

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université ABOU BEKR BELKAID –TLEMCCEN–**

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

Département de Biologie

Laboratoire :

Antibiotiques, Antifongiques, Physico-chimie :

Synthèse et activités biologiques

**Mémoire**

En vue de l'obtention du diplôme de Master en biologie

Option : Biochimie

**Thème:**

**Etude de la relation entre le diabète sucré et le stress  
oxydatif : Utilisation des plantes médicinales**

**Présenté par :**

**M<sup>elle</sup> ALI DAHMANE Fatima Zohra & M<sup>elle</sup> ANANI Yousra**

**Soutenu le ....-06-2022 devant les membres de jury :**

<b>Présidente :</b>	M <sup>elle</sup> MEZOUAR Dounia	MCA	Univ. Tlemcen
<b>Encadreur :</b>	Mr. AZZI Rachid	Pr	Univ. Tlemcen
<b>Examinatrice:</b>	Melle MEDJDOUB Houria	MCB	Univ. Tlemcen

**Année universitaire : 2021/2022**

## *Dédicace*

Je dédie ce travail

À mon très cher papa et ma très chère maman

Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice déployé pour notre éducation.

Vos précieux conseils, vos prières, votre soutien moral et matériel m'ont aidé à surmonter le

Stress de ces longues années d'étude.

Je vous aime beaucoup et j'implore le Tout-Puissant pour qu'il vous accorde une longue vie et une bonne santé et je l'implore pour qu'il vous réserve une place parmi les meilleurs au paradis.

A mes très chères sœurs,

Pour vos conseils, vos encouragements et votre soutien que Dieu vous protège et que vous soyez parmi les plus heureuses dans la vie et que Dieu préserve vos enfants.

A mon frère

Que Dieu t'aide à réussir dans ta vie

A mon cher binôme

Pour mes meilleures amies et collègues: Imen, Farah, Chahinaz.

A tous ceux qui me sont chers.

*Yousra*

## *Dédicace*

Avant toute chose, je remercie Allah Le Tout-Puissant de m'avoir donné la santé, la patience et le courage pour réaliser ce travail.

J'ai l'honneur de dédie ce modeste travail à mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et pour leur prière tout au long de mes études.

A mes chères sœurs et mon cher petit frère,

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

A mes proches amies et à mon binôme que je leur souhaite toute la réussite et une belle vie.

A tous ceux qui sont proches de mon cœur.

*Fatima Zohra*

## *Remerciement*

Avant tout, nos plus sincères remerciements à Allah qui nous a donné la force,

La patience et le courage pour réaliser notre projet de fin d'étude.

Nous adressons nos vifs remerciements à notre encadrant du mémoire Mr. Azzi Rachid, professeur en Biochimie en faculté des Sciences de la Nature et de Vie de l'Université de

Tlemcen pour avoir accepté de nous encadrer et pour le suivie, l'aide, le

Soutien et les conseils qu'il nous a accordé tout au long de notre travail.

Nos remerciements vont également à la présidente de jury Melle MEZOUAR Dounia, maitre de conférences à l'université de Tlemcen et à Melle MEDJDOUB Houria et nous tenons à leur exprimer nos gratitudees pour avoir accepté de juger notre travail.

Un très grand remerciement à Monsieur BABALI Brahim, maître de conférences

En Ecologie et Environnement pour son aide et ses précieux conseils.

Nous remercions également Dr. BOUANANI Mohammed qui nous a aidés dans la réalisation de ce travail

Enfin, nous adressons nos vifs remerciements à tous nos proches, amies et

Familles et tous ceux qui ont participé dans ce projet de près ou de loin.

## دراسة العلاقة بين مرض السكري والإجهاد التأكسدي: استخدام النباتات الطبية

### ملخص

لقد أصبحت الجذور الحرة والإجهاد التأكسدي وأنواع الأكسجين التفاعلية ومضادات الأكسدة مصطلحات مألوفة بشكل متزايد للمهنيين الصحيين وحتى لعامة الناس. أصبح المجتمع الطبي على دراية بأن زيادة الإجهاد التأكسدي لدى الفرد من المحتمل أن تكون سببًا لظهور أمراض مختلفة مثل مرض السكري، والتي نحن مهتمون بها في بحثنا. كان الاهتمام بالدراسة البيولوجية هو إبراز الصلة بين هذين النهجين التاليين: الإجهاد التأكسدي و داء السكري ومضاعفاته. من خلال تحليل النتائج التي تم الحصول عليها بعد دراسة بعض البحوث، وجد الباحثون أن المستخلص المائي الميثانولي لأوراق *Emblica officinalis* يمتلك تأثيرًا مضادًا للأكسدة ووقائيًا ضد بيروكسيد الدهون، وقد أثبتت الأبحاث أن للعلاج بمسحوق أوراق *Moringa oleifera* تأثيرًا على توازن الإجهاد التأكسدي لدى مرضى السكري، بالإضافة إلى ذلك، قد اثبتت مستخلصات البولي فينول وريسفيراترول من *Vitis vinefera* و المستخلص المائي الإيثانولي ل *Trilepisium madagascariense* لها تأثيرًا مضادًا للأكسدة لدى لمرضى السكري.

**الكلمات المفتاحية:** الإجهاد التأكسدي، داء السكري، نظام مضادات الأكسدة، الأعشاب الطبية.

### **Etude de la relation entre le diabète sucré et le stress oxydatif : utilisation des plantes médicinales**

#### Résumé

Radicaux libres, stress oxydant, espèces réactives de l'oxygène, antioxydant sont devenus des termes de plus en plus familiers pour les professionnels de la santé et même le grand public.

Le milieu médicale prend conscience qu'une augmentation de stress oxydant chez un individu est potentiellement une cause d'apparition de diverses pathologies comme le diabète sucré dont nous nous sommes intéressées dans notre recherche. L'intérêt de l'étude bibliographique était de mettre en évidence le lien entre ces deux approches suivantes : stress oxydant et diabète sucré et ses complications.

Dans l'analyse des résultats obtenus de nombreuses études antérieures, les chercheurs ont trouvé que l'extrait hydro-méthanolique de feuilles d'*Emblica officinalis* possède un effet antioxydant et protecteur contre la peroxydation lipidique, le même effet a été trouvé dans le traitement à base de poudre de feuilles de *Moringa oleifera* sur l'équilibre de stress oxydant chez les diabétiques. De plus, les extraits de polyphénols et le resvératrol trans et cis de *Vitis vinifera* et l'extrait hydro-éthanolique de *Trilepisium madagascariense* ont montré potentiel antioxydant chez les diabétiques.

**Mots clés** : stress oxydant, diabète sucré, système antioxydant plantes médicinales.

## **Study of the relationship between diabetes mellitus and oxidative stress: use of medicinal plants**

### **Abstract**

Free radicals, oxidative stress, reactive oxygen species, and antioxidants have become increasingly familiar terms for health professionals and even the general public.

The medical community is becoming aware that an increase in oxidative stress in an individual is potentially a cause of the onset of various pathologies such as diabetes which we are interested in researching. The interest of the bibliographic study was to highlight the link between these two approaches: oxidative stress and diabetes mellitus and its complications.

In the analysis of the results obtained from many previous studies, the researchers found that the hydro-methanolic extract of *Emblica officinalis* has an antioxidant and protective effect against lipid peroxidation. The same effect was found in the treatment with *Moringa oleifera* leaf powder on the balance of oxidative stress.

In addition, polyphenol extracts and trans-resveratrol and cis of *Vitis vinifera* and hydro ethanol extract of *Trilepisium madagascariense* have a great antioxidant potential in diabetic.

**Keywords:** oxidative stress, diabetes, sugar, antioxidant system, medicinal plants

## Liste des abréviations

<b>8-OH-dG:</b>	<b>8 Hydroxy-2'-déoxy-Guanosine</b>
<b>ACE:</b>	Enzyme de <b>C</b> onversion de l' <b>A</b> ngiotensineI
<b>ADA:</b>	<b>A</b> merican <b>D</b> iabetes <b>A</b> ssociation
<b>ADN:</b>	Acide <b>D</b> ésoxyribonucléique
<b>ADP:</b>	<b>A</b> dénosine <b>D</b> iphosphate
<b>AGE:</b>	<b>A</b> dvanced <b>G</b> lycation <b>E</b> nd products (produits terminaux de glycation avancée)
<b>ALP:</b>	<b>A</b> lkaline <b>P</b> hosphatase
<b>ATP:</b>	<b>A</b> dénosine <b>T</b> riphosphate
<b>CAT:</b>	<b>C</b> atalase
<b>CHU:</b>	<b>C</b> entre <b>H</b> ospitalier
<b>Cu:</b>	<b>C</b> uivre
<b>DID:</b>	<b>D</b> iabète <b>I</b> nsulinodépendant
<b>DNID:</b>	<b>D</b> iabète <b>N</b> on <b>I</b> nsulinodépendant
<b>DPP4:</b>	<b>D</b> ipeptidyl <b>P</b> epetidase <b>4</b>
<b>eNOS:</b>	enzyme <b>N</b> O <b>S</b> ynthase
<b>ERO:</b>	<b>E</b> spèces <b>R</b> éactives de l' <b>O</b> xygène
<b>F-6-P:</b>	<b>F</b> ructose- <b>6</b> - <b>P</b> hosphate
<b>Fe:</b>	<b>F</b> er
<b>FID:</b>	<b>F</b> édération <b>I</b> nternationale du <b>D</b> iabète
<b>GFAT:</b>	<b>G</b> lucosamine <b>F</b> ructose <b>A</b> mido- <b>T</b> ransférase
<b>GLI:</b>	factor <b>G</b> li- <b>S</b> imilar <b>3</b>
<b>GLP-1:</b>	<b>G</b> lucagon- <b>L</b> ike <b>P</b> eptide- <b>1</b>

<b>GPJ:</b>	<b>G</b> lycémie <b>P</b> lasmatique à <b>J</b> eun
<b>GPx:</b>	<b>G</b> lutathion <b>P</b> eroxydase
<b>GR:</b>	<b>G</b> lutathion <b>R</b> éductase
<b>GSH:</b>	<b>G</b> lutathion réduit
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:</b>	Peroxyde dihydrogène
<b>Hb:</b>	<b>H</b> émoglobine
<b>Hba1C:</b>	<b>H</b> émoglobine glycosylée
<b>HDL :</b>	<b>H</b> igh <b>D</b> ensity <b>L</b> ipoprotein
<b>HFE:</b>	Human homeostatic iron regulator
<b>HGPO:</b>	<b>H</b> yperglycémie provoquée par voie orale
<b>HIP 14:</b>	<b>H</b> unting interacting protein
<b>HMELEO:</b>	Hydor-methanoli Extract Leaves of <i>Embllica officinalis</i>
<b>HO<sub>2</sub>:</b>	Perhydroxyle
<b>HPL :</b>	<b>H</b> ormone <b>L</b> actogène <b>P</b> lacentaire
<b>IDPP4:</b>	<b>I</b> nhibiteur de la <b>D</b> ipepetidyl <b>P</b> epetidase-4
<b>IG:</b>	<b>I</b> ntolérance au <b>g</b> lucose
<b>IL:</b>	<b>I</b> nterleukine
<b>IR:</b>	<b>I</b> nsulin <b>R</b> eceptor
<b>IRS:</b>	<b>I</b> nsulin <b>R</b> eceptor <b>S</b> ubstrate
<b>JNK:</b>	<b>C</b> - <b>J</b> un <b>N</b> -terminal <b>K</b> inase
<b>KDa:</b>	<b>K</b> ilodalton
<b>LADA:</b>	<b>L</b> atent <b>A</b> uto-immune <b>D</b> iabete in <b>A</b> dults
<b>LDL:</b>	<b>L</b> ow <b>D</b> ensity <b>L</b> ipoproteins (Lipoprotéines de basse densité)

<b>LPO:</b>	<b>Lipid Peroxidation</b>
<b>MAPKs:</b>	<b>Mitogen Activated Protein Kinases</b>
<b>Mn :</b>	<b>Manganèse</b>
<b>MNT:</b>	<b>Maladies Non Transmissibles</b>
<b>MODY:</b>	<b>Maturity Onset Diabetes in the Young</b>
<b>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:</b>	<b>Dinitrogène Trioxide</b>
<b>Na Cl:</b>	<b>Chlorure de Sodium</b>
<b>NAD<sup>+</sup>:</b>	<b>Nicotinamide Adénine Dinucléotide (forme oxydé)</b>
<b>NADH, H<sup>+</sup>:</b>	<b>Nicotinamide Adénine Dinucléotide (forme réduit)</b>
<b>NADH:</b>	<b>Nicotinamide Adénine Dinucléotide réduit</b>
<b>NADPH:</b>	<b>Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate</b>
<b>NF-<math>\kappa</math>B :</b>	<b>Nuclear Factor kappa-B</b>
<b>NO:</b>	<b>Monoxyde d'azote</b>
<b>NOX:</b>	<b>NADPH Oxydase</b>
<b>O<sub>2</sub>:</b>	<b>Dioxygène</b>
<b>O<sub>2</sub><sup>•-</sup>:</b>	<b>Anion superoxide</b>
<b>OGTT:</b>	<b>Oral Glucose Tolerance Test</b>
<b>OH• :</b>	<b>radical hydroxyle</b>
<b>OMS :</b>	<b>Organisation mondiale de la santé</b>
<b>PDX-1:</b>	<b>boite homéotique pancréatique et duodénale 1</b>
<b>PI3:</b>	<b>Phosphatidyl inositol 3</b>
<b>PKC:</b>	<b>Protéine kinase C</b>
<b>PPAR:</b>	<b>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</b>

<b>PRDX:</b>	Peroxyrédoxine
<b>PTP-1B:</b>	Protéine Tyrosine Phosphatase-1B
<b>PTPN22:</b>	Protein Tyrosine Phosphatase Non receptor type 22
<b>RAGE:</b>	Récepteurs membranaires spécifiques des AGE
<b>RCIS:</b>	Reactive Chloride Species
<b>RNS:</b>	Reactive Nitrogen Species
<b>ROS:</b>	Reactive Oxygen Species
<b>Sec:</b>	secondes
<b>SGOT:</b>	Sérum Glutamooxaloacetate Transférase
<b>SGPT:</b>	Sérum Glutamate Pyruvate Transaminase
<b>SH:</b>	sulfhydryle
<b>SNP:</b>	Single Nucleotide Polymorphism
<b>SOD:</b>	Superoxide Dismutase
<b>STAT3:</b>	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
<b>TAS:</b>	Statut Antioxydant Total
<b>TBARS:</b>	Thiobarbituric Acid Reactive Substances
<b>TNFAIP3:</b>	Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 3
<b>TNF<math>\alpha</math>:</b>	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
<b>Trx :</b>	Thiorédoxine
<b>TrxR :</b>	Tiorédoxine réductase
<b>UDP-GlcNAc:</b>	Uridine diphosphate- Nacétylglucosamine
<b>UV:</b>	Ultraviolets
<b>Zn:</b>	Zinc

## Liste des figures et des tableaux

**Figure 1:** Déséquilibre de la balance entre prooxydant et antioxydant.

**Figure 2 :** Principaux radicaux libres et les mécanismes de détoxification.

**Figure 3 :** Origine des espèces réactive de l'oxygène, les 4 étapes de la formation des intermédiaires partiellement réduits sont détaillés.

**Figure 4:** Figure schématique du lien entre les ERO, le stress oxydatif et leurs effets sur le corps humain

**Figure 5 :** Critères modifiés de diagnostique de diabète.

**Figure 6 :** Diabète et stress oxydant.

**Figure 7 :** Voie des polyols.

**Figure 8 :** Formation des produits de glycation avancée, les noms des AGE sont notés en caractère gras.

**Figure 9 :** Voie de la PKC dans le cadre de la pathologie diabétique.

**Figure 10 :** Hyperactivité de la voie des hexosamines induit par l'hyperglycémie.

**Figure 11 :** Effet synergique de la glycation et du stress oxydant.

**Tableau 01 :** Principales ERO radicalaires et non radicalaires.

**Tableau 02 :** Sources de stress oxydant endogènes et exogènes.

**Tableau 03 :** Exemple de pathologies liées au stress oxydant.

**Tableau 04:** Modèles de stress oxydant et les résultats obtenus.

**Tableau 05 :** Etapes d'extraction d'extrait hydro-éthanolique de feuilles *Trilepisium madagascariense*

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
---------------------------	---

## Revue bibliographique

### Chapitre 01 : Stress oxydatif

1. Stress oxydatif	
1.1. Définition.....	3
1.2. Radicaux libres.....	3
1.2.1. Espèces réactives de l'oxygène .....	5
1.2.2. Sources des espèces réactives de l'oxygène.....	5
1.3. Cibles biologiques des ERO.....	9
1. 3.1. L'acide désoxyribonucléique ADN.....	9
1. 3.2. Les lipides.....	10
1. 3.3. Les acides aminés et protéines.....	10
1.4. Systèmes antioxydants.....	11
1. 4.1. Systèmes antioxydants enzymatiques.....	11
1. 4.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques.....	11
1. 4.2.1. Systèmes antioxydants non enzymatiques exogènes.....	13
1.5. Pathologies associées au stress oxydant.....	14

### Chapitre 02 : Diabète sucré

<b>2. Diabète sucré</b>	
2.1. Définition .....	16
2.2. Epidémiologie.....	16
2.3. Critères de diagnostiques.....	16
2.4. Classification du diabète sucré.....	18
2.4.1. Diabète de type-1 .....	18

2.4.2.	Diabète de type-2.....	18
2.4.3.	Diabète gestationnel.....	19
2.4.4.	Formes hybrides du diabète sucré.....	19
2.4.5.	Diabète auto-immune de développement lent.....	19
2.4.6.	Diabète de type-2 cétosique.....	19
2.4.7.	Autres types de diabète.....	20
2.5.	Physiopathologie du diabète sucré.....	21
2.5.1.	Physiopathologie du diabète de type 1.....	21
2.5.2.	Physiopathologie du diabète de type 2.....	22
2.6.	Complications du diabète.....	23
2.7.	Traitement du diabète.....	25
2.7.1.	Différentes classes thérapeutiques des médicaments du diabète.....	23
2.7.2.	Nouveaux traitements de diabète.....	25
2.7.2.1.	La bêtatrophine.....	25
2.7.2.2.	Reprogrammation des cellules du pancréas pour faire de l'insuline.....	25
2.7.2.3.	Le pancréas artificiel.....	26

### **Chapitre 03 : Diabète sucré et stress oxydatif**

#### **3. Diabète sucré et stress oxydatif**

3.1.	Relation entre le diabète sucré et le stress oxydant.....	27
3.2.	Mécanismes de stress oxydant dans le diabète.....	27
3.2.1.	Stress oxydant et synthèse d'insuline.....	27
3.2.2.	Stress oxydant et insulinosécrétion.....	28
3.2.3.	Stress oxydant et insulino-résistance.....	28
3.3.	Processus métaboliques activés au cours des complications diabétiques....	29
3.3.1.	L'activation de la voie des polyols.....	29
3.3.2.	La production accrue des AGE.....	30
3.3.3.	L'activation de la protéine kinase C.....	31

3.3.4. L'activation de la voie des hexosamines.....	32
3.3.5. L'effet synergique entre le phénomène de glycation et le stress oxydant et la relation avec le diabète.....	33
<b>Méthodologie de l'étude.....</b>	<b>35</b>
<b>Résultats de l'analyse.....</b>	<b>37</b>
<b>Discussion Générale.....</b>	<b>47</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>50</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>51</b>

# *Introduction*

Le paradoxe de l'oxygène est que ce dernier est dangereux pour les formes de vie mêmes pour lesquelles il est devenu un composant essentiel de la production d'énergie (**Davies, 2000**). En effet, le métabolisme de l'oxygène lorsqu'il est dérégulé peut entraîner de part ce que l'on appelle « le stress oxydant » (**Koechlin-Ramonatxo, 2006**).

Ce stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération de radicaux libres et les défenses anti oxydantes, en faveur des premières (**Haleng et al., 2007**).

Les radicaux libres sont par définition des espèces chimiques possédant un électron célibataire sur leur couche périphérique ce qui leur confère un fort degré de réactivité. Ils ont été nuisibles, responsables de potentiels dommages à l'ADN, aux protéines et aux lipides (**Migdal & Serres, 2011**), ils comprennent les espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS en anglais), les espèces réactives de l'azote (RNS) et les oxydants chlorés (RCIS) (**Morena & al., 2002 ; Malardé, 2012**). Ces espèces sont générés des les membranes cellulaires, les mitochondries, les noyaux, les lysosomes, les peroxysomes, le réticulum endoplasmique et le cytoplasme (**Rajendiran et al., 2018**), ils peuvent provenir de sources exogènes : pollution, fumé de cigarette, radiations, rayons ultraviolets, mauvaise habitude alimentaire...etc (**Haleng et al., 2007 ; Sultan, 2014**).

Ces radicaux libres s'ils ne sont pas neutralisés par les défenses antioxydantes endogènes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion réductase, glutathion peroxydase...etc) contribuent au développement de nombreuses pathologies tel que : cancer, maladies cardiovasculaires, vieillissement, maladies respiratoires, le diabète... etc (**Scalbert & Fardet, 2006 ; Rajendiran et al., 2018**).

Notre travail porte sur l'étude de la relation entre la pathologie de diabète sucré et le stress oxydatif vue que de nombreux pays sont confrontés à une « épidémie » mondiale de diabète qui se propage rapidement à travers la planète, il figure parmi les dix premiers causes de décès au monde (**FID, 2021**).

En 2021, le diabète affecte plus de 537 millions de personnes dans le monde (soit 1 personne sur 10). De plus, l'OMS et la FID annoncent: 643 millions de patients diabétiques pour 2030 et 784 millions pour 2045 (**FID, 2021**).

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique qui résulte d'une perturbation de la sécrétion ou de la fonction de l'insuline (**Sandireddy et al., 2014**). De nombreuses études suggèrent que le diabète s'accompagne d'un stress oxydant qui favorise le développement de la maladie en perturbant l'insulinosécrétion, en favorisant l'insulinorésistance et les complications diabétiques (**Couaillet, 2015**).

L'hyperglycémie chronique représente une source majeure de radicaux libres chez les sujets diabétiques aboutissant à un stress oxydant à long terme par l'activation de nombreuses voies métaboliques : voies des polyols, formation de produits terminaux de glycation avancée et activation de leurs récepteurs (AGE), activation de la protéine kinase C (PKC), activation de la voie des hexosamines et diminution de défenses antioxydantes (**Fiorentino et al., 2013**).

