur la régulation de l'homéostasie glucidique. Ces effets gluco-régulateurs s'exercent sur le foie, le muscle et le tissu adipeux (**Khelif. Nafissa.,2011**).

Son absence \longrightarrow catabolisme lipidique, protidique et glucidique. (**Berrouiguet.Yahia.,2020**).

*Foie :

- \uparrow Captation du glucose en post prandial.
- \uparrow Glycogénosynthèse (à partir du glucose).
- \downarrow Glycogénolyse.
- \downarrow Glyconéogenèse à partir des acides aminés (**Figure 2**).

*Adipocytes :

- \uparrow Captation du glucose.
- \uparrow Liposynthèse (à partir des acides gras et du glycérol)
- \downarrow Lipolyse \longrightarrow \downarrow cétogenèse.

*Muscles :

- \uparrow Captation du glucose \longrightarrow \uparrow glycogenosynthèse.
- \uparrow Captation des acides aminés \longrightarrow synthèse protidique.
- \downarrow Protéolyse.
- \downarrow Libération lactate.

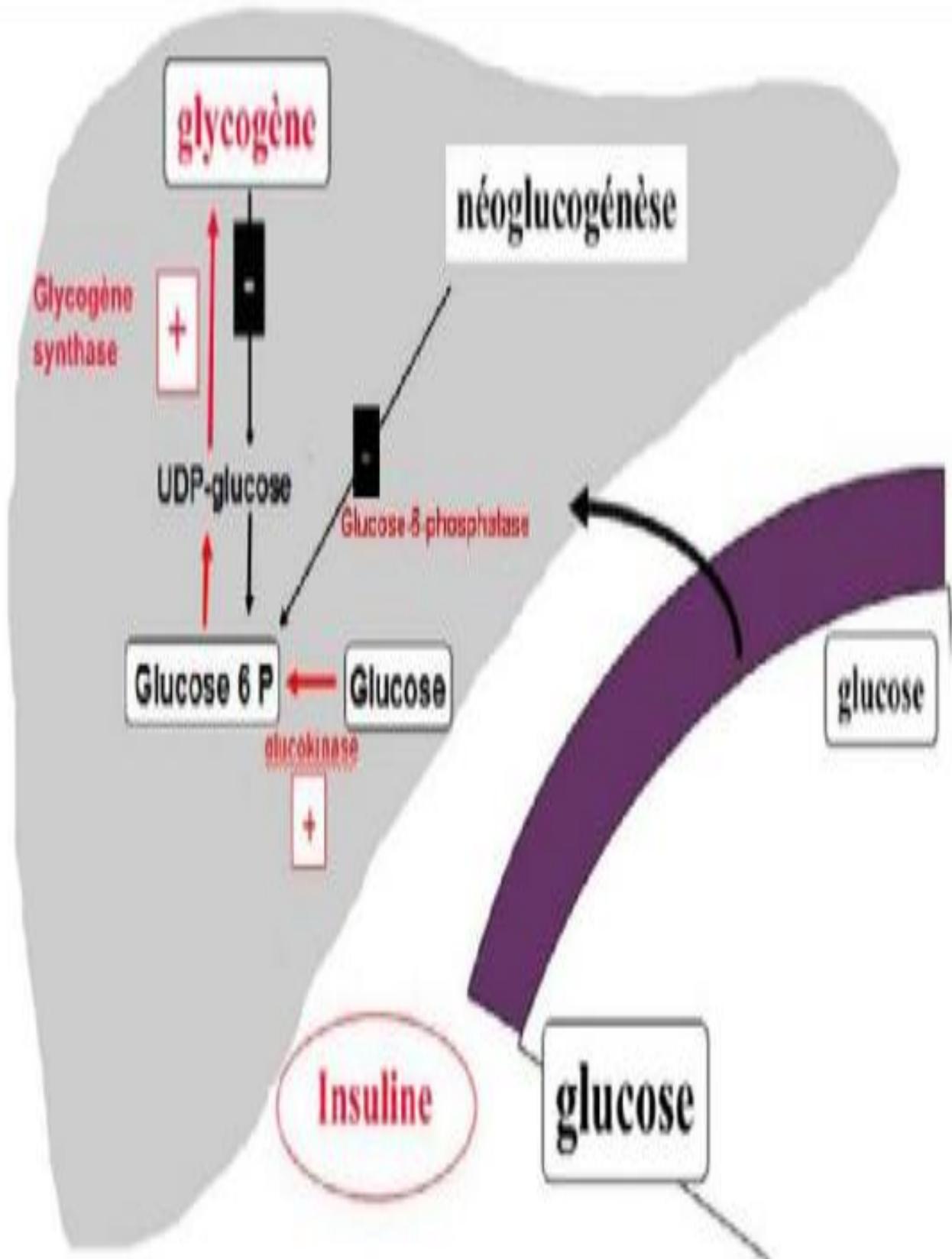


Figure 2. Action de l'insuline dans le foie en condition physiologique (Boden, G. 2004).

3.2.2. Effet sur les cellules β pancréatique

- L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante, sa structure et sa sécrétion par les cellules β pancréatique sont très contrôlées.
- Cette hormone exerce un effet autocrine sur les cellules β de pancréas par l'intermédiaire de facteurs de transcription qui se traduit par une élévation de l'activité transcriptionnelle du gène codant pour l'insuline (**Khelif. Nafissa.,2011**).

4. Physiopathologie du diabète de type2

La physiopathologie du diabète de type2 est très complexe, deux mécanismes distincts : L'insulinorésistance et la carence insulinaire. Ces deux anomalies sont dues des facteurs génétiques et à des facteurs environnementaux(**Khelif. Nafissa.,2011**).

4.1. L'insulino-résistance

Est un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline.Chez le diabétique de type2, la réponse à l'insuline est gênée par rapport au sujet normal :

*la production hépatique de glucose est moins contrariée

*l'utilisation périphérique de glucose est moins active.

*l'oxydation du glucose, associée à une diminution de l'activation de la pyruvate déshydrogéné (DHA). (**Khelif. Nafissa.,2011**).

4.2. Altération de l'insulinosécrétion

Chez les personnes sans prédisposition génétique à un diabète de type2, l'élévation des besoins en insuline qui résulte de l'insulinorésistance, est compensée par une insulinosécrétion qui permet de laisser une glycémie normale.

En revanche, chez les personnes prédisposées à un diabète de type2, l'incapacité de la cellule β à répondre à l'élévation des besoins conduit à une augmentation de la glycémie, ensuite un diabète franc.

Ce mécanisme est appelé phénomène de compensation de l'insulino-résistance par la cellule β . Donc, c'est l'origine de diabète type2(**Figure 3**)

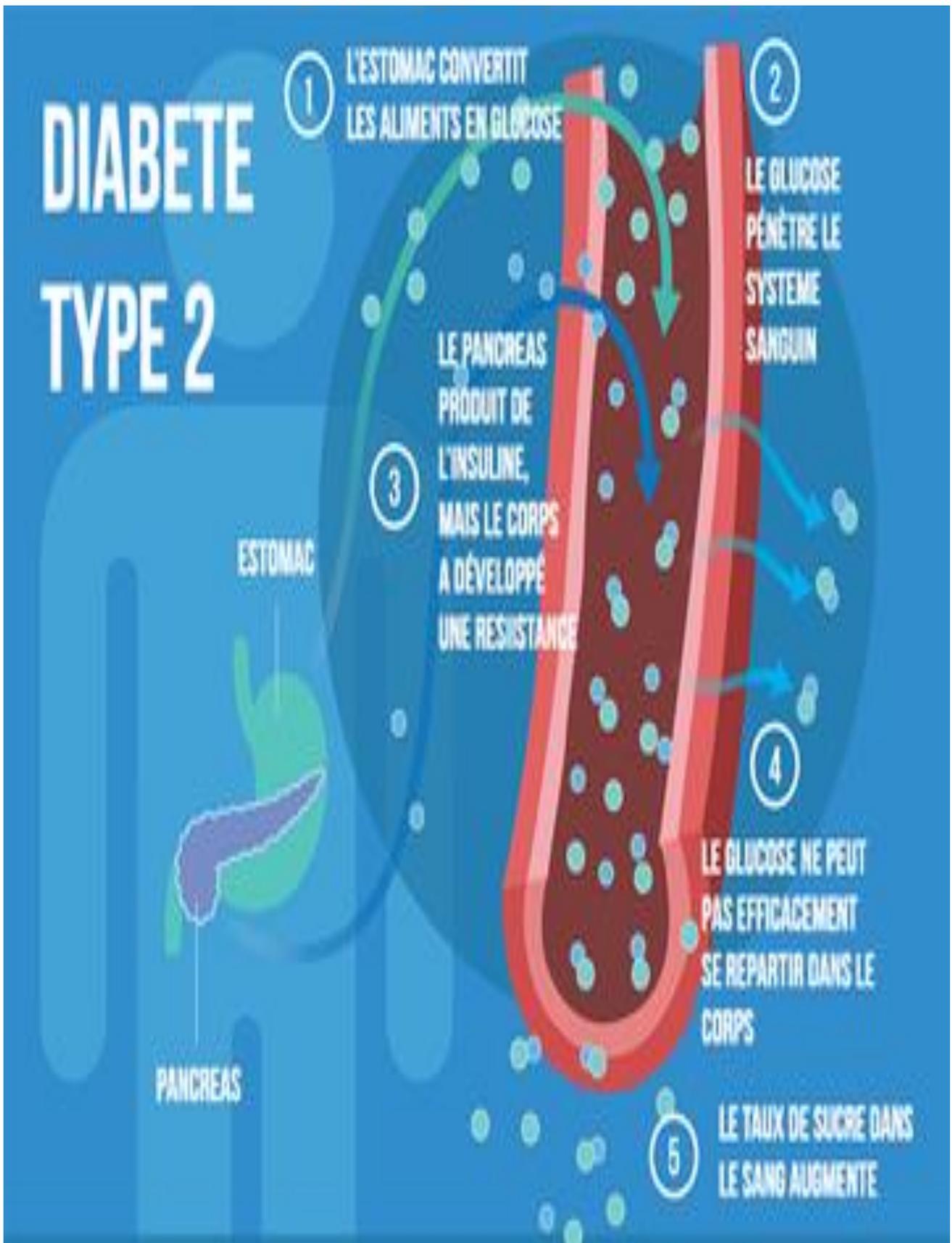


Figure 3. Le diabète de type 2 (Alexina Van Geel.,2020)

5. Les causes du diabète type 2

L'obésité est l'une des principales causes de la résistance à l'insuline. Aussi, des facteurs génétiques peuvent être associés à l'apparition du diabète de type 2. Selon les chercheurs, les antécédents familiaux de diabète augmentent le risque de diabète. **(Sahnine&Yahiaoui,2018)**.

D'autres facteurs de risque contribuent au développement du diabète de type 2 notamment :

- Age : plus de 45ans
- Passer par la puberté
- L'accouchement d'un bébé en surpoids
- Les changements des taux hormonaux : pendant la puberté causent une résistance à l'insuline.
- Le syndrome des ovaires polykystiques : il s'agit d'un de nombreux symptômes, notamment : une croissance anormale des cheveux, et gain de poids(Figure 4).
- Utilisation de certains médicaments.

6. Les complications du diabète de type 2 (DT2)

Le diabète de type 2 nous expose à de nombreuses complications causées par des mécanismes complexes liés à l'hyperglycémie, à la résistance à l'insuline, à l'inflammation de bas grade et à l'athérosclérose accélérée. Les complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires affectent le pronostic du diabète. La coronaropathie, l'insuffisance cardiaque et l'artérite distale ont des formes cliniques spécifiques parfois asymptomatiques. Le diabète de type 2 doit être considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. La néphropathie diabétique est généralement d'origine mixte. C'est actuellement la première cause d'insuffisance rénale terminale. L'histoire naturelle de la maladie peut être modifiée par un contrôle strict du métabolisme et de la tension artérielle et une correction précoce de la microalbuminurie.

Paradoxalement, la rétinopathie est peu évolutive, mais reste préoccupante chez ces patients âgés à risque ophtalmique global plus élevé. Le pied diabétique est une complication grave et longtemps méconnue associée à la microangiopathie, à la maladie macro vasculaire et à la neuropathie. Il peut être considéré comme une complication de complications. Sa détection doit être systématique. Les complications émergentes du diabète de type 2 comprennent certains cancers. De plus, ce type de diabète est étroitement lié à des conditions à risque telles que la stéatohépatite non alcoolique et le syndrome d'apnée du sommeil. Elle est associée à un déclin cognitif, des troubles de l'humeur et une altération du métabolisme osseux. La plupart des complications du DT2 peuvent être évitées grâce à une prise en charge optimale précoce, comprenant des stratégies de dépistage et de multiples interventions thérapeutiques coordonnées**(Jean-Louis Schlienger., 2013)**.

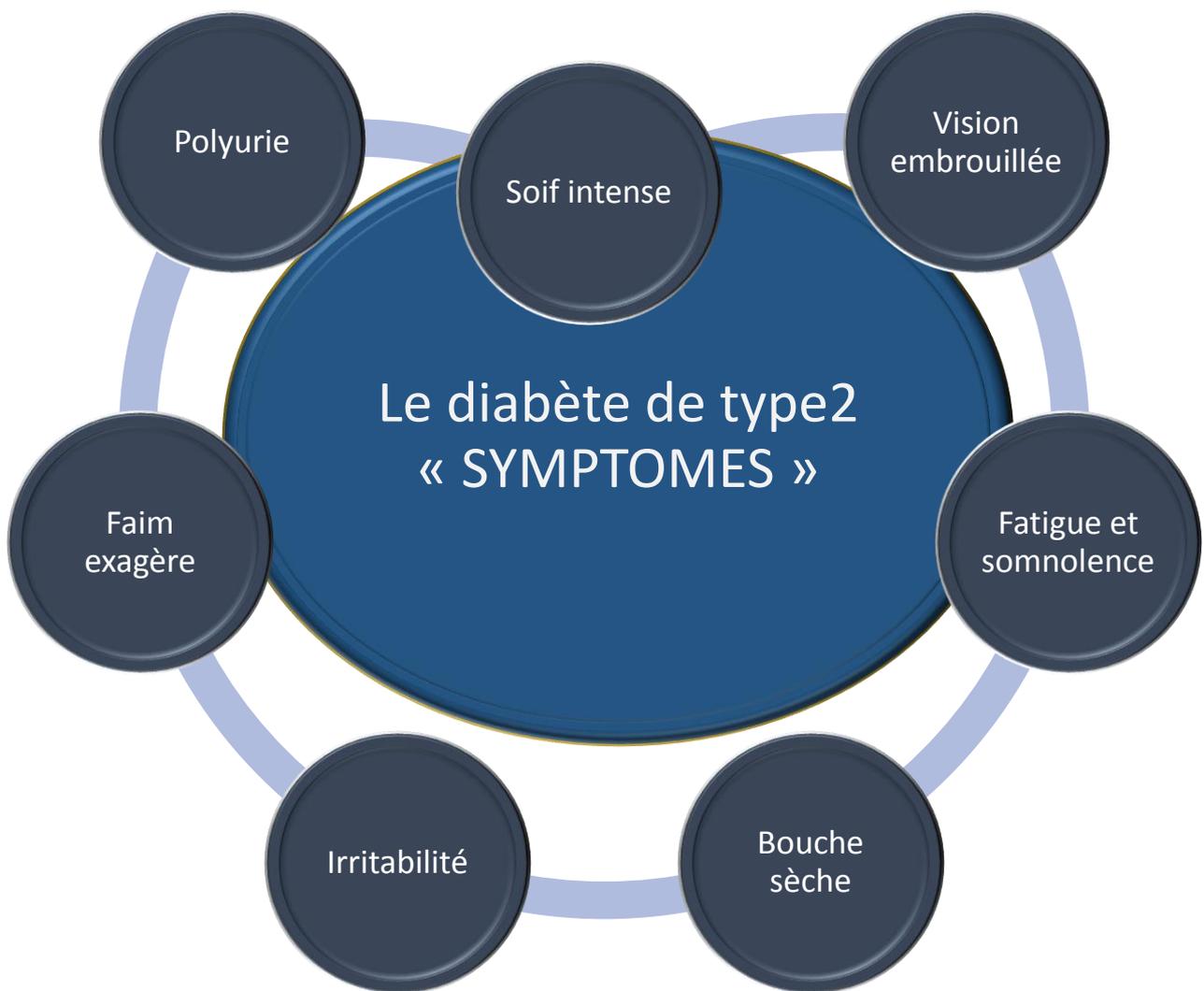


Figure 4 : Les symptômes de diabète type 2 (Anne Christine. DV., 2020).

Chapitre II : La relation entre le diabète, stress oxydatif et les antioxydants

II.1 Introduction

Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'apparition du diabète type 2, certains facteurs de risque immuable tel que l'âge (à partir de 45 ans), un antécédent familial ou de diabète gestationnel, un enfant de poids faible à la naissance ou même l'origine géographique. Cependant, d'autres facteurs de risque qui sont modifiables comme un surpoids ou obésité, manque d'activité physique, consommation de tabac, dysfonctionnement de la régulation de diabète ou prédiabète, l'hypertension et l'hypercholestérolémie, stress oxydatif sont également des facteurs plus ou moins dangereux selon la personne et qui peuvent conduire à l'apparition d'un diabète de type 2.

Au cours du diabète type 2, l'insuline est produite par les cellules bêta du pancréas mais son effet sur le foie, le muscle et le tissu adipeux ne fonctionne pas correctement. La résistance à l'insuline s'installe, les cellules du corps deviennent insensibles à l'action de l'insuline. Pour que le diabète soit induit, la résistance à l'insuline n'est pas isolée, elle doit être liée à une sécrétion insuffisante d'insuline et après cette résistance à l'insuline, la glycémie augmente, il faut alors augmenter la sécrétion d'insuline pour réguler les niveaux de glucose. La grossesse et le vieillissement sont deux fournisseurs de la résistance à l'insuline, l'atrophie musculaire au cours du vieillissement augmente la demande de l'insuline. D'autres facteurs peuvent entraîner une résistance à l'insuline, comme le manque d'activité physique (faible absorption musculaire de glucose) et de l'autre côté l'augmentation de l'apport calorique.

(Buysschaert., 2011 ; Hartemann., 2013).

Dans la société d'aujourd'hui, la consommation excessive, l'alimentation déséquilibrée et le manque d'activité physique observés et par pourcentage effrayant ils conduisent au surpoids et à l'obésité. 80 % des personnes diabétiques de type 2 sont en surpoids et l'obésité androïde augmente la résistance à l'insuline.

Les mécanismes moléculaires de l'action et de la sécrétion de l'insuline sont de mieux en mieux connus, ainsi que l'implication des principaux tissus en cause : le muscle qui utilise mal le glucose, le foie qui en produit trop, le tissu adipeux dont les produits de sécrétion influencent les autres acteurs, et la cellule bêta déficiente. Le défaut de chacune des enzymes ou transporteurs de l'homéostasie glucidique et lipidique peut jouer un rôle important, éventuellement variable selon les individus. Ceux qui sont impliqués à la fois dans la sécrétion et l'action de l'insuline comme les mitochondries, sont particulièrement suspects.

A)–au niveau du foie

Une résistance à l'insuline hépatique peut également être observée. L'insuline et par son activité faible ne pourra pas bloquer la synthèse de glucose. L'insulinorésistance hépatique favorise une hyperglycémie chronique et qui est également causée par des niveaux élevés de glucagon (hormone hyperglycémiant). De plus, des lipides rejoignent le foie et puis induire une stéatose hépatique(**Buyschaert., 2011 ; Hartemann., 2013**).

B)-au niveau du muscle

La résistance des muscles à l'action de l'insuline est retrouvée chez tous les patients diabétiques de type 2. Les transporteurs de glucose, la synthèse de glycogène et la glycogène synthase activée sont à l'origine de cette insulinorésistance musculaire. Les muscles captent moins de glucose, cet effet potentialise l'hyperglycémie chronique (**Buyschaert., 2011**) (**Hartemann., 2013**).

C)- au niveau du tissu adipeux

L'accumulation de graisse dans le tissu adipeux abdominal est liée aux processus de développement de l'insulinorésistance. Les cellules graisseuses ou adipocytes qui normalement captent les lipides ont une deuxième capacité au niveau abdominal de libérer des acides gras dans la circulation sanguine. Par la suite, les lipides peuvent être absorbés par le foie, le muscle et le pancréas. Lorsqu'ils s'accumulent dans les tissus, ils peuvent être impliqués dans des composés (tels que les diglycérides) qui bloquent la transmission de l'insuline à l'intérieur des cellules. De plus le développement du tissu adipeux conduit à l'atténuation de l'insuline dans tout l'organisme en stimulant la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , interleukines -6 et résistine). Par conséquent les lipides sont largement impliqués dans la résistance à l'insuline en provoquant différents effets sur le muscle, foie et pancréas(**Monnier.,2010 ; Buyschaert., 2011 ; Hartemann., 2013**).

