

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaïa



Faculté de Médecine
Département de Médecine



Thèse de Doctorat en Sciences Médicales DESM

Thème

LE STRESS OXYDANT CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 : EVALUATION ET PRISE EN CHARGE

Présentée par

Docteur Lamia BEDDOU

Maitre-Assistante

Physiologie clinique, explorations fonctionnelles métaboliques et nutrition

Faculté de Médecine de Bejaïa

Sous la direction du professeur

Ahmed GHOUINI

Faculté de médecine de Blida

Soutenue publiquement le/...../2025

Devant le jury composé de

Pr. Abdelmalek DANOUNE, Faculté de Médecine de Bejaïa ----- Président

Pr. Samia ABDI, Faculté de Médecine de Blida ----- Examinateur

Pr Djamil Adjiri, Faculté de Médecine de Sétif ----- Examinateur

Pr Nadjib KAOUACHE, Faculté de Médecine de Bejaïa ----- Examinateur

Année universitaire 2024/2025

Remerciements et dédicaces

الحمد لله الذي بنعمته تم الصالحات، وبفضله وتوفيقه أتممت هذا العمل

La réalisation de cette thèse de doctorat représente bien plus qu'un aboutissement académique ; elle est le fruit d'un cheminement intellectuel, humain et émotionnel qui n'aurait pu être possible sans le soutien, la collaboration et l'encouragement de nombreuses personnes. C'est avec une profonde gratitude que je tiens à exprimer ma reconnaissance à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'accomplissement de ce travail.

***** À mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Ahmed GHOUINI***

Je vous exprime ma plus sincère gratitude pour votre guidance, votre patience et votre confiance tout au long de ces années. Votre expertise, votre rigueur scientifique et votre disponibilité ont été des piliers essentiels dans la conduite de ce projet. Vos conseils avisés et votre vision ont grandement enrichi ma réflexion et m'ont permis de dépasser les obstacles rencontrés. Merci également pour votre soutien humain, qui a été tout aussi précieux que votre accompagnement académique.

***** À Monsieur le Professeur Mokrane Iguer-Ouada***

Je vous remercie chaleureusement pour votre contribution précieuse à ce travail. Vos perspectives novatrices, vos retours constructifs et votre bienveillance ont été des atouts majeurs dans l'élaboration de cette thèse. Votre engagement et votre passion pour la recherche ont été une source d'inspiration constante.

***** Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur Abdelmalek DANOUNE,*** Président du jury, pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider cette soutenance. Votre présence témoigne de l'intérêt que vous portez à mon travail et m'honore tout particulièrement. Je vous remercie sincèrement pour le temps que vous avez bien voulu consacrer à l'évaluation de ce travail, ainsi que pour la bienveillance, l'attention et la rigueur scientifique dont vous avez fait preuve tout au long de cette démarche.

*****Un grand merci aux membres du jury, Professeur Samia ABDI, Professeur Djamil Adjiri et Professeur Nadjib KAOUACHE*** pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour leurs commentaires constructifs qui ont permis d'enrichir cette recherche.

**Je tiens à remercier chaleureusement mes collègues et amis du laboratoire de la Faculté de Médecine et de la Faculté des Sciences de la nature et de la vie pour leur soutien, leurs échanges stimulants et les moments de convivialité qui ont rendu cette expérience inoubliable.

**Un grand merci aux équipes soignantes et aux patients, sans qui cette thèse n'aurait pas été possible. Leur confiance et leur implication dans le projet de recherche ont été déterminantes pour la réalisation de cette étude.

*****À l'équipe administrative de la Faculté de Médecine de Bejaïa *****

Je vous remercie pour votre aide précieuse dans la gestion des aspects logistiques et administratifs de cette thèse. Votre professionnalisme et votre disponibilité ont grandement facilité mon parcours.

*****À mes proches, ma famille et mes amis*****

Vous avez été ma source de force et de réconfort tout au long de cette aventure. Merci pour votre soutien inconditionnel, votre patience et votre compréhension durant les moments d'intense travail et de doute. Vos encouragements et votre affection ont été des moteurs essentiels pour persévérer et atteindre cet objectif. Une pensée particulière à mes filles Amina, Sabrina et Kaouthar dont la présence et l'amour ont illuminé ce parcours.

*****À mon défunt papa*****

Bien que tu ne sois plus là pour voir ce jour, ton amour et tes enseignements restent gravés dans mon cœur. Cette thèse est dédiée à ta mémoire et à tout ce que tu m'as appris."

Enfin, je remercie toutes les personnes, trop nombreuses pour être mentionnées individuellement, qui ont apporté leur aide dans l'élaboration de cette thèse, que ce soit par leurs conseils, leurs critiques ou leur simple présence.