Notre étude consiste à rechercher la relation entre le diabète sucré et le stress oxydant. Il se base sur l'analyse de quelques travaux de recherches internationales qui traitent l'importance des plantes médicinales comme source d'antioxydants naturels qui peuvent traiter le diabète sucré ou prévenir ces complications.

Ce manuscrit comporte deux parties précédées par une introduction générale qui représente la problématique du thème.

La première partie est une recherche bibliographique subdivisée en trois chapitres. Le premier chapitre aborde une étude bibliographique préalable réalisé sur le stress oxydant, le deuxième chapitre consacre à la connaissance du diabète sucré et le troisième chapitre qui décrit la relation entre ces deux éléments.

La deuxième partie est une partie méthodologie qui décrit les étapes suivies dans l'analyse des articles. Les résultats de l'analyse des articles retenus seront décrits avant de présenter une discussion des résultats.

Enfin, ce travail s'achève par une conclusion générale.

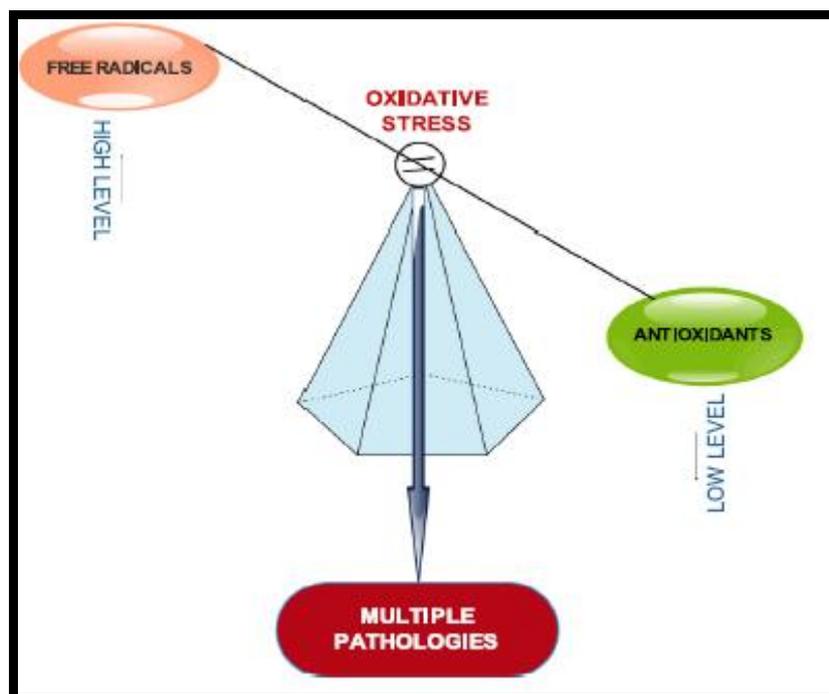
***Revue bibliographique***

# ***Chapitre 01: Stress oxydatif***

### 1.1. Définition

Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre de la balance entre les pro-oxydants et les antioxydants en faveur des oxydants, en provoquant une perturbation du contrôle et de la signalisation redox des cellules et/ ou des dommages moléculaires (Sies & Jones, 2007)

Ce déséquilibre peut se produire quand il y'a un dysfonctionnement des systèmes de régulation de l'oxygène et de ses métabolites (Figure 1) (Gardès-Albert et al., 2003).



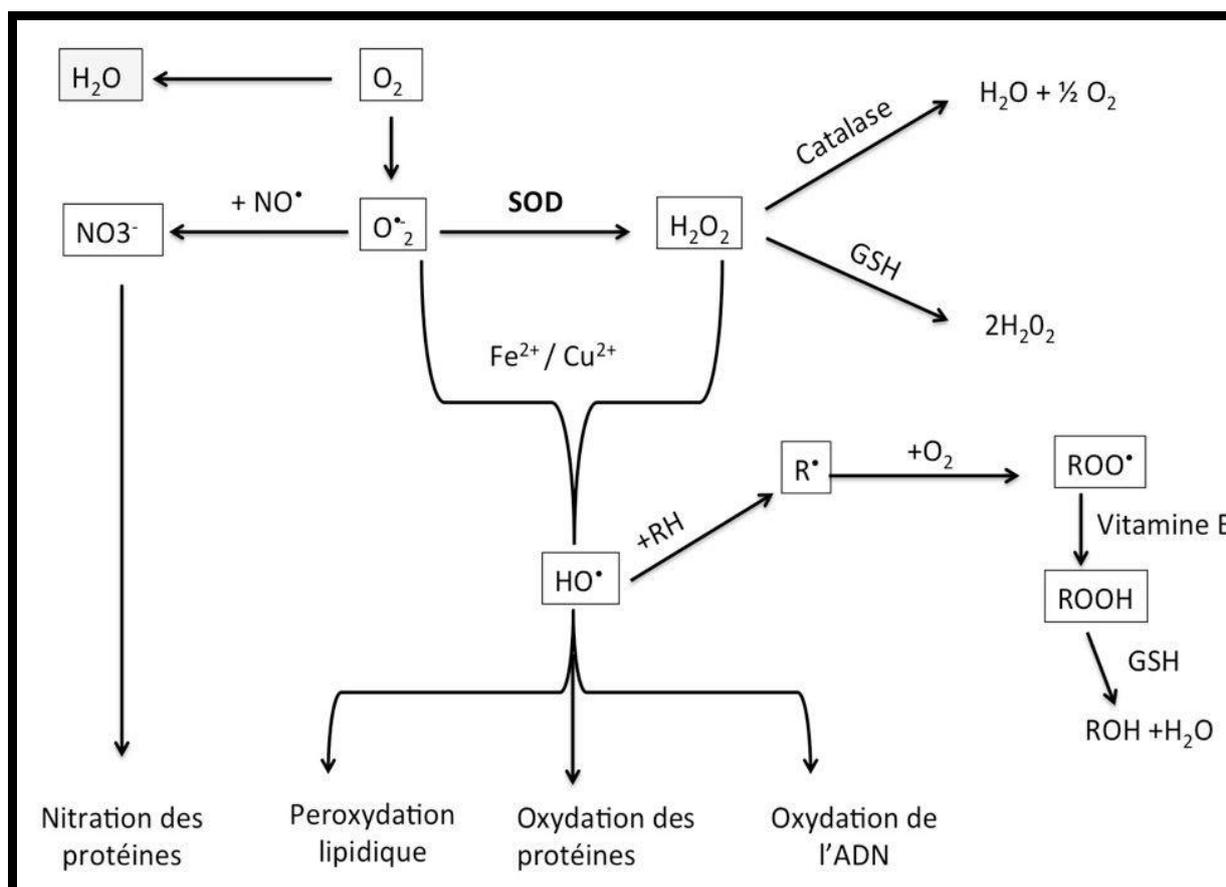
**Figure 1:** Oxidative stress: Imbalance between free radicals and antioxidants (Ighodaro & Akinloye, 2018).

### 1.2. Radicaux libres

Les radicaux libres sont des molécules possédant un ou plusieurs électrons célibataires et qui peuvent réagir rapidement avec les autres constituants de la cellule tels que les protéines, les acides nucléiques et les lipides (Rajendiran et al., 2018).

Ils ont une existence très brève (de l'ordre de  $10^{-9}$  à  $10^{-12}$  sec) avant d'entrer en collision avec une autre molécule et de soit capturer soit donner un électron pour devenir stable (Murray et al., 2011).

Il existe trois principales familles de radicaux libres qui sont actuellement connues et à l'origine de nombreux effets biologiques. Il s'agit des formes réactives de l'oxygène (reactive oxygen species (ROS)), des oxydants chlorés (Chloride reactive species (RCIS)) et des formes réactives de l'azote (Reactive nitrogen species (RNS)) (Figure 2) (Morena et al., 2002). Leurs rôles physiologiques ainsi que pathologiques est lié à leurs taux de production, à leurs concentrations à l'état d'équilibre et à la capacité des systèmes antioxydants cellulaires à moduler leurs activités (Tejero et al., 2018).



**Figure 2 :** Principaux radicaux libres et les mécanismes de détoxification (Rondeau, 2009)

Les radicaux les plus dévastateurs des systèmes biologiques sont les espèces radicalaires de l'oxygène (ERO ou ROS en anglais), notamment l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$ , l'hydroxyle  $OH^{\bullet}$  et le perhydroxyle  $HO_2^{\bullet}$ . Les lésions tissulaires causées par l'oxygène radicalaires sont souvent appelées dommages oxydatifs et les facteurs qui protègent contre les lésions par l'oxygène radicalaire sont appelées antioxydants (Murray et al., 2011).

Les RNS sont des espèces radicalaires qui peuvent également endommager certains constituants cellulaires. Ils sont formés à partir du monoxyde d'azote (NO) ; un médiateur cellulaire qui forme par réaction avec le radical anion superoxyde de l'acide peroxy-nitrique, lui-même décomposé en radical hydroxyle et dioxyde d'azote (Scalbert & Fardet, 2006). L'oxydation du NO conduit à la formation d'une autre espèce appelée dinitrogène trioxide ( $N_2O_3$ ) dans les globules rouges (Tejero et al., 2018).

### 1.2.1. Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

L'appellation « dérivés réactifs de l'oxygène » n'est pas restrictive. Elle inclut les radicaux libres de l'oxygène proprement dit (radical superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), radical hydroxyle ( $OH^{\bullet}$ ),...), et certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante (peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ )) (Tableau 1) (Novelli, 1997).

**Tableau 1** : Principales ERO radicalaires et non radicalaires (Dwassy, 2014)

<i>Radicalaire</i>	<i>Non radicalaire</i>
Radical superoxyde $O_2^{\bullet-}$	Peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$
Radical hydroxyle $OH^{\bullet}$	Ion hypochlorite $ClO^-$
Peroxyde $RO_2$	Ozone $O_3$
Alkoxyde $RO^{\bullet}$	Oxygène singulet $^1O_2$
Hydroperoxyde $HO_2^{\bullet}$	Peroxy-nitrite $ONOO^-$

Dans des conditions physiologiques, les ERO sont produites en faibles quantités et sont largement impliquées dans les processus de signalisation intracellulaire et de la régulation de l'activité cellulaire ainsi que dans le phénomène de l'apoptose et aussi dans la réponse immunitaire. De plus, les ERO peuvent stimuler la réponse inflammatoire par le biais de protéines kinases, facteurs de transcription et de l'expression génomique des facteurs pro-inflammatoires (Darenskaya et al., 2021). En plus, ces espèces jouent un rôle important dans le phénomène de la fécondation; elles sont sécrétées en grande quantité par les spermatozoïdes afin de percer la paroi membranaire de l'ovule (Haleng et al., 2007).

### 1.2.2. Sources des espèces réactives de l'oxygène

Les ERO peuvent provenir de sources exogènes. Ils sont surtout d'origine physiques ou chimique et sont des prooxydants environnementaux (les polluants, les métaux lourds, la fumée de cigarette, les médicaments, les rayons UV, les réactions photochimiques, la radiolyse de l'eau ...) ou de sources endogènes, le principal précurseur de ces espèce, l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$  (Tableau 2) (Malardé, 2012).

**Tableau 2 :** Sources de stress oxydant endogènes et exogènes (Haleng *et al.*, 2007).

<p><u>Mode de vie</u></p> <p>Tabagisme</p> <p>Faible consommation en fruits et légumes</p> <p>Alcool</p> <p>Médicaments`</p> <p>Pilule contraceptive</p> <p>Exposition au soleil</p> <p>Exercice intense ou mal géré</p>
<p><u>Environnement</u></p> <p>Pollution</p> <p>Ozone</p> <p>Amiante</p> <p>Radiations</p> <p>Contacts avec des substances cancérogènes</p>
<p><u>Mécanismes biochimiques</u></p> <p>Xanthine-oxydase (ischémie-reperfusion)</p> <p>Inflammation</p> <p>Altération de la fonction endothéliale</p> <p>Surcharge en fer</p> <p>Oxydation de l'hémoglobine</p> <p>Altérations mitochondriales</p> <p>Biosynthèse des prostaglandines</p> <p>Interventions chirurgicales</p> <p>Circulation extracorporelle, transplantations</p>

### 1.2.2.1. Sources endogènes

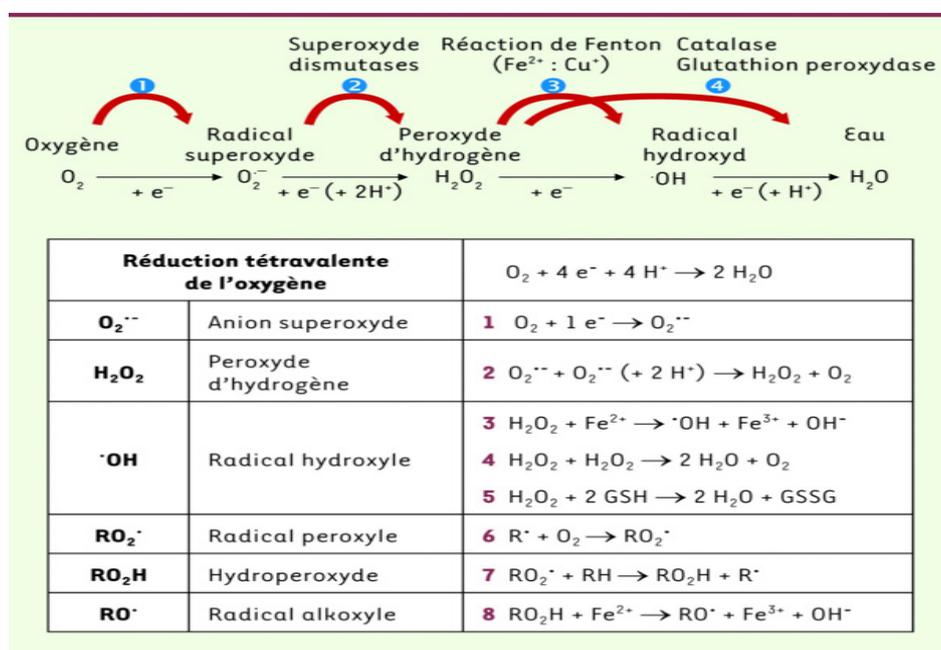
#### ➤ Oxygène et chaîne respiratoire mitochondriale

L'oxygène représente un élément indispensable à la production d'énergie par de nombreuses formes de vie (animaux, plantes, bactéries). Cette production d'énergie se forme d'ATP appelée phosphorylation oxydative se fait par l'intermédiaire de chaînes de transport d'électrons localisée dans la membrane interne des mitochondries.

Au niveau mitochondrial, environ 2% sont transformé en radicaux superoxydes  $O_2^{\bullet-}$  lors de la première réduction électronique de l'oxygène (Figure 3-Réaction 1).

Le peroxyde d'hydrogène ne représente pas un radical mais une molécule, il est lui-même toxique et capable de donner naissance, via une réaction de type 'réaction de Fenton', à la plus délétère des espèces radicalaires du stress oxydant, le radical hydroxyl  $OH^{\bullet}$  (Figure 3-Réaction 3).

Les espèces réactives de l'oxygène suivants : les radicaux peroxydes, les hydroxyperoxydes et les radicaux alkoxydes sont produites selon les réactions 6,7 et 8 montrées dans la figure 3 (Migdal et Serres, 2011).

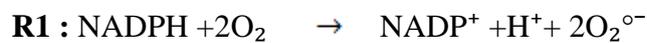


**Figure 3 :** Origine des espèces réactives de l'oxygène, les 4 étapes de la formation des intermédiaires partiellement réduits sont détaillées (Migdal et Serres., 2011).

➤ **NADPH oxydases et autres sources cellulaires d'ERO**

La NADPH oxydase a été identifiée initialement dans les cellules leucocytaires impliquées dans la phagocytose (**Babior, 1999**). Ces cellules phagocytaires utilisent l'oxygène pour oxyder le NADPH afin de produire des espèces radicalaires de l'oxygène qui sont cytotoxiques pour tuer les microorganismes phagocytés (**Murray et al., 2011**).

La majorité des cellules ont la capacité de produire des radicaux superoxydes  $O_2^{\bullet-}$  grâce à cette activité NADPH oxydase membranaire (NOX). Par définition la NOX est une enzyme qui catalyse la réduction mono-électronique de l' $O_2$  en utilisant le NADPH ou le NADH comme donneur d'électrons (**R1**) :



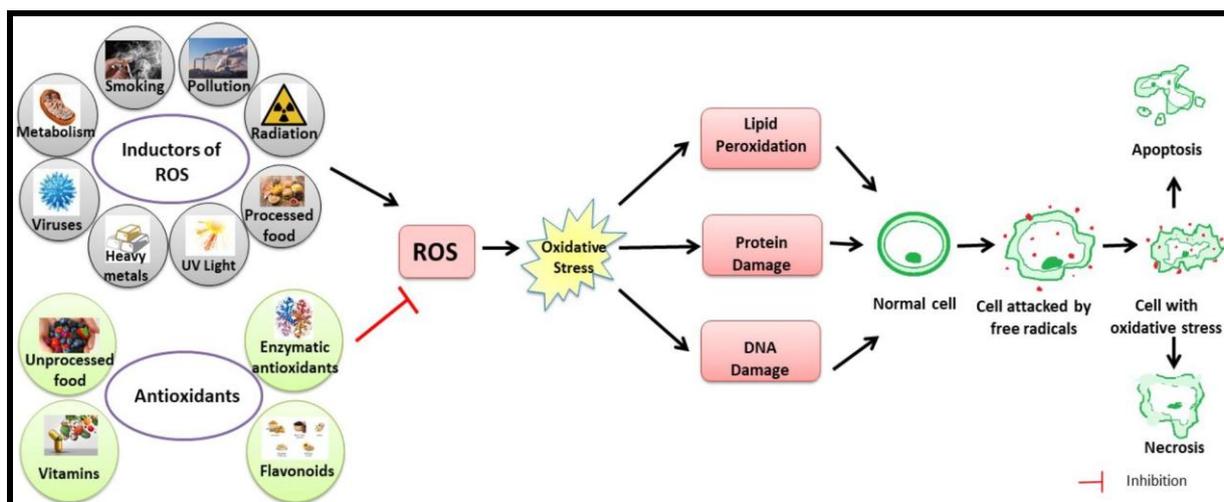
En plus des NADPH oxydases, il existe d'autres sources cytosoliques ou présentes au sein de différentes organites, peuvent produire des ERO. Par exemple la xanthine oxydase qui catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine au cours du métabolisme des purines, en formant l' $O_2^{\bullet-}$ .

Les enzymes du réticulum endoplasmique dont la famille des cytochromes P450 oxydent des acides gras insaturés (et de certains xénobiotiques) et réduisent l'oxygène en formant l' $O_2^{\bullet-}$  et/ou  $H_2O_2$  (**Migdal & Serres., 2011**).

Les enzymes de la voie arachidonique, les lysosomes (qui contiennent la myéloperoxydase responsable de la formation d'acide hypochloreux), le noyau (qui possède des cytochromes oxydases et une chaîne de transport d'électrons) sont également capables de produire  $O_2^{\bullet-}$  (**Dellatre et al., 2005**). Ainsi que les peroxysomes qui contiennent de nombreuses enzymes générant une grande quantité d' $H_2O_2$  (**Hwang et al., 2012**).

### **1.3. Cibles biologiques des ERO**

Lors d'un stress oxydant, les ERO non détoxiquées par le système antioxydant attaquent et endommagent par oxydation les macromolécules directement à leur contact, contenues dans les cellules, notamment les lipides, les protéines, l'ADN (**Sharifi-Radi et al., 2020**).



**Figure 4:** Schéma du lien entre les ERO, le stress oxydatif et leurs effets sur le corps humain (Sharifi-Rad *et al.*, 2020).

### 1.3.1. L'acide désoxyribonucléique ADN

L'ADN qu'il soit nucléaire ou mitochondrial, est une cible majeure des ERO. Les radicaux  $O_2^{\cdot-}$  et  $OH^{\cdot}$  provoquent des lésions de l'ADN (Hartmann & Niess., 2000). La guanine par exemple peut réagir avec  $OH^{\cdot}$  pour former la 8 hydroxy-2'- déoxyguanosine (8-oh-dG) qui s'associera avec l'adénine au lieu de s'apparier avec la cytosine entraînant par la suite des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et du vieillissement (Haleng *et al.*, 2007).

### 1.3.2. Les lipides

L'oxydation des lipides par les ERO est appelée 'peroxydation lipidique'. Les acides gras polyinsaturés comme l'acide linoléique et l'acide arachidonique présent dans les membranes plasmiques représentent une cible majeure des attaques radicalaires et principalement le radical hydroxyle  $OH^{\cdot}$  qui est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical pyroxyde, cela va conduire à la formation de très nombreux produits primaires (les hydro peroxydases) et secondaires (les aldéhydes tels que le malondialdéhyde MDA ou l'hydroxynonéal 4HNE) et induire des processus de peroxydations en cascades aboutissant à la désorganisation complète de la membrane altérant de ce fait ses fonctions d'échange, de barrière et d'information (Davies, 2000 ; Esterbauer *et al.*, 1992).

L'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation de LDL (lipoprotéines de densité légère) oxydées qui, captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires (**Esterbauer et al., 1992**).

### 1.3.3. Les acides aminés et protéines

La toxicité des ERO s'exerce également sur les protéines. Les ERO sont en effet capable de réagir avec différents acides aminés des chaînes de protéines, altérant également leur fonctions (**Dean et al., 1997**). Ces altérations peuvent être de plusieurs types :

- Oxydation des chaînes latérales des acides aminés qui sont des cibles potentielles pour les ERO, néanmoins les cibles majeurs sont les acides aminés soufrés (cystéine, méthionine), basiques (arginine, histidine, lysine), et aromatiques (phénylalanine, tryptophane, tyrosine).
- Oxydation de la chaîne polypeptidiques suivi d'une fragmentation et/ ou de la formation de liaisons croisées intra ou inter chaînes.
- Formation de protéines carbonylées (issues de la fragmentation de chaînes polypeptidique, de l'oxydation de certains acides aminés ou de l'interaction de leurs chaînes latérales avec des produits de la peroxydation lipidiques). (**Migdal & Serres., 2011**).