D)- au niveau du pancréas

Les lipides accumulés dans le pancréas sont à l'origine d'un dysfonctionnement de la sécrétion pancréatique d'insuline(**Hartemann., 2013**).

Il existe de nombreux dysfonctionnements systémiques et cellulaires qui peuvent potentiellement contribuer à la surproduction de ROS (y compris l'hyperglycémie, la dyslipidémie, le stress du réticulum endoplasmique (ER) produits finaux de glycation (AGE), monoxyde d'azote synthase et peroxydes lipidiques) et peuvent activer les facteurs associés à une action réduite de l'insuline. En outre, l'augmentation de la Carbonylation et la Nitrosylation des protéines dans les tissus sensibles à l'insuline peuvent être mécaniquement liés à l'étiologie de la résistance à l'insuline dans divers modèles animaux.

II.2 Le stress oxydatif

Le stress oxydatif est actuellement défini comme un déséquilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants. Ce déséquilibre est dû à une surproduction d'espèces pro oxydants (Picchi et al., 2006) ou à une carence en antioxydants, ou aux au même temps, entraînant une interférence dans le contrôle cellulaire et la signalisation redox et/ou des dommages moléculaires (Sies and Jones., 2007). Des facteurs environnementaux pro-oxydants tels que le tabac, l'alcool, la pollution ou la prise des médicaments peuvent être à l'origine de l'apparition de stress oxydatif (Valko et al., 2005,2006). Le stress oxydatif est une composante largement impliquée dans le processus de vieillissement (El Assar et al., 2013 ; Simm and Campisi., 2014) et dans la pathogénèse de nombreuses maladies, telles que les maladies inflammatoires (Rezaie et al ., 2007 ; Feijoo et al 2010), neurologiques (Kalita et al ., 2014 ; Wang et al., 2014), les différents cancers (Sosa et al., 2013 ; Gupta et al., 2014) et a été observé aussi chez les patients qui souffrent des MCV (Stocker and Keaney., 2004 ; Li et al ., 2014) en particulier lors de nombreux stades de l'athérosclérose dans le processus d'initiation de la pathologie (Kaneto et al., 2010 ; Sugamura and Keaney ., 2011).

- **Les Radicaux libres (RL)**

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule qui a un ou plusieurs électrons non appariés dans son orbite externe. Cette caractéristique lui permet de pouvoir réagir avec différents composants de la cellule. Cette réactivité repose sur la nature du radical libre, sa demi-vie et son origine. En effet, plus l'électron est instable, plus le radical libre a une demi-vie plus courte et puis sa diffusion devienne plus faible et attaque facilement la cellule et ses constituants notamment les lipides, protéines et ADN (Figures 5, 6). (Halliwell et Gutteridge., 2007).

- **La mitochondrie :**

La mitochondrie est un organe intracellulaire responsable de la plupart de production de l'énergie, et considérée comme la principale source de ROS cellulaire via la fonction de la chaîne respiratoire mitochondriale dont 1 à 2 % de l'oxygène consommé est converti en O². Particulièrement par la fuite des électrons pendant leur transfert à travers cette chaîne (Figure 6). (Chance et al., 1979).

II.2.1 facteurs inducteurs du stress oxydant

On peut citer deux classes différenciées de facteurs qui peuvent induire un stress oxydant. Les facteurs exogènes contenant : les rayons ultra-violet, la pollution, les médicaments, les radiations, les pesticides, le tabac et consommation d'alcool. Et les facteurs endogènes rassemblant toute altérations des mitochondries. (Figure 7)

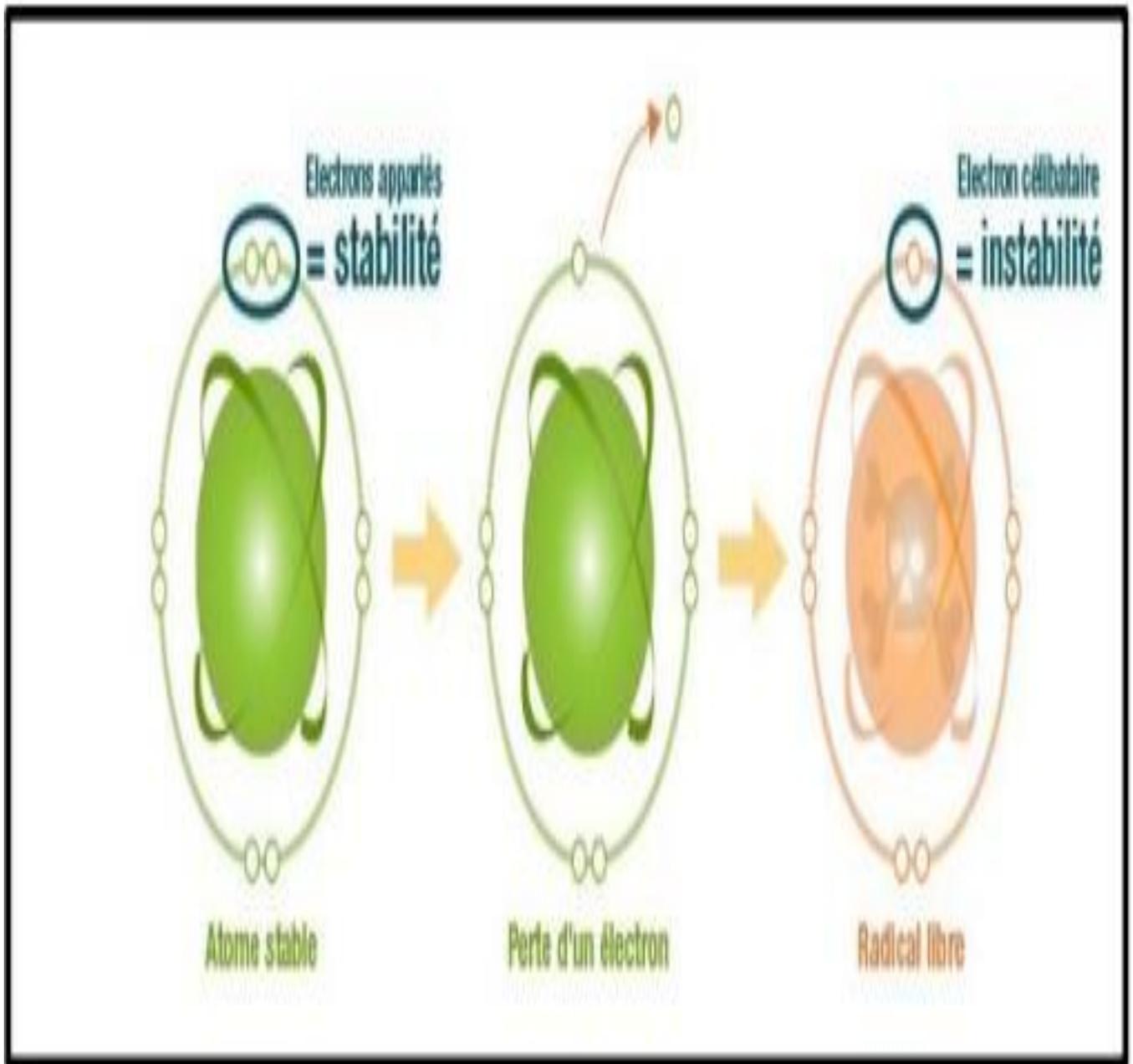


Figure 5 : la formation d'un radical libre (Fang et al., 2002)

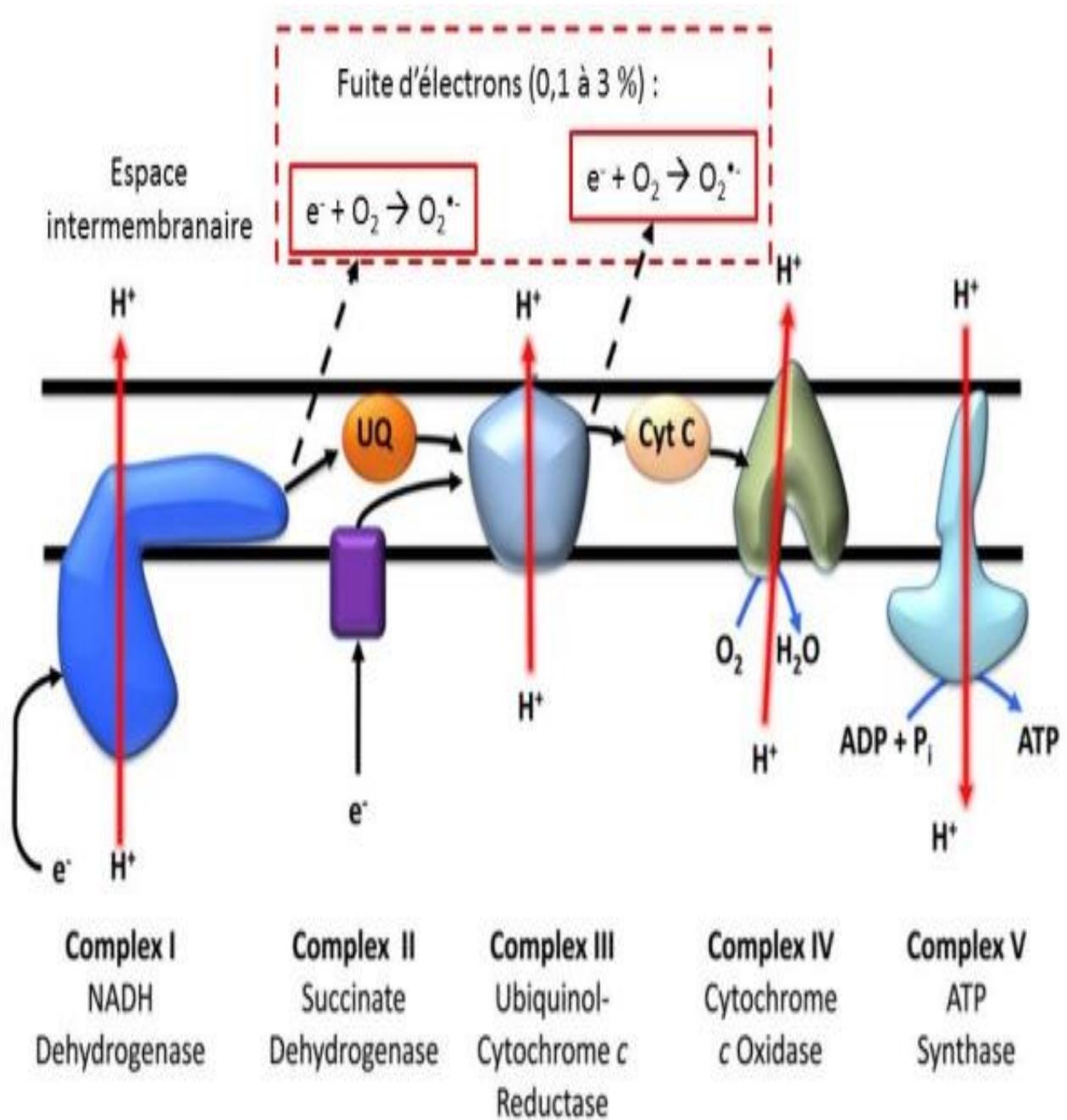


Figure 6 : Fuite d'électrons source de ROS au sein de la chaîne de transport d'électrons

(Ghoulé et al., 2011)

(UQ : Ubiquinone ; Cyt c : cytochrome c)



Figure 7 : facteurs initiateurs du stress oxydant (Joris Vidé., 2015)

II.2.2 L'effet de stress oxydant sur la cellule bêta

2.2.1 Particularités des défenses enzymatiques de la cellule bêta

Une des propriétés des cellules bêta qui a souvent été proposée pour expliquer leur sensibilité au stress oxydatif, est la faible expression des enzymes antioxydantes classiques par rapport au foie et à d'autres tissus (Lenzen et al., 1996 ; Tiedge et al., 1997). En effet, à la suite de la stimulation par le glucose, l'activité de ces enzymes n'a pas été augmentée dans les îlots de rat. Cette faible expression des enzymes antioxydantes pourrait expliquer que les îlots de rongeurs sont très sensibles aux substances qui provoquent la production de ROS comme l'alloxane ou la streptozotocine (Welsh et al., 1995 ; Tonooka et al., 2007).

Il a été démontré aussi que les cellules bêta expriment à peine la glutathion *S*-transférase 3 microsomale (Pullen et al., 2010). Jusqu'à aujourd'hui il n'y a pas d'explication à l'expression particulièrement faible des enzymes antioxydantes dans la cellule bêta. Martens et al., 2005 suggèrent qu'en situation de stress, l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène va réduire la synthèse et la sécrétion d'insuline, donc diriger le glucose vers les tissus dépendants de l'insuline, comme le cerveau ou le fœtus (Rashidi et al., 2009).

2.2.2 Manifestation de stress oxydatif chez un patient diabétique de type 2

Plusieurs études sur des personnes atteintes de diabète ont montré une augmentation des marqueurs du stress oxydatif au niveau plasmatique (Ghiselli et al., 1992 ; Gopaul et al., 1995 ; Shin et al., 2001 ; Sakuraba et al., 2002). Parmi ces marqueurs, le GSH a fait l'objet de plusieurs études. En effet, les globules rouges ont un rapport GSH/GSSG est réduit chez les patients diabétiques (Murakami et al., 1989). Le contrôle glycémique chez les patients montre que les niveaux de GSH sont améliorés et augmentent ainsi l'activité γ -GCS (Yoshida et al., 1995 ; Sharma et al., 2000).

2.2.3 Mécanismes de production des ROS

En situation hyperglycémique : Différentes hypothèses ont été proposées concernant la génération des ROS par l'hyperglycémie dans la cellule bêta. Tout d'abord, l'excès de glucose peut être éliminé de la voie glycolytique classique pour emprunter d'autres voies (voie de Polyols et Hexosamines, auto-oxydation du glycéraldéhyde, activation de la protéine kinase C et NADPH oxydase ainsi l'augmentation de la glycosylation des protéines non enzymatiques) (voir figure 08). De plus, au niveau de la chaîne de transport d'électrons, une réduction partielle d'O₂ peut entraîner une surproduction d'O₂⁻ lorsque le glucose est en excès. Enfin, l'augmentation de la production d'insuline en RE peut aussi augmenter la production des ROS. Par conséquent, l'excès de glucose peut passer par

la voie des polyols (ou la voie sorbitol). Il est réduit en sorbitol par l'action de l'aldose réductase en consommant du NADPH. Le sorbitol est ensuite oxydé en fructose par le sorbitol déshydrogénase à mesure que le NAD⁺ est réduit en NADPH (**Figure 08**). Cette voie mène à l'accumulation nocive de sorbitol et de fructose et réduction de NADPH provoquant une diminution des défenses antioxydantes cellulaires due à la régénération insuffisante de la GSH.

Dans des conditions physiologiques, le glycéraldéhyde-3-phosphate (GAP) est phosphorylé par la glycéraldéhyde -3-phosphate déshydrogénase (GAPDH), pendant la glycolyse il fait alors face à la production de pyruvate puis à la voie du cycle de Krebs (**Hamaoka et al., 1999 ; Brownlee., 2001**).

A l'état d'une hyperglycémie, une diminution de l'activité de la GAPDH a été mise en évidence (**Sakai et al., 2003**). Cela conduit à l'accumulation de GAP qui peut s'auto oxyder et former un anion radical en présence de métaux lourds. En présence d'oxygène, cet anion forme l'O₂⁻ qui est un précurseur d'autres ERO (**Figure 8**). (**Hunt et al., 1998 ; Robertson et al., 2003**).

En situation hypoglycémique : Selon les auteurs un stress oxydant s'établit lorsque la cellule bêta est soumise à une carence de glucose (**Martens et al., 2005b ; Cai et al., 2007 ; Hou et al., 2008 ; Sarre et al., 2012**). Les effets délétères observés sur la survie et la fonction sécrétoire en présence de concentrations faibles de glucose sont plus importants et rapides que ceux observés en présence de concentrations élevées de glucose (**Jonas et al., 2009**). En effet selon Martens et al 2005, ont déterminé que dans les cellules bêta de rat purifiées, le glucose inhibe la production de H₂O₂ et O₂⁻ avec l'augmentation de production de NADPH et FADH₂, de 0 à 20 mmol/l avec des effets principaux entre 0 et 5 mmol/l. Cette production de ROS est cytotoxique en raison de l'ajout d'antioxydants « manganèse (III) tetrakis (4-benzoic acide) porphyrine » (MnTBAP) réduit l'apoptose observée en présence de 2,5 mmol/l de glucose. Comme le montre la figure 08 dans la conclusion de ces auteurs qui ont proposé trois mécanismes par lesquels le glucose inhibe les ROS, les deux premiers impliquent des mécanismes de réduction des ROS et le troisième mécanisme est impliqué dans l'augmentation des défenses antioxydantes cellulaires. Premièrement, une augmentation de NADH réduit la production d'O₂ au niveau du complexe 1 mitochondrial. En fait, lorsque ce complexe est en pénurie, le FMN_{H2} entre dans un état semi-réduit (FMN) qui produit une grande quantité d'O₂. Deuxièmement, le NADH induit l'activation des complexes I, III et IV de la chaîne respiratoire mitochondriale favorisant ainsi la réduction de l'oxygène en H₂O au lieu de former de l'O₂. Troisièmement, la production de NADPH augmente les défenses antioxydantes cellulaires car il est cofacteur de nombreuses enzymes qui protègent la cellule contre le stress oxydatif ainsi il permet leurs régénérations. (**Figure 09**) (**Martens et al., 2005b**).

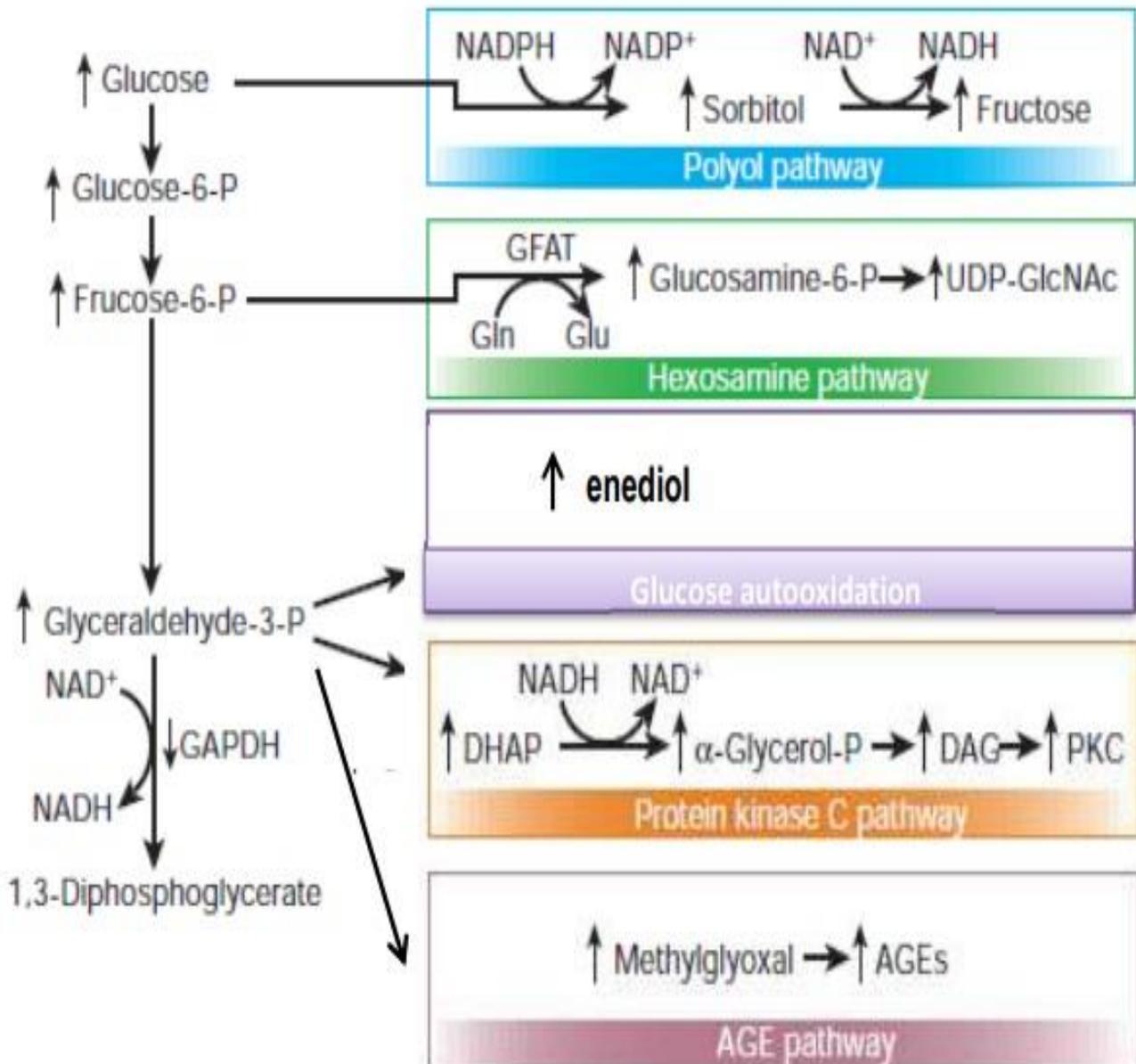


Figure 08 : Mécanismes potentiels de production des ROS par l'hyperglycémie. Les mécanismes comprennent la voie des polyols, des hexosamines, l'auto-oxydation du glucose, la voie de la PKC et la glycation non enzymatique (**Brownlee., 2001**).