Sachez que votre soutien, même indirect, a été précieux. Cette thèse est le résultat d'un effort collectif, ce travail n'aurait pas vu le jour sans l'aide et la contribution de toutes ces personnes. Je vous en suis infiniment reconnaissante.

Liste des abréviations et acronymes

- 4- AF: 4-aminophénazole
- •NO : Monoxyde d'azote
- ABTS : Acide 2,2'-azino-bis3 éthyl benz-thiazoline-6-sulfonique
- ACR: Albumine/Créatinine Ratio
- ADN: Acide désoxyribonucléïque
- ADP: Adénosine Diphosphate
- AGE: Advanced Glycation End Products
- AGE: Advanced Glycation End Products
- AGL: Acides gras libres
- AGPI : Acide gras polyinsaturés
- ALAT : Alanine-Amino-Transférase
- ALT: Alanine amino transférase
- Apo B : Apoprotéine B
- ARNm : Acide ribonucléïque messager
- ASAT : Aspartate-Amino-Transférase
- ATP: Adénosine triphosphate
- BMI: Body Mass Index
- CAT : Activité catalase
- cCu-ZnSOD : Superoxydes dismutases à cuivre-zinc cytosoliques
- Cd : Cadmium

- cGPX : Glutathion peroxydase cytosolique
- CO₂: Dioxyde de carbone
- CRP : Protéine C Réactive
- Cu : Cuivre
- CuSOD : Superoxyde dismutase à cuivre
- DT1 : Diabète de type 1
- DT2: Diabète de type 2
- EDTA : Ethylène diamine tétra acétique
- EOA : Espèces oxygénées activées
- Fe : Fer
- Fe³⁺: Fer ferrique
- FRAP: Ferric reducing ability of plasma
- G₃P : Glycérol-3-phosphate
- GADA : Anticorps anti-glutamique décarboxylase
- GC : Guanine/Cytosine
- GIGPx: Glutathion peroxydase spécifique des cellules digestives
- GK : Glycérol kinase
- GOD : Glucose-oxydase
- GOT : Transaminase glutamate oxaloacétique
- GPO : Glycérophosphate déshydrogénase
- GTP : Transaminase glutamique pyruvique

- H₂O: Eau
- H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
- Hb : Hémoglobine
- HbA_{1c} : Hémoglobine glyquée
- HDL : High Density Lipoprotein
- HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
- HO[•]: Radical hydroxyle
- HOMA : Homeostasis
- HPGPx: Glutathion peroxydase de la membrane cellulaire
- HPLC : Chromatographie liquide de haute performance
- IL-6 : Interleukine-6
- IMC: Indice de masse corporelle
- K₂S₂O₈ : Persulfate de potassium
- kDa : Kilodalton
- LDH: Lactate déshydrogénase
- LDL : Low Density Lipoprotein
- LPL : Lipoprotéine lipase
- MARD : Mild Age- Related Diabetes
- MDA : Malondialdéhyde
- MDH : Malate déshydrogénase
- MetHb : Méthémoglobine

- Mg : Magnésium
- MGO : Méthylglyoxal
- MnSOD : Superoxyde dismutase à manganèse
- MOD : Mild Obesity-related Diabetes
- NAD: Nicotinamide-Adénine-Dinucléotide
- NADPH : Nicotinamide-Adénine-Dinucléotide Phosphate
- Ni : Nickel
- nm : Nanomètre
- NOS : Nitric Oxyde Synthase
- O₂ : Oxygène
- O₂^{·-}: Anion superoxyde
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- ONOO : Peroxynitrite
- p Cu-ZnSOD : Superoxydes dismutases à cuivre-zinc plasmatiques
- pGPx: Glutathion peroxydase plasmatique
- PL: Peroxydation lipidique
- RAGE : Récepteurs aux AGE
- RLO:: Radicaux libres oxygénés
- ROO[·] : Radicaux peroxyles
- ROS: Reactive Oxygen Species
- RPE : Résonance magnétique paraélectronique RPE

- rpm : Rythme par minute
- SAID : Sever Auto Immune Diabetes
- SAT : Statut antioxydant total
- SGOT : Sérum-Glutamyl-Oxaloacéate-Transférase
- SGTP : Sérum- Glutamyl-Pyruvate-Transaminase
- SH : Groupement sulfhydryle
- SIDD : Sever Insulin deficient Diabetes
- SIRD : Sever Insulin Resistant Diabetes
- SLA : Sclérose latérale amyotrophique SLA
- SO : Stress oxydant
- SOD: Superoxyde dismutase
- TA : Thymine/Adénine
- TAHINA : Epidemiological Transition And Health Impact in North Africa
- TBA : Acide thiobarbiturique
- TBARS : Thiobarbituric acid reactant substances
- TG: Triglycérides
- TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
- TRAP : Evaluation du pouvoir anti-oxydant total du plasma
- UV: Ultraviolet
- VCAM-1 : Vascular cell adhesion molecule 1
- VEGF: Vascular endothelium growth factor