Ces modifications chimiques des acides aminés des protéines soit par l'action directe des radicaux libres soit à la suite d'une réaction avec le produit de la peroxydation lipidique produisent des protéines qui sont reconnues comme étrangères par le système immunitaire. Les anticorps qui vont être alors produits vont être capable de réactions croisées avec des protéines tissulaires normales et seront à l'origine d'une maladie auto-immune (**Murray et al., 2011**).

### 1.4. Systèmes antioxydants

Les antioxydants peuvent se définir comme des substances qui sont capable à neutraliser les formes actives de l'oxygène et qui permettent de maintenir, au niveau de la cellule et de l'organisme, des niveaux non cytotoxiques de radicaux libres entre autres, elle diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques (**Halliwell, 1994**).

Les systèmes antioxydants présents dans l'organisme sont, soit d'origine endogène, soit exogène. On trouve aussi les antioxydants enzymatiques et des antioxydants non enzymatiques (Niki, 2010)

#### 1.4.1. Systèmes antioxydants enzymatiques

Les systèmes antioxydants protectrices de l'organisme sont principalement des enzymes qui participent également au processus de signalisation à médiation redox et aident à maintenir l'équilibre redox (Valco et al., 2007). Ces systèmes comprennent cinq grandes familles d'enzymes antioxydantes cellulaires :

- **Superoxydes dismutases (SOD)**

Par définition le superoxyde dismutase est une métalloenzyme qui catalyse la dismutation de deux molécules d'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et en oxygène moléculaire ( $O_2$ ). L'activité enzymatique de la SOD nécessite un cofacteur métallique comme : le fer (Fe), le zinc (Zn), le cuivre (Cu) et le manganèse (Mn). Pour cette raison, les SODs sont divisées en 3 groupes et comprennent : Fe- SOD qui se trouve dans les procaryotes et les chloroplastes de certaines plantes, Mn-SOD qui est présent dans les procaryotes et les mitochondries de certaines plantes et Cu/ Zn- SOD qui est prédominant chez les eucaryotes (Ighodaro & Akinloye, 2018).

- **Système glutathion**

Il comprend le glutathion peroxydase (GPx), une enzyme intracellulaire importante qui décompose les peroxydes d'hydrogènes ( $H_2O_2$ ) en eau, et les peroxydes lipidiques en leurs alcools correspondants principalement dans les mitochondries et par fois dans le cytosol (Góth et al., 2004). Son activité est dépend d'un cofacteur appelé sélénium, pour cette raison la GPx est souvent appelée sélénocystéine peroxydase. Selon Moron et Castilla-Cortàzar (2012), il existe au moins huit isoformes de la GPx chez l'homme, GPx1- GPx8. Parmi ces huit isoformes, la GPx1 qui est la plus abondante dans toutes les cellules (Drevet, 2000).

- **Catalase**

C'est une protéine tétramérique formée de quatre sous unités identiques (Radi et al., 1991). C'est une enzyme antioxydante commune et est présente presque dans tous les tissus vivants. Cette enzyme utilise soit le fer soit le manganèse comme cofacteur et catalyse la dégradation

ou la réduction du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire (**Marklund, 1984**).

- **Système thiorédoxine**

Il est composé de NADPH, de thiorédoxine réductase (TrxR) et de thiorédoxine, c'est un système antioxydant impliqué dans la régulation de l'équilibre protéine dithiol/ disulfure grâce à son activité disulfure réductase. Il est impliqué également dans la réparation de l'ADN et de protéines, ainsi que la réponse immunitaire, l'infection virale et la mort cellulaire. Dans les cellules de mammifère, les Trx cytosoliques ou mitochondriales sont des sélénoenzymes de hauts poids moléculaire (**Lu & Holmgren, 2014**).

- **Peroxyrédoxines**

Les peroxyrédoxines comprennent des peroxydases ancestrales SH- dépendante qui catalysent la réduction des peroxydes. Ce sont des protéines acides de 20 à 31 KDa avec un ou deux résidus de cystéines au site actif. Contrairement au GPxs, les PRDX ne nécessitent pas d'ions métalliques pour leur activité (**O'Flaherty, 2014**).

#### **1.4.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques**

Le principe antioxydant des systèmes non enzymatiques est le suivant : l'antioxydant fournit un électron au radical, lui faisant alors perdre son caractère radicalaire. La molécule antioxydante, nouvellement radicalaire, devrait théoriquement entraîner des réactions d'oxydation en chaîne. Cependant, la particularité de ces piègeurs repose sur leur redoutable stabilité, leur conférant le temps nécessaire pour compléter la réaction d'oxydoréduction; se régénérer (par l'acquisition d'un électron supplémentaire); ou s'oxyder (par la perte d'un deuxième électron). On donne le nom 'éboueurs' (scavenger dans la littérature anglosaxonne) aux acteurs de ce mécanisme antioxydant. Il existe deux types : les liposolubles (vitamine E, caroténoïdes, ubiquinol) et les hydrosolubles (glutathion, acide urique, vitamine C, bilirubine, albumine) (**Ham & Liebler, 1995**).

Notre organisme dispose d'une part des systèmes non enzymatiques endogènes notamment le glutathion, les protéines à groupement thiols, la bilirubine, l'acide urique, l'ubiquinone et l'acide lipoïque, et d'autre part des antioxydants non enzymatiques exogènes apportés par l'alimentation.

### 1.4.2.1. Systèmes antioxydants non enzymatiques exogènes

- **La vitamine C** : appelée aussi l'acide ascorbique, c'est un antioxydant d'origine alimentaire, sa concentration est comparable à celle de glutathion dans certains types cellulaires. La molécule d'acide ascorbique et sa forme déprotonnée sont des agents réducteurs, c'est un très bon capteur de radicaux libres oxygénés puisqu'il réagit avec les radicaux hydroxyles et les radicaux superoxydes ainsi que les radicaux peroxydes. (**Gardès-Albert et al., 2003**).
- **La vitamine E** : (appelée aussi le  $\alpha$  tocophérol) c'est un antioxydant liposoluble en raison de sa longue chaîne aliphatique comportant 16 atome de carbone, son rôle essentiel est de capter les radicaux superoxydes, les radicaux hydroxyles et l'oxygène singulet (ERO non radicalaire) (**Gardès-Albert et al., 2003**).
- **Les caroténoïdes** : ce sont des pigments présents dans les plantes. Parmi les caroténoïdes les plus importants on trouve le  $\beta$ -carotène ; c'est une provitamine A qui est capable d'attaquer directement les ERO. Le  $\beta$ -carotène joue un rôle dans la protection des lipides membranaire de la peroxydation (**Smits et al., 2019**).
- **Les polyphénols** : sont des composés naturels présents dans toutes les plantes vasculaires. Ils se caractérisent par la présence d'un ou plusieurs cycles benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyle. On les trouve dans le thé, le raisin, l'huile d'olive, le café, le chocolat, les arachides et autres fruits et légumes (**Parisi et al., 2014**).

Les composés phénoliques jouent un rôle essentiel dans la structure et la protection des plantes (**Naczk & Shahidi, 2003; Stalikas, 2007**). Ils offrent également, pour la santé humaine, une protection contre certaines maladies impliquant un stress oxydatif, comme les cancers et les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives (**Sun et al., 2011**).

Globalement, se sont d'excellents piègeurs des ERO et de très bon chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre (**Haleng et al., 2007**).

- **Les oligoéléments** :

Les oligoéléments (Cu, Zn, Se, Mn) ont aussi des propriétés antioxydantes. Ils servent notamment de cofacteurs aux enzymes antioxydantes (**Baratli, 2015**).

### 1.5. Pathologies associées au stress oxydatif

L'excès de radicaux libres oxygénés est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules, entraînant les anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires, prolifération ou mort cellulaire, troubles immunitaires, mutagénèse... (**Favier, 2006**). De nombreuses pathologies aiguës ou chroniques impliquent donc un stress oxydant (**Tableau 3**) (**Leverve, 2009**).

**Tableau 3** : Exemples de pathologies liées au stress oxydant

<i>Maladies ou le stress oxydant est la cause primordiale</i>	<i>Maladies ou le stress oxydant est le facteur déclencheur</i>	<i>Maladies entraînant un stress oxydant secondaire</i>
Cancers ( <b>Klaunig et al., 2010</b> ).	Maladie d'alzheimer ( <b>Smith et al., 2000</b> ).	Maladie de Parkinson ( <b>Kim et al., 2015</b> ).
Autoimmune ( <b>Murray et al., 2011</b> ).	Maladies neurodégénératives (ataxies, sclérose latérales) ( <b>Favier, 2006</b> ).	Insuffisance rénale ( <b>Pépion et al., 2003</b> ).
Cataracte ( <b>Favier, 2006</b> ).		Le SIDA ou le choc septique ( <b>Favier, 2006</b> ).

En plus de ces maladies citées au dessus (**Tableau 3**), le stress oxydant joue un rôle majeur dans la pathogénie de la maladie du diabète sucré (**Rajendiran et al., 2018**). Dans ce travail nous allons voir plus de détails en ce qui concerne la relation qui relie le diabète et le stress oxydant.

## *Chapitre 02: Diabète sucré*

### 2.1. Définition

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisé par une élévation anormale chronique de la glycémie, causée par un dysfonctionnement de la sécrétion d'insuline (**Della-Valle, 2021**).

Le diabète survient lorsque le corps ne parvient plus à produire l'insuline ou n'utilise pas cette dernière de manière efficace (**Sebbagh, 2007**). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète est défini par une glycémie à jeune supérieure ou égale à 7 mmol/l (1,26 g/l) (**Della-Valle, 2021**).

### 2.2. Epidémiologie du diabète sucré

Le diabète est l'une des principales urgences mondiales en matière de santé. Il figure parmi les dix premières causes de décès au monde et représente, avec les trois grandes maladies non transmissibles (MNT) (maladies cardiovasculaires, cancers et maladies respiratoires chroniques) (**FID, 2017**).

Selon l'OMS., le diabète pourrait passer de la 8<sup>e</sup> à la 7<sup>e</sup> cause de décès dans le monde en 2030. En 2021, le diabète affecte plus de 537 millions de personnes dans le monde (soit 1 personne sur 10) (**FID, 2021**).

De plus, 6,7 millions de personnes sont décédées en 2021 en raison de leur diabète, soit une augmentation de 2.5 millions par rapport à 2019 (4,2 millions de décès).

Les prévisions de l'OMS et la fédération internationale du diabète (FID) sont très préoccupantes : ils annoncent 643 millions de patients diabétiques pour 2030 et 784 millions pour 2045 (**FID, 2021**).

D'après l'enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques, la prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie pour atteindre 14,4% de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018 (**Belhadj et al., 2019**).

### 2.3. Critères du diagnostique

A l'heure actuelle, il existe quatre critères valides pour établir un diagnostic de diabète (Figure 4):

- La mesure du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>) est un test recommandé pour établir le diagnostic de diabète, à l'aide d'une méthode de dosage certifiée par les autorités nationales appropriée et normalisée en fonction d'un seuil > 6,5 % ;
- Mesure d'une glycémie plasmatique à jeun (GPJ) ≤ 7 mmol/l (126 mg/dl). L'état de jeun se définit par l'absence de tout apport calorique pendant les huit dernières heures ;
- Mesure d'une glycémie plasmatique ≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl) deux heures après l'ingestion de glucose dans le cadre d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Ce test doit être réalisé conformément aux directives de l'OMS à l'aide d'une surcharge de glucose contenant l'équivalent de 75 g de glucose anhydre dissous dans l'eau ;
- Mesure d'une glycémie plasmatique aléatoire ≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl) en présence de symptômes classiques d'une hyperglycémie ou d'un épisode d'hyperglycémie (Chipkin et al, 2001).

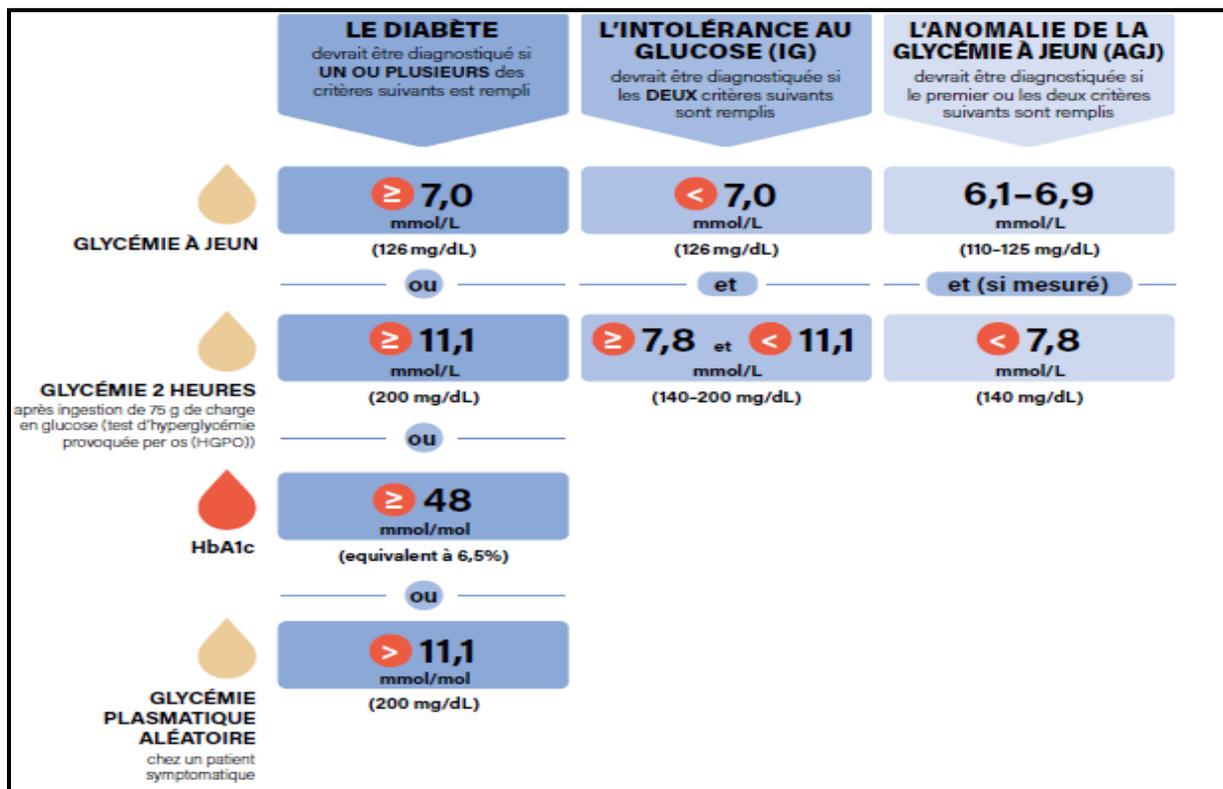


Figure 5: Critères modifiées de diagnostique du diabète (FID, 2019)

## 2.4. Classification du diabète sucré

Selon l’OMS., qui a révisé en juin 2019 la classification des diabètes, distinguant les différents types suivants :

### 2.4.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 était autrefois connu sous le nom de diabète insulino-dépendant DID ou diabète juvénile (**Grimaldi, 2009**).

Ce type de diabète se manifeste principalement chez les individus jeunes. Il concerne 5 à 10% des patients diabétiques (**Eid, 2020**). Il se caractérise par la destruction auto-immune des cellules productrices de l'insuline suite de l'infiltration des macrophages dans les îlots de Langerhans. Les anticorps produits par des lymphocytes, détruisent les cellules bêta du pancréas, d'où l'incapacité de l'individu à sécréter de l'insuline. Les gens atteints sont donc dépendants de l'insuline qui doit être administré par injection ou d'une pompe à insuline pour assurer sa survie (**Grimaldi, 2009**).

### 2.4.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) est caractérisé par un défaut d'action de l'insuline (insulinorésistance) qui peut évoluer vers une insulinopénie, c'est-à-dire une trop faible production d'insuline par le pancréas, dû à un épuisement des cellules sécrétrices d'insuline. Il en résulte une hyperglycémie chronique (**ORS, 2015**).

Ce type de diabète est bien plus fréquent que le diabète de type 1 (représente 90 % des cas de diabète). Il est favorisé par des facteurs environnementaux et génétiques. Il est souvent la conséquence d'un surpoids ou d'une obésité associée à une activité physique insuffisante (**Eid, 2020**), une alimentation mal équilibrée mais aussi des antécédents familiaux (**Alberti & Zimmet, 1998**).

### 2.4.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel ou diabète gravidique touche 4 à 7 % des femmes enceintes (**Rocchini, 2002**). Il est parfois révélateur d'un diabète préexistant. Ce trouble peut provenir de l'inhibition exercée par les hormones produites par le placenta, notamment l’HPL, hormone lactogène placentaire, sur l'action de l'insuline est à l'origine d'une insulinorésistance (**Reece et al., 2009**).

A plus long terme, les patientes ayant présente un diabète gravidique au cours de leur grossesse déclarent plus fréquemment un diabète de type 2 (**Rocchini, 2002**).

#### 2.4.4. Formes hybrides de diabète sucré

##### 2.4.4.1. Diabète auto-immune de développement lent

Appeler anciennement LADA (Latent Auto-immune Diabetes in Adults) ou diabète de type-1 lent. Il se distingue de diabète de type 1 (classique) par une progression plus lente vers la destruction des cellules bêta pancréatiques. Son mode de révélation diffère de la carence insulinique aigue et peut laisser croire à un diabète de type 2, contrairement à celui-ci, il évolue plus rapidement vers un traitement insulinique et est associée à la présence de marqueurs d'auto-immunité (**Eid, 2020**).

##### 2.4.4.2. Diabète de type 2 cétosique

Autrement dit diabète africain. Il se caractérise par des épisodes de cétose et de carence insulinique, mais contrairement au diabète de type 1, le système immunitaire n'est pas impliqué (**Eid, 2020**). Il n'y a pas de marqueur d'auto-immunité, pas d'insuffisance pancréatique externe. L'évolution se fait secondairement vers un mode non insulino-dépendant. Ce diabète a aussi une carence insulinique et insulino-résistance (**Chanson & Young, 2007**).

#### 2.4.5. Autres types de diabète sucré

Les autres formes de diabète sont plus rares, nous distinguons :

- Les diabètes monogéniques qu'ils sont classés en trois groupes : les MODYs (Maturity Onset Diabetes in the Young), comme une forme de diabète non cétosique, non insulino-dépendant (**Labud et al., 2015**).
- Les diabètes secondaires à d'autres maladies telles que des maladies pancréatiques (ce type de diabète est instable car il est très difficile à le contrôler, à cause de la sécrétion insuffisantes de glucagon) (**Catalan-Massé, 2019**), endocriniens (il résulte d'un effet direct ou indirect de l'hormone présente en excès sur le métabolisme glucidique) (**Dia et al., 2020**). L'hémochromatose est une maladie autosomique récessive secondaire due à une mutation de gène HFE, caractérisée par une hyper-absorption intestinale de fer aboutissant progressivement à une surcharge multi-viscérale (**Duron et al., 2007**). La surcharge en fer affecte plusieurs organes, le stockage excessif de fer entraîne de multiples anomalies. Dans le foie, il provoque un cirrhose et favorise l'apparition d'un

cancer. Dans le pancréas, il perturbe la sécrétion d'insuline entraînant l'apparition d'un diabète sucré (**Yaouang et al., 1990**).

- Le diabète mitochondrial : une forme de diabète à transmission exclusivement maternelle (**Buyschaert, 2006**), il est lié à un déficit primitif de l'insulinosécrétion secondaire provoquée par la dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale (**Guillausseau et al., 2005**).
- Le diabète insipide est la conséquence d'une déficience ou d'une insensibilité à l'hormone antidiurétique : la vasopressine, ce dernier est incapable de jouer son rôle antidiurétique (**Nicard, 2018**).
- Le diabète lipo-atrophique : est caractérisé par une disparition du tissu adipeux, une hyperlipidémie stéatose hépatique, insulino-résistance majeure (**Labud et al., 2015**).
- Le diabète iatrogène : est induit par des traitements médicamenteux comme les corticoïdes, les antirétroviraux et les antiprotéases. Ces deux derniers ont pour particularité d'agir sur le mécanisme d'activité d'insuline, nous citons aussi les interférons qui agissent au niveau de l'immunité pancréatique, ainsi que le diazoxide qui détruit les cellules pancréatiques et certains antidépresseurs (**Monnier & Colette, 2014**).

## 2.5. Physiopathologie du diabète sucré

Le diabète sucré est caractérisé par une production insuffisante en insuline plasmatique qui contribue au développement de la résistance périphérique en insuline du foie, du tissu adipeux et du muscle. L'incapacité des cellules bêta pancréatiques à sécréter de l'insuline en réponse au glucose et/ ou la perte progressive du nombre de ces cellules seraient à l'origine de cette insulino-pénie Relative ou absolue. Ce déclin résulte de la conjonction de facteurs génétiques, épi génétiques et environnementaux. L'influence de chacun de ces facteurs varie chez les patients diabétiques (**Tenenbaum et al., 2018**).

### 2.5.1. Physiopathologie de diabète de type 1

L'hyperglycémie est la conséquence d'une insulino-pénie absolue résultant de la destruction progressive (supérieure à 80 %) des cellules sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune. Il est supposé que la réponse inflammatoire entraîne progressivement l'insulite et l'insulino-pénie. Les virus sont particuliers, les entérovirus comme Coxsackie comptent parmi

les principaux suspects qui peuvent induire le diabète de type 1 (**Lönnrot et al., 2000**). La diminution de certaines souche de bactéries dans l'intestin pourraient être aussi un facteur déclencheur de la maladie (une étude a montré une réduction significative de la bactérie *Akkermansia muciniphila* dans l'intestin des patients et de souris diabétiques (**Hänninen & al., 2018**). Des perturbations de l'alimentation chez l'enfant pourraient provoquer la modification de microbiote, et ainsi contribuer au développement de diabète de type 1 (**Niinistö et al., 2015 ; Bonifacio et al., 2011**).

L'obésité juvénile a récemment été proposée pour expliquer la hausse de l'incidence constatée lors des dernières décennies. Du fait de la destruction auto-immune du pancréas, l'augmentation de la demande en insuline liées à l'obésité déclenche la maladie plus précocement (ADA, 2019 ; FID, 2019 ; OMS, 2019).