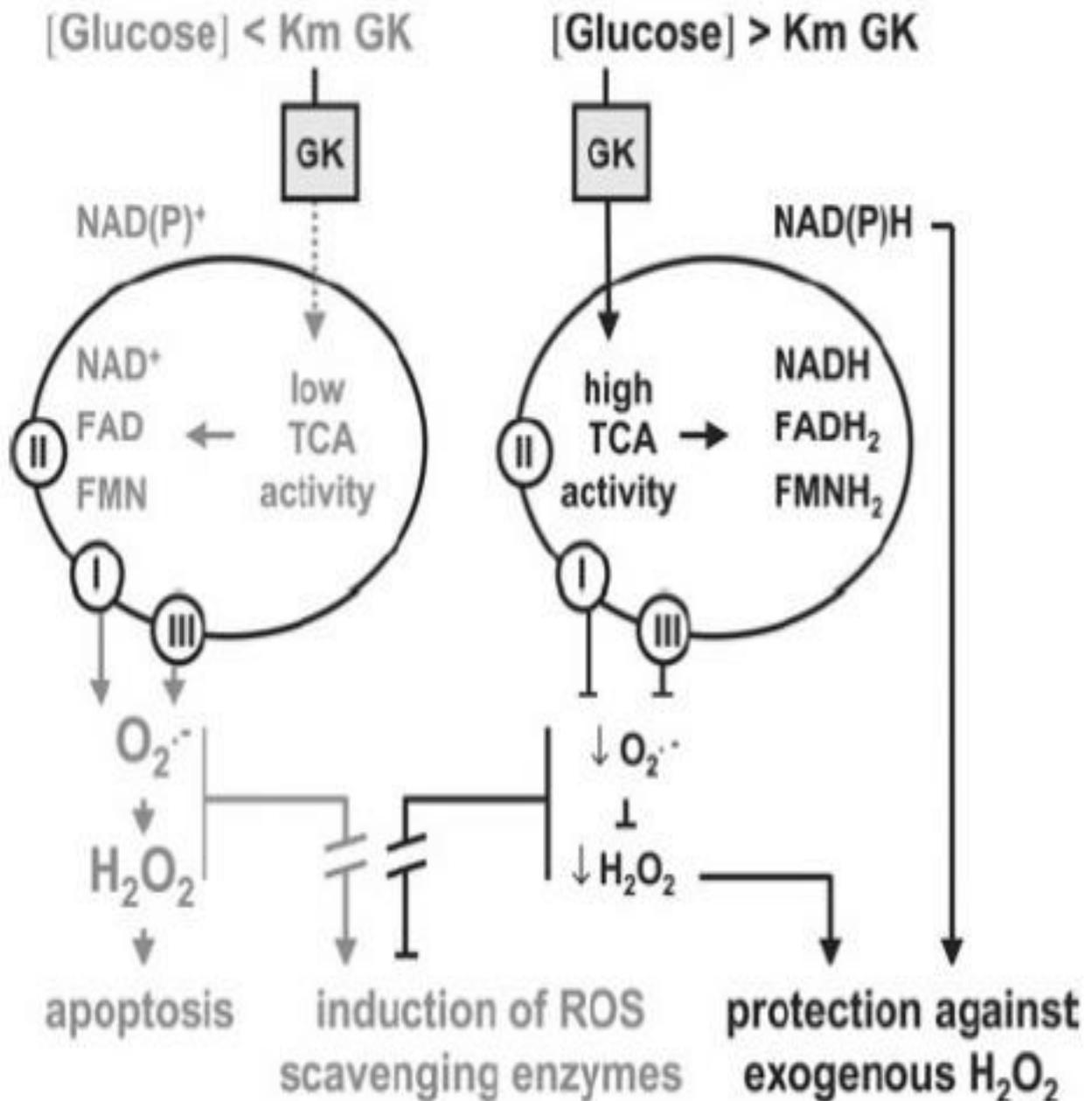


Figure 09 : Activité de cycle de Krebs et formation des ROS dans la mitochondrie des cellules bêta (Martens et al., 2005a).

3. Les antioxydants

Face à l'oxydation, différents systèmes antioxydants endogènes peuvent être activés comme la superoxyde dismutase (SOD), Catalase (CAT), les transporteurs de métaux de la glutathion peroxydase (GPX) tels que ferritine, des substances endogènes telles que le glutathion (GSH) ou la thiorédoxine-1, système de défense non enzymatique. Par la nourriture, plusieurs molécules étrangère ou exogènes protectrices semblent jouer un rôle défensif important. Elles sont représentées par les Vitamines C et E, les caroténoïdes, les polyphénols et les oligoéléments (par exemple le zinc ou le sélénium)(**Figure 10**).

Les enzymes antioxydantes représentent l'ingrédient le plus important des systèmes de défense cellulaire vis-à-vis des attaques oxydatives. Les enzymes impliquées agissent en synergie pour combattre les ROS.

3.3.1 Superoxyde Dismutase (SOD) :

La famille SOD comprend quatre isoformes qui distincts par leur localisation et les oligo-éléments qui se trouvent dans leur site actif. Deux superoxyde dismutase de cuivre et de zinc (Cu-Zn-SOD) une cytosolique et une extracellulaire ainsi que la SOD manganèse (Mn-SOD) présente dans la membrane mitochondriale interne et la SOD à nickel(Afonso V et al., 2007). La superoxyde dismutase est une métalloenzyme qui catalyse la dismutation des anions superoxydes en peroxyde d'hydrogène et en oxygène 10000 fois plus rapidement que la dismutation spontanée de l'anion superoxyde(**Thérond P et Bonnefont-Rousselot D., 2008**).

3.3.2 Catalase :

Lacatalase (CAT) est une enzyme tétramérique qui catalyse la réduction de H₂O₂. Produit par la SOD en O₂ et H₂O. C'est une enzyme omniprésente qui est concentrée dans le foie et les globules rouges, à l'exception de ces derniers, l'activité de la catalase est presque limitée aux peroxysomes.

(**Catapano., 1997**).

3.3.3 Glutathion peroxydase :

Les glutathion peroxydases (GPX) réduisent H₂O₂ en H₂O et les hydroperoxydes organiques, lipidiques notamment, en alcool en exploitant le pouvoir réducteur du couple glutathion réduit /oxydé (GSH/GSSG). Plusieurs isoformes de GPX portent un atome de sélénium incorporé dans la molécule de sélénocystéine dans le site actif.

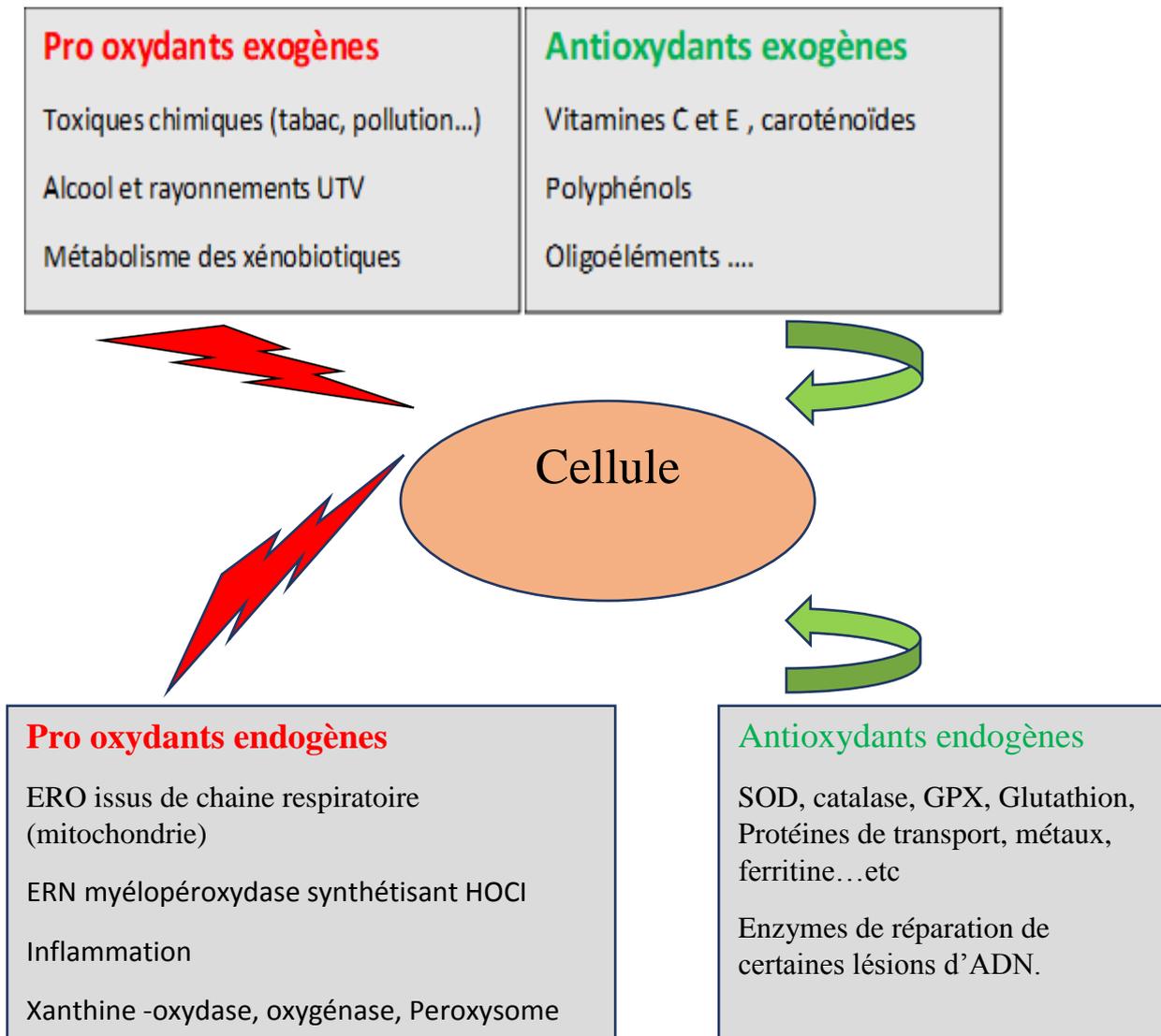


Figure 10 : Principaux systèmes pro-oxydants et antioxydant (Daum- Badouard – 2004)

3.4 Mécanismes antioxydants : défenses non enzymatiques ou Nutritionnels :

Plusieurs molécules de faible poids moléculaire hydrosolubles ou liposolubles possédant la plupart du temps un groupement thiol participent à la complémentarité des défenses antioxydantes de la cellule et de l'organisme en général. Les antioxydants non enzymatiques sont apportés à l'organisme principalement par l'alimentation

3.4.1 Acide urique : c'est le produit final de catabolisme des purines issus de l'oxydation de l'hypoxanthine et la xanthine, réaction catalysée par la xanthine oxydase et la déshydrogénase. Cet acide a la capacité de piéger de façon directe les ROS. La réaction de l'acide urique avec les oxydants entraîne la formation du radical urate qui peut être après réduit par l'ascorbate (**stocker and keaney., 2004**).

3.4.2 Bilirubine : c'est le produit terminal de la dégradation de l'hémoglobine, un agent réducteur qui a une puissance et un potentiel antioxydant physiologique. Cet antioxydant soit sous forme libre ou liée à l'albumine, il a la capacité de réduire la vitamine E et d'inhiber la peroxydation lipidique (**Neuzil and Stocker., 1994**).

Une étude a montré que des patients porteurs du syndrome de Gilbert (hyperbilirubinémie) ont moins d'avoir un risque de MCV grâce aux propriétés antioxydantes de la bilirubine (**Vitek et al 2002**).

3.4.3 les groupements thiols : Le glutathion est considéré comme la plus abondante des molécules intracellulaires avec des groupes thiols. Sous la forme réduite, le glutathion agit comme antioxydant, comme piège de radicaux libre et comme cofacteur de plusieurs enzymes antioxydantes, participe à la détoxification des peroxydes lipidiques, à la régénération de l'alpha tocophérol et l'acide ascorbique sous leur forme active.

D'autres antioxydants issus de l'apport alimentaire sont aussi impliqués dans la défense contre les attaques oxydatives : les oligoéléments comme cuivre, fer, sélénium.), L'ubiquinone (coenzyme Q10), les caroténoïdes et les polyphénols.

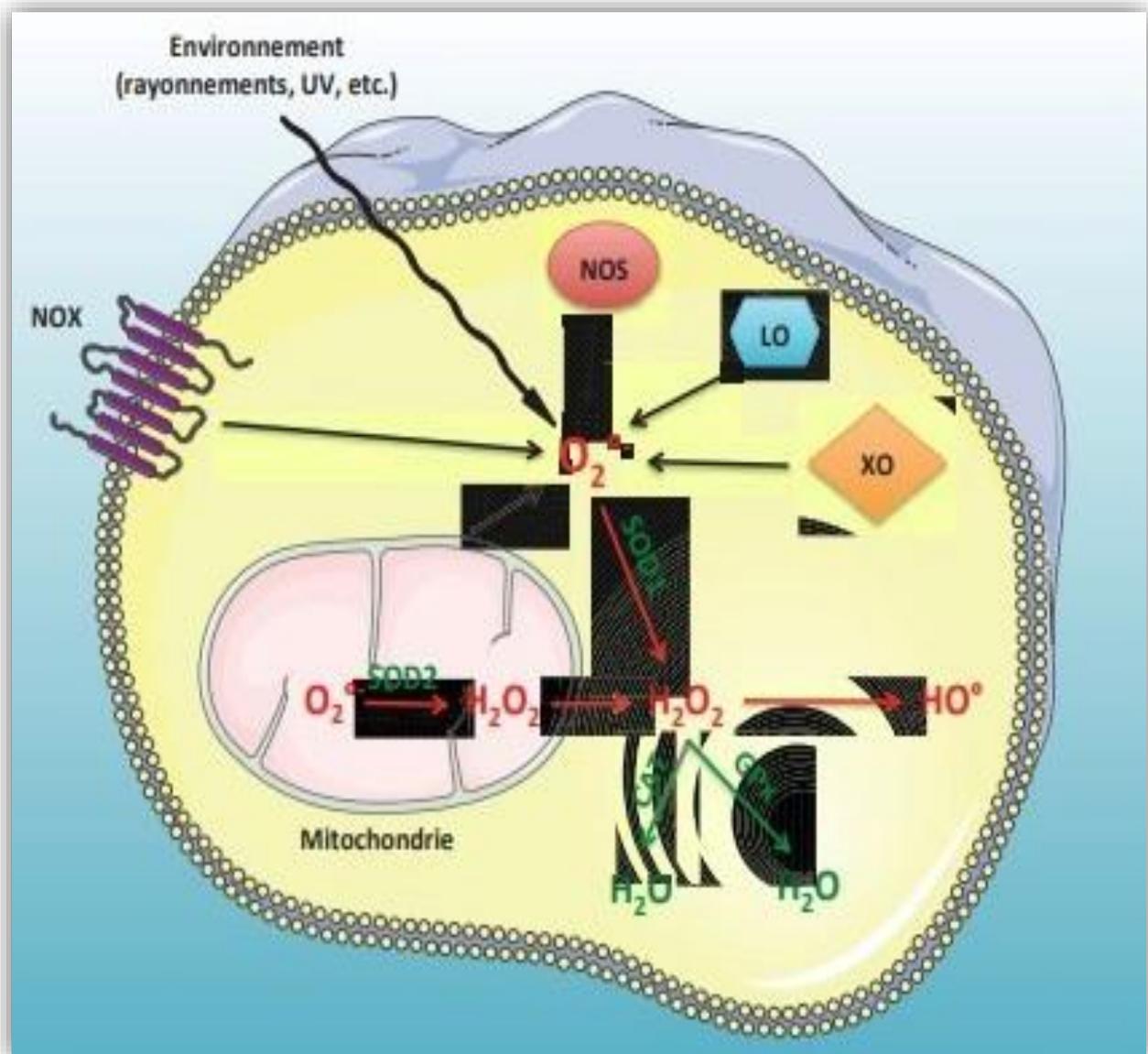


Figure 11 : Principaux systèmes oxydants et antioxydants endogènes (NOX : NADPH oxydase ; NOS : NO synthase ; LO : lipoxygénase ; XO : Xanthine oxydase ; SOD : Superoxyde Dismutase ; GPx : Glutathion Peroxydase ; CAT : Catalase) (Sugamura and Keaney., 2011)

3.4.4 La vitamine E

Elle regroupe deux familles d'isomères, les tocotriénols et les tocophérols, Elle se compose en fait d'un groupe de 8 molécules (4 tocophérols et 4 tocotriénols) ainsi qu'un groupement aromatique hydroxychromane sur lequel est ancrée une chaîne phytyle avec trois atomes de carbone asymétrique, les tocophérols ont une chaîne saturée et les tocotriénols possèdent une chaîne insaturée. Ils sont subdivisés en α , β , γ et δ dépendent du nombre et de la position des groupements méthyles (**Figure 12**). La différence entre ces deux familles est le degré d'insaturation dans les chaînes latérales. La vitamine E est le principal antioxydant liposoluble qui réduit les radicaux libres peroxydes et réagit avec O_2^- , HOCl et NO (**Frei and Ames., 1992**)

Chez l'homme, l'alpha- tocophérol est la forme la plus active. En raison de sa liposolubilité, la vitamine E peut s'insérer dans les membranes et empêcher la diffusion de la peroxydation lipidique. De nombreuses études ont montré une association entre l'apport en vitamine E et la réduction de l'oxydation des LDL, l'athérosclérose et la réduction du risque de maladie coronarienne (**Rimm et al., 1993 ; Stampfer et al., 1993**).

C'est la molécule la plus répandue dans la nature, elle existe aussi dans les aliments d'origine animale et végétale. Les aliments riches en vitamine E sont les huiles d'origine végétale (**Karrer et al., 1938**). En absence d'oxygène, cette vitamine est stable contre la chaleur et la lumière. Par contre en présence d'oxygène, elle est facilement oxydée en quinone (**Karrer et al., 1938**).

3.4.4.1 Métabolisme

La vitamine E est absorbée par la lumière intestinale par un processus de diffusion passive aux entérocytes (**Hollander et al., 1975 ; Sokol et al., 1987**) au niveau duquel, elle est intégrée dans les chylomicrons (CM) (**Muller et al., 1974**). Alors de l'intestin grêle, les CM riches en Vitamine E sont transportés par la lymphe et puis dans la circulation sanguine. Ils sont transformés ensuite en CM résiduels par la Lipoprotéine Lipase (LPL) une enzyme qui se fixe à la surface des cellules endothéliales vasculaires des tissus extra hépatiques qui permet l'intégration des tissus sous-jacents de l'alpha tocophérol transportée dans ces lipoprotéines.

Une partie des tocophérols est transférée aux lipoprotéines à haute densité (HDL) au cours du catabolisme des CM. Ces tocophérols vont être directement incorporés dans les lipoprotéines de basse densité (LDL) ainsi qu'aux lipoprotéines de densité encore plus faible (VLDL) (**Yoshida et al., 1992**). Aucun organe ne peut être considéré comme un lieu de stockage de la vitamine E, chez le rat, le foie,

Le muscle et le tissu adipeux contiennent environ 90 % de la quantité totale de l' α tocophérol testé dans dix organes (**Bjornebose et al., 1986**). Elle est excrétée soit dans les fèces par la bile (entre 30 et 70%) soit dans les urines après sa biotransformation en acide tocophéronique (**Flatland., 2003**).