- VLDL: Very Low Density Lipoprotein

- Zn : Zinc,

- β carotène : Bêta carotène

-4-HNE : 4 hydroxynonénal

TABLE DE MATIERES

INTRODUCTION..... **1**

REVUE DE LA LITTERATURE **4**

CHAPITRE 1 : LE STRESS OXYDANT..... **5**

1.1	DEFINITION ET GENERALITES	5
1.2	OXYGENE ET RADICAUX LIBRES.....	6
1.2.1	<i>Oxygène.....</i>	6
1.2.2	<i>Respiration mitochondriale</i>	7
1.2.3	<i>Système redox et radicaux libres.....</i>	8
1.3	CIBLES MOLECULAIRES DES RL.....	11
1.3.1	<i>Les lipides</i>	11
1.3.2	<i>L'ADN :</i>	13
1.3.3	<i>Les protéines.....</i>	13
1.3.4	<i>Les glucides.....</i>	14
1.4	SYSTEME ANTIOXYDANT	15
1.4.1	<i>Le système enzymatique</i>	15
1.4.2	<i>Le système non enzymatique</i>	15
1.5	LES CONSEQUENCES BIOLOGIQUES DU STRESS OXYDANT	16
1.6	LES MALADIES LIEES AU STRESS OXYDANT.....	17
1.7	LUTTE CONTRE LE STRESS OXYDANT	18
1.7.1	<i>Apport en antioxydants alimentaires et suppléments antioxydants</i>	18
1.7.2	<i>Modifications du mode de vie et gestion des facteurs de risque.....</i>	20
1.8	MISE EN EVIDENCE DU SO	20
1.8.1	<i>Mesure de la production de radicaux libres (statut pro-oxydant) :</i>	21
1.8.2	<i>Mesure des dommages oxydatifs (marqueurs de stress oxydant)</i>	22
1.8.2.1	Marqueurs liés à l'oxydation des lipides	22
1.8.2.1.1	Malondialdéhyde (MDA) :	22
1.8.2.1.2	Les Isoprostanes :	22
1.8.2.1.3	Le 4-hydroxy-2-trans-nonénal (4-HNE) :	22
1.8.2.1.4	Les LDL oxydées	23
1.8.2.2	Marqueurs liés à l'oxydation des protéines.....	23
1.8.2.3	Marqueurs liés à l'oxydation de l'ADN	23
1.8.3	Evaluation des systèmes de défense antioxydants :	24
1.9	NOUVEAUX TESTS D'EVALUATION DU SO :	24

CHAPITRE 2 : LE DIABETE DE TYPE 2 (DT2) **26**

1.1	DEFINITION	26
1.2	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE DIABETE	26
1.3	CRITERES DE DIAGNOSTIC DU DIABETE	28
1.4	CLASSIFICATION DES DIABETES DE L'ADULTE	29
1.5	PHYSIOPATHOLOGIE DU DT2	30
1.6	COMPLICATIONS DU DIABETE	32
1.6.1	<i>Complications aiguës.....</i>	32
1.6.2	<i>Les complications chroniques :</i>	33
1.6.2.1	Les complications micro-angiopathiques	33

1.6.3	<i>Les complications macrovasculaires</i>	34
1.7	TRAITEMENT.....	35
CHAPITRE 3 : DIABETE ET SO		38
1.8	GLUCOTOXICITE LIEE A L'HYPERGLYCEMIE	38
1.8.1	<i>Auto-oxydation du glucose</i>	39
1.8.2	<i>La voie des polyols</i>	39
1.8.3	<i>La voie de la protéine kinase C (PKC)</i>	41
1.8.4	<i>La voie des hexosamines</i>	42
1.8.5	<i>Glycation des protéines et formation des AGEs</i>	43
1.9	METHODES D'ETUDE DU STRESS OXYDANT : LE SANG	44
MATERIEL ET METHODES		47
1 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....		48
1.1	OBJECTIF PRINCIPAL :	48
1.2	OBJECTIFS SECONDAIRES :	48
2 MATERIEL ET METHODES.....		48
2.1	TYPE D'ETUDE :	48
2.2	PATIENTS :	48
2.2.1	<i>Considération éthique</i>	48
2.2.2	<i>La taille de l'échantillon</i>	48
2.2.3	<i>Critères d'inclusion</i> :	49
2.2.4	<i>Critères de non inclusion</i>	49
2.2.5	<i>Critères d'exclusion</i>	49
2.3	MATERIEL	50
2.4	METHODES	50
2.4.1	<i>Recueil des informations</i>	50
2.4.2	<i>Suivi des patients</i>	51
2.4.3	<i>Bilan anthropométrique</i>	51
2.4.4	<i>Bilan biologique</i>	52
2.4.4.1	HbA1c :	53
2.4.4.2	Cholestérol total	54
2.4.4.3	Cholestérol HDL :	54
2.4.4.4	Cholestérol LDL :	54
2.4.4.5	Triglycérides :	54
2.4.4.6	Evaluation du statut antioxidant total (test à l'ABTS : (2,2'- azinobis-(3 ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid diamonium salt))	55
2.4.4.7	Mesure du MDA par la méthode TBA (Acide Thiobarbiturique)	56
2.4.4.8	Mesure de l'hémoglobine intacte	58
2.4.4.9	Mesure de la Méthémoglobine	58
3 ANALYSE STATISTIQUE		58
RESULTATS		59
1 DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE		60
1.1	REPARTITION DE LA POPULATION GLOBALE SELON LE SEXE.....	60
		60