Le terrain génétique accroît aussi le risque de développer un diabète de type 1 (**Bergholdt et al., 2012**). Les polymorphismes nucléotidiques (SNP) de diabète de type-1 les plus connus sont ceux localisés dans les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (**Lönnrot et al., 2000**). Plus de 50 SNP sur plus de 50 gènes différents en découverte chez des patients diabétiques (**Todd, 2010**). Certains gènes tels que PTPN22 et STAT3 codent des protéines impliquées dans la réponse immunitaire. D'autres, comme HIP14, GLIS3 et TNFAIP3 jouent un rôle dans le contrôle et la survie de la cellule bêta pancréatique (**Bergholdt et al., 2012 ; Flanagan et al., 2014 ; Zheng & She, 2005**). Des études chez les souris et sur des lignées cellulaires ont montré que ces trois gènes ont un rôle anti-apoptotique dans la cellule bêta via la signalisation NF6KB (**Berchtold et al., 2011 ; Storling & Pociot, 2017**). Ainsi, les gènes GLIS3 et HIP14 Sont impliqués dans le développement de pancréas et la sécrétion d'insuline (**Berchtold et al., 2011 ; Juan-Mateu, 2017**).

### 2.5.2. Physiopathologie du diabète de type 2

Il existe deux phénomènes distincts qui expliquent l'apparition d'un diabète de type 2 :

**L'insulinorésistance** : une diminution d'efficacité d'insuline au niveau des tissus périphériques pour l'utilisation du glucose. Elle précède le diabète et s'observe chez les obèses. Elle se traduit au niveau des tissus cibles de l'insuline:

- Au niveau des muscles et de tissus adipeux par une diminution du nombre de récepteurs membranaires à l'insuline.

- Au niveau du foie par une augmentation de la production de glucose à jeun, normalement inhibée par l'insuline.

L'insulinorésistance n'explique pas seule la survenue de diabète de type 2 ; elle précède le diabète et aggrave les troubles de l'insulinosécrétion (ADA, 2019 ; FID, 2019 ; OMS, 2019).

**Déficit de l'insulinosécrétion** lié à une atteinte des cellules bêta de Langerhans. Ces cellules qui permettent la sécrétion d'insuline ont perdu en moyenne 50 % de leur masse au moment du diagnostic du diabète. Cette destruction des cellules bêta serait liée à des phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité (l'excès d'acide gras libres), la glucotoxicité précipite la mort précoce des cellules bêta (apoptose) entraînant un déclin progressif et inéluctable de la cellule bêta qui s'étale sur plusieurs décennies (ADA, 2019 ; FID, 2019 ; OMS, 2019).

## 2.6. Complications du diabète sucré

Les complications du diabète sucré –se subdivisent en deux groupes: Les complications aiguës qui sont d'une urgence vitale et les complications chroniques qui s'installent progressivement. Les deux complications aiguës majeures du diabète sont le coma hypoglycémique et l'acidocétose.

Les complications à long terme du diabète touchent les grandes artères (conduit à l'athérome) ou les capillaires (microangiopathie). La microangiopathie est responsable des lésions rétiniennes et glomérulaire du diabète. le maintien à long terme de la glycémie dans les limites physiologique est le facteur principal qui prévient ces complications (Chapel et al., 2004).

## 2.7. Traitement du diabète

L'objectif premier de traitement de diabète consiste à maintenir une glycémie plasmatique aussi près que possible de la normale, sans provoquer d'hypoglycémie. L'atteinte et le maintien d'une maîtrise adéquate de la glycémie permettent de prévenir les complications à long terme de diabète (ADA, 2011).

### 2.7.1. Différentes classes thérapeutiques des médicaments du diabète

Il existe plusieurs classes thérapeutiques reposant sur des mécanismes d'action différents, administrées seules ou associées entre elles.

- **Classe 1: Les biguanides**

Les biguanides comme la metformine ont une action anti hyperglycémiant mais ne donne pas l'hypoglycémie. Ils réduisent la glycémie en dehors et après les repas en diminuant la production du glucose par le foie, diminuant l'insulinorésistance et retardant l'absorption intestinale de glucose ;

- **Classe 2: les sulfamides hypoglycémiants et les glinides**

Ces médicaments stimulent la sécrétion d'insuline. Leur efficacité dépend de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline. Ils améliorent la glycémie avant et après les repas et peuvent occasionner des hypoglycémies ;

- **Classe 3: les inhibiteurs des alpha-glucosidases**

Les inhibiteurs des alpha-glucosidase retardent l'absorption des glucides après les repas. ils agissent donc en diminuant la glycémie après un repas. il ne donne pas d'hypoglycémie ;

- **Classe 4: les incrétines**

Les incrétines dont le GLP 1(Glucagon-Like peptide-1) sont des substances libérés par le corps au début des repas pour stimuler la sécrétion d'insuline. On les utilise en pharmacologie soit en injectant du GLP-1 soit en diminuant sa dégradation par le corps grâce aux gliptines (IDPP4: inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4). ces médicaments ont pour effet de stimuler la sécrétion d'insuline uniquement quand la glycémie est élevée, ce qui limite le risque d'hypoglycémie, réduire la sécrétion de glucagon qui contrôle la fabrication de glucose par le foie, diminuer l'appétit et enfin ralentir la vidange gastrique ce qui augmente le son station de satiété. Ces différentes actions peuvent permettre une perte de poids ;

- **Classe 5: les inhibiteurs du SGLT2**

C'est inhibiteur appeler également glifozines, ils augmentent l'élimination de glucose dans les urines. Le rein joue un rôle dans la régulation de la glycémie notamment en éliminant de glucose quand la glycémie est trop élevée. Les inhibiteurs de SGLT2 augmentent la fuite de glucose dans les urines ce qui permet d'abaisser la glycémie ;

- **L'insuline**

Le traitement de référence du diabète de type 1 est l'injection d'insuline. En cas d'insulinopénie, il devient nécessaire pour le diabète de type 2 également point l'insuline injectable se substitue à l'insuline qui devrait être fabriquée par l'organisme. Le médecin propose un schéma d'insuline adapté au profil glycémique du patient (**Fédération Française des Diabétiques, sd**).

A côté de traitement médicaux, certains composés bioactifs d'origine alimentaire principalement apportées par les végétaux sont communs depuis longtemps pour leur propriété antidiabétique. Ainsi, la consommation régulière de fruits et légumes, riches en polyphénols, flavonoïdes et autres micronutriments, pourrait diminuer le risque de diabète de type 2 et de ses complications en améliorant la sensibilité à l'insuline et en luttant contre l'inflammation chronique et le stress oxydatif.

Avant la découverte de l'insuline et des agents pharmacologiques le diabète été traité depuis l'Antiquité avec des plantes médicinales.

Les familles aux effets anti hyperglycémiantes les plus puissants comprennent les légumineuses, les liliacées, les cucurbitacées, les astéracées, les moracées, les rosacées, les fabacées, les euphorbiacées, les rubiacées et les araliacées. Deux mécanismes principaux sont impliqués dans leurs effets antidiabétiques:

- Réduction de la glycémie : inhibition de l' $\alpha$ -amylase,  $\alpha$ -glucosidase, PTP-1B (Protéine tyrosine phosphatase-1B), DPP4 (dipeptidyl peptidase-4); enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) et de l'aldose réductase et diminution du stress oxydatif.
- Réduction des complications diabétiques : inhibition de l'aldose réductase et diminution du stress oxydatif.

Les composés antidiabétiques les plus cités sont les suivants: quercétine, kaempférol, acide rosmarinique, cyanidine, rutine, catéchine, butéoline et acide ellagique. Leurs sources naturelles, comprennent les agrumes, les raisins, les oignons, les cerises, le brocoli, le miel, les pommes, les haricots verts, le concombre, le thé vert...etc. D'autres sont présents dans les épinards, les tomates, les pommes de terre, le chou rouge, les poires (**Egbuna et al, 2021**).

## 2.7.2. Nouveaux traitements du diabète

### 2.7.2.1. La bêtatrophine

Le chercheur scientifique Dong Melton et son post-doctorant Peng Yide de l'université Harvard (Cambridge, États-Unis) viennent de faire une découverte qui pourrait révolutionner le traitement du diabète. Une hormone naturellement produite par l'homme, la bêtatrophine, pourrait augmenter la production d'insuline sur une grande période de temps en permettant la synthèse d'un très grand nombre de cellules bêta pancréatiques, ce qui assurera une synthèse naturellement élevée d'insuline (**Chapt, 2013**).

### 2.7.2.2. Reprogrammation des cellules du pancréas pour faire de l'insuline

Une autre recherche consiste à reprogrammer les cellules sécrétrices de glucagon pour les transformer en cellules sécrétrices d'insuline. Des scientifiques de la Faculté de médecine de l'Université de Pennsylvanie (Philadelphie, États-Unis) ont presque réussi l'exploit de reprogrammer des cellules alpha pour en faire des cellules bêta, même si la transformation reste incomplète, elle est suffisante pour entraîner la production d'insuline, les scientifiques espèrent s'aider de cette découverte pour fabriquer des cellules bêta pancréatique à grande échelle pour les transplanter chez des patients de diabète qu'il soit de type 1 ou de type 2 (Chapt, 2013).

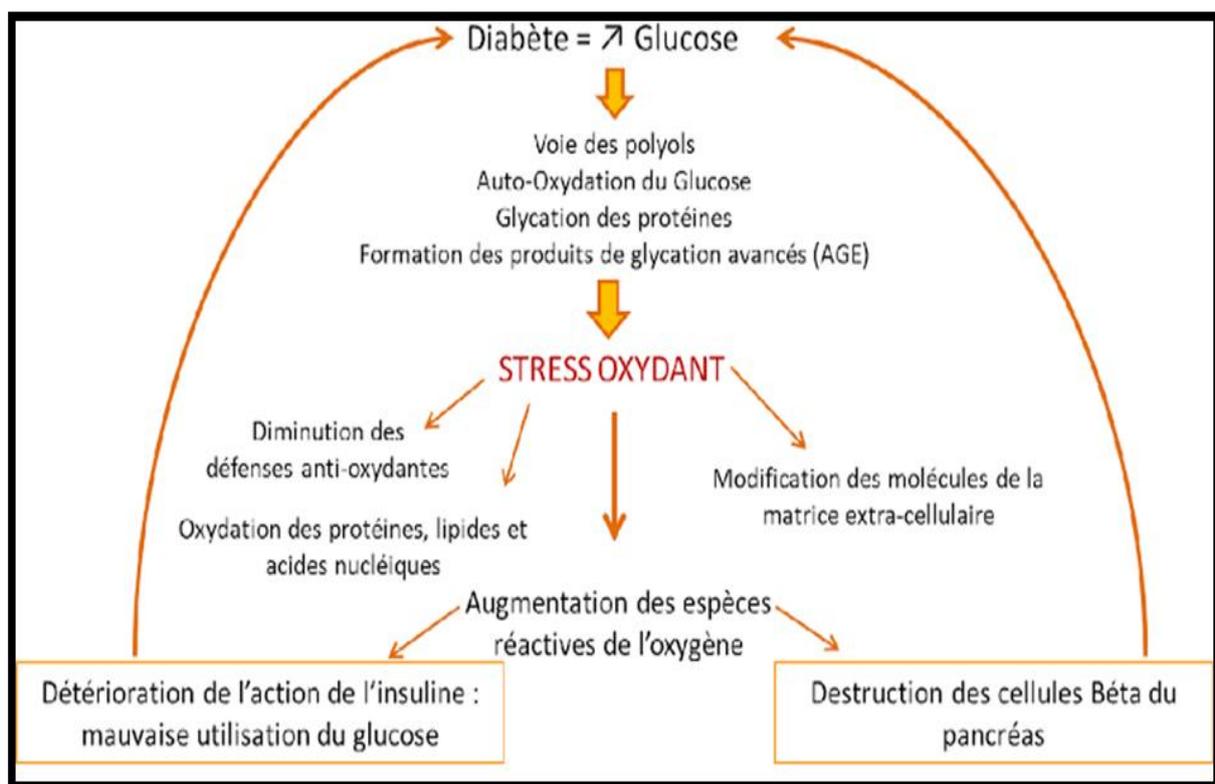
### 2.7.2.3. Le pancréas artificiel

Le traitement du diabète a connu une véritable révolution technologique ces dernières décennies. Il y a d'abord eu les pompes à insuline qui ont libéré les diabétiques, de la contrainte des piqûres d'insuline. Puis les captures de glucose qui a permis d'éviter les piqûres au bout des doigts pour le contrôle du sucre. Au départ les pompes et les captures ne communiquaient pas entre eux si bien que c'était au patient de calculer ses doses d'insuline. Avec le pancréas artificiel, les deux éléments sont connectés grâce au cerveau de la pompe grâce à l'intelligence artificielle qui vient suppléer celle du patient. Donc nette diminution de la charge mentale, amélioration de la qualité de vie et amélioration spectaculaire de l'équilibre du diabète. Le pancréas artificiel ne s'agit pas d'un organe que l'on greffe à l'intérieur du corps mais d'un matériel externe posé sur la peau qui va délivrer de manière automatique d'insuline au patient diabétique. Mais, il ne s'adresse pas à tous les patients diabétiques. Comme le rappelle le CHV de Perpignan, pour pouvoir en bénéficier il faut: être diabétique de type 1, Avoir une pompe à insuline depuis au moins 6 mois et avoir un diabète déséquilibré ou instable malgré une bonne gestion de sa maladie (Bême, 2020).

*Chapitre 03: Diabète sucré et  
stress oxydatif*

### 3.1. Relation entre le diabète sucré et le stress oxydatif

Le diabète, se caractérise par une hyperglycémie chronique qui va induire l'activation de différentes voies : la voie des polyols, la production des produits terminaux de la glycation (AGE), la voie de la protéine kinase C (PKC) et la production accrue des hexosamines. Ces processus pathogéniques aboutissent à un stress oxydant à long terme et semblent impliqués dans l'apparition des complications diabétiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) (Haleng *et al.*, 2007 ; Defraigne, 2005 ; Bonnefont-Rousselot *et al.*, 2004). Dans ce cas, les systèmes de défense antioxydants vont diminuer et les réactions pro-oxydantes vont augmenter (surproduction d'ERO, altération des biomolécules ...). Cela va provoquer une destruction des cellules bêta (cellules sécrétrices d'insuline) du pancréas et aussi une altération de l'action de l'insuline ce qui va provoquer une augmentation de la concentration en glucose et donc le déclenchement du diabète sucré (Figure 5) (Clémentine, 2013).



**Figure 6 :** Schéma résumant la relation Diabète - stress oxydant (Clémentine, 2013).

### 3.2. Mécanismes de stress oxydant dans le diabète sucré

#### 3.2.1. Stress oxydant et synthèse d'insuline

Une étude faite sur des souris diabétiques a été démontré que l'activation de la voie de signalisation impliquant JNK de la famille des MAPK, en présence d'espèces pro oxydantes ( $H_2O_2$ ,  $OH\cdot$  et  $ONOO^-$ ), est associée à une réduction de la production endogène d'insuline dans les cellules bêta (**Kaneto et al., 2005**). Cette voie de signalisation qui a déjà été associée à la détérioration de la fonction pancréatique durant le diabète agit sur le facteur de transcription PDX-1 par sa fixation sur le gène de l'insuline. Toutefois, la modification de l'état de phosphorylation des molécules impliquées dans la signalisation de l'insuline par JNK va également réduire la fixation de PDX-1 à la molécule d'ADN (**Kaneto et al., 2005 ; Robertson et al., 2003**). Néanmoins, il a été démontré chez ces souris diabétiques qu'un traitement à base d'antioxydants (vitamine E et N-acétyl-cystéine) protège la fonction pancréatique des cellules bêta en restaurant son contenu en insuline ainsi que l'expression de son gène (**Kaneto et al., 2007**).

#### 3.2.2. Stress oxydant et insulinosécrétion

Au niveau des cellules bêta du pancréas, le glucose déclenche la sécrétion d'insuline selon les étapes suivantes: 1) entrée de glucose dans la cellule, 2) métabolisation par la voie de la glycolyse, 3) augmentation de ratio ATP/ ADP dans le cytosol, 4) fermeture des canaux potassiques ATP- dépendantes, 5) ouverture de canaux calciques voltage- dépendants et finalement exocytose des granules d'insuline (**Henquin, 2000 ; Wollheim & Maechler, 2002**).

Dans les conditions de stress oxydant, la présence des EROs tel que l'  $H_2O_2$  et l' $OH\cdot$  provoque la diminution de la production d'ATP assurée par l'inhibition de la sécrétion d'insuline en interférant avec les enzymes de la glycolyse (**Maechler, 2002**) et affectant par conséquent le ratio ATP/ ADP (**Lowell & Shull-man, 2005**). Ces espèces réactives sont également capables de provoquer une hyperpolarisation membranaire en activant directement les canaux K-ATP, un processus qui maintiendra la fermeture des canaux calciques voltage-dépendant et altérera la sécrétion d'insuline (**Gier et al., 2009**).

#### 3.2.3 Stress oxydant et insulino-résistance

Le phénomène de résistance à l'insuline est impliqué par les effets du stress oxydant à travers les actions de l'  $H_2O_2$  et de l' $OH\cdot$  dans la voie de signalisation de l'insuline au niveau de son récepteur (IR) et de ses substrat (IRS-1 et 2) (**Evans et al., 2003**).

La fixation de l'insuline sur son récepteur (sous- unité alpha) induit une auto-phosphorylation d'un résidu tyrosine de la sous-unité bêta (**Evans et al., 2003**), une fois phosphorylé, l'IR va activer les molécules de IRS-1 dans un processus de phosphorylation, sur des résidus tyrosine après le complètement de la voie de signalisation d'insuline par l'activation de la phosphatidylinositol 3- kinase (PI3- kinase) (**Nishikawa et al., 2007**). En présence d' $H_2O_2$  et celle d' $O_2$ , il y a une augmentation de la phosphorylation des molécules d'IRS sur certains résidu sérine et/ ou thréonine, ce qui a pour effet de réduire leur association avec IR et d'inhiber la cascade de signalisation impliquant la PI 3- kinase (**Avogaro et al., 2008**).

Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) ont un rôle dans la résistance à l'insuline et également suggéré dans le diabète de type 2 (**Aguire et al., 2002 ; Sun & Liu, 2009**).

Le phénomène de la résistance à l'insuline passe par un processus de phosphorylation des résidus sérines et thréonine au niveau de IRS-1 ainsi que par l'activation de NF-kB (par les cytokines), puisque certains inhibiteurs de NF-kB et certains ligands des PPAR restaurent la sensibilité à l'insuline (**Sun & Liu, 2009**). Des études ont été démontrée qu'une inactivation prolongée des PTP par des oxydants ( $H_2O_2$ ) et les métaux de transition (zinc et cuivre) pouvait favoriser l'installation de la résistance à l'insuline dans le diabète de type 2 (**Haase & Maret, 2005**). En effet, les PTP assurent également la biodisponibilité des résidus phosphotyrosine nécessaire au transport de glucose stimulé par l'insuline au niveau des adipocytes et du muscle (**Bourdeau et al., 2005**). Dans les conditions physiologiques, l'inhibition sélective et réversible de PTP-1B par l'  $H_2O_2$  améliore l'action de l'insuline (**Mahadev et al., 2001 ; Malmas et al., 2001**). Toutefois, l'oxydation irréversible des résidus -SH requis pour leur activité catalytique inactive les PTP et favorise l'installation de la résistance à l'insuline (**Tao et al., 2001**).

### **3.3. Processus métaboliques activés au cours des complications diabétiques**

#### **3.3.1. L'activation de la voie des polyols**

Dans des conditions physiologiques, la voie des polyols est inactive. Dans des conditions d'hyperglycémie chronique, l'aldose réductase convertit le glucose en sorbitol dont le cofacteur est le NADPH (**Figure 6**). Le sorbitol va s'accumuler dans les cellules de part son incapacité à traverser les membranes et entraîner de multiples dommages tels que des dommages osmotiques. L'utilisation du NADPH comme cofacteur va provoquer une diminution de la disponibilité de celui-ci pour l'activité de la glutathion réductase, importante

pour la formation de glutathion réduit (Haleng *et al.*, 2007 ; Brounee, 2005 ; Lee et Chung, 1999).

De plus, le sorbitol est oxydé en fructose avec réduction du  $\text{NAD}^+$   $\text{NADH}$ ,  $\text{H}^+$  sous l'action de sorbitol déshydrogénase. Ce dernier point est l'origine de la formation de produits terminaux de la glycation (AGE) (Defraigne, 2005).