3.4.4.2 Rôles biologiques :

La vitamine E a plusieurs fonctionnalités anti-inflammatoires en stimulant le système immunitaire, elle aide les cellules à combattre les infections mais surtout c'est pour son activité antioxydante que la vitamine E est utile à notre organisme (**Bourgeois., 2003**). Grâce à ses propriétés liposolubles, elle est capable de réduire rapidement les radicaux libres liposolubles avant qu'ils attaquent les acides gras polyinsaturés présents dans les membranes cellulaires (**Traber et al., 2006**). Elle brise aussi la chaîne de la peroxydation lipidique en donnant des atomes d'hydrogène à la chaîne de transport des radicaux alkyls $R\cdot$, aux radicaux peroxylys $ROO\cdot$ (**Simic et al., 1992**) et aux radicaux alkoxylys $RO\cdot$ (**Hopia et al., 1996**). L'interaction des tocophérols avec les radicaux libres régénère des radicaux tocophéroxylys ($TO\cdot$) qui sont stables et peu réactifs et peuvent réagir après avec un radical peroxy dans une réaction de terminaison donnant naissance à des produits non radicalaires (**Kamal El-din and Appelqvist .,1996**) (**Figure 11**)

3.4.5 la vitamine C ou acide ascorbique

Est l'antioxydant plasmatique le plus puissant dont elle peut céder facilement des électrons à quasi tous les radicaux libres et aussi elle participe à la régénération de la vitamine E dans le but de prévenir la peroxydation lipidique dans les membranes biologiques (**Miller and Aust ., 1989**).

C'est un antioxydant soluble dans l'eau, présent dans de nombreux végétaux, il a été isolé pour la première fois par le biochimiste Hongrois, szentgyorgyi (**Burns.,1959**). Son nom chimique est 2,3 didéhydro-L-thréo-héxane-1,4-lactone. Sa structure chimique a été donnée en 1932 par Haworth. Sa formule chimique est $C_6H_8O_6$ avec une fonctionenediol, deux fonctions alcool et une fonction lactone qui relie les carbones C1 et C4. Sa forme oxydée est déhydroascorbique.

3.4.5.1 Métabolisme

En raison du mécanisme de transport actif Na-dépendant, l'acide ascorbique est absorbé principalement au niveau de l'iléon. Ensuite, l'acide ascorbique pénètre rapidement dans la circulation sanguine et s'oriente vers tous les tissus. Dans le sang, la majeure partie de l'acide ascorbique se trouve sous sa forme réduite (85%), et (15%) pour la forme oxydée (déhydroascorbique) et à PH physiologique, la forme prédominante est l'anion ascorbate. Dans le plasma, la concentration en acide ascorbique est de (5 à 15 mg. L⁻¹) mais dans les leucocytes et les plaquettes elle est 10 à 30 fois plus élevée. Toutefois, la

majorité de la quantité de l'acide ascorbique se trouve dans les reins, le cerveau et la rate (**Traxer et al., 2003**). Il y a plusieurs voies d'élimination de la vitamine C principalement les urines, les matières fécales (qui est peu importante sauf lors d'une diarrhée) et la sueur. Pour des apports en vitamine C de 100mg/j, 25 % seront excrétés et pour les fortes doses qui sont supérieures à 500 mg/j presque toute la dose absorbée est excrétée et seule une partie est ingérée (**Figure 13**)

3.4.5.2 Rôle biologique :

La fonction biologique de la vitamine C s'assemble à sa puissance en tant qu'un agent réducteur ou donneur d'électrons. Elle agit notamment comme cofacteur d'enzymes dans différentes synthèses (de collagène, carnitine et hormones) agent réducteur fer, stimule le système immunitaire et intervient aussi dans la détoxification des xénobiotiques (**Padayatty et al., 2003**). Aux concentrations physiologiques, la vitamine C est un puissant antioxydant, capteur de radicaux libres dans le plasma protégeant ainsi la cellule des dommages oxydatifs (**Buettner., 1993**). Par suite, elle réduit les espèces réactives oxygénées (le radical hydroxyle, l'anion superoxyde, le radical peroxy, l'oxygène singulet, le radical nitroxy et l'acide hypochlorique (**Carr and frei, 1999**). L'acide ascorbique neutralise les radicaux en cédant un électron et un proton entraînant une réduction chimique conduisant à la formation d'un produit non radicalaire et le radical ascorbyle. Ce dernier est relativement stable et moins réactif en raison de la stabilité de résonance de son électron non apparié. Il pourra être démis en acide ascorbique et déhydroascorbique via une voie dépendante d'enzyme par une reductase semiascorbate NADH dépendante ou par la thioredoxine réductase ou par la voie non enzymatique par le glutathion et l'acide lipoïque (**Wells and Jung., 1997**)

3.5 La synergie entre la Vitamine E et la Vitamine C :

Parce que les antioxydants agissent en synergie pour éviter un éventuel déséquilibre de la balance pro-oxydant/antioxydant, il est souvent préférable de les administrer ensemble. Certes, il existe des combinaisons métaboliques entre les différents nutriments antioxydants dont certains sont complémentaires et d'autres sont synergiques. De même, l' α tocophérol et l'acide ascorbique optimisent l'utilisation de glucose par les tissus périphériques d'un patient diabétique principalement au niveau du muscle squelettique et ils empêchent de façon synergique l'oxydation des LDL (**Paolisso et al., 1993 ; Paolisso et al., 1995**). D'autre part, l'acide ascorbique est essentiel à la régénération de l' α tocophérol en transférant un électron et un proton sur le radical tocophérol en le régénérant et en s'oxydant mono électroniquement en acide radical monohydroascorbique (**Figure 14**) (**Buettner., 1993**).

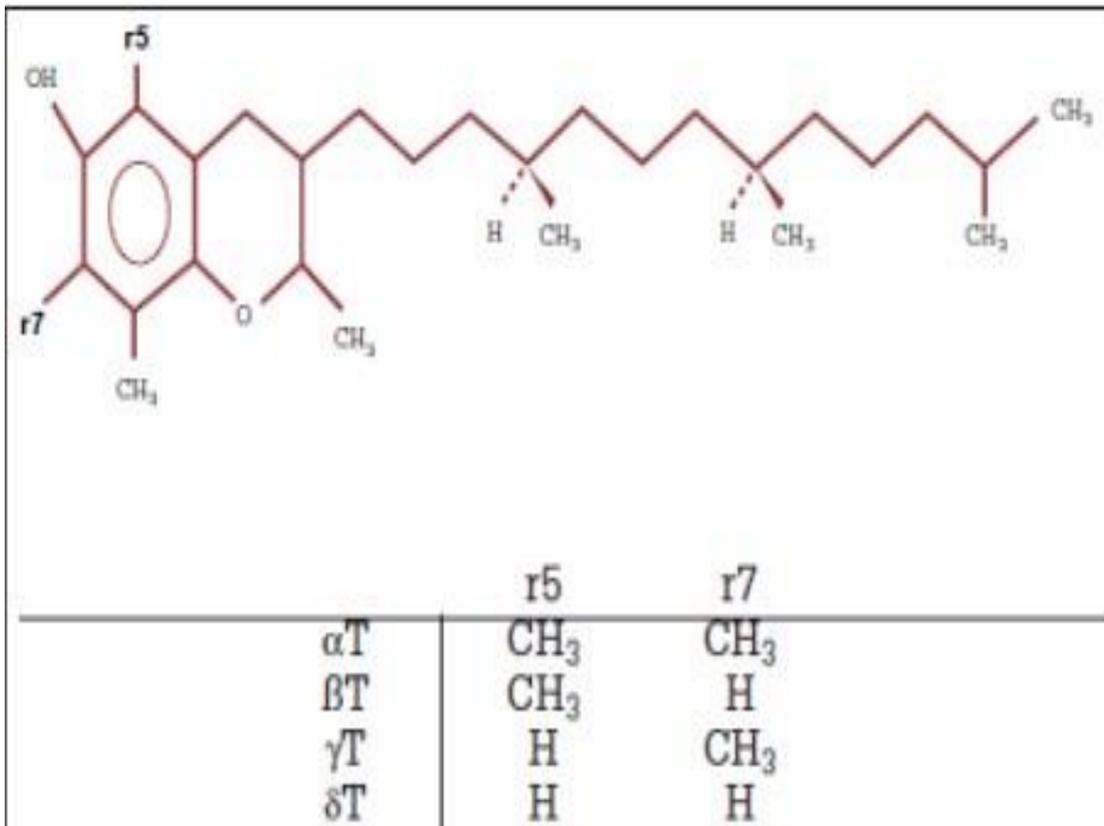


Figure 12 : Structure de la Vitamine E (Pincemail et al., 1998)

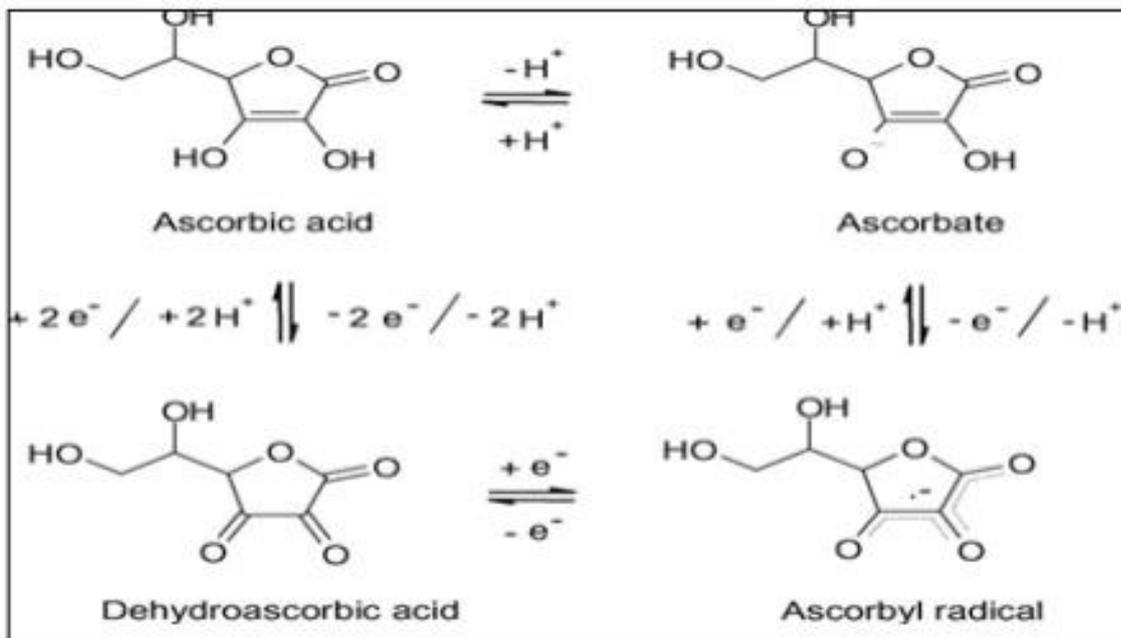


Figure 13 : les différents états de l'acide ascorbique (Verrax and Buc Calderon., 2008).

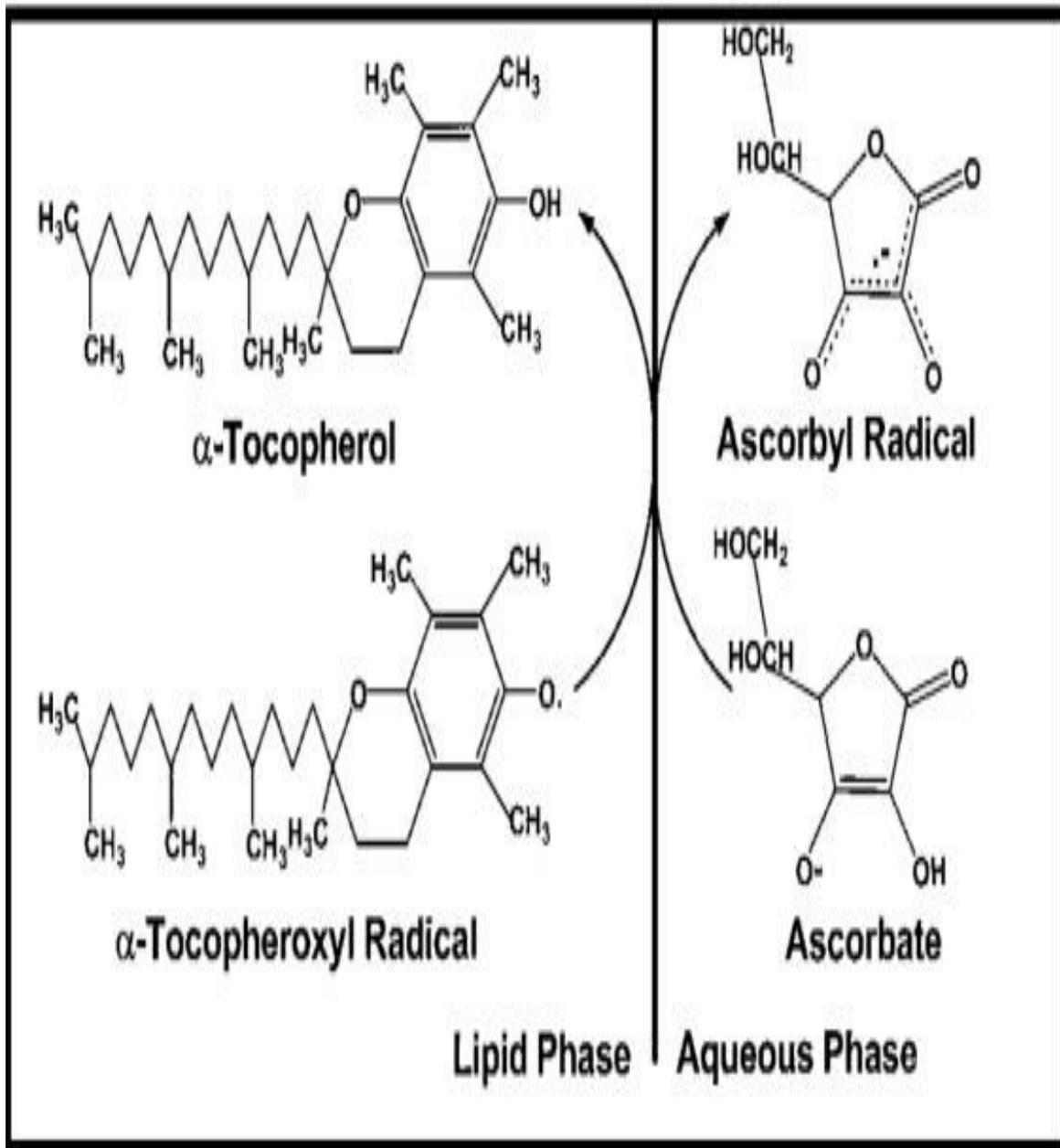


Figure 14 : Régénération d' α tocophérol par l'acide ascorbique (Buettner., 1993)

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des principaux antioxydants et de leurs modes d'action (**Powers and Jackson., 2008**)

Catégories d'antioxydant	Nom	Modes d'action principaux
Enzymatiques	SOD	Piège $O_2^{\bullet-}$
	GPx	Inactive H_2O_2 et ROOH
	CAT	Inactive H_2O_2
	PON1	Répare lipides oxydés des LDL
Non enzymatiques liposolubles		
Non enzymatiques liposolubles	Vitamine E	Piège $O_2^{\bullet-}$ et OH^{\bullet} , lutte contre lipoperoxydation (piège ROO°)
	Caroténoïdes	Inactivent O_2 piège ROO°
	CoQ10	Lutte contre lipoperoxydation, recycle vitamine E
Nom enzymatiques hydrosolubles		
Nom enzymatiques hydrosolubles	Vitamine C	Piège certaines ERON, recycle la vitamine E
	GSH	Cofacteur de GPx, protection des protéines thiols par S-glutathionylation
	Acide urique	Piège certaines ERON (donne e^-)
	Bilirubine	Inactive H_2O_2 , Lutte contre lipoperoxydation (piège ROO°)
	Acide α -lipoïque	Piège certaines ERON, chélate métaux libres, recycle la vitamine E et la vitamine C
	Métaux de transition	Cofacteurs de SOD (Cu, Zn, Mn), GPx (Se) et CAT (Fe)

3.6 La relation entre les antioxydants et le diabète type 2 :

Chaque personne a son propre potentiel antioxydant, selon son hygiène et mode de vie, ses caractéristiques génétiques, ou l'environnement dans lequel il vit. Le statut individuel du stress oxydatif émerge actuellement comme un sujet prioritaire de la prévention des maladies car de nombreuses études montrent une association entre les changements négatifs dans les systèmes de défense antioxydante et plus de 200 physiopathologies telles que l'athérosclérose, les maladies inflammatoires, le diabète et cancer (**Gutteridge JMC., 1992**).

Les marqueurs principaux pour évaluer le stress oxydatif sont :

- Les marqueurs de la peroxydation lipidique, le dosage des espèces réactives de l'acide thiobarbiturique plasmatique (TBARS), facile à mettre en œuvre et largement utilisé, mais pas très précis. Des doses plus spécifiques d'isoprostanés seront préférées. Ces marqueurs sont stables in vivo et in vitro (**Tsimikas S., 2006**). Ils peuvent être administrés à des concentrations en picomoles, mais nécessitent une extraction et un équipement spécifiques. Ils ne sont pas affectés par les aliments et leur formation dans l'organisme est liée à l'importance du stress.
- Systèmes de défense antioxydant
- Oxydation de l'ADN
- Capacité antioxydante totale du plasma : le plasma en contient de grandes quantités de substances à capacité antioxydante, elles apparaissent également à des concentrations très variables. On peut les diviser en trois catégories : premièrement, les chélateurs de métaux tels que la transferrine et la céruléoplasmine qui s'opposent à la phase d'initiation de la production des radicaux libres oxygénés. Puis, il y'a des capteurs de radicaux libres agissant sur l'étape de propagation de la peroxydation lipidique, ce sont les vitamines E et C, du glutathion réduit, de l'acide urique, de la bilirubine ainsi que d'autres enzymes tels que la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase.

3.6.1 Importance des antioxydants de l'alimentation pour le diabétique :

Une étude de (**Bernabi., 2009**) a montré une capacité insuffisante des antioxydants : antioxydants enzymatiques (réduction de GPx, catalase, SOD) ou non enzymatique (diminution de glutathion réduit) chez un diabétique de type 2 au cours d'un stress oxydant et qu'un apport exogène d'antioxydant peut pallier cette carence. Les vitamines C, E, les caroténoïdes et les polyphénols d'origine alimentaire ont des effets directs sur les composants cellulaires et circulants (**Evans et Halliwell., 2001**).

De plus, les oligo-éléments comme le zinc, le sélénium, le manganèse ou le cuivre venant de l'alimentation permettent le fonctionnement d'enzymes antioxydantes telles que la SOD (**Evans et Halliwell., 2001**).

La plupart des antioxydants dans les aliments proviennent de végétaux, c'est-à-dire de Fruits, légumes, plantes ou racines. Les antioxydants réduisent les radicaux libres dont chaque molécule dont chaque molécule antioxydante ne peut réagir qu'avec un seul radical libre (**Pelli et Lyly**) Des chercheurs ont comparé la capacité antioxydante des aliments les plus consommés aux Etats-Unis via les fruits, légumes, fruits sec et séché, épices et grains (**Tableau 02**). D'autres végétaux ont été ajoutés à cette liste telles que les épices comme le gingembre, le curcuma, le poivre noir et un groupe de plantes, des fruits, des raisins noirs, framboise, kiwi, pamplemousse, brocoli, betterave, poivron rouge et oignons.

3.6.2 Les Fruits et légumes et le Diabète de type 2 :

Plusieurs études ont été menées pour évaluer la possibilité de l'effet bénéfique de la consommation des fruits et légumes et l'incidence du diabète type 2. Certains d'entre eux ne montrent aucun effet bénéfique significatif d'une alimentation riche en fruits et légumes anti diabétique (**Carter P et Davies M. J., 2010**) (**Liu S et Manson J.E., 2014**). Cependant, d'autres recherches suggèrent que le risque de développement d'un diabète peut réduire à cause de la consommation régulière de fruits et légumes (**Ford E.S et Mokdad A.H.2013**). Un lien a été établi entre des concentrations élevées des taux plasmatiques de la vitamine C utilisée comme marqueur de la consommation de fruits et légumes et la diminution de l'incidence de diabète type 2 (**Harding A et al., 2008**). En plus, le régime méditerranéen riche en fruits et légumes, huile d'olive et les poissons a également été associé à un risque réduit de diabète (**Martinez-Gonzalez et al., 2008**). Le fait d'intégrer des fruits ou de légumes dans l'alimentation d'un individu a permis d'illustrer convenablement leur potentiel de protection. Par exemple, l'administration quotidienne d'une dose de lyophilisat de fraise ou de boisson de fraise pendant plusieurs semaines respectivement chez les femmes hyperlipidémiques a réduit de nombreux effets néfastes du stress oxydatif (**Basu et al ., 2009**) (**Burton-Freeman et al., 2010**). Le deuxième phénomène qui a été observé c'était la diminution des dommages oxydatifs qui touchent l'ADN chez des femmes et hommes âgés après deux semaines de prise d'une ration quotidienne de jus de cerise (**Traustadottir et al ., 2009**). Le jus de tomate a encore dévoilé des effets antioxydants et anti-inflammatoires approximatifs à ceux de la vitamine E chez des patients diabétiques de type 2 (**Upritchard, Sutherland et Mann., 2000**).