1.2	REPARTITION DE LA POPULATION GLOBALE SELON LA MOYENNE D'AGE, AGE AU DIAGNOSTIC, DUREE D'EVOLUTION ET LE SEXE	60
1.3	REPARTITION DE LA POPULATION GLOBALE SELON LE SEXE ET PAR CLASSE D'AGE	61
1.4	ANTECEDENTS PERSONNELS D'HTA EN FONCTION DU SEXE	62
1.5	ANTECEDENTS PERSONNELS DE DYSLIPIDEMIE EN FONCTION DU SEXE.....	62
1.6	CONSOMMATION DE TABAC EN FONCTION DU SEXE	63
1.7	CONSOMMATION D'ALCOOL EN FONCTION DU SEXE	63
1.8	ANTECEDENTS FAMILIAUX DE DIABETE SELON LE SEXE	63
1.9	ANTECEDENTS FAMILIAUX DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES SELON LE SEXE	64
1.10	REPARTITION DE LA POPULATION GLOBALE SELON LA TAILLE, LE POIDS, L'IMC ET LE SEXE	64
1.11	BILAN BIOLOGIQUE	65
1.12	CHIFFRES TENSIONNELS EN FONCTIONS DU SEXE.....	66
1.13	TYPE DE TRAITEMENT.....	66
1.14	NOMBRE D'ADO PRESCRITS EN FONCTION DU SEXE.....	67
1.15	PRISE DE STATINES	67
1.16	PRISE D'ASPIRINE.....	67
1.17	TYPE ET NOMBRE DE COMPLICATIONS VASCULAIRE.....	68
2	RELATION SO, DIABETE ET FACTEURS ASSOCIES AU DIABETE	69
2.1	EVOLUTION DE L'HBA1C, DU MDA ET DU SAT EN FONCTION DU SEXE	69
2.2	DUREE D'EVOLUTION DU DIABETE AVEC HBA1C, MDA ET SAT.....	70
2.3	SO, HBA1C ET SEXE	71
2.4	RELATION DU SO, DE L'HBA1C AVEC LE BMI	72
2.5	RELATION ENTRE SO ET HBA1C AVEC LA TAS	73
2.6	RELATION DU SO ET DE L'HBA1C AVEC LA TAD	74
2.7	RELATION DU SO, DE L'HBA1C AVEC LA DYSLIPIDEMIE	75
2.8	IMPACT DE L'ACTIVITE PHYSIQUE (AP) SUR LE TAUX D'HBA1C ET LE SO	76
3	SO ET COMPLICATIONS.....	77
3.1	COMPLICATIONS VASCULAIRES, HBA1C, MDA ET SAT	77
3.2	COMPLICATIONS MICRO-VASCULAIRES, HBA1C, MDA ET SAT	78
3.3	RELATION ENTRE LES RETINOPATHIES ET LE TAUX DE MDA, DE L'HBA1C ET LE SAT	79
3.4	RELATION ENTRE LES NEPHROPATHIES ET LE TAUX DE MDA, DE L'HBA1C ET LE SAT	80
3.5	RELATION ENTRE LES NEUROPATHIES ET LE TAUX DE MDA, DE L'HBA1C ET LE SAT	81
3.6	SO, HBA1C, AP ET COMPLICATIONS	82
3.7	RELATION DU SO ET DES DYSLIPIDEMIES AVEC LES COMPLICATIONS VASCULAIRES	83
4	STRESS OXYDATIF ET METHEMOGLOBINE	84
4.1	EVOLUTION DE L'HBA1C, DE METHEMOGLOBINE, DU SAT ET DU MDA EN FONCTION DU L'AGE.....	84
4.2	METHEMOGLOBINE ET DUREE D'EVOLUTION DE LA MALADIE.....	85
4.3	METHEMOGLOBINE ET BMI.....	86
4.4	METHEMOGLOBINE ET DYSLIPIDEMIE.....	87
4.5	RELATION ENTRE LES COMPLICATIONS VASCULAIRES ET LES TAUX DE MDA, DE L'HBA1C, DE LA METHEMOGLOBINE ET LE SAT	88
4.6	RELATION ENTRE LES COMPLICATIONS MICO-VASCULAIRES ET LES TAUX DE MDA, DE L'HBA1C, DE LA METHEMOGLOBINE ET LE SAT.....	89
4.7	METHEMOGLOBINES, RETINOPATHIES ET NEPHROPATHIES	90
4.8	IMPACT DE LA DUREE D'EVOLUTION SUR LES TAUX DE MDA, HBA1C, METHEMOGLOBINE, HEMOGLOBINE ET LE NOMBRE DE COMPLICATIONS	92