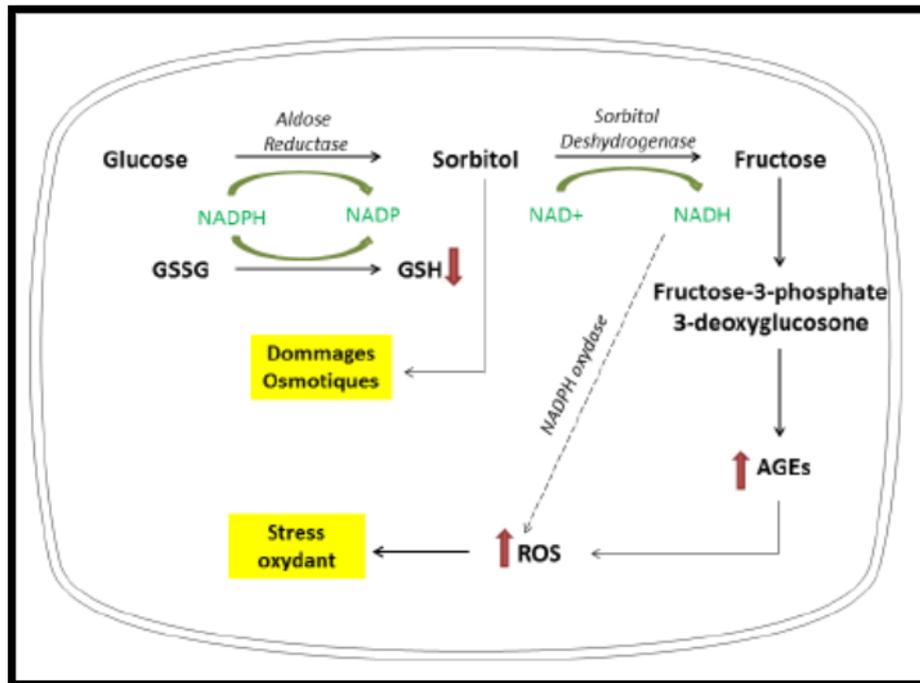


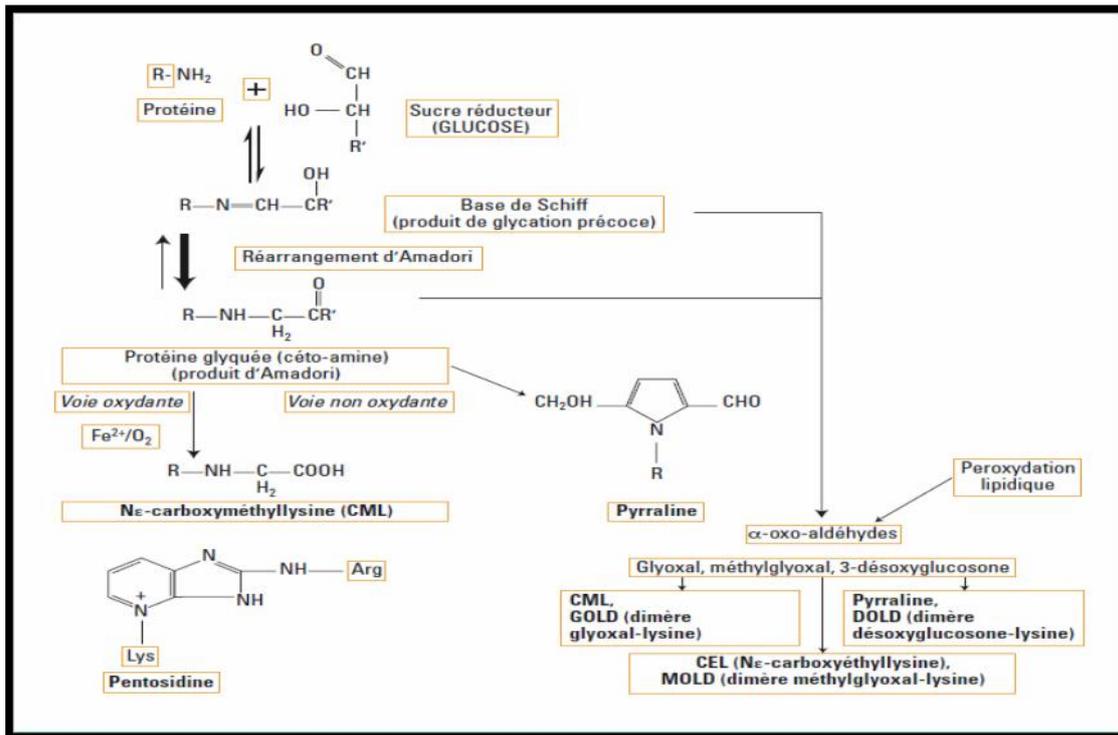
Figure 7 : Voie des polyols (Boyer, 2016).

Cette voie est responsable de dysfonctionnement vasculaire : augmentation de la perméabilité vasculaire et du flux sanguin aux stades initiaux du diabète et la diminution de flux sanguin dans les stades avancés (Andrès & Blicklé, 1999).

### 3.3.2. La production accrue des produits de glycation avancée (AGE)

Par réaction non enzymatique, Le glucose réagit avec les groupements amine libres des protéines pour former des produits d'Amadori qui sont relativement instable et se dégradent en produit avancé de la glycation AGE (Figure9) (Haleng *et al.*, 2007). Cette réaction entraîne des modifications structurelles et fonctionnelles aux protéines (Gillery, 2006).

Les AGE peuvent être produites par différentes voies: la voie des polyols, la glycoxydation (un terme qui regroupe les deux phénomènes: le stress oxydant et la glycation) (Gillery, 2006 ; Boulanger *et al.*, 2002). Les AGE peuvent également être apportés par l'alimentation, ils représentent environ 10 % des AGE plasmatiques (Koschinsky *et al.*, 1997 ; Wautier *et al.*, 1996).



**Figure 8 :** Formation des produits de glycation avancée, les noms des AGE sont notés en caractère gras (**Bounefont-Rousselot, 2004**).

Les AGE plasmatiques peuvent se fixer à des récepteurs (RAGE) présents sur les cellules endothéliales, glomérulaires et les macrophages. L'activation de ces récepteurs déclenche une production d'ERO et active le facteur de transcription NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa- B), modifiant la transcription génique (**Hundson et al., 2005**).

Enfin, les AGE sont susceptibles d'aggraver le stress oxydant et le dysfonctionnement endothélial en favorisant la survenue des complications diabétiques par le fait qu'ils peuvent piéger le monoxyde d'azote NO $\bullet$  et l'inactiver en conduisant au développement d'une hypertension systémique, deux fois plus fréquente chez les diabétiques que dans la population non diabétique (**Bounefont-Rousselot et al., 2004**).

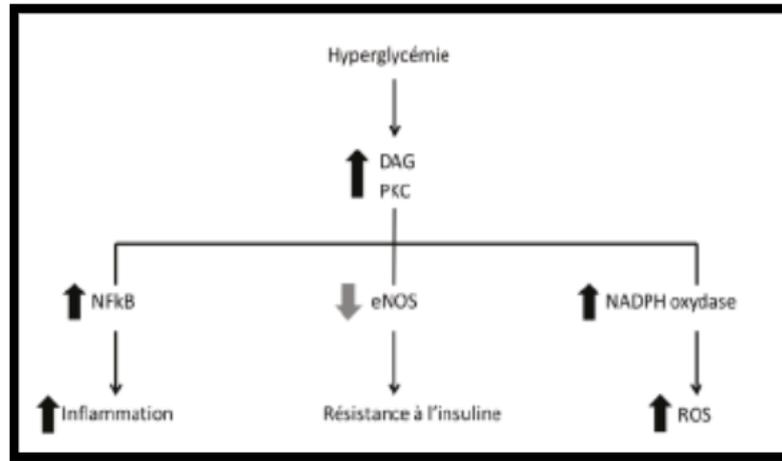
### 3.3.3. L'activation de la protéine kinase C

L'hyperglycémie entraîne une augmentation de glycéraldéhyde-3-phosphate via la glycolyse. Le glycéraldéhyde-3-phosphate est un précurseur de diacyl-glycérol qui active la protéine kinase C (PKC) (**Tarr et al., 2013 ; Derubertis & Craven, 1994**).

L'activation de la PKC va augmenter la production d'ERO via l'augmentation de l'activité NADPH oxydase. L'activation de la PKC joue aussi un rôle dans l'inflammation par le biais

de l'augmentation de la synthèse de facteurs pro-inflammatoires NFκB (**Banerjee & Vats, 2013 ; Xia et al., 2006 ; Yerneni et al., 1999**).

L'activation de la PKC va contribuer à l'installation de l'insulinorésistance via la diminution de l'expression de eNOS (Figure 8) (**Naruse et al., 2006**).



**Figure 9:** Voie de la PKC dans le cadre de la pathologie diabétique (**Boyer, 2016**).

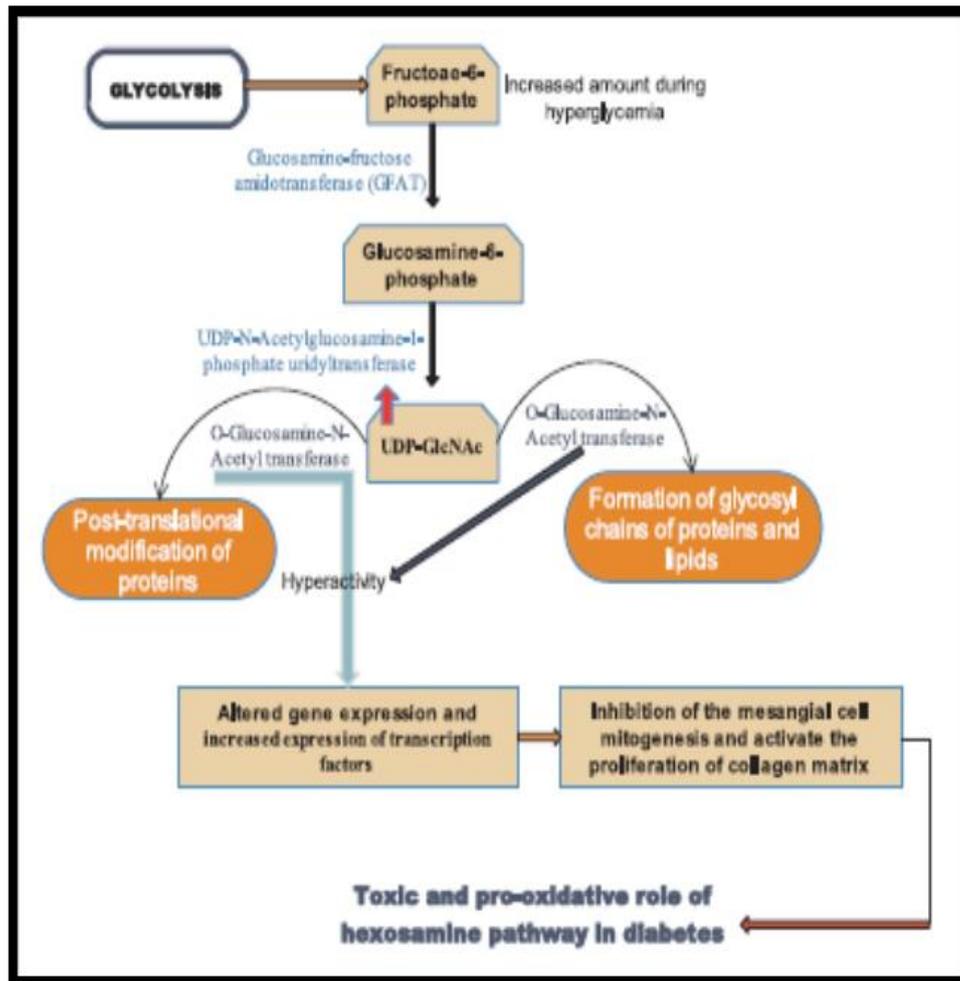
### 3.3.4. L'activation de la voie des hexosamines

La voie des hexosamines est impliquée dans le métabolisme du fructose-6-phosphate (F-6-P) dérivé de la glycolyse (**Robertson, 2004**). Ce processus implique l'activité d'une enzyme, la glucosamine-fructose amido-transférase (GFAT) qui converti le fructose-6-phosphate en glucosamine-6-phosphate, un intermédiaire qui est ensuite converti en Uridine diphosphate-Nacétylglucosamine (UDP-GlcNAc) par l'action de l'UDP-NAcétylglucosamine synthase (**Schleicher & Weiger, 2000**). L'UDP-NAcétylglucosamine est un composé métabolique utilisé dans la formation des chaînes glycosylées des protéines et des lipides. Elle est aussi utilisée pour la modification post-traductionnelle des protéines, un processus contrôlé par l'enzyme, O-Glucosamine-N-Acétyl transférase (**Buse, 2006 ; Fülöp et al., 2007**).

Dans des conditions normales de la glycémie, une faible quantité de F-6-P est déviée de la glycolyse vers la voie des hexosamine ; par conséquent, l'activité de cette voie et de la GFAT est relativement faible (**Ighodaro, 2018**).

Dans le cas de l'hyperglycémie, des quantités excessives de F-6-P sont déviées vers la voie des hexosamines et transformé sous l'action de la glucosamine-fructose amidotransférase en glucosamine-6-phosphate qui est ensuite convertie en UDP-GlcNAc par l'enzyme UDP-N-Acétylglucosamine-1-phosphate uridylyltransférase. L'accumulation d'UDP-GlcNAc va augmenter l'activité de la O-glucosamine-N-acétyl transférase qui est associée au rôle toxique

et pro-oxydant de la voie des hexosamines dans la pathologie diabétique et ses complications notamment les complications néphropathiques (Figure 9) (Ighodaro, 2018).



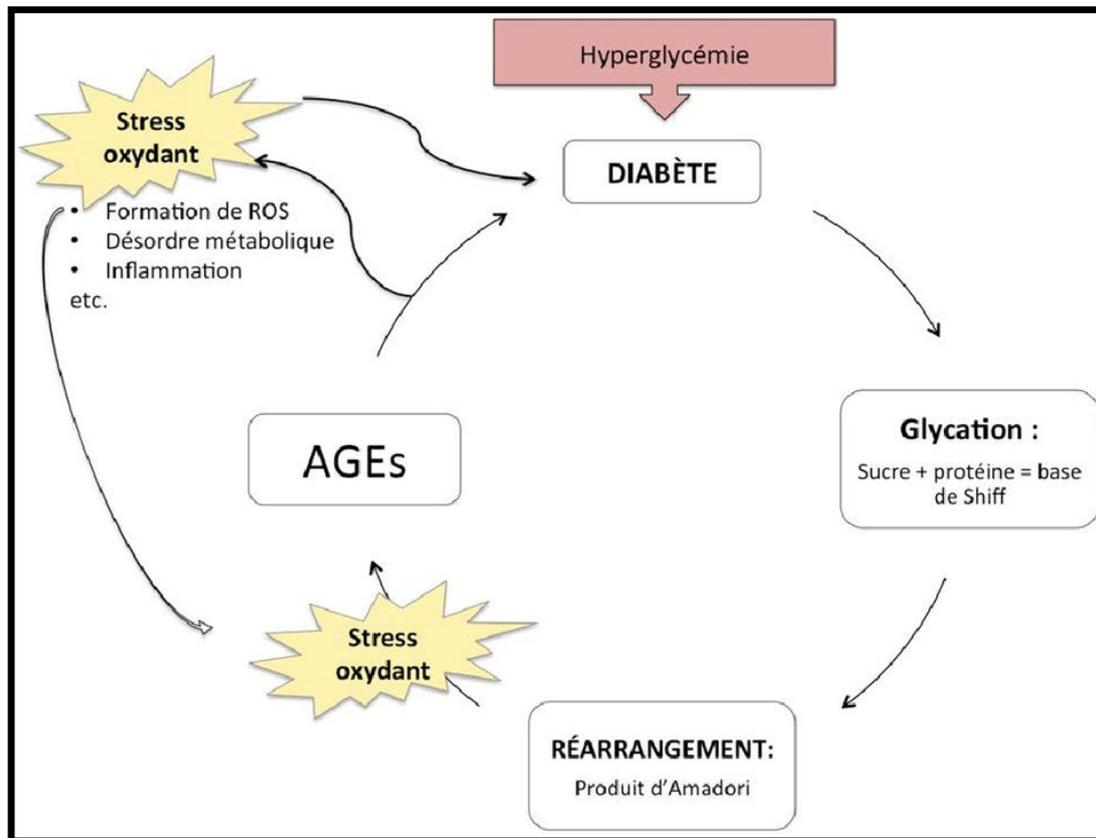
**Figure 10:** Hyperactivité de la voie des hexosamines induite par l'hyperglycémie (Ighodaro, 2018).

### 3.4. Effet synergique entre le processus de glycation et le stress oxydant et la relation avec le diabète

La glycation non enzymatique générée par une hyperglycémie non régulée s'accompagne d'un stress oxydant. En effet, une production d'ERO peut être observée à chaque stade de la glycoxydation (Boynes & Thorpe, 1999).

Les fonctions des cellules impliquées dans les métabolismes oxydatifs peuvent être modifiées par les protéines glyquées et génère une réponse inappropriée. Les interactions entre les produits de glycation et leurs récepteurs participent dans la plupart des cas au développement d'un stress oxydant. De plus, les protéines glyquées peuvent induire un stress oxydant en réagissant avec les radicaux libres oxygénés (Gillery, 2001).

La glycation et le stress oxydant constituent donc deux engrenages importants d'un mécanisme délétère et ininterrompu dans lequel ces deux processus altératifs agissent en synergie et s'auto-entretiennent (**Figure 10**) (**Lyons, 1993**).



**Figure11** : Effet synergique de la glycation et du stress oxydant

Concernant le diabète, les phénomènes de glycoxydation génèrent un stress oxydant qui lui-même va contribuer à l'apparition d'autres complications métaboliques. Aussi, le stress oxydant est à l'origine de la dualité entre l'obésité et le diabète. En effet, ce stress participerait au trouble métabolique observé dans les deux types de diabète. Dans le diabète de type 1, il serait à l'origine des lésions des cellules  $\beta$  du pancréas (**Kajimoto & Kaneto, 2004**). D'autre part, les radicaux libres inhiberaient la sécrétion d'insuline (**Janjic et al., 1999**). Dans le diabète de type 2, le stress oxydant joue un rôle clé dans la sensibilité des cellules à l'action de l'insuline et peut donc être à l'origine de l'insulinorésistance liée à l'âge (**Palisso et al., 1999**).

# *Méthodologie de l'étude*

## 1. Objectif

L'objectif de notre travail est la recherche des relations entre le diabète sucré et le stress oxydatif. Il se base sur l'analyse de quelques travaux de recherches internationales qui traitent l'importance des plantes médicinales comme source d'antioxydants naturels qui peuvent traiter le diabète sucré ou prévenir ces complications.

## 2. Schéma de l'étude

Nous avons identifié 20 articles pertinents concernant la problématique de la recherche. Parmi ces 20 articles nous avons sélectionné 4 articles à analyser. Le schéma ci-dessous représente les étapes de la recherche.

### 2.1. Recherche bibliographique

La recherche documentaire a été effectuée dans les bases de données suivantes : Pub Med et Google Scholar. Les critères d'inclusion ont été :

- La date de parution est entre 2009 et 2022.
- Les articles portant la recherche sur le stress oxydant, le diabète sucré et les effets antioxydants de certaines plantes.
- Les articles sont en anglais ou en français et disposant un résumé.

### 2.2. La sélection des articles

Après l'identification de 20 articles, nous avons sélectionné 10 articles après une première lecture du titre, du résumé et suppression de duplication. Les 10 autres articles ont été exclus car ils ne correspondaient pas à notre objectif de la recherche.

Ensuite, une lecture complète nous a permis de sélectionner 6 articles et exclusion de 4 articles qui étudient les mêmes plantes.

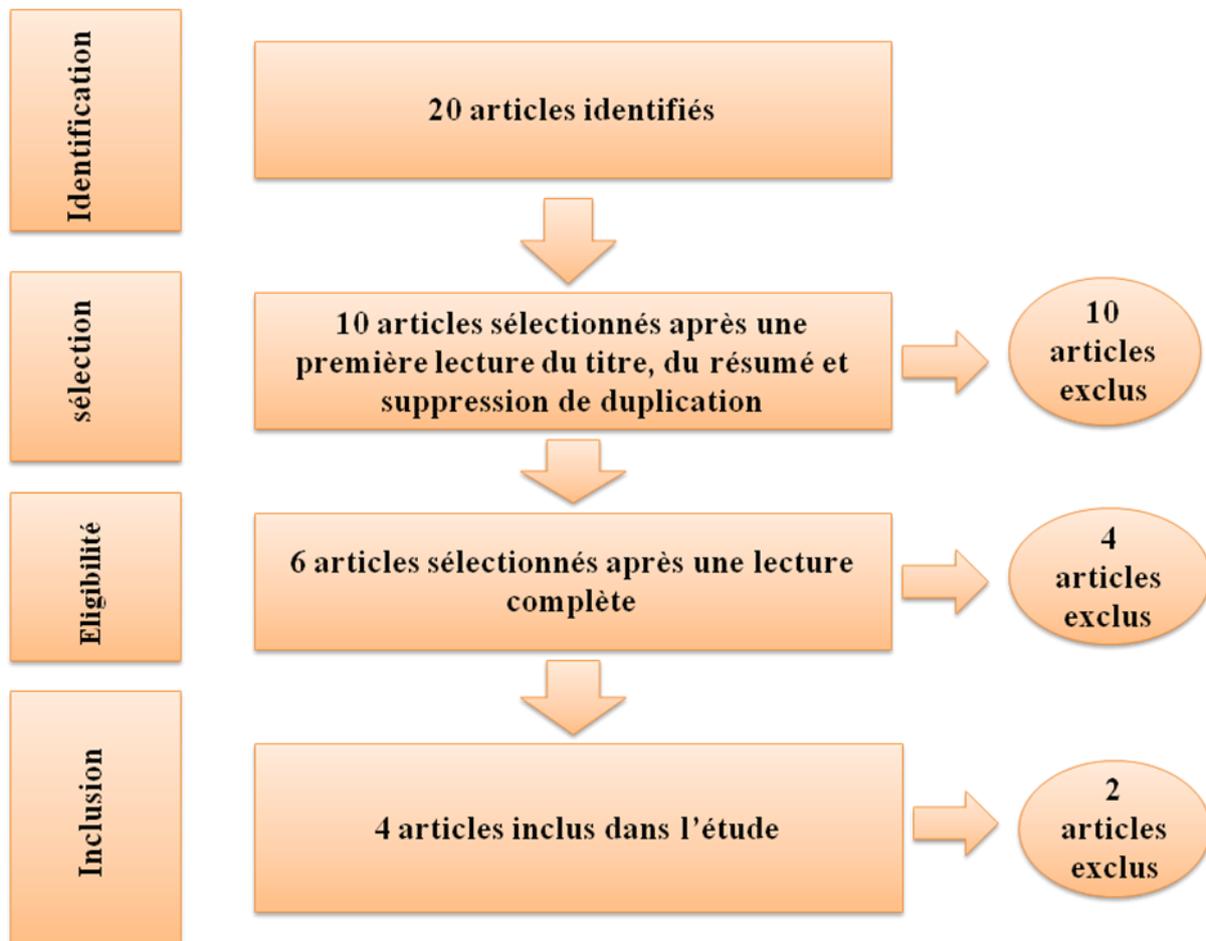
Enfin, 4 articles de recherche sont retenus et inclus dans l'étude.

### 2.3. Analyse des articles sélectionnés

L'analyse des articles de recherche a été entreprise en précisant :

- L'objectif principal.
- Plante utilisée et la région de la récolte.
- Les méthodes utilisées.

- Les principaux résultats.
- Conclusion tirée par les auteurs.



**Figure 11** : Schéma représentant les paramètres de recherche et les résultats de sélection

## *Résultats de l'analyse*

Nous avons sélectionné quatre articles scientifiques concernant la problématique de notre recherche.