Tableau 02 : récapitulatif mais non exhaustif des aliments les plus riches en antioxydants
(Wux.Bet Holden JM., 2004)

Aliments	CAT (µmol ET)
Petits haricots rouges (secs)	13727
Myrtilles sauvages	13427
Haricot rouge (sec)	13259
Haricot Pinto	11864
Myrtilles cultivées	9019
Cranberry	8983
Artichaut (cuit)	7904
Mûre	7701
Pruneau	7291
Framboise	6058
Fraise	5938
Pomme « Red Delicious »	5900
Pomme "Granny Smith"	5381
Noix de pécan	5095
Cerise	4873
Prune noire	4844
Pomme de terre « Russet » (cuite)	4649
Haricot noir (sec)	4181
Prune	4118
Pomme « Gala »	3903

Chapitre III : La relation entre le diabète, l'inflammation et les anti-inflammatoires naturels :

1. L'inflammation

1.1. Généralité sur l'inflammation :

En temps normal, la peau et les muqueuses contribuent à protéger l'organisme contre les agressions externe. Mais en cas d'infection ou des micro-organismes peuvent traverser cette barrière protectrice. C'est là qu'entre en jeu l'inflammation (Cécil.T.,2018).

L'inflammation est l'ensemble des réactions de l'organisme, tissulaires et humorales, locales et générales, a pour objectif de reconnaître, détruire et éliminer toutes les substances (chimiques, toxiques, microbiennes...) qui lui sont étrangères. (Figure15).(Sera.T.,2016).

Elle se produit surtout lorsque le corps essaie de protéger les organes contre les dommages.(G.GSK.,2022).

-Les quatre principaux signes d'inflammation sont : *La chaleur

*La rougeur

*L'enflure

*La douleur

1.2. Les différents types d'agression :

- Agents physiques : chaleur et froid, électricité, radiation ionisante.
- Agents chimiques : protéines étrangères, acides et bases, insectes et plantes.
- Agents biologiques : virus et bactéries, auto-anticorps, lésion ischémique. (Roger.T.,2019).



Figure 15 : Réaction inflammatoires provoquée par une épine plantée dans la peau (**Camille Gaubert.,2018**)

2.L'inflammation et le diabète de type 2 :

Il y a plus d'un siècle, l'inflammation pouvait être impliquée dans la physiopathologie du diabète type 2, un enjeu clé est de déterminer les mécanismes moléculaires reliant le processus inflammatoire à la survenue d'une insulino-résistance et d'un diabète non insulino-dépendant.

2.1. Contribution de l'inflammation du tissu adipeux dans l'insulino-résistance du diabète de type2 associé à l'obésité :

Le tissu adipeux, est un tissu de réserve énergétique et un organe endocrine, qui joue un rôle dans la physiologie de l'immunité et la physiopathologie de l'inflammation. Il secrète des hormones (adiponectine), et des molécules qui rassemblées sous le terme d'adipokines. Ces dernières, sont produites directement par les adipocytes ou par les macrophages, induisent une réaction inflammatoire chronique de faible intensité, qui pourrait jouer un rôle majeur dans les complications cardiovasculaires de l'obésité et dans l'insulino-résistance, C'est un facteur de risque de diabète de type2. (Figure16). (Fève B., et Bastard J-P., 2007).

-Le diabète de type2 et l'obésité sont des pathologies sévères, liées à une résistance à l'insuline qui induit un risque majeur dans les complications cardiovasculaires. L'obésité, est associée à une inflammation chronique qui jouer un rôle dans la résistance à l'insuline, cette inflammation est présente dans le sang et dans les organes engager dans le contrôle métabolique de l'organisme notamment le foie et le tissu adipeux.

-Plusieurs mécanismes vont entrer en jeu, le plus directement impliqué est le fait que l'inflammation modifie la structure biochimique de l'insuline. Ce dernier ne peut plus jouer correctement son rôle (régler le taux de sucre dans le sang). (Pileje.M.,2022).

-D'autre part, la contribution du tissu adipeux à cette inflammation chronique, déclenche la production d'adipokines talque IL6 et TNF α .

-L'IL6 joue un rôle très important dans le processus inflammatoire : induise la synthèse hépatique de CRP et d'autres protéines de l'inflammation aigue.

-Le TNF α diminue la synthèse et le stockage des TG, et augmente la libération des AGL. Ainsi pendant la première phase de l'insulino-résistance induite par l'obésité, les adipocytes sont la cible d'une réaction inflammatoire. (Fève B., et Bastard J-P., 2007).

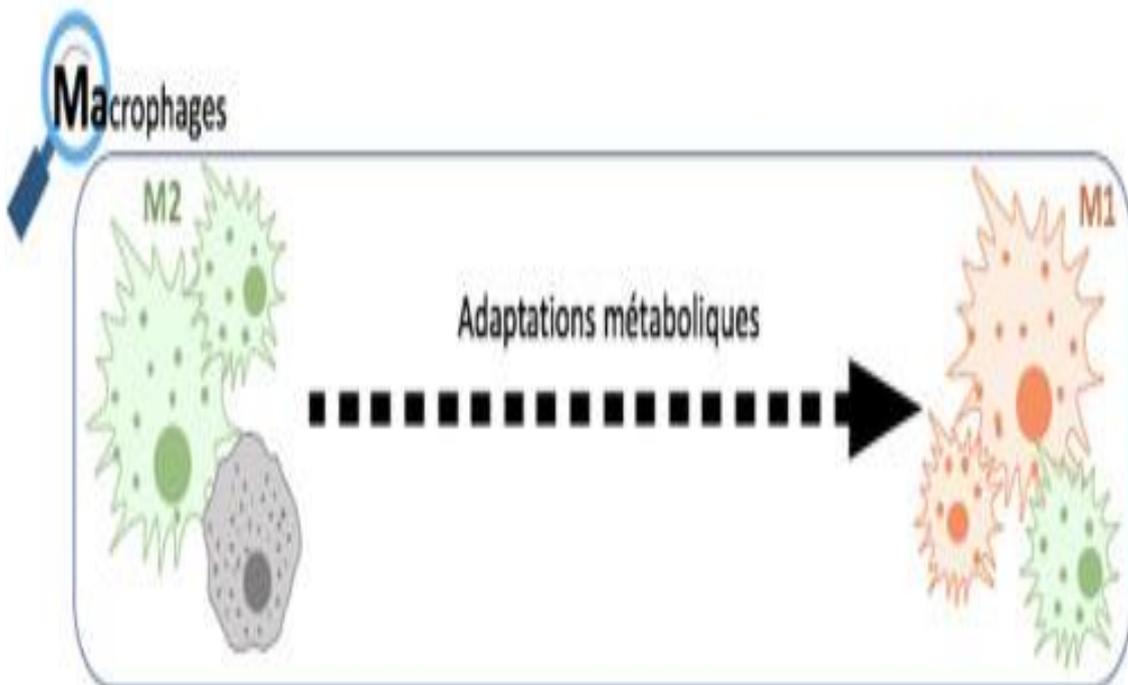
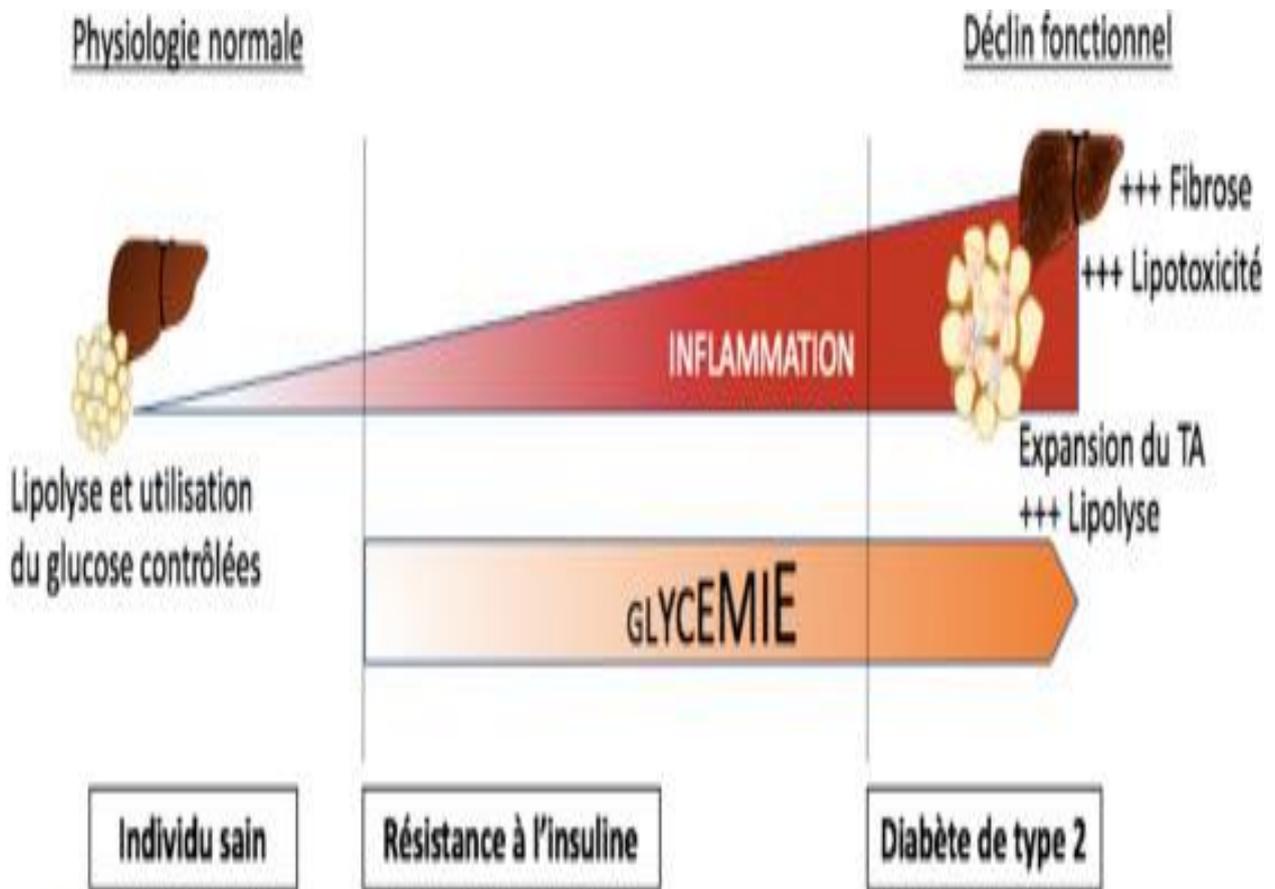


Figure 16. L'importance des macrophages et de leur métabolisme. (Nicolas.V & al., 2020)

2.1.1. Les voies intracellulaires de l'inflammation impliquées dans l'insulinorésistance du diabète de type2 :

-Les facteurs transcriptionnels notamment NF (nuclear factor-KappaB, E : L'IKK IKappaB Kinase) et AP-1 (activating protiene-1, E : JNK C-Jun NH2-terminal Kinase), qui sont majeurs à l'inflammation, sont stimulés en réponse aux cytokines pro-inflammatoires. Ces derniers altèrent la signalisation insulinique par une phosphorylation inactivatrice des résidus Sérine/Thréonine des IRS (Insuline ReceptorSubtrate).

-Au cours de l'obésité, les voies du NF-KappB et AP-1 sont activées en réponse aux adipokines, aux acides gras libres présents en excès et au stress oxydatif. (Fève B., et Bastard J-P., 2007).

-L'inhibition sélective de la fonction NF6KappB dans le tissu adipeux et dans le foie, mais pas dans le muscle protège contre le développement d'une insulinorésistance chez les obèses. (Khelif.Nafissa.,2011).

-La suppression de la fonction JNK dans le foie réduit l'insulinorésistance chez les diabétiques. (Figure17).

2.1.2. Implication des cytokines pro inflammatoires dans l'insulinorésistance du diabète de type2 :

De nombreuses études ont montré la relation positive entre le diabète de type2 et le niveau élevé des marqueurs et des médiateurs de l'inflammation.

Le TNF α :

-C'est un cytokine pro-inflammatoire, secrété par les monocytes et les macrophages, il a un effet biologique sur le métabolisme lipidique et la coagulation ou la fonction endothéliale.

-L'activation du récepteur de TNF α entraîne la stimulation de différentes voies de signalisation. (Khelif.Nafissa.,2011).

-Le TNF α inhibe l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline, donc il déclenche la résistance à l'insuline. (Pascal.P.,2001).

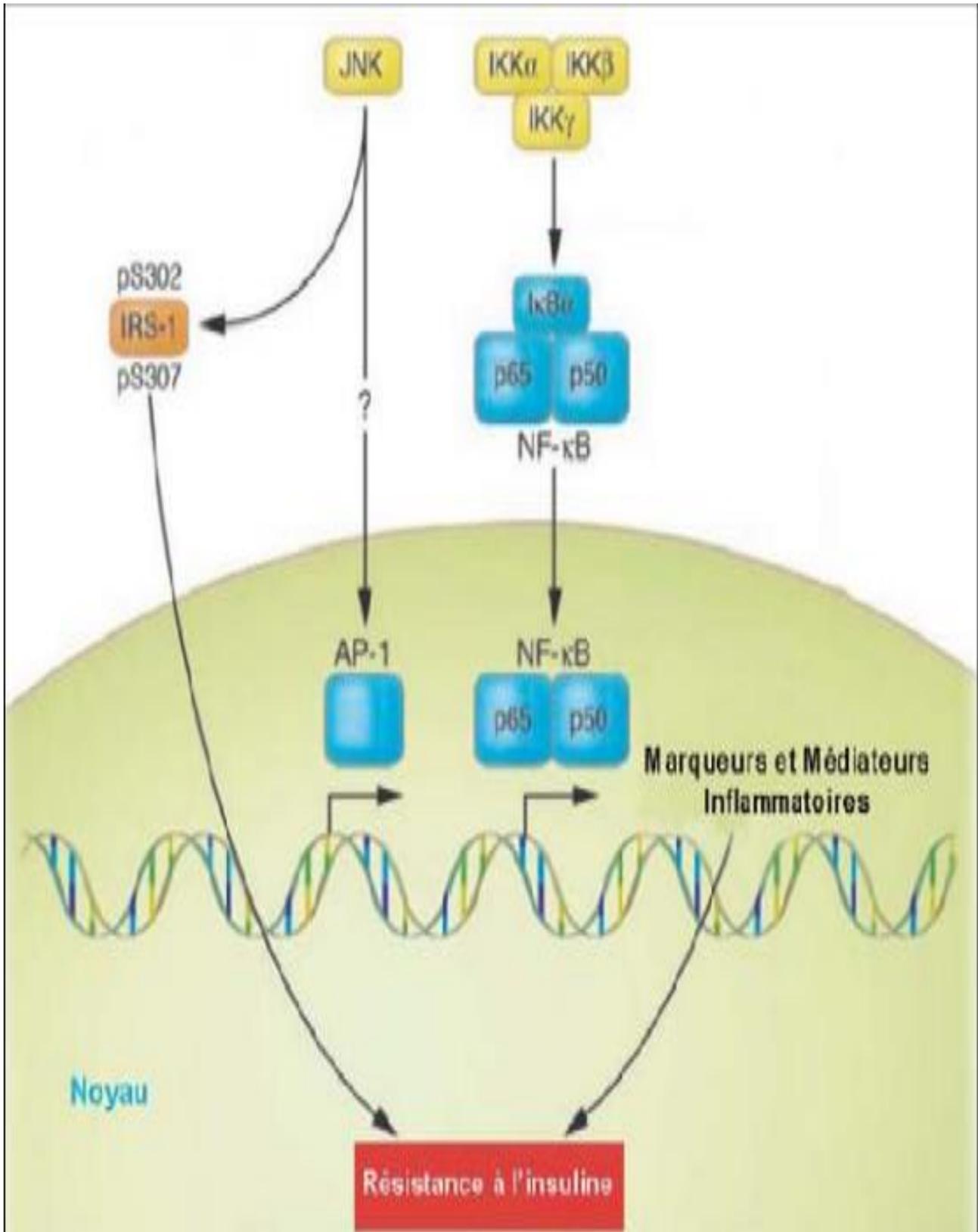


Figure17. L'inflammation et la résistance à l'insuline : voies de signalisation.

(D. Luca & J.M. Olefsky.,2008)

L'interleukine-6 :

-Est une cytokine produite par de plusieurs cellules tel que les monocytes, les fibroblastes et même par les macrophages pendant la fonction stroma-vasculaire du tissu adipeux. Donc la quantité d'IL6 est augmentée en cas d'obésité. **(Khelif.Nafissa.,2011).**

-Généralement, il existe des interactions entre les voies de signalisation des cytokines et celles de l'insuline, qui conduisent à une diminution de la signalisation de l'insuline (dans ce cas) en présence d'IL6. **(Khelif.Nafissa.,2011).**

L'interleukine-1 β :

-Est une cytokine pro-inflammatoire majeure produites par les monocytes et les macrophages.

-De récentes études, montre que les individus caractérisés par des taux circulants d'IL-1 β détectable et IL-6 élevés sujet à un risque accru de développer un diabète de type2. **(Fève B., et Bastard J-P., 2007).**

-De plus, l'expression de l'IL-1 β et de son récepteur est augmentée dans le tissus adipeux viscéral en cas d'obésité.

-Ainsi, l'IL1 β sécrétée par les macrophages qui réagit dans le tissu adipeux peut agir en synergie avec le TNF α et IL-6 pour changer le métabolisme des adipocytes, ce qui est un facteur important dans le déclenchement de la résistance à l'insuline. **(Figure18).(Khelif.Nafissa.,2011).**

2.2. Inflammation des ilots de Langerhans dans le diabète de type2 :

-L'apparition du diabète de type2 survient lorsque les cellules β pancréatiques ne parviennent pas à s'adapter aux besoins accrus l'insuline provoquée par la résistance à l'insuline.

-Des études récentes ont découvert un état inflammatoire dans les ilots des personnes atteints le diabète de type2 caractérisé par la présence des cytokines, les cellules immunitaires, l'apoptose des cellules β et la fibrose.

-Cetteditecontribue à la diminution de la masse des cellules β et la diminution de la sécrétion de l'insuline chez les patients diabétiques de type2. **(Marc Y. Donath & al.,2009).**

3-L'utilisation des anti-inflammatoires naturels au cours du diabète de type2 :

Tous les traitements actuels utilisés dans le diabète de type2 (DT2) sont concentrés sur deux types d'action : soit l'augmentation de la sécrétion d'insuline, soit la diminution de la résistance périphérique à l'insuline.

Lorsque, l'obésité abdominale est associée à une inflammation chronique à bas bruit qui entraîne le développement de l'insulinorésistance et du diabète type2. Le traitement actuel utilisé dans le DT2, n'empêche pas la progression de la maladie et la haute morbidité cardiovasculaire et inflammatoire associée au DT2. Dans ce cas, l'utilisation d'un anti-inflammatoire pourrait, dès lors, représenter une nouvelle stratégie dans la prévention et le traitement du diabète de type2. (Esser.N & al.,2011).

4-L'anti-inflammatoire :

Qu'il soit naturel ou chimique, un anti-inflammatoire est un produit destiné à combattre une inflammation.

Les anti-inflammatoires chimiques qui sont proposés par l'industrie pharmaceutique se divisent en : anti-inflammatoire corticoïde (stéroïdien) et non stéroïdien. Ils agissent sur le symptôme et non sur la cause car leur principale limite est d'avoir une action symptomatique et non curative, de plus ils ont un effet secondaire non négligeable comme l'allergie, les vertiges, les nausées... (Pierrick.H.,2019).

Contrairement à cela, il existe des solutions naturelles, qui sont bénéfiques pour la santé et issus de la nature. Ces substances se consomment facilement et peuvent soulager nos blessures, nos traumatismes. On parle, du l'anti-inflammatoire naturel. (G. Naturaforce.,2011).

4.1. Les anti-inflammatoires naturelles :

Les aliments anti-inflammatoires sont riches en nutriments qui diminuent l'inflammation et favorisent la guérison. La plupart d'entre eux renferment également un grand groupe de vitamines et de minéraux essentiels pour le corps. De plus, la gestion de ces anti-inflammatoires naturels joue un rôle prépondérant dans la prise en charge du diabète de type2. (Susan.A.,2019).

5-Quelles sont les meilleurs anti-inflammatoires naturels ?

Il y a plusieurs d'anti-inflammatoires naturels notamment : le gingembre, les omega-3, la griffe du chat et le curcuma... on prend par exemple :

5.1. Les omega-3 : Fait partie de la famille des acides gras poly-insaturés essentiels. Ils sont dits essentiels car notre corps n'en fabrique pas.