5 COMPARAISON T0/T6MOIS	93
5.1 EVOLUTION DE L'HbA1C ET DES PARAMETRES DU SO APRES 6 MOIS.....	93
5.2 EVOLUTION DU IMC6 MOIS APRES LE DEBUT DE L'ENQUETE :.....	95
5.3 PROFIL TENSIONNEL APRES 6 MOIS DE SUIVI.....	95
5.4 PROFIL LIPIDIQUE APRES 6 MOIS DE SUIVI.....	96
6 RESULTATS DES CORRELATIONS BIVARIEES REALISEES PAR LE TEST DE PEARSON ENTRE LES DIFFERENTES VARIABLES DE NOTRE ETUDE :	97
DISCUSSION	98
1 LIMITES ET BIAIS :.....	99
2 POINTS D'INTERET SCIENTIFIQUE :.....	99
3 ANALYSE DES RESULTATS	99
3.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION RECRUTEE :	100
3.2 STRESS OXYDATIF, DIABETE ET FACTEURS ASSOCIES AU DIABETE DE TYPE 2 :	102
3.3 STRESS OXYDATIF ET COMPLICATIONS VASCULAIRES :.....	106
3.4 STRESS OXYDATIF, METHEMOGLOBINE :.....	108
3.5 COMPARAISON DE L'ETAT DE SANTE DES PATIENTS T0/T6 MOIS :	111
CONCLUSION.....	112
PERSPECTIVES	115
REFERENCES.....	118
ANNEXES.....	141