### 1. Article de Nain et al. (2012)

#### **Antidiabetic and antioxidant potential of *Emblica Officinalis Gaertn.* Leaves extract in streptozotocin-induced type-2 diabetes mellitus (T2DM) rats**

**Introduction:** Dans la médecine traditionnelle en Inde, toutes les parties de la plante *Emblica officinalis Gaertn.* (fruit, graine, racine, feuilles, écorce, fleurs) sont utilisées dans diverses préparations à base de plantes pour le traitement du diabète sucré, des inflammations chroniques et l'arthrite périodique. Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet hypoglycémiant (antihyperglycémique) et l'effet antioxydant de l'extrait hydrométhanolique des feuilles de *Emblica Officinalis Gaertn.* chez des rats rendus diabétiques par la streptozotocine.

**Méthodes :** Dans cette étude, l'effet antihyperglycémique a été déterminé par la mesure des concentrations de glucose sanguin et celles de l'insuline plasmatique, chez les rats normaux et rendus diabétiques par la Streptozotocine, traités par différentes concentrations de l'extrait hydro-méthanolique des feuilles d'*Emblica Officinalis Gaertn* (HMELEO). Le stress oxydant a été évalué dans le foie et les reins par l'étude des niveaux des biomarqueurs antioxydants, peroxydation lipidique (LPO), superoxyde dismutase (SOD), glutathion réduit (GSH), glutathion peroxydase GPx et catalase (CAT). D'autres paramètres biochimiques ont été également mesurés pour le contrôle de l'évolution des diabétiques : créatinine, urée, sérum glutamique pyruvique transaminase (SGPT), sérum glutamique oxalo-acétique transaminase (SGOT), alkaline phosphatase (ALP).

Les rats utilisés (Nombre totale= 42, poids : 200-250g) ont été divisés en 7 groupes, dans chaque groupe se trouve 6 rats :

Groupe-I : Rats normaux et non traités

Groupe-II : Rats diabétiques non traités

Groupe-III : Rats diabétiques traités par le glibenclamide (1mg/kg)

Groupe-IV : Rats diabétiques traités par l'extrait HMELEO (100mg/kg).

Groupe-V : Rats diabétiques traités par HMELEO (200mg/kg).

Groupe-VI : Rats diabétiques traités par HMELEO (300mg/kg).

Groupe-VII : Rats diabétiques traités par HMELEO (400mg/kg).

Les rats ont été maintenus à jeun toute la nuit en leur fournissant uniquement de l'eau après l'administration orale de l'extrait HMELEO et l'expérimentation a été effectuée pendant 45 jours.

### Résultats

- L'extrait hydro-méthanolique a fait augmenter le poids des rats diabétiques de manière significative ( $p < 0,05$ ) (Groupe-V et Groupe-VII)
- Chez les rats de groupe-I, la concentration de glucose sanguin mesurée à jeun n'a pas changé.
- Chez les rats diabétiques (groupe-II), la concentration de glucose sanguin a augmenté significativement ( $p < 0,05$ ), par contre, la concentration de l'insuline plasmatique a été diminuée par rapport au groupe-I.
- L'administration de l'extrait HMELEO pendant 45 jours a provoqué une diminution de la concentration en glucose sanguin et une augmentation de la concentration de l'insuline plasmatique.
- Concernant l'effet de l'extrait hydro-méthanolique sur la régulation des paramètres biochimiques hépatiques (SGOT, SGPT, alkaline phosphatase) et les paramètres rénaux (créatinine et urée), l'injection de la streptozotocine a provoqué une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) des concentrations de SGOT, SGPT, ALP, sérum créatinine et sérum urée par rapport au groupe-I. En revanche, l'administration de l'extrait hydro-méthanolique HMELEO pendant 45 jours a significativement réduit les concentrations de SGOT, SGPT et ALP chez les rats diabétiques (d'une manière dépendante de la dose de l'extrait).
- Le traitement par les différentes doses de l'extrait HMELEO a diminué significativement ( $p < 0,05$ ) les niveaux du sérum créatinine et celui du sérum urée et a augmenté la concentration en protéines totales en comparaison avec les résultats du groupe-II.
- les résultats du test OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) obtenus montrent l'effet positif de l'extrait hydrométhanolique sur la concentration du glucose dans le sang chez les rats rendus diabétiques par la streptozotocine.

- En comparaison avec le groupe-II, une diminution significative ( $p < 0,05$ ) a été remarquée de la concentration en glucose dans le sang chez les rats diabétiques traités par l'extrait HMELEO (400 mg/kg) et également chez les rats diabétiques traités par le glibenclamide (1 mg/kg) après 120 min de l'administration orale.

En ce qui concerne les paramètres du stress oxydant :

- Chez les rats diabétiques, **Nain et al. (2012)** ont constaté une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de TBARS avec une diminution significative des concentrations des enzymes antioxydants : CAT, GPx, GSH et SOD au niveau des tissus hépatiques et rénaux.
- Chez les rats diabétiques traités par HMELEO, les concentrations de CAT, GPx, GSH et SOD des tissus hépatiques et rénaux ont augmenté d'une manière significative.
- La concentration élevée de TBARS est devenue proches des statuts normales après le traitement par HMELEO. Alors, ce dernier a été noté avoir pour posséder un effet antioxydant d'une manière dépendante de la dose.

**Conclusion:** Dans ce travail, les résultats ont montré que l'extrait des feuilles d'*Emblica Officinalis* a traité efficacement les rats rendus diabétiques par induction de la streptozotocine en normalisant les statuts antioxydants en comparaison avec les groupes traités par le glibenclamide. L'extrait a exercé un effet protecteur rapide face à la peroxydation lipidique en piégeant les radicaux libres et en diminuant les risques des complications diabétiques.

### 2. Article de Drame et al. (2022)

#### **Capacité Anti Oxydante des Feuilles du *Moringa Oleifera* chez les Diabétiques de Type 2**

**Introduction:** *Moringa oleifera* est une plante médicinale originaire d'Inde, utilisée dans le monde entier pour l'alimentation humaine et comme alternative à des fins médicinales. La poudre des feuilles de *Moringa oleifera* séchées a un effet positif sur les variations du taux des enzymes antioxydants plasmatiques et érythrocytaires chez les diabétiques de type 2. L'objectif de ce travail est d'étudier les activités antioxydantes des feuilles de *Moringa oleifera* chez les patients diabétiques de type 2.

**Méthodes :** Dans ce travail, un essai clinique a été réalisé chez des patients diabétiques de type 2 qui ont été mis sous traitement supplémentaire à base de poudre de feuilles de *Moringa*

*oleifera* « Modia ». 144 patients diabétiques ont participé à cette étude. Ils ont été répartis en 3 groupes (48 patients dans chaque groupe) :

Le groupe témoin : les patients ont reçu leurs traitements médicaux uniquement.

Le deuxième groupe (groupe M3) : Patients traités pendant 3 mois par le traitement à base de poudre de feuilles de *Moringa oleifera* en raison de 10g par jour en plus du traitement médical.

Le troisième groupe (groupe M6) : Patients traités pendant 6 mois par le traitement à base de poudre de *Moringa oleifera* (10g par jour) en plus du traitement médical.

Les paramètres biochimiques mesurés étaient les marqueurs du stress oxydatif (TAS, SOD, GPx et le GR) plasmatiques et érythrocytaires. Les dosages ont été effectués par des méthodes enzymatiques et les mesures ont été réalisées à l'aide d'un spectrophotomètre UV.

### Résultats

- **Drame et al. (2022)** ont remarqué une diminution progressive du taux oxydant total (TAS) des patients diabétiques dès l'instauration du traitement au bout de 3 mois et 6 mois avec une différence statistiquement significative.
- le taux moyen de SOD plasmatique n'a pas augmenté d'une manière significative après l'addition du traitement à base de poudre de feuilles de *Moringa oleifera* au traitement des patients diabétiques (groupe M3 et groupe M6) (*P-value* = 0, 50742).
- Le taux moyen de SOD érythrocytaire a augmenté progressivement et de manière significative avec l'addition du traitement à base de poudre de feuilles de *Moringa oleifera* au traitement des patients diabétiques ( $225,27 \pm 39,08$  UI/L pour le groupe témoin ;  $1365,66 \pm 271,95$  UI/L pour le groupe M3 et  $1556,04 \pm 291,05$  UI/L pour le groupe M6).
- Le Taux moyen de GPX plasmatique a augmenté progressivement et significativement après l'addition de traitement de Moringa ( il était de:  $35,42 \pm 25,96$ ;  $54,44 \pm 23,78$  UI/L;  $50,56 \pm 18,13$  UI/L respectivement pour le groupe témoin, le groupe M3 et le groupe M6 Avec une différence significative.
- Le taux moyen de GPX érythrocytaire a augmenté Significativement après addition de traitement de Moringa (pour les témoins :  $35,42 \pm 25,96$  UI/L; pour le groupe M3:  $54,44 \pm 23,78$  UI/L et pour le groupe M6:  $50,56 \pm 18,13$  UI/L).

- Le taux moyen de glutathion réducteur plasmatique a augmenté progressivement de manière significative après l'addition de traitement dans les différents groupes thérapeutiques (témoins:  $43,62 \pm 27,99$  UI/L; groupe M3:  $60,87 \pm 17,75$  UI/L; Groupe M6:  $66,89 \pm 16,98$  UI/L). La différence entre les trois groupes était significative.
- Le taux moyen de glutathion réductase érythrocytaire n'a pas changé d'une manière significative après l'adoption de traitement de Moringa au traitement des patients diabétiques (ANOVA, *P-value* = 0,65235), Il n'y a pas eu de différence entre les trois groupes.
- Ils ont constaté une normalisation du taux oxydant total sous traitement avec supplémentation en poudre de feuilles de Moringa évoluant de 52 % avant le traitement (chez les témoins) à 87 % au bout de 6 mois (chez le groupe M6).
- le nombre de patients ayant un taux plasmatique de SOD normalisé avant et après l'addition de traitement à base de poudre de feuilles de Moringa au traitement des patients diabétiques a été évolué de 45,83 % à 62,5 %.
- Ils remarquaient également une augmentation de taux de SOD plasmatique pour ceux qui avaient un taux faible et une diminution à la normale pour ceux qui avaient un taux élevé.
- La concentration érythrocytaire en SOD était à 100% anormale avant l'instauration du Moringa dans le groupe témoin, et 100 % normal au bout de trois mois et six mois de traitement dans les groupes M3 et M6.
- Le nombre de patients ayant un taux érythrocytaire de glutathion réductase normalisé avant et après l'addition de traitement du Moringa au traitement a évolué de 47,92% à 60,42 % par une augmentation du taux de glutathion réductase érythrocytaire pour ceux qui avait un taux faible à la normale sans que cela ne soit statistiquement significatif.
- La concentration plasmatique de glutathion-péroxydase trop basse était de 81,25 % dans le groupe témoin et 2,08 % dans le groupe M6. l'instauration de Moringa a fait évoluer la normalisation du taux de GPx plasmatique de normal et élevé à 97,92 % d'une manière très significative.

- la concentration érythrocytaire glutathion peroxydase était à 50 % anormale avant l'instauration de Moringa, et 100 % normale a été élevée au bout de 3 mois et 6 mois de traitement. Le pourcentage de patients normalisé entre les différents groupes thérapeutiques a progressivement augmenté 39,58 % pour les témoins 62,50 % pour le groupe M3 et 97,50 % pour le groupe M6.
- La concentration plasmatique de glutathion réductase était à 43,75 % anormale avant l'instauration du Moringa, et 95,83 % normal a élevé au bout de 3 mois et 6 mois de traitement.

**Conclusion :** Dans cette étude les résultats ont montré que la poudre des feuilles de *Moringa oleifera* séchée avait un impact positif sur l'équilibre des marqueurs du stress oxydatif et de manière significative. Cela nous donne la perspective de mettre un médicament traditionnel amélioré à base de feuilles de Moringa à la disposition des patients diabétiques de type 2.

### 3. Article de Auberval et al. 2009

#### **Effet antioxydant des extraits de polyphénols et du resvératrol trans et cis sur des cellules RINm5F après induction d'un stress oxydant**

**Introduction :** le diabète est une maladie qui s'accompagne d'un stress oxydant. La destruction des cellules  $\beta$  dans le diabète de type 1 et leur dysfonction dans le diabète de type 2 résulte de l'effet pathologique de radicaux libres. Cette étape a pour objectif de voir l'effet préventif des antioxydants (polyphénols et resvératrol trans et cis) extraits à partir de la plante *Vitis vinifera* (plante originaire d'Europe) sur des modèles de stress oxydant, réalisés sur une lignée de cellule  $\beta$  pancréatiques de rat.

#### **Matériel et méthodes**

- **Induction de stress oxydant**
  - 20 mM de streptozotocine.
  - 40  $\mu$ M de peroxyde d'hydrogène pendant 30 min.
- **Concentrations des antioxydants utilisées**
  - [Resvératrol trans] = 0 à 100  $\mu$ M
  - [Resvératrol cis] = 0 à 200  $\mu$ M
  - [Extraits de polyphénols] = 0 à 150  $\mu$ g/ml

Les mesures de la viabilité cellulaire ont été réalisées par spectrophotométrie.

### Résultats (Tableau 4)

**Tableau 4:** les modèles de stress oxydant et les résultats obtenus.

Modèle de stress oxydant	Résultats
Induit par le peroxyde d'hydrogène (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baisse de viabilité cellulaire de 50% à une concentration de 40 µM (<math>p &lt; 0,001</math>) de peroxyde d'hydrogène.</li> <li>- La viabilité cellulaire a été réservée à hauteur de 20%, en présence d'une dose de 150 µg/ml (<math>p &lt; 0,05</math>) d'extraits de polyphénols ou d'une dose de 50 µM (<math>p &lt; 0,01</math>) pour le resvératrol cis.</li> </ul>
Induit par la streptozotocine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- perte de viabilité de 50% pour une dose de 20 mM de streptozotocine (<math>p &lt; 0,01</math>).</li> <li>- un effet bénéfique à 50 µg/ml (<math>p &lt; 0,05</math>) avec gain de viabilité de 20% obtenue par les extraits de polyphénols, comme pour le resvératrol trans à 100 µM (<math>p &lt; 0,05</math>) et seulement 10% pour le resvératrol cis à partir de 50µM (<math>p &lt; 0,05</math>).</li> </ul>

**Conclusion :** le resvératrol trans et cis et les extraits polyphénoliques de *Vitis vinifera* ont montré un effet antioxydant protecteur avec les deux modèles de stress oxydant induits sur les cellules RINmF5.

#### 4. Article de Ampa et al. (2014)

### Effet de l'extrait hydroéthanolique des feuilles de *Trilepisium madagascariense* loeuwenberg D.C. (Moraceae) contre le stress oxydant associé au diabète sucré chez le rat

**Introduction :** le diabète est une maladie résulte d'une hyperglycémie chronique due à une mauvaise utilisation de glucose par l'organisme. Des études ont montré que le diabète est lié au stress oxydant, ce dernier est induit par des concentrations intra et extra cellulaires élevées

en glucose. Le stress oxydant est le principal facteur et le moteur des différents facteurs pathologiques qui induit les complications du diabète et les organes associés.

Les plantes considérées comme une source très important des antioxydants et les études ont révélé aussi leurs effets antidiabétiques. L'exemple dans cette étude, *Trilepisium madagascariense* qui représente une plante utilisée en médecine traditionnelle congolaise pour traiter le diabète.

Le but de cette étude est d'évaluer l'effet antioxydant de l'extrait hydro-éthanolique de cette plante chez les rats rendus diabétiques par la streptozotocine.

### Matériel et méthodes

Dans cette étude, les chercheurs ont utilisé les feuilles fraîches de *Trilepisium madagascariense*, les feuilles ont été séchées sur la paillasse à l'abri de la lumière du soleil pendant trois mois, puis broyées en poudre.

Des rats males Wistar (*Rattus norvegicus*), âgés de trois mois et du poids corporel entre 200 et 300g ont été sélectionnés pour cette étude.

Les différentes étapes suivies sont représenté dans le tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5:** les étapes de l'extraction d'extrait hydroéthanolique de *Trilepisium madagascariense*

<i>Etapes</i>	<i>Protocole</i>
<b>Préparation de l'extrait hydro-éthanolique</b>	- 500g de poudre pesée et ajoutée dans 5ml d'un mélange d'eau distillée-éthanol à température ambiante avec agitation pendant 3 jours. Une filtration a été réalisée pour obtenir un filtrat. Ce dernier a été placé à l'étuve à 55°C pour obtenir un extrait sec. Une dose de 400mg/kg de cet extrait a été uniquement utilisée du fait qu'elle s'était révélée comme la dose thérapeutique.
<b>Induction de diabète de</b>	- Injection de la streptozotocine qui est déjà dissoute

<p><b>type 1</b></p>	<p>dans le chlorure de sodium (Na Cl) à 0,9% dans la veine dorsale du pénis de chaque rat après anesthésie avec 55mg/kg de diéthyl-éther.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépistage a été effectué après 3 jours pour sélectionner les rats qui étaient considérés comme diabétiques, c'est-à-dire ceux qui présentaient une glycémie à jeun supérieure ou égale à 300mg/dl.</li> </ul>
<p><b>Répartition des rats et traitement</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les rats ont été répartis en 4 lots, chacun a été composé de 8 animaux. Le premier lot composé d'animaux normaux recevant 10mg/kg de l'eau distillée. Le deuxième composé de rats diabétiques recevant 10ml/kg de l'eau distillée. Le troisième lot constitué de rats diabétiques traités par l'insuline 5UI/kg et le dernier lot est composé de rats diabétiques traités par l'extrait hydro-éthanolique (400mg/kg)</li> <li>- Les rats étaient traités pendant 3 semaines. L'eau et l'extrait étaient administrés par gavage et l'insuline par injection sous cutanée à des endroits différents de l'abdomen.</li> </ul>
<p><b>Constitution des échantillons</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les rats soumis préalablement à 14h de jeun ont été sacrifiés par décapitation après 24 h de dernier gavage. Le sang artério-veineux de chaque animal était recueilli dans des tubes secs, pour les dosages biochimiques. Ensuite, un prélèvement a été réalisé au niveau du foie et des reins de chaque rat avec le débarrassage des graisses. Ils ont servi à réaliser des homogénats pour les dosages ultérieurs des marqueurs de stress oxydatif.</li> </ul>

### Résultats

Les résultats obtenus représentent l'effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *Trilepisium madagascariense* sur l'activité superoxyde dismutase (SOD), de la catalase au niveau tissulaire, sur les taux de glutathion réduit (GSH) hépatique et rénal et sur la production du monoxyde (NO) dans les reins et le foie.

- Chez les rats diabétiques non traités, ils ont remarqué une baisse des activités de la SOD et la catalase avec une diminution significative ( $p < 0,01$ ) des taux de GSH ce qui témoigne d'un épuisement de ce dernier qui dû à une production élevée des espèces réactives de l'oxygène et donc un faible pouvoir de défense anti radicalaire.
- Chez les rats diabétiques traités par l'extrait hydro-éthanolique, une augmentation significative ( $p < 0,01$ ) a été remarqué des taux de GSH hépatique et rénal.
- Les résultats ont montré également une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) du taux du monoxyde d'azote dans les tissus hépatiques et rénaux, comparativement aux rats non traités et aux rats diabétiques traités par l'insuline.

**Conclusion :** les résultats obtenus confirment le pouvoir antioxydant et antidiabétique très élevé de *Trilepisium madagascariense*.

## *Discussion générale*

Dans l'étude de **Nain et al. (2012)**, ils ont trouvé après le test OGTT que la concentration en glucose était élevée chez les rats diabétiques par rapport aux non diabétiques, la concentration en insuline plasmatique était également augmentée chez les rats non diabétiques et qu'elle n'a pas changé chez les rats diabétiques. L'administration orale de l'extrait hydro-méthanolique des feuilles d'*Emblica Officinalis Gaertn* (HMELEO 400 mg/kg) a changé la concentration en glucose et en insuline plasmatique. D'après ces résultats l'effet antihyperglycémique de cette plante peut impliquer son action similaire à celle de l'insuline, c'est-à-dire qu'elle agit au niveau des tissus périphériques pour augmenter l'absorption du glucose par les cellules. Il a été démontré que certaines plantes ont une activité hypoglycémiant qui stimule la libération d'insuline comme le glibenclamide (**Prince & Menon, 2000 ; Andrew, 2000**).

Les résultats de cette étude ont montré une baisse du taux d'hémoglobine total chez les rats diabétiques et c'est probablement dû au phénomène de glycation c'est-à-dire au cours de diabète sucré l'excès de glucose présent dans le sang réagit avec l'hémoglobine en formant HbA1 (**Koenig et al., 1976**). L'extrait HMELEO a réduit le processus de glycation de l'hémoglobine et par conséquent il augmente le taux d'hémoglobine dans le sang. La réduction de la concentration des transaminases (SGOT et SGPT) par l'extrait HMELEO a signifié l'effet hépato protecteur et la réduction de sérum urée et sérum créatinine chez les rats diabétiques a montré son effet protecteur des reins car il peut améliorer l'activité des reins pour dégager les produits toxiques présents dans le sang.

L'extrait d'*Emblica officinalis* a fait diminuer le taux de TBARS (indice de peroxydation lipidique) avec une augmentation du taux des antioxydants enzymatiques hépatiques et rénaux chez les rats diabétiques traités. Cela a indiqué que l'extrait a une activité de piégeage de radicaux libres et qui peut exercer un effet protecteur des altérations pathologiques causées par les ERO notamment le peroxyde d'hydrogène et le radical superoxyde. Les concentrations de: superoxyde dismutase, catalase, glutathion-peroxydase ont été augmenté chez les rats diabétiques traités par l'extrait HMELEO ; cette récupération des enzymes antioxydantes a été soutenu par la diminution du taux du produit final de la peroxydation lipidique, qui est un bon marqueur pour l'évaluation de stress oxydatif. **Sabu & Kuttan, (2002)** ont identifié que le fruit d'*Emblica officinalis* a un effet antioxydant et antidiabétique. Il contient des composés phénoliques: l'acide éllagique, l'acide gallique et l'acide ascorbique (**Nampoothiri et al., 2011**). Les feuilles de cette plante se composent également de l'acide

ellagique, l'acide ascorbique, tannins emblicannin A et B, tannoides comme kaempférols (**Duke, 1992 ; Thakur et al., 1989**). Alors, il est possible de dire que ces phytoconstituents puissent être responsables des activités de la plante *Emblica officinalis*.