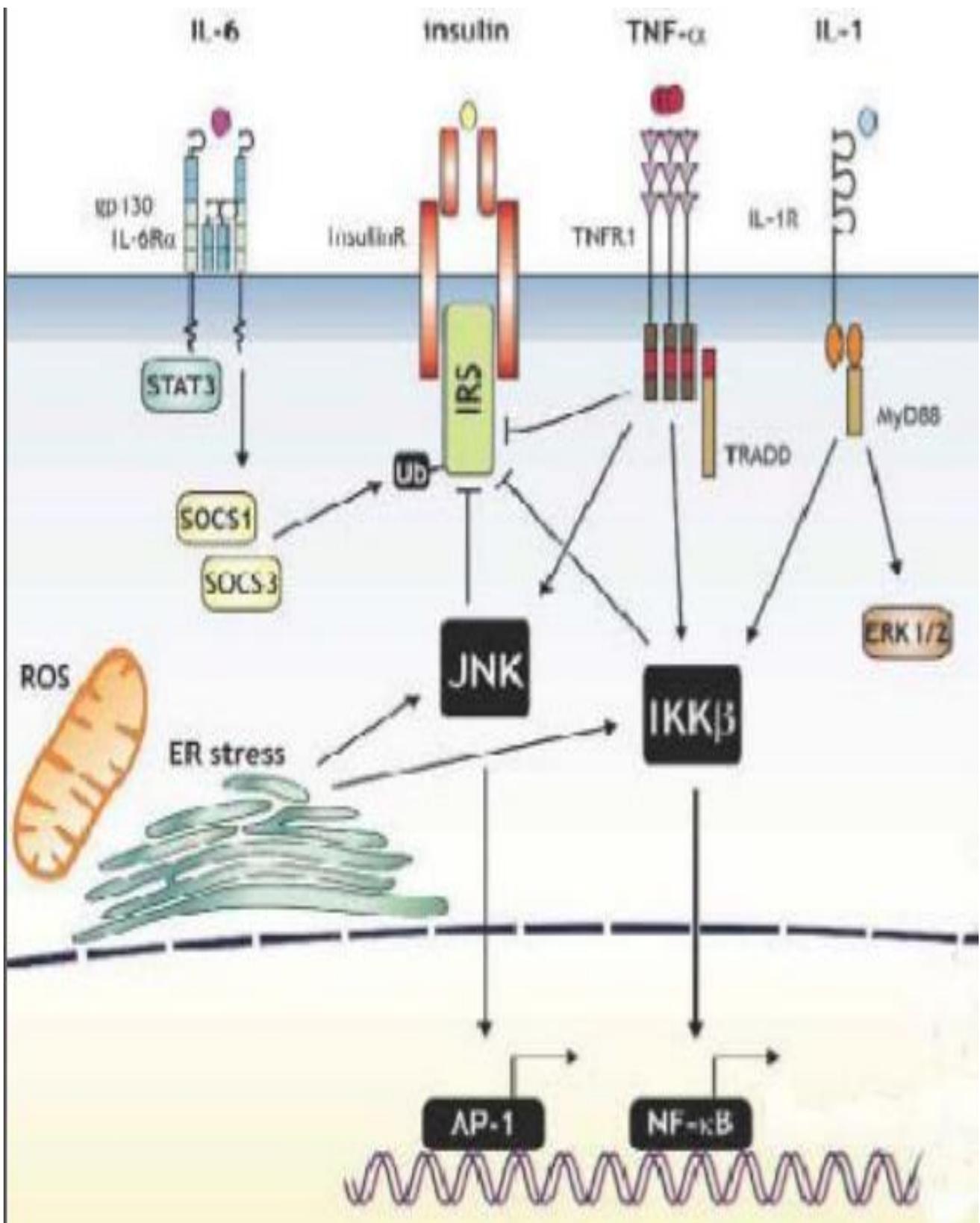


Figure18. Implication des cytokines pro-inflammatoires dans la dérégulation de la voie de signalisation de l'insuline. (Tilg et Moschen A. R., 2008).

5.1.1. Les sources d'omega-3 :

Sources marines EPA (acide eicosapentaénoïque) comme : Saumon, Sardines et une source végétale ALA (alpha linoléique) comme les huiles et Soya.

5.1.2. Les bénéfiques :

La consommation des Omega-3 source marine aurait des effets intéressants :

- ✓ Diminution des triglycérides sanguins et les risques de formation de caillots dans le sang.
- ✓ Effets préventifs sur l'arythmie cardiaque.
- ✓ Effet anti-inflammatoire. (A. Heart.,2014).

-Leurs rôle anti-inflammatoire dans le corps sont complexes, et assez divers. On sait qu'ils agissent à différents niveaux, comme sur le cerveau ou la fonction cardiaque. Mais il montre que se sont aussi des anti-inflammatoires naturelles très intéressants.

5.1.3. Les effets anti-inflammatoires de Omega-3 :

Contient un rôle important dans les mécanismes d'un état inflammatoire. Ils sont efficaces contre les douleurs.

Les acides gras polyinsaturés sont utiles dans la prévention et le traitement de l'arthrose car les Omega-3 stoppent la destruction cartilagineuse des personnes touchées à cette maladies.

Donc, les Omega-3 agissent comme un remède naturel et ils permettent de limiter l'usage des médicaments dans le cadre de traitement contre les inflammations. (Natriforce.,2021).

5.2. Le curcuma :

Il provient d'une plante qui se développe en Asie exactement au Myanmar au Bangladesh et en Inde.

Cette herbacée est aujourd'hui utilisée dans le monde comme un cadre culinaire.

C'est la racine que l'on extrait de la plante qui utilise comme un épice et en raison de sa composition, celles-ci se révèle être un capacité anti-inflammatoire naturel.

5.2.1La composition du curcuma :

Aujourd'hui le curcuma est l'une des plantes les plus antioxydantes, en raison de sa composition riche en : l'amidon, les huiles essentielles, plus les vitamines : B6, C, E, K, B1, B2.

D'autre part, le curcuma est un anti-inflammatoire très puissants car en retrouve dans sa composition : le zinc, Magnésium, Fer, Potassium, Cuivre.

5.2.2. Les effets anti-inflammatoires du curcuma :

Grâce à sa teneur en curcumine, différentes études menées ont permis de mettre en lumière les propriétés anti-inflammatoires de la plante, notamment sur la pancréatite, la colite ulcéreuse et l'arthrite rhumatoïde. Il peut aussi soulager les personnes souffrantes de l'intestin irritable. **(Bundy.R& Walker.A.,2004).**

Analyse des articles

Article 01 : Does Vitamin C supplementation exert profitable effects serum lipid profile in patients with type 2 diabetes ? A systematic review and meta-analysis

Zahra Namkhah, Damoon Ashtary-Larky, Fatemeh Naeini, Cain. C. T Clark, Omid Asbaghi., 2021. Department of clinical nutrition, school for nutritional sciences and dietetics, Tehran university of medical science, Tehran, Iran

Nutrition and metabolic diseases Research center, Ahvaz Jundishapur, university of medical sciences, Ahvaz, Iran. (2021).

Center for intelligent healthcare, Coventry university, Coventry CV1 5FB, U.K.

Student Research Committee Lorestan University of medical Sciences, Khorramabad, Iran.

10.1016/j.phrs.2021.105665 ...1043-6618

1-Objectif de la recherche : l'objectif de cette recherche était dans le but d'évaluer les effets de la supplémentation en Vitamine C sur le profil lipidique sérique chez les patients atteints de diabète de type 2.

2-Matériels et méthodes :

L'étude a été réalisée chez les patients atteints de diabète de type 2. Les données suivantes ont été recueillies pour chaque étude : caractéristiques de base (nom de famille du premier auteur, année de publication, lieu de l'étude, conception de l'étude, population cible, âge et sexe des participants, taille de l'échantillon, durée de l'étude, type d'intervention dans les groupes d'étude, dose de supplémentation en vitamine C, durée du diabète, poids corporel, indice de masse corporelle) et les principaux résultats (moyenne et écart-type (SD) du profil lipidique).

3. Résultats et discussion :

Les résultats ont montré que la supplémentation en vitamine C diminuait de manière significative les triglycérides (TG) (DMP -16,48 mg/dl, IC à 95 % (-31,89, -1,08), $P < 0,001$) et le cholestérol total (TC) (DMP -13,00 mg/dl, IC à 95 % (-23,10, -2,91), $P < 0,001$) chez les patients atteints de DT2. Cependant, la vitamine C a amélioré de manière significative le profil lipidique en diminuant TG et TC. Cependant, la vitamine C n'a pas eu d'effet sur LDL et HDL dans les populations diabétiques. Il semble que la supplémentation en vitamine C soit plus bénéfique pour le profil lipidique dans les interventions à long terme que dans les interventions à court terme.

Article 02: **Teratogenic effects of diabetes mellitus in the rat. Prevention by vitamin E.**

M. Viana 1, 2, E. Herrera 2, B. Bonet 1, 2, 1996

1 Hospital del Niño Jesús. Sección de Endocrinología, Madrid, Spain

2 Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas, Universidad de San Pablo CEU, Madrid, Spain

1-Objectif de la recherche : cette recherche avait pour but de pouvoir savoir si l'administration de vitamine E pouvait réduire la production de radicaux libres qui pourraient jouer un rôle dans les effets tératogènes du diabète sucré.

2-Matériels et méthodes :

Population étudiée : Des rats Wistar vierges femelles, Poids :190-220 g, hébergés dans une pièce à température contrôlée (22 + 1 ~ avec alternance de cycles de lumière et d'obscurité de 12 h)

Nourriture : régime Purina Chow (**Rat and Mouse Standard diète ;BeekayFeeds, B. K: Universal S.L., Barcelone, Espagne**).

Ces rats ont subi une induction de diabète par une seule injection intraveineuse dose de streptozotocine (45 mg/kg) (**Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo., USA**) dans un tampon citrate (0,05 mol/l) (pH 4,5). Cinq jours plus tard, un état de carence en insuline a été confirmé par une réaction positive d'une urine bandelette chimique pour les corps glucose et cétone, et remplacement de l'insuline a commencé.

-Trois groupes d'animaux diabétiques, sans aucune administration d'insuline pendant la grossesse sans aucun supplément (D)

Un autre supplémenté à 150 mg vitamine E (acétate d'Alfa-Tocophérol, Sigma) par jour, dissous dans de l'huile de carthame, volume total 250 μ l, administré par gavage à partir du jour I de la grossesse (D + E).

Un troisième groupe qui a reçu 250 μ l d'huile de carthame par gavage (D + O).

-Trois groupes supplémentaires d'animaux diabétiques ont été traités avec de l'insuline pendant la grossesse : un sans autre supplément (J + I), celui qui reçoit le traitement quotidien de vitamine E (D + I + E) et un autre recevant un placebo (carthame huile) (D + I + O).

-Enfin trois des groupes de rats normaux ont également été étudiés : un groupe (C) et deux groupes complétés soit par vitamine E (C + E) ou le placebo.

3- Résultats :

La concentration plasmatique de ces trois paramètres étaient plus élevés chez les patients non traités à l'insuline rats diabétiques enceintes (D, D + E et D + O) que dans l'un des groupes de contrôle (C, C + E et C + O) ou les rates diabétiques gestantes traitées à l'insuline (D + I, D + I + E et D + I + O) (**tableau 1**). L'administration de vitamine E ou de placebo n'a eu aucun effet sur les taux plasmatiques de glucose, fi-hydroxybutyrate ou fructosamine dans le contrôle ou le diabétique groupes non insulino-traités (**Tableau 1**). Bien que le traitement à l'insuline ait réduit les niveaux de la glycémie dans les trois groupes de diabétiques, l'effet a été plus élevé chez les rats recevant soit de la vitamine E, soit un placebo traitement, qui a atteint des niveaux qui ne différaient pas de leurs groupes témoins respectifs.

Article03 : Apports spontanés en acides gras Omega3 chez des diabétiques de type2.

HendaJamoussi, Selma Chaabouni, Amel Gammoudi, Faten Mahjoub, KamiliaOunaissa, Olfa berriche, Chiraz Amrouche et Samira Blouza (2014). Service de nutrition, diabétologie et maladies métaboliques, institut national de nutrition et de technologie alimentaire de Tunis, Bab Saadoun ,1007 Tunis, Tunisie.

Objectif de la recherche : L'objectif de ce travail était d'estimer les apports spontanés en acides alpha linoléique (ALA), docosahexaénoïque (DHA), eicosapentaénoïque (EPA) et linoléique (LA).

Matériel et méthode :

Population étudiée : 42 diabétiques de type 2 (21 hommes et 21 femmes) âgés de 30 à 75 ans.

L'estimation des apports en acides gras :

Dans cette étude, nous avons opté la méthode du semainier. La consommation alimentaire de sept jours consécutifs a été réalisée par les patients eux-mêmes par la suite vérifié au cours d'un entretien avec la diététicienne du service. Cette enquête permis de déterminer le type, la quantité d'aliments consommés, et la fréquence de leur consommation pendant toute la semaine. Ensuite, elle nous a permis également de préciser le mode de cuisson (grillade, friture...) et même la nature de l'huile utilisée pour la cuisson. L'estimation des portions d'aliments et la quantification des apports par l'utilisation des mesures usuelles : verre, cuillère à café ou cuillère à soupe, bol...

Détermination des apports quotidiens moyens :

-Tous les patients ont bénéficié d'un interrogatoire minutieux pour préciser l'ancienneté et l'existence d'éventuelles complications du diabète.

-Le niveau de scolarité, la profession et les revenus des parents, ont été utilisés pour estimer le niveau socioéconomique.

-Le poids et la taille ont été mesurés pour calculer l'indice de masse corporelle :

$IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}$.

-Le surpoids a été définie par un $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$ et l'obésité par $IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$.

Toutes les analyses statistiques ont réalisé par un logiciel ((EPI INFO) version 2000 :

*la comparaison de deux moyens à l'aide des tests de Mannet et Whitney.

*la comparaison de plusieurs moyennes par le test de Kruskal et Wallis.

(Les tests ont été utilisés en raison de la petite taille des échantillons ($n \leq 30$)).

Résultat :

La motivation des patients diabétiques pour augmenter les apports en acide gras (Omega-3) et assurer un apport LA/ALA optimal (≤ 5) qui contribuerait à la prévention des maladies cardiovasculaires.

(Tableau02).

Tableau02 : Apports énergétiques et en macronutriments selon le sexe.

Nutriment	Hommes (<i>n</i> = 21)	Femmes (<i>n</i> = 21)
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)
Apport énergétique total (AET)(Kcal/j)	2012 (228)	2050 (230)
Glucides totaux (% AET)	50,00 (5,0)	48,00 (6,0)
Lipides totaux (% AET)	35,70 (5,0)	39,85 (6,8)
Protides totaux (% AET)	13,30 (1,5)	12,60 (1,8)
Acides gras saturés (%)	9,80 (4,0)	9,90 (2,0)
Acides gras monoinsaturés (%)	17,20 (5,3)	22,00 (4,8)
Acides gras polyinsaturés (%)	9,50 (3,6)	8,00 (5,6)

ET : écart-type. P = NS : Absence de différence significative entre les hommes et les femmes pour tous les apports nutritionnels.

Article 04 : Le curcumine pour prévenir le diabète de type2 ?

Chuengsamarn.S, Rattanamongkolgul.S, Luechapudiporn.R, et al (2012).Curcuminextract for prevention of type 2 diabètes. Diabètes Care 2012 ;35 :2121-7.

Objectif de la recherche : L'objectif de cette étude était de montrer un intérêt pour la curcumine dans la prévention de la survenue de diabète de type2 chez les patients prédiabétiques.

Matériel et méthode :

Population étudiée :273patients, dont 35%de sexe masculin, âgés de plus de 35ans (âge moyen de 57ans). Recrutés dans un centre médical universitaire en Thaïlande.

Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo

Le premier groupe : groupe intervention

Utilisé deux capsules de curcumine de 250 mg, trois fois par jour.

Le deuxième groupe : groupe placebo

Utilisé deux capsules de placebo trois fois par jour.

-Différencier entre le nombre de patients présentant un diabète de type2 nouvellement diagnostiqué entre le groupe intervention et le groupe témoin.

- modifié les résultats de la glycémie à jeun, du test oral de tolérance au glucose, du taux d'HbA1c, modification de la fonction des cellules β (HOMA- β , peptide C), de la résistance à l'insuline (HOMA-IR), du poids corporel, du périmètre abdominal et des cytokines anti-inflammatoires. Puis analyser et traiter.

Résultat :

Aucun patient diabétique de type2 nouvellement diagnostiqué dans le groupe curcumine, en revanche dans le groupe placebo a 11 à 19 patients après 9mois de suivi.

La fonction des cellules β (HOMA- β) augmenté et le peptide C diminue dans le groupe curcumine après 9mois, par suite d'une diminution de la résistance à l'insuline dans le même groupe. (**Tableau**).

Tableau. Glycémie à jeun, test oral de tolérance au glucose, taux d'HbA1c, HOMA-IR et HOMA- β mesurés au début de l'étude et après respectivement 3, 6 et 9 mois d'administration de curcumine dans les 2 bras d'étude.

	Glycémie à jeun (mg/dl)		Test oral de tolérance au glucose après 2 h (mg/dl)		Taux d'HbA1c (%)		HOMA-IR		HOMA- β (%)	
	plac	curc	plac	curc	plac	curc	plac	curc	plac	curc
Initial	103,24	103,65	140,91	143,48	5,83	5,86	3,85	4,03	51,08	49,11
3 mois	106,88	96,11	150,87	135,44	5,92	5,77	3,97	3,60	49,32	54,71
6 mois	108,03	90,76	155,06	127,23	5,99	5,68	4,03	3,39	48,78	58,54
9 mois	108,21	86,47	155,09	123,35	6,02	5,60	4,08	3,22	48,72	61,58

En gras : différence statistiquement significative entre le groupe placebo et le groupe intervention ;

Curc= curcumine, plac=placebo.

Article 05 : Effet des acides gras polyinsaturés N-3 sur la modulation in vitro des lymphocytes T et le statut redox chez les femmes obèses hypertendues

F.Z. Baba Ahmed a, *, S. Bouanane a, H. Merzouk a, N. Soufi b

Laboratoire de physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition PPABIONUT, département de biologie, faculté SNVTU, université de Tlemcen, Rocade 2, BP 119, Tlemcen, Algérie b Service de cardiologie, CHU de Tlemcen, Tlemcen, Algérie

Objectif de la recherche : le but c'était d'approfondir les connaissances sur les affections du système immunitaire liées à l'obésité et de prouver que les acides gras polyinsaturés peuvent améliorer la prolifération, ainsi que le profil oxydant/antioxydant. Ensuite, s'interposer dans la stratégie de prévention et de traitement de l'obésité liée à l'hypertension artérielle chez l'adulte.

Matériel et Méthodes :

1-Population étudiée : des échantillons de sang prises :

- a- D'un groupe de femmes obèses et présentant une hypertension artérielle (n=55, IMC>30)
- b- Des femmes volontaires considérées saines (n=55, IMC<25)

Caractéristiques de la population étudiée.

	Femmes		p
	Témoins	Obèses + HTA	
Nombre	55	55	
Âge (ans)	37,51 ± 2,35	40,32 ± 2,11	
Taille (m)	1,58 ± 0,12	1,62 ± 0,15	
Poids (kg)	60,02 ± 1,37	89,54 ± 3,03	0,0001
IMC (kg/m ²)	24,03 ± 0,52	31,83 ± 1,12	0,0088

Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type. IMC : indice de masse corporelle, poids (kg)/[Taille (m)]². La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes obèses présentant une hypertension artérielle (HTA) est effectuée par le test-t de Student après analyse de variance.

2- Test de transformation lymphocytaire (TTL) :

Par centrifugation dans un gradient de Ficoll-Paque, des lymphocytes ont été isolés et récupérés du sang veineux hépariné. Après ils ont été lavés dans un milieu de culture RPMI 1640, puis comptés. Une suspension cellulaire est ajustée à une concentration de 4×10^6 cellules/ml afin de déterminer la prolifération cellulaire, ensuite ces cellules sont mises en culture dans le milieu RPMI 1640 en présence ou en absence d'agent mitogène (la concanavaline A) con A mitogène spécifique des cellules T.

Les cellules sont réalisées en triples sur des plaques Elisa de 96 puits à fond plats et incubées 48 heures à 37°C, 5% CO₂. Les cellules sont incubées après avec un mélange synthétique d'acides gras pour but d'évaluer leurs effets sur la prolifération lymphocytaire.

3-Marqueurs du statut oxydant/antioxydant au niveau des lymphocytes : Après la récolte et centrifugation des lymphocytes naïfs ou après stimulation, les cellules ont été lysées (avec NaOH 0,5 N). Le surnageant a été pris pour déterminer certains marqueurs Détermination du statut oxydant/antioxydant intracellulaire Malo dialdéhyde (MDA) et protéines carbonylées.