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: LE DESEQUILIBRE HOMEOSTATIQUE DU STRESS OXYDANT	6
FIGURE 2: CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE	7
FIGURE 3: ORIGINE DES DIFFERENTS RADICAUX LIBRES OXYGENES ET ESPECES REACTIVES DE L'OXIGENE IMPLIQUES EN BIOLOGIE	10
FIGURE 4 : PRINCIPALES ETAPES ET PRODUITS DE LA PEROXYDATION DES LIPIDES.	11
FIGURE 5:LA REACTION DE LA BASE GUANINE AVEC LE RADICAL HYDROXYLE.	13
FIGURE 6: PRINCIPAUX DOMMAGES CELLULAIRE INDUITS PAR LES EROS SUR LES LIPIDES, LES PROTEINES ET L'ADN.	14
FIGURE 7 : MODE D'ACTION DES PRINCIPAUX SYSTEMES ENZYMATIQUES ANTIOXYDANTS ET LEURS COFACTEURS METALLIQUES.	16
FIGURE 8: PHOTOGRAPHIE DE L'APPAREIL RPE MOBILE TYPE JOEL FR30	21
FIGURE 9:LOGO DE L'INSTITUT EUROPEEN DES ANTIOXYDANTS	25
FIGURE 10: NOMBRE DE PERSONNES DIABETIQUES DANS LE MONDE.	27
FIGURE 11: PREVALENCE DU DIABETE SELON L'AGE ET LE SEXE	28
FIGURE 12: TYPOLOGIE DU DIABETE.	30
FIGURE 13: LES COMPLICATIONS MAJEURES DU DIABETE	35
FIGURE 14: LES DIFFERENTES VOIES MOLECULAIRES ASSOCIEES AU STRESS OXYDANT CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES.	39
FIGURE 15: LA VOIE DES POLYOLS.	40
FIGURE 16: LA VOIE DE LA PROTEINE KINASE C	41
FIGURE 17: LA VOIE DES HEXOSAMINES.	42
FIGURE 18: FORMATION DES AGES.	44
FIGURE 19: SEPARATION DU SANG EN 2 FRACTIONS.....	53
FIGURE 20: TOSOH AUTOMATED GLYCOHEMOGLONIN ANALYZER.....	53
FIGURE 21: PROTOCOLE DU TEST ABTS	56
FIGURE 22: COURBE DE VARIATION DE L'HbA1C(A), DU MDA (B) ET DU SAT (C) EN FONCTION DE L'AGE.	69
FIGURE 23: DUREE D'EVOLUTION DU DIABETE EN FONCTION DE L'HbA1C(A), MDA(B) ET SAT(c)	70
FIGURE 24: SEXE EN FONCTION DE HbA1C (A), MDA(B) ET SAT(c).....	71
FIGURE 25: IMC EN FONCTION DE L'HbA1C (A), MDA(B) ET SAT(c).....	72
FIGURE 26: TAS EN FONCTION DE L'HbA1c (A), MDA(B) ET SAT(c)	73
FIGURE 27: TAD EN FONCTION DE L'HbA1c(A), MDA(B) ET SAT(c)	74
FIGURE 28: DYSLIPIDEMIE EN FONCTION DE L'HbA1c (A), MDA(B) ET SAT(c)	75
FIGURE 29: ACTIVITE PHYSIQUE EN FONCTION DE L'HbA1c(A), MDA(B) ET SAT(c)	76
FIGURE 30: COMPLICATIONS VASCULAIRES EN FONCTION DE L'HbA1c(A), MDA(B) ET SAT(c)	77
FIGURE 31: COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES EN FONCTION DE HbA1c(A), MDA (B), SAT(c) ET SAT EN FONCTION DU NOMBRE DE CPC MICROVASCULAIRES(D)	78
FIGURE 32:RETINOPATHIES EN FONCTION DE L'HbA1c(A), MDA(B) ET SAT(c)	79
FIGURE 33: NEPHROPATHIES EN FONCTION DE L'HbA1c(A), MDA(B) ET SAT(c)	80
FIGURE 34: NEUROPATHIES EN FONCTION DE L'HbA1c(A), MDA(B) ET SAT(c)	81
FIGURE 35: AP ET COMPLICATIONS EN FONCTION DE L'HbA1c(A), MDA(B) ET SAT(c)	82
FIGURE 36:CPC ET DYSLIPIDEMIES EN FONCTION DE L'HbA1c(A), MDA(B)ET SAT(c)	83
FIGURE 37: COURBES DE VARIATION DE L'HbA1c(A), DE METHEMOGLOBINE(B), DU SAT(C) ET MDA(D)	84
FIGURE 38: DUREE D'EVOLUTION EN FONCTION DE L'HbA1c(A), METH(B), MDA(C) ET SAT(D)	85
FIGURE 39:IMCEN FONCTION DE L'HbA1c(A), METH(B), MDA(C) ET SAT(D)	86
FIGURE 40:DYSLIPIDEMIE EN FONCTION DE L'HbA1c(A), METH(B), MDA(C) ET SAT(D)	87
FIGURE 41:CPC VX EN FONCTION DE L'HbA1c (A), METH(B), MDA(C) ET SAT(D)	88
FIGURE 42: CPC MICROVASCULAIRES EN FONCTION DE L'HbA1c (A), METH(B), MDA(c) ET SAT(D)	89
FIGURE 43: RETINOPATHIES EN FONCTION DE L'HbA1c(A), METH(B), MDA(c) ET SAT(D)	90
FIGURE 44: NEPHROPATHIES EN FONCTION DE L'HbA1c(A), METH(B), MDA(c) ET SAT(D)	91

FIGURE 45: IMPACT DE LA DUREE D'EVOLUTION SUR LES TAUX DE L'HbA1C (A), , MDA (B), METHEMOGLOBINE (C) ET LE TAUX DE L'HEMOGLOBINE(D)	92
FIGURE 46: EVOLUTION DE L'HbA1C APRES 6 MOIS	93
FIGURE 47: EVOLUTION DU MDA APRES 6 MOIS	93
FIGURE 48: EVOLUTION DU SAT APRES 6 MOIS	94
FIGURE 49: EVOLUTION DE LA METHEMOGLOBINE APRES 6 MOIS	94
FIGURE 50: EVOLUTION DU IMC APRES 6 MOIS.....	95
FIGURE 51: PROFIL TENSIONNEL APRES 6 MOIS DE SUIVI	95
FIGURE 52: PROFIL LIPIDIQUE APRES 6 MOIS DE SUIVI	96