**Drame et al. (2022)** ont identifié que les poudres de feuilles de *Moringa officinalis* administrées aux patients diabétiques de type 2 exercent un effet antioxydant en augmentant les concentrations des enzymes antioxydantes plasmatiques et érythrocytaires (SOD, GPX, le GR) ainsi que le statut antioxydant total (TAS) au bout de trois mois et six mois contrairement aux patients diabétiques traités uniquement par le traitement médical. Cette récupération des enzymes antioxydantes est principalement grâce à la richesse de feuilles de *Moringa oleifera* par des composés antioxydants. Elle contient des composés phénoliques, flavonoïdes, composés chlorophylliens et tannins (**Kadiata et al., 2022 ; Nobossé et al., 2017**). **Nobossé et al., (2018)** ont montré que ces composés phytochimiques possèdent une activité très élevée dans le piégeage de radicaux libres.

Les résultats obtenus par **Auberval et al. (2009)**, ont justifié que les polyphénols ont des propriétés antioxydantes protectrices à l'égard de modèle de stress oxydant induit sur les RINm5F.

Les composés phénoliques peuvent avoir de multiples effets bénéfiques sur la santé humaine comme l'activité antioxydante (**Mulero et al., 2010 ; Su et al., 2013**), l'effet sur le poids (**Jennings et al., 2017**), La protection contre les maladies cardio-vasculaires (**Kruger et al., 2014 ; Malacarne et al., 2011**), la protection contre les réactions allergiques (**Castell et al., 2014 ; Middleton, 1998**).

Différentes études ont montré que le resvératrol protège le cœur contre la toxicité induite par les ERO en mobilisant la NADPH quinone réductase, une enzyme détoxifiante (**Detampel et al., 2012**). L'effet cardio-protecteur de resvératrol a également été attribué à sa capacité à augmenter l'activité de la catalase dans le myocarde. Ce dernier qui catalyse la réaction de détoxification du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (**Lissa et Castedo, 2013**).

Dans le travail de **Ampa et al. (2014)**, la baisse des activités de la SOD et de la catalase est le signe d'une atteinte oxydative (**Anil-Kumar et al., 2010**). la diminution de taux de GSH dû à une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène, et donc un faible pouvoir de défense antiradicalaire. En effet, le GSH constitue la première ligne de défense

antiradicalaire, le régulateur et le régénérateur des cellules immunitaires et l'agent détoxifiant le plus efficace de l'organisme (**Raja et al., 2007**).

L'augmentation de taux du GSH et du NO au niveau du foie et des reins suggère que l'extrait hydroéthanolique améliore les performances antioxydantes de l'organisme et restaure la production du monoxyde d'azote. L'extrait hydroéthanolique contient des substances antioxydantes qui neutralisent les ERO, empêchant ainsi l'inactivation ou la destruction de la SOD et de la catalase et donc favorisant la protection du foie et des reins contre les dommages tissulaires induits par ces composés réactifs.

les données de cette études sont similaires à celles obtenues avec les extraits de *Dodonaea viscosa* (**Veerapur et al., 2010**), *Modus indica* et *Asystasia gangetica* (**Koumar et al., 2009**), *Senna auriculata* (**Shanmugasundaram et al., 2011**), *Pterocarpus marsupium* (**Maruthupandian et al., 2011**), *Polygala rosmarinifolis* (**Nishanthini & Moha, 2012**).

Selon **Ampa et al. (2013)**, l'extrait hydroéthanolique contient des flavonoïdes et des composés polyphénoliques responsables des effets antioxydants observés chez les rats diabétiques traités. En effet, les flavonoïdes inhibent la formation des radicaux libres et s'opposent à l'oxydation des macromolécules comme les protéines et l'ADN (**Van-Acker et al., 1996**). Ce sont des métabolites secondaires réputés comme les plus antioxydants et très efficaces pour traiter les maladies dégénératives comme le diabète (**Bors et al., 1997 ; Braca & Pizza, 2005**).

# | *Conclusion*

Le diabète sucré est une pathologie métabolique associée au développement du stress oxydant. Ce dernier consiste à une situation dans laquelle la cellule n'arrive plus à contrôler la présence excessive des radicaux libres toxiques notamment les espèces réactives de l'oxygène. Les chercheurs impliquent cette situation dans de nombreuses maladies humaines (diabète, inflammation, cancers, les maladies neurodégénératives... etc). De nombreuses études ont évoqué que des composés bioactifs à base de plantes possède la capacité de moduler le stress oxydant dans l'initiation, le développement et les complications de certaines de ces maladies chroniques. Dans le cas de diabète, plusieurs composés dont des molécules antioxydantes, sont utilisées pour limiter le développement du stress oxydant.

Notre travail a porté sur l'étude et la compréhension de la relation entre le diabète sucré et le stress oxydatif. En plus, ce travail a permis de découvrir le monde de la recherche des composés antioxydants dérivés de certaines plantes et qui pourraient être de nouveaux outils pharmaceutiques dans la prévention du diabète et ses complications associées, en diminuant le stress oxydant dans cette pathologie.

Cette étude que nous avons menée nous a permis d'identifier plusieurs perspectives:

- 1) Intensifier la recherche sur les sources de stress oxydatif qui sont nécessaires pour répondre à des questions relatives à la compréhension de ces mécanismes délétères;
- 2) Intensifier également les recherches sur les sources d'antioxydant naturels (plantes médicinales) dans le but d'étudier les possibilités de renforcer l'effet protecteur de l'organisme par la supplémentation de ces composés naturels;
- 3) Confirmer l'effet protecteur des antioxydants chez l'homme.

## ***Références bibliographique***

- Aguirre, V., Werner, E. D., Giraud, J., Lee, Y. H., Shoelson, S. E., & White, M. F.** (2002). Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *The Journal of biological chemistry*, 277(2), 1531–1537. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101521200>
- Alberti, K. G., & Zimmet, P. Z.** (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 15(7), 539–553. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)
- American Diabetes Association** (2011). Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes care*, 34 Suppl 1(Suppl 1), S11–S61. <https://doi.org/10.2337/dc11-S011>
- American Diabetes Association** (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes care*, 42(Suppl 1), S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- Ampa, R., Ahombo, G., Nguimbi, E., Diatewa, M., Dimo, T., Ouamba, J. M., & Abena, A. A.** (2013). Evaluation of hypoglycemic, antihyperglycemic and antidiabetics properties of *Trilepisium madagascariense* DC Leeuwenberg (Moraceae). *E3 Journal of Biotechnology and Pharmaceutical Research*, 4(3), 48-53.
- Andrès, E., & Bicklé, J. F.** (1999). Microangiopathie diabétique: de la physiopathologie au traitement. *Metab Horm Nut*, 1, 4-10.
- Andrew, J.K.** (2000). *Diabetes*. Churchill Living Stone, New York.
- Anil-Kumar, K. A., Satish, R., Rama, T., Anil, K., Babul, D., & Samhitha, J.** (2010). Hepatoprotective effect of *Flemingia strobilifera* R. Br. on paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *International Journal of PharmTech Research*, 2(3), 1924-1931.
- Auberval, N., Vodouhé, C., Diaz, A., Dal, S., Schini-Kerth, V., Chabert, P., ... & Sigrist, S.** (2009). P153 Effet antioxydant des extraits de polyphénols et du resvératrol trans et CIS sur des cellules RINm5F après induction d'un stress oxydant. *Diabetes & Metabolism*, 35, A64.
- Avogaro, A., de Kreutzenberg, S. V., & Fadini, G. P.** (2008). Oxidative stress and vascular disease in diabetes: is the dichotomization of insulin signaling still valid?. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(6), 1209-1215.
- Babior, B. M.** (1999). NADPH oxidase: an update. *Blood*, 93(5), 1464-1476.
- Banerjee, M., & Vats, P.** (2014). Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus. *Redox biology*, 2, 170-177.
- Baratli, Y.** (2015). *Etude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer (Fe3O4) chez le rat: analyses mitochondriales et du stress oxydant* (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg; Université de Carthage (Tunisie)).
- Baynes, J. W., & Thorpe, S. R.** (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications: a New perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 48(1), 1-9.

- Belhadj, M., Abrouche, Z., Brouri, M., Malek, R., Semrouni, M., Zekri, S., et al.** (2019). Médecines des maladies métaboliques. **13**: 188-194.
- Bême D.** (2020, novembre 18). Trois patients bénéficient d'un pancréas artificiel, une première en France. [www.doctissimo.fr](http://www.doctissimo.fr)
- Berchtold, L. A., Størling, Z. M., Ortis, F., Lage, K., Bang-Berthelsen, C., Bergholdt, R., ... & Størling, J.** (2011). Huntingtin-interacting protein 14 is a type 1 diabetes candidate protein regulating insulin secretion and  $\beta$ -cell apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(37), E681-E688.
- Bergholdt, R., Brorsson, C., Palleja, A., Berchtold, L. A., Fløyel, T., Bang-Berthelsen, C. H., ... & Pociot, F.** (2012). Identification of novel type 1 diabetes candidate genes by integrating genome-wide association data, protein-protein interactions, and human pancreatic islet gene expression. *Diabetes*, *61*(4), 954-962.
- Bonifacio, E., Warncke, K., Winkler, C., Wallner, M., & Ziegler, A. G.** (2011). Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. *Diabetes*, *60*(12), 3300-3306.
- Bonnefont-Rousselot, D., Beaudoux, J. L., Thérond, P., Peynet, J., Legrand, A., & Delattre, J.** (2004, May). Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 62, No. 3, pp. 147-157). Elsevier Masson.
- Bories, T.** (2012). Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. Thèse de doctorat en médecine. U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN.
- Bors, W., Michel, C., & Stettmaier, K.** (1997). Antioxidant effects of flavonoids. *Biofactors*, *6*(4), 399-402.
- Boulanger, E., Dequiedt, P., & Wautier, J. L.** (2002). Les produits de glycation avancée (AGE): de nouvelles toxines. *Néphrologie*, *23*(7), 349-57.
- Bonnefont-Rousselot, D.** (2004). Produits de glycation avancée et hyperglycémie. *Corresp MHDN*, *3*, 118-24.
- Bourdeau, A., Dubé, N., & Tremblay, M. L.** (2005). Cytoplasmic protein tyrosine phosphatases, regulation and function: the roles of PTP1B and TC-PTP. *Current opinion in cell biology*, *17*(2), 203-209.
- Boyer B.** (2016). Stress oxydant et pathologie diabétique : impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses. Thèse de doctorat, p231. Université de La Réunion.
- Brownlee, M.** (2005). The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *diabetes*, *54*(6), 1615-1625.
- Buse, M. G.** (2006). Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*.

- Buyschaert, M.** (2006). Diabétologie clinique édition de boeck (3<sup>ème</sup> édition Bruxelles). 28-34.
- Castell, M., Pérez-Cano, F. J., Abril-Gil, M., & Franch, À.** (2014). Flavonoids on allergy. *Current pharmaceutical design*, 20(6), 973–987. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990041>
- Catalan-Massé, S.** (2019, novembre 9). Diabète mitochondriaux : symptômes, diagnostic et traitement. Entretien avec le docteur Pierre Nys, endocrinologue-nutritionniste, ex-attaché des hopitaux de Paris. Sur le site Doctissimo : <https://www.doctissimo.fr>
- Chanson, P. & Young J.** (2007). Traité d'endocrinologie. Flammarion Médecine -Sciences. Type de diabète, 2 (3), 20-3
- Chapelle, H., Haeny, M., Misbah, S., & Snowden, N.** (2004). Immunologie clinique, de Boeck Paris, 374-281.
- Chaput, J.** (2013, février 26). Diabète : reprogrammer les cellules du pancréas pour faire de l'insuline. Futura- Sciences. <https://www.futura-sciences.com>
- Chipkin, S.R., Klugh, S.A., Chasan-Tabber, L.** (2001). Exercise ans diabetes. 19(3): 489-505.
- Clémentine, P.** (2013). Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique. Thèse de doctorat en toxicologie, 414 p. Paris, UNIVERSITE PARIS-SUD 11.
- Couaillet, L. (2015).** Le stress oxydant au cours du diabète de type 2. Application à la détermination de l'excrétion urinaire de 8-isoprostane chez le patient diabétique. Sciences pharmaceutiques. Thèse de doctorat. Université de RAOUEN UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE.
- Darenskaya, M. A., Kolesnikova, L. I., & Kolesnikov, S. I.** (2021). Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 171(2), 179–189. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05191-7>
- Davies K. J.** (2000). Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB life*, 50(4-5), 279–289. <https://doi.org/10.1080/713803728>
- Davies K. J.** (2001). Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome. *Biochimie*, 83(3-4), 301–310. [https://doi.org/10.1016/s0300-9084\(01\)01250-0](https://doi.org/10.1016/s0300-9084(01)01250-0)
- Dean, R. T., Fu, S., Stocker, R., & Davies, M. J.** (1997). Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *The Biochemical journal*, 324 ( Pt 1)(Pt 1), 1–18. <https://doi.org/10.1042/bj3240001>
- Defraigne, J. O.** (2005). Un mecanisme physiopathologique central a l'origine des complications du diabete?. *Revue medicale de liege*, 60(5-6, May-Jun).

- Delattre, J., Beaudoux, J. L., & Bonnefont-Rousselot, D.** (2005). Radicaux libres et stress oxydant(aspects biologiques et pathologiques).
- Della-Valle, A. C.** (2021, novembre 10). Diabète : définition, symptômes, quel est le taux normal. *Le journal des Femmes*. <https://sante.journaldesfemmes.fr>
- Derubertis, F. R., & Craven, P. A.** (1994). Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. Mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes*, *43*(1), 1–8. <https://doi.org/10.2337/diab.43.1.1>
- Detampel, P., Beck, M., Krähenbühl, S., & Huwyler, J.** (2012). Drug interaction potential of resveratrol. *Drug metabolism reviews*, *44*(3), 253–265. <https://doi.org/10.3109/03602532.2012.700715>
- Dia, A. D., Dia, D. G., Mbaye, M., & Leye, A.** (2020). Diabète endocrine: mise au point à propos d'un cas de maladie de Cushing. *PAMJ-Clinical Medicine*, *2*(10).
- Drame, B. S. I., Adama, K. O. N. E., Sylla, S. D., Gotta, Y., Coulibaly, D. M., Sanogo, R., & Cisse, B. M.** (2022). Capacité Anti Oxydante des Feuilles du Moringa Oleifera chez les Diabétiques de Type 2. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, *23*(3).
- Drevet, J. R.** (2000). Glutathione peroxidases expression in the mammalian epididymis and vas deferens. *Andrology*, 4270-462.
- Dröge W.** (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, *82*(1), 47–95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
- Duke, J. A.** (1992). *Database of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants*. CRC Press.
- Dwassy, A.** (2014). *Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques* (Doctoral dissertation).
- Egbuna, C., Awuchi, C. G., Kushwaha, G., Rudrapal, M., Patrick-Iwuanyanwu, K. C., Singh, O., Odoh, U. E., Khan, J., Jeevanandam, J., Kumarasamy, S., Chukwube, V. O., Narayanan, M., Palai, S., Găman, M. A., Uche, C. Z., Ogaji, D. S., Ezeofor, N. J., Mtewa, A. G., Patrick-Iwuanyanwu, C. C., Kesh, S. S., ... Chikwendu, C. J.** (2021). Bioactive Compounds Effective Against Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Current topics in medicinal chemistry*, *21*(12), 1067–1095. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210509161059>
- Eid C.** (2020, septembre 3). Les différents types de diabète. <http://www.diabetes66.fr>
- Ellman G. L.** (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, *82*(1), 70–77. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
- Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H., & Jürgens, G.** (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free radical biology & medicine*, *13*(4), 341–390. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(92\)90181-f](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90181-f)

- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M.** (2003). Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?. *Diabetes*, 52(1), 1–8. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.1>
- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M.** (2003). Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?. *Diabetes*, 52(1), 1–8. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.1>
- Favier, A.** (2006, November). Stress oxydant et pathologies humaines. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 64, No. 6, pp. 390-396). Elsevier Masson..
- FFD (sans date) Fédération Française des Diabétiques, Sd.**  
<https://www.federationdesdiabetiques.org>
- FID (2017) Atlas du diabète de la FID 8ème édition (2017).**
- FID (2019) Atlas du diabète de la FID 9<sup>ème</sup> édition (2019).**
- FID (2021) Atlas du diabète de la FID 10ème édition (2021).**
- Fiorentino, T. V., Prioletta, A., Zuo, P., & Folli, F.** (2013). Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Current pharmaceutical design*, 19(32), 5695–5703. <https://doi.org/10.2174/1381612811319320005>
- Flanagan, S. E., Haapaniemi, E., Russell, M. A., Caswell, R., Allen, H. L., De Franco, E., McDonald, T. J., Rajala, H., Ramelius, A., Barton, J., Heiskanen, K., Heiskanen-Kosma, T., Kajosaari, M., Murphy, N. P., Milenkovic, T., Seppänen, M., Lernmark, Å., Mustjoki, S., Otonkoski, T., Kere, J., ... Hattersley, A. T.** (2014). Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nature genetics*, 46(8), 812–814. <https://doi.org/10.1038/ng.3040>
- Fülöp, N., Marchase, R. B., & Chatham, J. C.** (2007). Role of protein O-linked N-acetylglucosamine in mediating cell function and survival in the cardiovascular system. *Cardiovascular research*, 73(2), 288–297. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.07.018>
- Gardès-Albert, M., Bonnefont-Rousselot, D., Abedinzadeh, Z., & Jore, D.** (2003). Espèces réactives de l’oxygène. *L’actualité chimique*, 91.
- Gier, B., Krippeit-Drews, P., Sheiko, T., Aguilar-Bryan, L., Bryan, J., Düfer, M., & Drews, G.** (2009). Suppression of KATP channel activity protects murine pancreatic beta cells against oxidative stress. *The Journal of clinical investigation*, 119(11), 3246–3256. <https://doi.org/10.1172/JCI38817>
- Gillery P.** (2001). Produits avancés de glycation (AGE), radicaux libres et diabète [Advanced glycation end products (AGEs), free radicals and diabetes]. *Journal de la Societe de biologie*, 195(4), 387–390.

- Gillery, P., Périer, C., Bordas-Fonfrède, M., Hue, G., Chapelle, J. P., Vexiau, P., & Vialettes, B. (2009, November). Propositions pour l'expression standardisée des résultats d'HbA 1c. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 67, No. 6, pp. 669-671).
- Góth, L., Rass, P., & Páy, A. (2004). Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Molecular diagnosis : a journal devoted to the understanding of human disease through the clinical application of molecular biology*, 8(3), 141–149. <https://doi.org/10.1007/BF03260057>
- Guillausseau, P. J., Laloi-Michelin, M., Virally, M., Massin, P., Bellanne-Chantelet, C., Timsit, J. (2005). Diabète mitochondrial. *EMC-Endocrinology*, 2(3), 171-178.
- Gupta, R. K., Kesari, A. N., Diwakar, S., Tyagi, A., Tandon, V., Chandra, R., & Watal, G. (2008). In vivo evaluation of anti-oxidant and anti-lipidimic potential of *Annona squamosa* aqueous extract in Type 2 diabetic models. *Journal of ethnopharmacology*, 118(1), 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.03.008>
- Haase, H., & Maret, W. (2005). Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants. *Biometals*, 18(4), 333-338.
- Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J-O., Charlier, C., Chapelle, J-P. (2007). Le stress oxydant. *Rev Médicale Liège* [Internet], 62(10). <https://www.chu.ulg.ac.be>
- Halliwell, B. (1994). Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition reviews*, 52(8), 253-265.
- Ham, A. J. L., & Liebler, D. C. (1995). Vitamin E oxidation in rat liver mitochondria. *Biochemistry*, 34(17), 5754-5761.
- Hänninen, A., Toivonen, R., Pöysti, S., Belzer, C., Plovier, H., Ouwerkerk, J. P., Emani, R., Cani, P. D., & De Vos, W. M. (2018). *Akkermansia muciniphila* induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. *Gut*, 67(8), 1445–1453. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314508>
- Hartmann, A., Niess, A.M. (2000). Oxidative DNA damage in exercise, In: Sen, C.K., Packer, L., Hänninen, O., editors. *Handbook of oxidants and antioxydants in exercise*, Amsterdam, 195-217.
- Henquin J. C. (2000). Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes*, 49(11), 1751–1760. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.11.1751>
- Hudson, B. I., Wendt, T., Bucciarelli, L. G., Rong, L. L., Naka, Y., Yan, S. F., & Schmidt, A. M. (2005). Diabetic vascular disease: it's all the RAGE. *Antioxidants & redox signaling*, 7(11-12), 1588–1600. <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1588>
- Hwang, I., Lee, J., Huh, J. Y., Park, J., Lee, H. B., Ho, Y. S., & Ha, H. (2012). Catalase deficiency accelerates diabetic renal injury through peroxisomal dysfunction. *Diabetes*, 61(3), 728-738.
- IDF (2013) **International Diabetes Federation DIABETE ATLAS 6<sup>th</sup> edition** (2013). <https://diabetesatlas.org>

- Ighodaro O. M.** (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 108, 656–662. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.058>
- Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A.** (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54(4), 287-293.
- Janjic, D., Maechler, P., Sekine, N., Bartley, C., Annen, A. S., & Wollheim, C. B.** (1999). Free radical modulation of insulin release in INS-1 cells exposed to alloxan. *Biochemical pharmacology*, 57(6), 639-648.
- Jennings, A., Mac-Gregor, A., Spector, T., & Cassidy A.** (2017). Higher dietary flavonoid intakes are associated with lower objectively measured body composition in women: evidence from discordant monozygotic twins. *Amj Clin Nutr*, 105(3), 622-34.
- Juan-Mateu, J., Alvelos, M. I., Turatsinze, J. V., Villate, O., Lizarraga-Mollinedo, E., Grieco, F. A., ... & Eizirik, D. L.** (2018). SRp55 regulates a splicing network that controls human pancreatic  $\beta$ -cell function and survival. *Diabetes*, 67(3), 423-436.
- Kadiata, M. M., Nkoseay, F. M., M'Rabet, N., Laurent, P.** (2022). Étude phyto chimique de quelques plantes alimentaires et médicinales utilisées dans la prévention et traitement du diabète de type-2 en République Démocratique du Congo, *Revue Africaine de Médecine et de Santé Publique*, 5(1), 44-54.
- Kajimoto, Y., & Kaneto, H.** (2004). Role of oxidative stress in pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction. In *Mitochondrial Pathogenesis* (pp. 168-176). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Kaneto, H., Katakami, N., Kawamori, D., Miyatsuka, T., Sakamoto, K. Y., Matsuoka, T. A., ... & Yamasaki, Y.** (2007). Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes. *Antioxidants & redox signaling*, 9(3), 355-366.
- Kaneto, H., Nakatani, Y., Kawamori, D., Miyatsuka, T., Matsuoka, T. A., Matsuhisa, M., & Yamasaki, Y.** (2005). Role of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and c-Jun N-terminal kinase in pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(8), 1595-1608.
- Kim, G. H., Kim, J. E., Rhie, S. J., & Yoon, S.** (2015). The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Experimental neurobiology*, 24(4), 325.
- Klaunig, J. E., Kamendulis, L. M., & Hocevar, B. A.** (2010) oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicology pathology*, 38(1), 96-109.
- Koechlin-Ramonatxo, C.** (2006). Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme*, 20(4), 165-177.
- Koenig, R.L., Peterson, C.M., Jones, R.L., Saudek, C., Lehrman, M., Cerami, A.** (1976). Correlation of glucose regulation and haemoglobin A1c in diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 295(8), 417-420.