4- Analyses statistiques : L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel STA TISTICA (version 4.1, Statsoft, Tulsa, OK). S'avérer Exprimé en moyenne ± écart type. Après l'analyse de la variance, la comparaison des moyennes est donnée par Test t de Student entre deux groupes (femmes obèses avec hypertension artérielle et femmes témoins). Les Comparaisons multiples sur différentes hachures In vitro par le test Anova. Les moyennes sont considérées comme significatives à $p < 0,05$ et fortement Significatif à $p < 0,01$.

Résultats :

-Chez les femmes obèses hypertendues : une augmentation des teneurs plasmatiques en glucose, en acide urique, en urée, en créatinine et mémé en cholestérol et triglycérides en les comparant avec les femmes témoins.

Paramètres biochimiques chez les femmes témoins et obèses HTA.

	Femmes (n = 35)		p
	Témoins	Obèses + HTA	
Glucose (mmol/L)	4,63 ± 0,39	6,34 ± 0,36	0,0028
Urée (mmol/L)	7,25 ± 0,30	10,23 ± 0,70	0,0028
Créatinine (mmol/l)	87,38 ± 1,61	118,01 ± 5,62	0,0001
Acide urique (mg/L)	332,49 ± 8,3	425,95 ± 10,22	0,0138
Triglycérides (g/L)	1,2 ± 0,07	2,75 ± 0,3	0,0001
Cholestérol total (g/L)	1,95 ± 0,5	2,87 ± 0,45	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes obèses présentant une hypertension artérielle (HTA) est effectuée par le test-t de Student après analyse de variance.

-Chez les femmes obèses hypertendus et témoins

A- sans agent mitogène : augmentation des lymphocytes T en présence de l'agent mitogène (Con A) par rapport aux incubations initiales.

B-sans insuline : augmentation des lymphocytes T en présence d'insuline par rapport aux incubations (sans insuline)

C-1 'ajout du mélange d'acides gras à 30 μ mol (DHA/EPA/AL) : diminution des taux de prolifération des lymphocytes T.

L'analyse des résultats montre que l'ajout du mélange d'acides gras polyinsaturés à 30 μ M diminue le taux des protéines totales des lymphocytes stimulés chez les femmes obèses hypertendus et témoins.

L'évaluation des effets des acides gras polyinsaturés sur le profil redox montre une augmentation des teneurs en protéines carbonylés et en MDA chez les femmes obèses et témoins (en présence de l'agent ConA) par rapport aux incubations sans agent mitogène.

Discussion des résultats

Article01 : l'évaluation des effets de la supplémentation en vitamine C sur le profil lipidique chez les patients atteints de DT2 :

Les résultats obtenus de cette étude ont montré que la supplémentation en vitamine C a amélioré le profil lipidique en diminuant les TG et TC mais elle n'a pas réussi à altérer le LDL et HDP.

Selon l'analyse faite sur le sous-groupe TG et TC, les patients qui ont reçu de la vitamine C à long terme (plus de 12 semaines) ont eu des résultats plus bénéfiques que ceux qui ont reçu la vitamine C à court terme (moins de 12 semaines).

Il a été remarqué aussi une diminution significative des TG lorsque les patients ont reçu des doses plus élevées de la vitamine C (> 200 mg/jour) par rapport aux doses faibles (≤ 200 mg).

Les taux de LDL sériques ont considérablement été réduits par la supplémentation en vitamine C pendant 12 semaines ou plus. Cependant, cette supplémentation n'a pas réussi à augmenter les taux sériques de HDL chez les DT2.

L'analyse de méta-régression a suggéré que l'amélioration du profil lipidique a été affectée par la durée du traitement par la vitamine C et l'analyse dose-réponse a indiqué que la supplémentation en vitamine C modifiait le LDL en fonction de la dose de vitamine C.

5 raisons ont été posées pour la relation entre la supplémentation en vitamine C et le profil lipidique dans cette méta-analyse :

1-l'effet de la vitamine C semble émerger des capacités antioxydantes des vitamines, en effet le stress oxydatif semble être un facteur nuisible entraînant une dyslipidémie chez les patients de DT2(**tangvarasittichai., 2015**) et la supplémentation en antioxydant peut moduler le profil lipidique.

2- un bon contrôle du profil glycémique chez les patients atteints de DT2 peut améliorer le taux des lipides (**Pietri et al., 1983**), des études animales et humaines suggèrent que le stress oxydatif peut influencer la sécrétion d'insuline et puis métabolisme du glucose(**Maiese K et al., 2007**). De plus,des études antérieuresrévèlent que la capacité antioxydante totale de l'alimentation joue un rôle protecteur dans l'amélioration du profil glycémique (**Okubo et al., 2014**) (**Maiese et al., 2015**), il semble que les avantages de la vitamine C peuvent être médiés par l'inhibition de l'oxydation des lipides(**Ferrannini E et al., 1983**)

3-Is effets bénéfiques de la supplémentation en vitamine C sur le profil lipidique pourraient être dans les populations atteintes de dyslipidémie par rapport aux homologues normolipidémiques (**Ashor AW et al., 2016**) « les statistiques mondiales indiquent que la prévalence de la dyslipidémie chez les

patients atteints de DT2 est supérieure à celui des témoins sains » (Chehade JM et al., 2013) (Jacobs MJ., 2005)

4-il existe un risque plus élevé de carence en vitamine C chez les patients avec DT2 (Praveen D et al., 2020) (Christie-David D et al., 2017) où des preuves suggèrent que les patients atteints de DT2 ont au moins 30 % moins de vitamine C circulante que les personnes sans DT2 (Will JC et al., 1996).

5-La vitamine C est impliquée dans la régulation de catabolisme de cholestérol en acides biliaires et elle a été considérée comme le principal facteur de modulation des lipides (Afkhami- Adrekani et al., 2007).

Article 02 : Chez le rat diabétique, l'administration de la vitamine E orale dès le premier jour de grossesse, le taux de malformation embryonnaire diminue et ces résultats ont démontré que chez les animaux de laboratoire, l'administration de la vitamine E au début de la grossesse réduisait l'incidence des malformations embryonnaires secondaires au diabète. Il reste à déterminer si la vitamine E pourrait avoir des effets similaires dans une grossesse humaine diabétique, où les malformations embryonnaires secondaires restent 2 à 3 fois plus élevées que dans les grossesses non diabétiques plus spécifiquement, lorsque le contrôle métabolique optimal n'est pas atteint.

Les résultats in vivo sont en cohérence avec ceux d'un modèle de culture d'embryons dans les malformations causées par des taux élevés de glucose et de cétones lorsque des pièges de radicaux libres sont ajoutés au milieu. Tous ces découvertes donc, soutiennent l'hypothèse d'une tératogénèse médiée par les radicaux libres.

Une hypoglycémie ou une hyperglycémie temporaire peut s'être produite dans les 24 heures entre les doses d'insuline et qui peut être responsable de réabsorptions massives et de déformations observés dans le groupe (D+I), car l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie sont avérées tératogènes lorsqu'elles surviennent pendant les périodes critiques du développement embryonnaire.

En plus, d'autres effets tératogènes secondaires au diabète peuvent ne pas impliquer de radicaux libres, la production est directement liée au glucose ou à l'hydroxybutyrate. En effet, d'autres auteurs ont montré que dans des modèles de culture embryonnaire, le plasma de rats diabétique reste tératogène malgré la normalisation du glucose plasmatique et des corps cétoniques.

En conclusion, il a été montré que l'administration orale de la vitamine E à des rats diabétiques dès le premier jour de gestation n'a aucun effet sur les taux de réabsorption embryonnaire, mais réduit l'incidence élevée des malformations embryonnaires.

Article03 : un déséquilibre concerne particulièrement les acides gras poly-insaturés. L'apport en acide alpha linoléique (ALA) est insuffisant dans de nombreux pays et loin de couvrir les besoins de l'organisme, il ne représente que 42% des apports conseillés, cependant il y a un excès d'apport en acide linoléique (15 ± 16 g /j) a causé à la consommation importante des huiles de maïs de tournesol et d'huile de mélange. Tout ça, explique l'évaluation important du rapport LA/ALA dans notre série (17 ± 8), et cette élévation associées altérations de la microvascularisation, une inflammation chronique, une agrégation plaquettaire et une moindre stabilisée par sa vulnérabilité en présence d'un diabète de type2 avec un risque élevé de Thrombose.

Article04 : l'étude a été menée sur un très petit échantillon d'une ethnique donnée, elle contrôle l'efficacité de la curcumine et leur effet sur la fonction des cellules β dans un seul centre d'étude. La puissance de cette étude a été basée sur la modification du HOMA- β , et le critère de jugement primaire (nombre de patients présentant un diabète de type nouvellement diagnostiqué). Aucun critère du diabète type2 dans le groupe intervention après un ans de suivi.

Article 05 : Chez les obèses hypertendus, une diminution de l'activité des lymphocytes T a été observée par suite d'une diminution de la production d'interleukines (**DasUN., 2010**).

Les résultats ont montré une réduction de la prolifération des lymphocytes T in vitro chez les obèses, en plus les effets immunomodulateurs des différents acides gras polyinsaturés n-3 et n-6 (DHA, EPA et AL) et leurs effets bénéfiques sur le statut oxydant/antioxydant intracellulaire ont été confirmé dans cette étude.

Les teneurs en MDA et en protéines carbonylés des lymphocytes T ont augmenté en présence des AGPI n-3 à 30 μ M chez les femmes obèses hypertendus et témoins, Ce qui dit que les AGPI se comportent comme des substrats de lipoperoxydation en augmentant l'action oxydante des radicaux libres. En présence d'acides gras, les taux de protéines carbonylés sont diminués et leurs valeurs chez les obèses sont proches de celles des témoins ce qui montre l'effet bénéfique des acides gras sur la balance oxydante/antioxydante (**Kesavulu M et al., 2002**) (**Carbonelli MG et al.,2010**)

Conclusions

En conclusion, les résultats suggèrent que la supplémentation en vitamine C peut améliorer de manière significative les taux de lipides du profil en diminuant TG et TC. Cependant, la vitamine C n'a pas eu d'influence significative sur le LDL et HDL. Les avantages sur le profil lipidique manifestes de la supplémentation en vitamine C sont plus susceptibles de bénéficier des personnes inscrites à des interventions à long terme ou à court terme. À long terme les ECR de haute qualité menée chez des individus avec des concentrations sériques et alimentaires différentes des apports en vitamine C sont nécessaires pour évaluer plus avant et confirmer la véracité de ces résultats.

Un déséquilibre d'apport entre les deux précurseurs d'AGPI à longues chaînes, générant un rapport LA/ALA élevé, qui pourrait augmenter le risque des complications dégénératives notamment cardiovasculaires, chez nos diabétiques. Ces constats appellent à renforcer l'éducation nutritionnelle des diabétiques de type 2 et d'entreprendre les mesures nécessaires pour assurer un rapport LA/ALA optimal. Ces mesures consistent à faire un choix judicieux des huiles végétales afin de réduire la consommation de l'acide linoléique et d'augmenter celle de l'acide alpha linoléique.

L'étude de bonne qualité méthodologique conclut que la curcumine peut être un produit sans danger et efficace pour la prévention de la survenue d'un diabète de type 2 chez les patients prédiabétiques. Des études à plus long terme sur des populations plus larges et plus diverses doivent venir confirmer les résultats avant que la curcumine ne puisse se voir attribuer une place comme médicament pour la prévention du diabète de type 2.

Les acides gras polyinsaturés n-3 et n-6 (DHA, EPA et AL) peuvent moduler l'activité des lymphocytes T, mais altèrent le statut oxydant intracellulaire chez les femmes obèses diabétiques. Une supplémentation en APGI associée à des anti-oxydants est recommandée.

Références **bibliographiques**

Références bibliographiques :

A

Anne-Christine Della Valle (2020). Diabète : définition, symptômes, quel est le taux normal ?

Aurélie Catan (2018). Marqueurs d'athérombose carotidienne chez le diabétique de type 2 : rôle du stress oxydant dans la vulnérabilité de la plaque.

American.Heart(2014). Les acides gras, Omega-3. Association.

Aline Dumas & Marc Pouliot (2009). Le neutrophile : ennemi ou ami ? Med SCI (paris) 25 :699-704.

B

Bernabi., (2009). Oxidative stress statut in type 2 diabetic patients in eastern. World applied sciences journal, 4. 714 .719.

Brest (2022). Fibroblaste. Laboratoires Brothier. Brothier soutient également les travaux de recherche menés par Océanopolis* acteur majeur du One Océan summit.

Bruno Baudin., (2020). Stress oxydants et protections antioxydantes.

Bendy.R& Walker. A (2004). Turmeric extract may improve irritable bowel syndrome symptomology in otherwise healthy adults: a pilot study.

Boden.G (2004). Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes « J. Investig Med » 52-(6): 375-378.

C

Camille Migdal et Mireille Serres., (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant "Reactiveoxygenspecies and oxidative stress"

Carter P, Davies M.J ; (2010). Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes. BMJ: British Medical Journal, vol. 341.

CécilThibert (2018). Qu'est-ce que l'inflammation et à quoi sert-elle ?

C.Magnan& A. Ktorza (2005). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. Institut de recherches servier (IDRS).

D

Duprez Jessica., (2013). Glucose et stress oxydatif dans les cellules bêta pancréatique : rôle du zinc et des métallothionéines.

Derai El Hadjela., (2016). Effets de la combinaison de la vitamine C et la vitamine E sur le métabolisme et la distribution de zinc chez des rats diabétiques sous un régime alimentaire pauvre en zinc.

Denise-Anne & Moneret-Vautrin (2010). L'éosinophilie implication dans l'inflammation des maladies allergiques.149, no3, 535-545.

De Luca.C & J.M. Olefsky (2008).Inflammation and insulin resistance. FEBS Lett 582(1) :97-105.

E

Erick J. Henriksen, Maggie K. Diamond – Stanic and Elizabeth M. Marchionne., (2011). Oxidative Stress and the etiology of Insulin Resistance and type 2 Diabetes.

Evans P, Halliwell B. Micronutrients oxidant/antioxydant statuts. Nutr; (2001). 85 (Suppl 2): S67-74.

F

Ford E.S & Mokdad.A.H.(2013). Fruit and vegetables consumption and diabetes Mellis Incidence among U.S; Adults, Preventive Medicine, vol.32, n°1 pp.33-39.

Fanny Merette (2015). L'auto- surveillance du diabète, quell lecture de glycémie pour quell patient ? Dumas-01171754.

Féve Bruno & Jean-Philippe Bastard (2007).Adipokines : au Coeur de la relation entre obésité et insulino-résistance. MT cardio 3(I) : 24-38.

G

Cojka Roglic et al., (2016).Organisation mondiale de la santé

G Elmhiri., (2015). Effets des produits de glycation des formules laitières sur la programmation développementale : focus sur le stress oxydant du porcelet RCIU.

Gutteridge JMC. Invited review free radicals in diseases processes: a complication of cause and consequences. Free Rad ResComm (1992) ; 19:598-620.

Groupe. GlaxoSmithKline (2022). Qu'est-ce qu'une inflammation. GlaxoSmithKline Santé grand public, 23 rue France Jacob.

Guillausseau, P.J. and M. Laloi-Michelin, [Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus]. Rev Med Interne, 2003. 24(11) : p. 730-7

H

Harding A et al (2008). Phenolic Profil, Antioxidant Property, and Anti-influenza Viral activity of chine quince Journal of Agriculture and food chemistry, vol 53 pp.928-934.

I

Ingrid Haberkfeld (2021). Antioxydants : définition, bienfaits, aliments.

J

Jean -Louis- Schlienger., (2013). Complications du diabète de type 2.

Joris Vidé., (2015). Effets potentiels et mécanismes d'action antioxydant et anti-inflammatoire d'un apport nutritionnel de spirulines enrichies en silicium. ACADEMIA (Advanced glycation end products) A risk factor for human health

K

Kissi-Borsali.L(2021). Le processus inflammatoire. Cours du 3^{ème} année médecine.

KhelifiNafissa (2011). Implication de l'inflammation dans la physiopathologie du diabète type 2.

L

Lawrence J, Pedro L. Zamora, and Frederick A. Villamena., (2020). Measuring Oxidants and oxidative stress in biological systems. Department of biological chemistry and pharmacology, The Ohio state University, Columbus, OH, USA.

Liu S, Manson J.E. (2014). A prospective Study of Fruit and Vegetable Intake and the Risk of type 2 Diabetes in Women DiabetsCare, vol.27, n°12, pp/2993-2996.

Labo'Life (2021). L'immunité adaptative : cellulaire et humorale.

Lucie Orliaguet, Tina Ejlalmanesh, Nicolas Venteclef, FaazAlzaid (2020). Inflammation métabolique : importance des macrophages et de leur métabolisme.

M

M.P. Wautier, F. J Tessier, J. L. Wautier(2014).Les produits de glycation avancée : un risque pour la santé humaine.Advanced glycation end products: A risk factor for human health.

M.Rodier. (2001). Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique.

Martinez-Gongalez et al (2008). Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study, BMJ pp. 1348- 1351.

Moise Michel, Eva Serrano, Joana Vitte, Soraya Mezouar (2020). Mastocytes et basophiles. Aix-Marseille Université, APHM, IRD, MEPHI, IHU Méditerranée Infection, 27boulevard Jean-Moulin, 13005 Marseille, France.

MedG (2018). Réaction inflammatoire : physiologie et modifications biologiques.

Mimouni-Zerguini Safia (2008). Le diabète sucré.

Marie-Anne Lenormand (2021). Alimentation pour diabète type2 : quels aliments privilégier pour réguler la glycémie décemment ?

Marion Garteiser (2012). Quels sont les régimes contre le diabète.

Marc.Y0Donath & al (2009). Inflammation des ilots porte atteinte à la cellule β pancréatique dans le diabète de type2. L'inflammation physiological. Society,32 (24) :6. 325-331.

N

Nathalie. Esser, Nicolas Paquot André.Scheen (2011). Diabète de type2 et médicaments anti-inflammatoires : nouvelles perspectives thérapeutique ?

Natura force (2021). Les meilleurs anti-inflammatoires naturelles.

Natural Athlète (2019). Les 7 meilleurs anti-inflammatoires naturels et efficaces.

P

Pelliuk,lylyM (2003).Antioxydants in diet VTT Biotechnology.Finland.

Pilej Micronutrition (2022). L'inflammation, au Coeur de la maladie chronique et surpoids.

Pascal Peraldi (2001). TNF-alpha et resistance à l'insuline.

Pierrick Hordé (2019). Les meilleurs anti-inflammatoires naturelles.

R

Rao M. Uppu¹ , Danial Woods ², NarasimhamL.Parinandi³ Lawrence J. Berliner ¹ , NarasimhamL. Parinandi², (2020).Measurement of oxidative stress status in human populations: A critical Need for a metabolic Profiling.

Rémi Rabasa-Lhoret, Antoine Avignon, Louis Monnier, Jean -Louis Chiasson., (1999)
L'impact socio-économique du diabète sucré de type 2.

Roger Thibault Monette (2019). L'inflammation. Cours 3^{ème} année. Dr.N. Yelles.

S

Sera Tsukino Hana (2016). Le processus inflammatoire.

Sahnine.N & Yahiaoui. Y (2018). Analyse des moyens à mettre en œuvre pour lutter contre le diabète : cas CHU l'hôpital belloua Tizi-Ouzou.

Steger Babsie (2020). L'inflammation à bas bruit et les maladies qu'elle déclenche.

Susan Austin (2019). Des aliments anti-inflammatoires essentiels pour le diabète.

T

Terrien Noémie., (2017-2018).Diabète de type 2 : Place de la phytothérapie dans le traitement et la prévention des complications.

Tsimikas S (2006). Measures of oxidative stress. Clin lab med 2006; 26: 571-90.

Tilg.H. Maschen (2008). Inflammation mechanism in the regulation of insuline resistance. Mol-Med14 (3-4) :222-231.

V

V.Rigalleau, J. Lang, H. Gin., (2007). Etiologie et physiopathologie du diabète de type2. Endocrinologie- Nutrition.

W

Wu X Beecher GR, HoldenJM. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J. Agric Food Chem*, (2004), 52(12): 4026-37

Y

Yahia Berrouiguet (2020). Les étapes diabétiques et syndrome métabolique. Cours 5^{ème} année médecine (endocrino).

Z

Zohra GHAYATI (2019). Antioxydants et Diabète de type 2.