LISTE DE TABLEAUX

TABLEAU 1 : LES DIFFERENTES CLASSES DES ANTIDIABETIQUES ORAUX	37
TABLEAU 2: REPARTITION DE LA POPULATION GLOBALE SELON LE SEXE.....	60
TABLEAU 3: REPARTITION DE LA POPULATION GLOBALE SELON LA MOYENNE D'AGE, AGE AU DIAGNOSTIC, DUREE D'EVOLUTION ET LE SEXE.....	60
TABLEAU 4: REPARTITION DE L'ECHANTILLON GLOBAL SELON LE SEXE ET PAR CLASSE D'AGE.....	61
TABLEAU 5: ANTECEDENTS PERSONNELS D'HTA EN FONCTION DU SEXE	62
TABLEAU 6: ANTECEDENTS PERSONNELS DE DYSLIPIDEMIE EN FONCTION DU SEXE	62
TABLEAU 7: CONSOMMATION DE TABAC EN FONCTION DU SEXE	63
TABLEAU 8: CONSOMMATION D'ALCOOL EN FONCTION DU SEXE.....	63
TABLEAU 9: ANTECEDENTS FAMILIAUX DE DIABETE SELON LE SEXE.....	63
TABLEAU 10: ANTECEDENTS FAMILIAUX DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES SELON LE SEXE.....	64
TABLEAU 11: REPARTITION DE LA POPULATION GLOBALE SELON LA TAILLE, LE POIDS, LE IMC ET LE SEXE	64
TABLEAU 12: BILAN BIOLOGIQUE	65
TABLEAU 13: CHIFFRES TENSIONNELS EN FONCTIONS DU SEXE.....	66
TABLEAU 14: TYPE DE TRAITEMENT	66
TABLEAU 15: NOMBRE D'ADO PRESCRITS EN FONCTION DU SEXE	67
TABLEAU 16: PRISE DE STATINES	67
TABLEAU 17: PRISE D'ASPIRINE.....	67
TABLEAU 18: TABLEAU RECAPITULATIF DES COMPLICATIONS CONSTATEES	68
TABLEAU 19: FREQUENCE DE COMPLICATIONS MICRO-VASCULAIRES.....	68

INTRODUCTION

Le stress oxydant (SO) est une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques ; de ce fait, il est associé à de nombreuses maladies chroniques telles que le diabète de type 2 (DT2) qui constitue un enjeu de santé publique majeur(1,2) . Le SO s'avère un déterminant important de l'installation du DT2. En effet, l'excès des ROS est à l'origine de la perturbation du métabolisme énergétique musculaire. De plus, le SO perturbe l'insulino-sécrétion, en promouvant l'insulino-résistance et les complications cardiovasculaires qui y sont associées(1).

Dans le DT2 qui est une maladie très hétérogène à l'origine de laquelle différents processus physiopathologiques sont impliqués. Deux mécanismes principaux liés au diabète sont susceptibles d'intervenir comme facteurs aggravant des processus physiopathologiques participant à l'installation du DT2 et responsables du SO : la lipotoxicité et surtout la glucotoxicité (3). La part relative de la glucotoxicité et de la lipotoxicité dans la perte des cellules n'a pas été établie, mais il est clair que ces deux mécanismes doivent être impliqués chez les diabétiques de type 2 exposés de façon chronique à des concentrations élevées de glucose et d'acides gras (4). La relation entre concentrations élevées en glucose et SO a pu être mise en évidence par plusieurs études ; en effet, la présence de fortes concentrations de glucose se traduit par une production intracellulaire accrue de ROS qui favorise la formation de produits terminaux de glycation avancée ou Advanced Glycation End Products (AGE) au niveau des protéines cytosoliques. L'addition d'antioxydants, comme l' α -tocophérol, inhibe à la fois la production de ROS et la formation d'AGE (5). En outre, des concentrations élevées en glucose augmentent les ARNm de ces enzymes. La surexpression cellulaire de ces enzymes antioxydantes constitue une réponse au SO consécutif à des taux de glucose élevés (3).

Plusieurs mécanismes semblent impliqués dans le développement d'un SO chez les diabétiques : l'auto-oxydation du glucose, la glycation des protéines et la voie des polyols. En présence de fer, le glucose subit une auto-oxydation, entraînant la génération d'anions superoxydes, mais aussi la production de la forme aldéhyde du glucose, le glyoxal. Cette molécule se fixe rapidement sur les protéines dans lesquelles apparaît un résidu carboxyméthyl lysine. Ce groupement capte facilement le cuivre, ce qui provoque le déclenchement de réactions de type Fenton avec production des radicaux hydroxyles: il s'ensuit une augmentation de la peroxydation lipidique(PL)(6). Quant aux acides gras libres (AGL), ils ne sont pas seulement des carburants énergétiques de la cellule, mais servent

également de molécules de signalisation. Cependant, l'excès d'AGL perturbe les mécanismes de la transmission du signal insulinique(7). Selon cette hypothèse, l'augmentation des AGL dans le muscle conduirait à l'accumulation de certains de leurs métabolites, tels que l'acyl-CoA et le diacylglycérol perturbant après plusieurs relais la voie de transduction du signal insulinique, ce qui conduit à une réduction du transport de glucose (8). Le même type de mécanisme existe dans le foie, qui conduit à une inhibition de la glycolyse ; la résistance à l'insuline entraîne en effet une inactivation des enzymes clés de la glycolyse, avec pour corollaire une activation de la néoglucogenèse.