- Koschinsky, T., He, C. J., Mitsuhashi, T., Bucala, R., Liu, C., Buenting, C., Heitmann, K., & Vlassara, H.** (1997). Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(12), 6474–6479. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.12.6474>
- Koumar, A., Ilavarasan, R., Jayachandran, T., Decaraman, M., Aravindhan, P., Padmanabhan, N., & Krishnan, M. R. V.** (2009). Phytochemicals investigation on a tropical plant, *Syzygium cumini* from Kattuppalayam, Erode district, Tamil Nadu, South India. *Pakistan Journal of Nutrition*, 8(1), 83-85.
- Kruger, M. J., Davies, N., Myburgh, K. H., & Lecouss, S.**, (2014). Proanthocyanidins, anthocyanidins and cardiovascular diseases. *Food Res Int*, 59, 41-52.
- Labud H., Jenni N., Marcoz N.** (2015). Guide pratique de diabétologie à l’usage du personnel infirmier, PIC, EHC, V1. 09.
- Lee, A. Y. & Chung, S. S.** (1999). Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J*. 13(1), 23-30
- Leverve, X.** (2009). Stress oxydant et antioxydants, *Cahier de nutrition et de diététique*, 44 (5), 219-224.
- Lissa, D., & Castedo, M.** (2013). Effets préventives et sensibilisants du resvératrol dans le cancer. *Oncologie*, 15, 474-479.
- Lönnrot, M., Korpela, K., Knip, M., Ilonen, J., Simell, O., Korhonen, S., Savola, K., Muona, P., Simell, T., Koskela, P., & Hyöty, H.** (2000). Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes*, 49(8), 1314–1318. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.8.1314>
- Lowell, B. B., & Shulman, G. I.** (2005). Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science (New York, N.Y.)*, 307(5708), 384–387. <https://doi.org/10.1126/science.1104343>
- Lu, J., & Holmgren, A.** (2014). The thioredoxin antioxidant system, *Free Radical biology and Medicine*, 66, 75-87.
- Lyons, T. J.** (1993). Glycation and oxydation: a role in the pathogenesis of atherosclerose. *Am J cardiol*, 71 (6), 26B-31B.
- Maechler, P., & Wollheim, C. B.** (2001). Mitochondrial function in normal and diabetic beta-cells. *Nature*, 414(6865), 807–812. <https://doi.org/10.1038/414807a>
- Mahadev, K., Zilbering, A., Zhu, L., & Goldstein, B. J.** (2001). Insulin-stimulated hydrogen peroxide reversibly inhibits protein-tyrosine phosphatase 1b in Vivo and enhances the early insulin action cascade. *J Biol Chem*, 276, 21938-42.
- Malacarne G., Vrhovsek V., Zulini L., Cestaro A., Stefanini M., Mattivi F., et al.** (2011). Resistance to plasmoparaviticola in a grapevine.

- Malamas, M. S., Sredy, J., Mecaleb, M., Gunawan, I., Mihan, B., Sullivan, D.** (2001). Antihyperglycemic activity of New 1,2,4-oxadiazolidine-3,5-diones. *EUR J Med Chem*, 36, 31-42.
- Malardé L.**, (2012). Activité physique et produits dérivés du soja : intérêts dans la prise en charge du stress oxydant associé au diabète de type 1. p285. Université Rennes 2.
- Marklund, S.L.** (1984). Extracellular superoxide dismutase and other superoxide dismutase isoenzymes in tissues from nine mammalian species. *Biochem J*, 222, 649–655.
- Maruthupandian, A., & Mohan, V. P.** (2011). Antidiabetic, antihyperlipidaemic and antioxidant activity of *Pterocarpus marsupium* Roxb in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical Tech Research*, 3(3), 1681-1687.
- Midelton, E.** (1998). Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol*, 439, 175-82.
- Migdal, C., & Serres, M.** (2011). Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant, *Med Sci Paris*, 27(4), 405-412
- Monnier L., & Colette C.** (2014). Diabétologie (3<sup>ème</sup> édition), *Elsevier Masson SAS*, p21.
- Montoro, P., Braca, A., Pizza, C.** (2005). Structure antioxidant activity relationship of flavonoids isolated from different plant species. *Food Chem*, 92, 349-355.
- Morena, M., Martin-Mateo, M., Cristal, J.P.** (2002). Oxidativ stress, hemo-incompatibility and complications of long-term dialysis. *Nephrology*, 23(5), 201-208.
- Morón, Ú. M., & Castilla-Cortázar, I.** (2012). Protection against oxidative stress and “IGF-I deficiency conditions”. *Antioxidant enzyme*, 89.
- Moussa, S. A.** (2008). Oxidative stress in diabetes mellitus. *Romanian Journal of Biophysic*, 13(3), 225-236.
- Mulero, J., Pardo, F., & Zafrilla P.** (2010). antioxidant activity and phenolic composition of organic and conventional grapes and wines. *JFood Compos Anal.* 23(6), 569-74.
- Murray, R.K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & Weil, P. A.** (2011). *Biochimie de Harper* (4<sup>ème</sup> edition), 482-486.
- Nacz M., & Shahidi F.** (2003). *Phenolics in Food and Nutraceuticals*. CRC Press. Boca Raton. 558p.
- Nain, P., Saint, V., Sharma, S., & Nain, J.** (2012). Antidiabetic and antioxidant potential of *Emblca officinales* Gaertn. leaves extract in streptozotocin-induced type-2 diabetes mellitus (T2DM) rats. *Journal of Ethno-pharmacology*, 142, 65-71.
- Nampoothiri, S.V., Prathapan, A., Cherian, O.L., Raghu, K.G., Venugopalan, V.V., Sundaresan, A.** (2011). In vitro antioxidant and inhibitory potential of *Terminalia bellerica* and *Emblca officinalis* fruits against LDL oxidation and key enzymes linked to type 2 diabetes. *Food Chemical Toxicology*, 49, 125–131.

- Naruse, K., Rask-Madsen, C., Takahara, N., Ha, S. W., Suzuma, K., Way, K. J., Jacobs, J. R., Clermont, A. C., Ueki, K., Ohshiro, Y., Zhang, J., Goldfine, A. B., & King, G. L.** (2006). Activation of vascular protein kinase C-beta inhibits Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase function in obesity-associated insulin resistance. *Diabetes*, 55(3), 691–698. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.03.06.db05-0771>
- Nicard Q.** (2018, décembre). Diabète insipide. [www.passeportsante.net](http://www.passeportsante.net)
- Niinistö, S., Takkinen, H. M., Uusitalo, L., Rautanen, J., Vainio, N., Ahonen, S., Nevalainen, J., Kenward, M. G., Lumia, M., Simell, O., Veijola, R., Ilonen, J., Knip, M., & Virtanen, S. M.** (2015). Maternal intake of fatty acids and their food sources during lactation and the risk of preclinical and clinical type 1 diabetes in the offspring. *Acta diabetologica*, 52(4), 763–772. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0673-0>
- Niki, E.** (2010). Assesment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(4), 503-515.
- Nishantini, A., & Mohan V. R.** (2012). Antioxidant activity of *Polygala rosmarinifolia* Wight and whole polant in alloxan induced diabetic rats. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(9), 223-225.
- Nishikawa, T., Kukidome, D., Sonoda, K., Fujisawa, K., Matsuhisa, T., Motoshima, H., Matsumura, T., & Araki, E.** (2007). Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of insulin resistance. *Diabetes research and clinical practice*, 77 Suppl 1, S161–S164. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.01.071>
- Nkhili, E.** (2009). Polyphénols de l’Alimentation : Extraction, Interactions avec les les ions du Fer et du cuivre, oxydation et pouvoir antioxydant. Thèse de doctorat en sciences des aliments. Université D’Avignon. 188p.
- Nobosse, P., Fombang, E. N., & Mbofung, C. M. F.** (2017). The effect of steam blanching and drying method on nutrients, phytochemicals and antioxidant activity of *Moringa (Moringa oleifera L.)* leaves. *American Journal of Food Science and Technology*, 5(2), 53–60.
- Nobosse, P., Fombang, E. N., & Mbofung, C. M. F.** (2018). Effects of age and extraction solvent on phytochemical content and antioxidant activity of fresh *Moringa oleifera L.* Leaves, *Food science and Nutrition*, 6(8), 2188-2198.
- Novelli, G. P., Adembri, C., Gandini, E., Orlandini, S. Z., Papucci, L., Formigli, L., ... & Capaccioli, S.** (1997). Vitamin E protects human skeletal muscle from damage during surgical ischemia-reperfusion. *The American journal of surgery*, 173(3), 206-209.
- O’Flaherty, C.** (2014). Peroxiredoxins: hidden players in the antioxidant defence of human spermatozoa, *O’Flaherty Basic and Clinical Andrology*, 24, 4
- OMS (2019) Organisation Mondial de santé** (2019).
- ORS (2015) Le diabète à la Réunion. Obs Régional Santé** (2015). <https://www.ors-reunion.fr>

- Paolisso, G., Tagliamonte, M. R., Rizzo, M. R., & Giugliano, D.** (1999). Advancing age and insulin resistance: new facts about an ancient history. *European journal of clinical investigation*, 29(9), 758–769. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1999.00522.x>
- Parisi, F., Stefanatos, R. K., Strathdee, K., Yu, Y., & Vidal, M.** (2014). Transformed Epithelia Trigger Non-Tissue-Autonomous Tumor Suppressor Response by Adipocytes via Activation of Toll and Eiger/TNF Signaling. *Cell Rep*, 6(5), 855-867.
- Pépion, C., Jacob, L., & Samama, C. M.** (2003). Insuffisance rénale chronique et thrombose. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 15(4), 193-201.
- Prince, P.S.M., & Menon, V.P.** (2000). Hypoglycemic and other related action of *Tinospora cordifolia* roots in alloxan rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 70, 19–25.
- Radi, R., Turrens, J. F., Chang, L.Y., Bush, K. M., Crapo, J. D., & Freeman, B. A.** (1991). Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem*, 266, 22028–22034.
- Raja, S., Nazeer –Ahmed, K. F. H., Kumar, V., Mukherjee K., Bandyopadhyay A., & Mukherjee P. K.** (2007). Antioxidant effect of *Cytisus Scoparius* against carbon tetrachloride treated liver injury in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 109, 41-47.
- Rajalingam, R., Srinivasan, N., & Govindarajulu, P.** (1993). Effect of alloxan induced diabetes on lipid profiles in renal cortex and medulla of mature albino rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 31, 577–579.
- Rajendiran, D., Packirisamy, S., & Gunasekaran, K.** (2018). A review on role of antioxidants in diabetes. *Asian journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(2), 48-53.
- Reece, E. A., Leguizamon, G., Wiznitzer, A.** (2009). Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet Lond Engl*, 373(9677), 1789-97.
- Robertson, R. P.** (2004). Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J. Biol. Chem*, 279(41), 42351–42354.
- Robertson, R. P., Harmon, J., Tram, P. O., Tanako, Y., & Takahashi, H.** (2003). Glucose toxicity in beta-cell type 2 Diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connections. *Diabetes*, 52: 581-7.
- Rocchini, A. P.** (2002). Childhood obesity and a diabetes épidémie. *N Engl J Med*, 346(11), 854-855.
- Rondeau, P.** (2009). Stress oxydant et glycation : relation structure et activité biologique de l'albumine in vivo et in vitro dans le cadre de la pathologie diabétique. Thèse de doctorat, Université de la Réunion Saint-Denis.
- Sabu, M. C., Kuttan, R.,** (2002). Anti-diabetic activity of medicinal plants and its relationship with their antioxidant property. *Journal of Ethnopharmacology*, 81, 155–160.
- Scalbert A., Fardet A.** (2006). Stress oxydant et antioxydants- à la recherche d'un nouveau paradigme, *NAFAS.*, 4 (1).

- Schleicher, E.D., Weigert, C.** (2000). Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl*, 77, S13–S8.
- Sebbagh, N. C. S.** (2007). Evaluation du profil du stress oxydatif chez des rats wistar rendus diabétiques et ayant reçu un régime à base de l'huile de coloquinte à pouvoir hypoglycémiant. *Diabète et métabolisme*, 33(155).
- Sharifi-Radi, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., ... & Sharifi-Rad, J.** (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 694.
- Sies, H., & Jones, D. P.** (2007). Oxidative stress. *Encyclopedia of stress*. Eds. Fink G.
- Smith, M. A., Rottkamp, C. A., Nunomura, A., Raina, A. K., & Perry, G.** (2000). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1502(1), 139-144.
- Smits, R. M., Mackenzie-Proctor, R., Yazdani, A., Stankiewicz, M. T., Jordan, V., & Showell, M. G.** (2019). Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Stalikas C. D.** (2007). Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of separation science*, 30(18), 3268–3295. <https://doi.org/10.1002/jssc.200700261>
- Størling, J., & Pociot, F.** (2017). Type 1 Diabetes Candidate Genes Linked to Pancreatic Islet Cell Inflammation and Beta-Cell Apoptosis. *Genes*, 8(2), 72. <https://doi.org/10.3390/genes8020072>
- Su, D., Cheng, Y., Liu, M., Liu, D., Cui, H., Zhang, B., Zhou, S., Yang, T., & Mei, Q.** (2013). Comparison of piceid and resveratrol in antioxidation and antiproliferation activities in vitro. *PloS one*, 8(1), e54505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054505>
- Sultan, S.** (2014). Reviewing the protective role of antioxidants in oxidative stress caused by free radicals. *Asian Pacific Journal of Health Sciences*, 1(4), 401-406.
- Sun, M., Xing, G., Yuan, L., Gan, G., Knight, D., With, S. I., He, C., Han, J., Zeng, X., Fang, M., Boulianne, G. L., & Xie, W.** (2011). Neuroligin 2 is required for synapse development and function at the Drosophila neuromuscular junction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(2), 687–699. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3854-10.2011>
- Sun, X. J., & Liu, F.** (2009). Phosphorylation of IRS protéine Yin-Yang regulation of insulin signaling. *Vitam Horm*, 80, 351-87.
- Tao, J., Malbon, C. C., & Wang, H. Y.** (2001). Insulin stimulates tyrosine phosphorylation and inactivation of protein-tyrosine phosphatase 1B in Vivo. *J Biol Chem*, 276, 29520-5.
- Tarr, J.M., Kaul, K., Chopra, M., Kohner, E.M., & Chibber, R.** (2013). Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmol*, 1-13.

- Tejero, J., Shiva, S., & Gladwin, M. T.** (2018). Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiol Rev*, 99, 311–379.
- Tenenbaum M., Bonnefond A., Froguel P., Abderrahmane A.** (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des laboratoires* N°502.
- Thakur, R. S., Puri, H. S., & Husain, A. (1989). *Major medicinal plants of India*. Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants.
- Timsit, J., Carette, C., & Saint-Martin, C.** (2009). Quand et pourquoi rechercher un diabète monogénique?. *Médecine des maladies métaboliques*, 3(4), 448-453.
- Todd, J.A.** (2010). Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*, 32,457-67.
- Valco, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., Telser, J.** (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 39 (1), 44-84.
- Van-Acker, S. A. B. E., Griffioen, D. H., Van-Der-Vijgh, W. J. F., & Bast, A.** (1996). Structural aspect of antioxidant activity of flavonoids. *Free rad Biol Med*, 20, 331- 342.
- Veerapur, V. P., Prabhakar, K. R., Parihar, V. K., Bansal, P., Srinivasan, K. K., Priyadarsini, K. I., & Unnikrishnan, M. K.** (2010). Antidiabetic, hypolipidaemic and antioxidant activity of *Dodonaea viscosa* aerial parts in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Phytomedicine*, 2(1).
- Vinik, A., & Flemmer, M.** (2002). Diabetes and macrovascular disease. *Journal of diabetes and its complications*, 16(3), 235–245. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(01\)00212-4](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(01)00212-4)
- Wautier, J. L., Zoukourian, C., Chappey, O., Wautier, M. P., Guillausseau, P. J., Cao, R., Hori, O., Stern, D., & Schmidt, A. M.** (1996). Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *The Journal of clinical investigation*, 97(1), 238–243. <https://doi.org/10.1172/JCI118397>
- Wollheim, C. B., & Maechler, P.** (2002). Beta-cell mitochondria and insulin secretion: messenger role of nucleotides and metabolites. *Diabetes*, 51 Suppl 1, S37–S42. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s37>
- Xia, L., Wang, H., Goldberg, H.J., Munk, S., Fantus, I.G., & Whiteside, C.I.** (2006). Mesangial cell NADPH oxidase upregulation in high glucose is protein kinase C dependent and required for collagen IV expression. *Am J Physiol Renal Physiol*. 290(2), 345-56.
- Yaouang, J., Poirier, J. Y., Maugendre, D., Brissot, P., & Alannic, H.** (1999). Genetic hemochromatosis and diabetes association: a study in 474 hemochromatosis patients. *Diabetologia*, 33-58.
- Yerneni, K.K., Bai, W., Khan, B.V., Medford, R.M., & Natarajan, R.** (1999). Hyperglycemia induced activation of nuclear transcription factor kappaB in vascular smooth muscle cells. *Diabetes*. 48(4), 855-64.

**Yvon, R.** (2010). Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne. *Édition Elsevier Masson SAS*: 211-231.

**Zheng, W., & She, J. X.** (2005). Genetic association between a lymphoid tyrosine phosphate (PTPN22) and type 1 diabetes. *Diabetes*, 54, 906-8.



**Réalisé par**

Ali DAHMANE Fatima Zohra  
ANANI Yousra

**Encadré par**

Pr. AZZI Rachid

**Etude de la relation entre le diabète sucré et le stress oxydatif: utilisation des plantes médicinales****Résumé**

Radicaux libres, stress oxydant, espèces réactives de l'oxygène, antioxydant sont devenus des termes de plus en plus familiers pour les professionnels de la santé et même le grand public.

Le milieu médicale prend conscience qu'une augmentation de stress oxydant chez un individu est potentiellement une cause d'apparition de diverses pathologies comme le diabète sucré dont nous sommes intéressés dans notre recherche. L'intérêt de l'étude bibliographique était de mettre en évidence le lien entre ces deux approches suivantes : stress oxydant et diabète sucré et ses complications.

Dans l'analyse des résultats obtenus de nombreuses études antérieures, les chercheurs ont trouvé que l'extrait hydro-méthanolique de feuilles d'*Embllica officinalis* possède un effet antioxydant et protecteur contre la peroxydation lipidique, le même effet a été trouvé dans le traitement à base de poudre de feuilles de *Moringa oleifera* sur l'équilibre de stress oxydant chez les diabétiques. De plus, les extraits de polyphénols et le resvératrol trans et cis et l'extrait hydro-éthanolique de *Trilepisium madagascariense* ont montré potentiel antioxydant chez les diabétiques.

**Mots clés :** stress oxydant, diabète sucré, système antioxydant, plantes médicinales,

**Abstract**

Free radicals, oxidative stress, reactive oxygen species, and antioxidants have become increasingly familiar terms for health professionals and even the general public.

The medical community is becoming aware that an increase in oxidative stress in an individual is potentially a cause of the onset of various pathologies such as diabetes which we are interested in researching. The interest of the bibliographic study was to highlight the link between these two approaches: oxidative stress and diabetes mellitus and its complications.

In the analysis of the results obtained from many previous studies, the researchers found that the hydro-methanolic extract of *Embllica officinalis* has an antioxidant and protective effect against lipid peroxidation. The same effect was found in the treatment with *Moringa oleifera* leaf powder on the balance of oxidative stress.

In addition, polyphenol extracts and trans-resveratrol and cis of red wine and hydro ethanol extract of *Trilepisium madagascariense* have a great antioxidant potential in diabetic Patients.

**Keywords:** oxidative stress, diabetes, sugar, antioxidant system, medicinal plants

**ملخص**

لقد أصبحت الجذور الحرة والإجهاد التأكسدي وأنواع الأكسجين التفاعلية ومضادات الأكسدة مصطلحات مألوفة بشكل متزايد للمهنيين الصحيين وحتى لعامة الناس. أصبح المجتمع الطبي على دراية بأن زيادة الإجهاد التأكسدي لدى الفرد من المحتمل أن تكون سبباً لظهور أمراض مختلفة مثل مرض السكري، والتي نحن مهتمون بها في بحثنا. كان الاهتمام بالدراسة البيولوجية هو إبراز الصلة بين هذين النهجين التاليين الإجهاد التأكسدي و داء السكري ومضاعفاته.

من خلال تحليل النتائج التي تم الحصول عليها بعد دراسة بعض البحوث، وجد الباحثون أن المستخلص المائي الميثانولي لأوراق *Embllica officinalis* يمتلك تأثيراً مضاداً للأكسدة ووقائياً ضد بيروكسيد الدهون، وقد أثبتت الأبحاث ان للعلاج بمسحوق أوراق *Moringa oleifera* تأثيراً على توازن الإجهاد التأكسدي لدى مرضى السكر، بالإضافة إلى ذلك، قد اثبتت مستخلصات البولي فينول وريسفيراترول من النبيذ الأحمر و المستخلص المائي الإيثانولي ل *Trilepisium madagascariense* لها تأثيراً مضاداً للأكسدة لدى لمرضى السكري.

**الكلمات المفتاحية:** الإجهاد التأكسدي، داء السكري، نظام مضادات، الأكسدة الأعشاب الطبية