Annexes



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Pharmacological Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yphrs

Review

Does vitamin C supplementation exert profitable effects on serum lipid profile in patients with type 2 diabetes? A systematic review and dose-response meta-analysis

Zahra Namkhah^a, Damoon Ashtary-Larky^b, Fatemeh Naeini^a, Cain C.T. Clark^c,
Omid Asbaghi^{d,*}

^a Department of Clinical Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran university of medical science, Tehran, Iran

^b Nutrition and Metabolic Diseases Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

^c Centre for Intelligent Healthcare, Coventry University, Coventry CV1 5FB, U.K

^d Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



ARTICLE INFO

Keywords:

Lipid profile, dyslipidemia

Diabetes

Vitamin C

Meta-analysis

ABSTRACT

Previous studies have reported that vitamin C supplementation may decrease lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). This systematic review and meta-analysis evaluated the influence of vitamin C supplementation on lipid profile in patients with T2DM. Studies examining the effects of vitamin C supplementation on lipid profile in patients with T2DM, published up to November 2020, were identified through PubMed, SCOPUS, and Embase databases. 15 studies, including 872 participants, were included and analyzed using a random-effects model to calculate weighted mean differences (WMDs) with 95% confidence intervals (CI). Findings from 15 studies indicated that vitamin C supplementation significantly decreased Triglyceride (TG) (WMD: -16.48 mg/dl, 95% CI $(-31.89, -1.08)$, $P < 0.001$) and total cholesterol (TC) (WMD: -13.00 mg/dl, 95% CI $(-23.10, -2.91)$, $P < 0.001$) in patients with T2DM. However, vitamin C supplementation failed to improve LDL and HDL. The meta-regression analysis suggested that lipid profile improvement was affected by duration of vitamin C treatment. Dose-response analysis showed that vitamin C supplementation changed LDL significantly based on vitamin C dose. According to our findings, vitamin C supplementation significantly improved lipid profile via decreases in TG and TC. However, vitamin C failed to affect LDL and HDL in diabetic populations. It appears that vitamin C supplementation is more beneficial to lipid profile in long-term vs. short term interventions.

Teratogenic effects of diabetes mellitus in the rat. Prevention by vitamin E

M. Viana^{1,2}, E. Herrera², B. Bonet^{1,2}

¹Hospital del Niño Jesús. Sección de Endocrinología, Madrid, Spain

²Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas, Universidad de San Pablo CEU, Madrid, Spain

Summary We wanted to determine whether administration of vitamin E could reduce the production of free radicals which could play a role in the teratogenic effects of diabetes mellitus. Diabetes was induced in Wistar rats by the intravenous administration of streptozotocin. The animals were divided into six groups: one with no supplement (D) and two, supplemented during pregnancy either with oral vitamin E (150 mg/day) (D + E) or with a placebo (safflower oil) (D + O). Three other groups were kept under the same conditions, but were treated with insulin: D + I, D + I + E and D + I + O. There were three groups of matched controls: C, C + E and C + O. All animals were killed on day 11.5 of pregnancy. In C animals the percentages of reabsorptions and malformations were 1.3 and 2%, respectively. co-

of somites, and protein and DNA content were higher in C animals than in the diabetic rats, independent of insulin treatment. When vitamin E was administered no changes in these parameters were observed in C and D + I animals; however, in the D mothers it reduced the rate of embryo malformations to 4.6% and increased the crown-rump length and the number of somites. However, vitamin E did not modify the protein and DNA content and the percentage of reabsorptions. In conclusion, administration of vitamin E to diabetic animals decreases the rate of embryo malformations and increases their size and maturation, supporting a role for free radicals in the teratogenic effects of diabetes. [Diabetologia (1996) 39: 1041–1046]

Apports spontanés en acides gras oméga 3 chez des diabétiques de type 2 tunisiens

Henda Jamoussi*, Salma Chaabouni, Amel Gammoudi, Faten Mahjoub, Kamilia Ounaïssa, Olfa Berriche, Chiraz Amrouche et Samira Blouza

Service de nutrition, diabétologie et maladies métaboliques, Institut national de nutrition et de technologie alimentaire de Tunis, Bab Saadoun, 1007 Tunis, Tunisie

Reçu le 13 janvier 2014 – Accepté le 12 mai 2014

Résumé – Il est admis à l'unanimité que les acides gras oméga 3 ont de multiples bénéfices pour la santé et plus précisément des effets protecteurs contre les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives. L'objectif de ce travail était d'estimer les apports spontanés en acides alpha-linolénique (ALA), docosahexaénoïque (DHA), eicosapentaénoïque (EPA) et linoléique (LA). Cette étude d'observation a été réalisée auprès de 42 diabétiques de type 2 (21 hommes et 21 femmes) âgés de 30 à 75 ans. L'estimation des apports en acides gras a été réalisée en utilisant la méthode d'enregistrement sur sept jours. Les résultats ont montré que l'apport moyen en ALA était de $0,99 \pm 0,40$ g/j soit $0,42 \pm 0,15$ % de l'apport énergétique total (AET). Aucun de nos patients n'avait un apport suffisant en ALA. Les apports quotidiens moyens en DHA et en EPA étaient respectivement de $90,0 \pm 85$ mg/j et de $83,5 \pm 80$ mg/j. Quant à la contribution des aliments aux apports en EPA et en DHA, les poissons et les fruits de mer représentaient la part la plus importante (57 %) de ces deux acides gras. Nos résultats appellent à renforcer l'éducation nutritionnelle des diabétiques afin d'augmenter les apports en acides gras oméga 3 et d'assurer un rapport LA/ALA optimal qui contribuerait à la prévention des maladies cardiovasculaires.

Mots clés : Acides gras polyinsaturés / rapport oméga 6/oméga 3 / diabète type 2 / risque cardiovasculaire

Abstract – Spontaneous intakes of omega 3 fatty acids in tunisian type 2 diabetics. It is unanimously agreed that the omega 3 fatty acids have many health benefits and specifically, protective effects against cardiovascular and neurodegenerative diseases. The objective of this work was to estimate the spontaneous intake of alpha-linolenic, docosahexaenoic (DHA), eicosapentaenoic (EPA) and linoleic acids. This observational study was conducted among 42 type 2 diabetics (21 men and 21 women) aged from 30 to 75 years. To estimate spontaneous intakes of polyunsaturated fatty acids, we used the seven days recording method. Our results showed the average daily intake of ALA was $0,99 \pm 0,40$ g/d or $0,42 \pm 0,15$ % of total energy intake. None of our patients had an adequate intake of ALA. Average daily intakes of DHA and EPA, were respectively $90,0 \pm 85$ mg/d and $83,5 \pm 80$ mg/d. As for the contribution of food to intake of EPA and DHA, fish and seafood accounted for the largest share (57%) of these fatty acids. Our results justify to strengthen nutritional education of diabetic subjects to increase the consumption of foods rich in omega 3 fatty acids and to provide an adequate report LA/ALA to multiple benefits against protection of cardiovascular diseases.

Keywords : Polyunsaturated fatty acids / omega 6/omega 3 ratio / type 2 diabetes / cardiovascular risk

1 Introduction

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont les principaux constituants des membranes cellulaires et des sources d'énergie. Ils sont également nécessaires dans la synthèse de nombreuses substances impliquées dans des processus biologiques (la coagulation, l'inflammation, l'immunité...) (Legrand, 2007).

L'acide alpha-linolénique (ALA) et l'acide linoléique (LA), chefs de file des AGPI oméga 3 et oméga 6 respectivement,

* Correspondance : henda.jamoussi@gmail.com

sont des acides gras essentiels, car l'organisme est incapable de les synthétiser. Les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) d'une part et l'acide arachidique d'autre part, sont des dérivés supérieurs provenant respectivement de l'ALA et du LA (Lecerf, 2004). Dans l'organisme, la biotransformation de l'ALA en EPA puis en DHA est faible notamment en cas de diabète sucré (Raccach, 1997).

Les études épidémiologiques d'observation et d'intervention s'accordent sur les bénéfices multiples des acides gras oméga 3, et plus précisément, sur leurs effets protecteurs contre de nombreuses maladies (cardiovasculaires,

La curcumine pour prévenir le diabète de type 2 ?

Question clinique

Quelle est l'efficacité de la curcumine, par rapport à un placebo, en prévention du diabète de type 2 chez des patients thaïlandais prédiabétiques ?

Référence : Chuenpaiboon S, Rattanasongkolpal S, Lamsilapadipon R, et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2121-7.

Analyse : Esmailian De Vries, Vrijgroep Huisartsenwetenschap, Vrije Universiteit Brussel

Contexte

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif du diabète de type 2 ; la prévention et le contrôle de la maladie sont donc essentiels pour limiter son impact, tant sur le plan individuel qu'à l'échelle mondiale. Les modifications du mode de vie demeurent l'élément essentiel de la stratégie en matière de prévention, comme Minerva l'a récemment illustré¹². Des médicaments ou autres produits pourraient cependant peut-être venir compléter l'approche non médicamenteuse recommandée pour prévenir le diabète de type 2. Dans ce contexte, la curcumine - extraite de curcuma (aussi appelé 'safran des Indes') - semblerait une option prometteuse et sans danger¹³.

Toute sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 237 patients, dont 35% de sexe masculin, âgés de plus de 35 ans (âge moyen de 57 ans), prédiabétiques (selon les normes du guide de l'ADA¹⁴ : glycémie à jeun anormale et/ou intolérance au glucose et/ou taux d'HbA1c entre 5,7 et 6,4%), recrutés dans un centre médical universitaire en Thaïlande
- critères d'exclusion : diabète déjà diagnostiqué (selon les normes du guide de l'ADA) ; patients sous antiagrégants plaquetaires, inhibiteurs du système rénine-angiotensine ou statines ; souffrant d'insuffisance rénale, d'hyperglycémie secondaire, d'infection aiguë, d'affection inflammatoire chronique ou d'un problème vasculaire.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo
- groupe intervention (n=118) : 2 capsules de curcumine 250 mg 3 x/j
- groupe placebo (n=118) : 2 capsules de placebo 3 x/j
- même programme éducatif pour favoriser un mode de vie sain (régime et exercices physiques) dans les 2 groupes, reçu 3 mois avant la randomisation
- suivi à 3, 6 et 9 mois.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : différence entre le groupe intervention et le groupe témoin pour le nombre de patients présentant un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué (selon les normes du guide de l'ADA)
- critères de jugement secondaires : modification des résultats de la glycémie à jeun, du test oral de tolérance au glucose, du taux d'HbA1c ; modification de la fonction des cellules β (HOMA-β, peptide C), de la résistance à l'insuline (HOMA-IR), du poids corporel, du périmètre abdominal et des cytokines anti-inflammatoires
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- 201 participants (86%) ont terminé l'étude (97 dans le groupe intervention et 104 dans le groupe placebo)
- critères de jugement primaires, nombre de patients chez qui un diabète de type 2 a été nouvellement diagnostiqué : aucun dans le groupe curcumine, contre 11, 18 et 19 dans le groupe placebo après respectivement 3, 6 et 9 mois de suivi (p< 0,001)
- critères de jugement secondaires :
 - diminution de la glycémie à jeun, du test oral de tolérance au glucose et du taux d'HbA1c dans le groupe curcumine après 3, 6 et 9 mois (voir tableau)
 - fonction des cellules β : HOMA-β augmenté (voir tableau) et peptide C diminué dans le groupe curcumine après 9 mois
 - résistance à l'insuline : HOMA-IR diminué dans le groupe curcumine après 6 et 9 mois (voir tableau)
 - poids diminué de 8 kg en moyenne, et périmètre abdominal diminué de 7 cm en moyenne dans le groupe curcumine après 9 mois
 - cytokines anti-inflammatoires : adiponectine augmentée dans le groupe curcumine après 9 mois
- effets indésirables : pas de différence significative entre le groupe curcumine et le groupe placebo.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, dans une population de patients prédiabétiques, l'administration de curcumine pendant 9 mois entraîne une diminution significative du nombre de personnes chez qui un diabète de type 2 est nouvellement diagnostiqué. En outre, le traitement par curcumine a semblé améliorer la fonction des cellules β, et ses effets secondaires étaient tout à fait mineurs. Cette étude montre donc qu'un traitement par curcumine peut être avantageux dans une population de patients prédiabétiques.

Tableau. Glycémie à jeun, test oral de tolérance au glucose, taux d'HbA1c, HOMA-IR et HOMA-β mesurés au début de l'étude et après respectivement 3, 6 et 9 mois d'administration de curcumine dans les 2 bras d'étude.

	Glycémie à jeun (mg/dl)		Test oral de tolérance au glucose après 2 h (mg/dl)		Taux d'HbA1c (%)		HOMA-IR		HOMA-β (%)	
	plac	curc	plac	curc	plac	curc	plac	curc	plac	curc
Initial	102,34	102,65	140,91	140,48	5,83	5,86	3,85	4,03	59,08	49,11
3 mois	106,88	94,91	150,87	126,44	5,92	5,77	3,97	3,90	49,32	54,71
6 mois	109,03	94,76	155,06	127,29	5,99	5,68	4,03	3,99	48,78	58,54
9 mois	108,21	84,47	155,09	123,26	6,02	5,68	4,08	3,22	48,72	61,58

en gras : différence statistiquement significative entre le groupe placebo et le groupe intervention ; curc= curcumine, plac=placebo



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

**Annales de
cardiologie
et d'angéiologie**

Annales de Cardiologie et d'Angéiologie xxx (2016) xxx-xxx

Article original

Effet des acides gras polyinsaturés N-3 sur la modulation in vitro des lymphocytes T et le statut redox chez les femmes obèses hypertendues

Effect of N-3 polyunsaturated fatty acids on the modulation of T lymphocytes in vitro and redox status in obese women with hypertension

F.Z. Baba Ahmed^{a,*}, S. Bouanane^a, H. Merzouk^a, N. Soufi^b

^a Laboratoire de physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition PPABIONUT, département de biologie, faculté SNVTU, université de Tlemcen, Rocade 2, BP 119, Tlemcen, Algérie

^b Service de cardiologie, CHU de Tlemcen, Tlemcen, Algérie

Reçu le 6 avril 2016 ; accepté le 12 avril 2016

Résumé

Objectifs. – Approfondir nos connaissances sur les altérations du système immunitaire associées à l'obésité liée à l'hypertension artérielle et de démontrer que les acides gras polyinsaturés peuvent améliorer la prolifération ainsi que leur profil oxydant/antioxydant et par la suite intervenir dans la stratégie de prévention et de traitement chez les hypertendus obèses.

Méthodes. – Les lymphocytes T sont isolés à partir du sang des femmes témoins et obèses hypertendues du CHU de Tlemcen (Algérie), ces cellules sont incubées en présence d'un mélange synthétique d'AGPI à 30 µM (DHA/EPA/AL), puis stimulées par l'agent mitogène pendant 48 heures. Les lymphocytes sont comptés et utilisés pour évaluer le statut oxydant intracellulaire. Les paramètres biochimiques sont déterminés par l'utilisation du plasma.

Résultats. – Chez les femmes obèses hypertendues, une augmentation significative des teneurs plasmatiques en (glucose, acide urique, créatinine, urée, cholestérol total et triglycérides) comparées aux témoins. Une diminution de la prolifération cellulaire, basale ou stimulée par la Con A, est observée chez les femmes obèses hypertendues comparées aux témoins. Le mélange d'AGPI à 30 µM réduit la lymphoprolifération aussi bien chez les femmes obèses hypertendues que chez les témoins. Les taux en malondialdéhyde (MDA) et protéines carbonylées lymphocytaires sont élevés chez les femmes obèses hypertendues. Une supplémentation en AGPI semble corriger ce statut redox chez les obèses hypertendues puisque les taux en protéines carbonylées, en sont semblables à ceux des témoins.

Conclusion. – Le mélange d'AGPI (n-3 et n-6) peut moduler l'activité des lymphocytes T et corriger le statut redox intracellulaire, chez les femmes obèses hypertendues.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Acides gras polyinsaturés ; Lymphocytes T ; Obésité ; Hypertension artérielle ; Stress oxydatif

Abstract

Objectives. – Deepen our knowledge of the immune system alterations associated with obesity-related hypertension and demonstrate that polyunsaturated fatty acids can enhance the proliferation and their profile oxidant/antioxidant and subsequently involved in the strategy prevention and treatment in obese hypertensives.

Methods. – T cells are isolated from the blood of the control and obese women with hypertension the University Hospital of Tlemcen (Algeria), these cells are incubated in the presence of a synthetic mixture of PUFA to 30 µM (DHA/EPA/LA) and stimulated by mitogens for 48 hours. The cells are counted and used to assess intracellular oxidative status. The biochemical parameters are determined by the use of plasma.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fatimazohra_7@yahoo.fr (F.Z. Baba Ahmed).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2016.04.012>

0003-3928/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Baba Ahmed FZ, et al. Effet des acides gras polyinsaturés N-3 sur la modulation in vitro des lymphocytes T et le statut redox chez les femmes obèses hypertendues. Ann Cardiol Angeiol (Paris) (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2016.04.012>

Résumé :

Titre : potentiels antioxydant et anti-inflammatoire nutritionnels au cours de diabète de type 2 : effet préventif et régulateur.

Il est avoué que le diabète est lié à l'âge et le mode de vie. Apparemment, la répercussion de cette maladie augmente avec l'âge du fait de l'accroissement de la production des radicaux libres d'un côté et une diminution du potentiel antioxydant d'autre côté qui conduit à des dommages affectants la cellule et ses composants (protéine, lipide et ADN) et c'est ce qu'on appelle le stress oxydatif. De plus, la sédentarité, l'obésité et l'inactivité physique augmentent tous le risque de développer cette maladie ainsi que des mécanismes inflammatoires qui ont été mis en évidence notamment dans le cadre de l'obésité. Durant toutes ces années, les chercheurs ont poursuivi les efforts pour approfondir les études sur cette pathologie qui est devenue une inquiétude mondiale et dans ce travail, on a concentré en première étape sur les systèmes oxydants et antioxydants cellulaires en prenant l'exemple de deux antioxydants naturels (la vitamine C et la vitamine E) et nous avons discuté des études qui mettent en avant ces 2 vitamines comme préventif de stress oxydatif. En deuxième étape, des études ont été basées sur l'apparition de diabète de type 2 à cause d'une inflammation chronique, et comme prévention de ce phénomène, deux exemples des anti-inflammatoires ont été pris et discutés (l'oméga 3 et le curcuma).

Mots clés : Diabète, Diabète type 2, Stress oxydatif, antioxydant nutritionnel, inflammation, anti-inflammatoire nutritionnel.

Abstract:

Title: Nutritional antioxidant and anti-inflammatory potential in type 2 diabetes: preventive and regulatory effect.

It is known that diabetes is linked to age and lifestyle. Apparently, the repercussion of this disease increases with age due to the increase in the production of free radicals on the one hand and a decrease in the antioxidant potential on the other hand which leads to damage affecting the cell and its components (protein, lipid and DNA) and this is called oxidative stress. In addition, a sedentary lifestyle, obesity and physical inactivity all increase the risk of developing this disease as well as inflammatory mechanisms that have been highlighted in particular in the context of obesity. During all these years, researchers have continued efforts to deepen the studies on this pathology which has become a worldwide concern, and, in this work, we concentrated in the first stage on the cellular oxidant and antioxidant systems by taking the example of two natural antioxidants (vitamin C and vitamin E) and we discussed the studies that highlight these two vitamins as a preventative of oxidative stress. In the second stage, studies were based on the occurrence of type 2 diabetes due to chronic inflammation, and as prevention of this phenomenon, two examples of anti-inflammatories were taken and discussed (omega three and turmeric).

Key words: Diabetes, type 2 diabetes, oxidative stress, nutritional antioxidant, inflammation, nutritional anti-inflammatory.

ملخص: مضادات الأكسدة الغذائية ومضادات الالتهابات المحتملة في مرض السكري من النوع 2: تأثير وقائي وتنظيمي

من المعروف أن مرض السكري مرتبط بالعمر ونمط الحياة. على ما يبدو فإن تداعيات هذا المرض تزداد مع تقدم العمر نتيجة زيادة إنتاج الجذور الحرة من ناحية وانخفاض القدرة المضادة للأكسدة من ناحية أخرى مما يؤدي إلى تلف الخلية ومكوناتها (بروتين، دهون وحمض نووي). وهذا ما يسمى الإجهاد التأكسدي. بالإضافة إلى ذلك، فإن نمط الحياة المستقرة والسمنة وقلة النشاط البدني كلها تزيد من خطر الإصابة بهذا المرض وكذلك الآليات الالتهابية التي تم تسليط الضوء عليها بشكل خاص في سياق السمنة. خلال كل هذه السنوات، واصل الباحثون جهودهم لتعميق الدراسات حول هذه الحالة المرضية التي أصبحت مصدر قلق عالمي وفي هذا العمل، ركزنا في المرحلة الأولى على أنظمة الأكسدة الخلوية ومضادات الأكسدة من خلال أخذ مثال اثنين من مضادات الأكسدة الطبيعية (فيتامين ج وفيتامين ج). وناقشنا الدراسات التي تسليط الضوء على هذين الفيتامينين كوقاية من الإجهاد التأكسدي. في المرحلة الثانية، استندت الدراسات إلى ظهور مرض السكري من النوع الثاني بسبب الالتهاب المزمن، وكوقاية من هذه الظاهرة، تم أخذ ومناقشة مثالين لمضادات الالتهاب (أوميغا 3 والكركم).

الكلمات المفتاحية: السكري من النوع الثاني، الإجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة الغذائية، الالتهاب، التغذية المضادة للالتهابات.