L'insulinorésistance observée dans le DT2, mais aussi dans l'obésité a pour origine une altération de la répartition des AGL entre les adipocytes, le foie et les muscles. Les acides gras sont des substrats énergétiques majeurs de la cellule des îlots de Langerhans. Même s'ils ont un faible effet insulinosécréteur, ils contribuent surtout au métabolisme oxydant des cellules(9). Ils engendrent donc du SO. Par ailleurs, les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés, sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. Cette réaction appelée *peroxydation lipidique* donne une réaction en chaîne (10,11). Le radical peroxyde, après évolution peut libérer différents aldéhydes toxiques dont le malondialdéhyde (MDA) (12). Cette attaque des lipides peut concerner les lipides membranaires ou les lipides circulants. L'oxydation des lipides circulants va aboutir à la formation de LDL oxydées qui seront captées par des macrophages qui vont se transformer en cellules spumeuses, à l'origine du développement de l'athérosclérose. L'attaque des phospholipides membranaires modifie la fluidité membranaire et donc le fonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs et la transduction des signaux(13). Ainsi, la peroxydation lipidique pourrait expliquer pourquoi le diabète est souvent associé à des complications cardio-vasculaires, première cause de décès chez les diabétiques(14). De plus, l'hyperglycémie chronique entraîne une glycation (ou glycosylation non enzymatique) des protéines aboutissant à la formation d'AGE qui caractérisent le vieillissement.(15) En cas d'hyperglycémie, la voie secondaire des polyols est activée. L'aldose réductase enzyme clé de cette voie, a peu d'affinité pour le glucose mais dans les cellules insulino-indépendantes (cellules rénales, rétiniennes et nerveuses) et quand ce dernier est en concentration élevé, l'enzyme métabolise le glucose en sorbitol(16). Le sorbitol s'accumule dans la cellule et modifie l'osmolarité des cellules. Cette réaction nécessite le NADPH comme

cofacteur qui sera donc moins disponible pour les enzymes antioxydantes comme la glutathion-réductase, l'ascorbate réductase. Le NAD⁺ lui aussi utilisé pour transformer le sorbitol en fructose n'est plus disponible pour la synthèse de NO qui a un rôle important dans le métabolisme vasculaire(17). La production accrue de fructose par cette voie stimule la formation des AGE grâce au plus grand pouvoir réducteur du fructose par rapport au glucose(18). L'activation de cette voie des polyols (hyperosmolarité intracellulaire, pouvoir réducteur du fructose, baisse des cofacteurs NADPH et NAD⁺, baisse du glutathion réduit) peut donc avoir des effets délétères sur les cellules qui sont plus exposées au stress oxydant(19,20). L'hyperglycémie chronique s'accompagne d'anomalies de la fonction endothéliale, des fonctions plaquettaires et d'une majoration du SO, intervenant dans l'ensemble des complications chroniques micro et macrovasculaires(21).

A la lumière de ces données, prouvant l'étroitesse des interrelations entre le SO et le DT2, la question centrale incluant la complexité des processus mis en jeu est de définir le rapport entre le statut redox et le DT2. Dès lors, déterminer le statut de redox d'un individu devient actuellement un sujet de priorité en termes de prévention des maladies car de nombreuses études indiquent qu'il existe une association étroite entre l'altération des systèmes de défense antioxydants et le développement de multiples pathophysiologies comme l'athérosclérose, les maladies inflammatoires, le diabète, le cancer.....

De toute évidence, chaque individu ne possède pas le même potentiel antioxydant en fonction de son mode de vie, de ses caractéristiques génétiques ou de l'environnement dans lequel il vit. Dès lors, il devient nécessaire de rechercher les modalités effectives pour mettre en lumière un état de SO chez le patient diabétique. Comme le diabète sucré représente une préoccupation de santé publique sérieuse à l'échelle mondiale(22) de par ses complications micro et macro-angiopathiques et sa relation avec le SO, la compréhension des interrelations entre les désordres métaboliques (diabète) et l'instabilité homéostatique (stress oxydant) pourrait permettre de mieux contrôler la pathologie métabolique et ses complications. Dans cet axe, notre objectif est, dans un premier temps, d'apporter des éclairages sur le lien entre l'hyperglycémie chronique du diabète et le stress oxydant puis, dans un second temps, d'évaluer l'effet de l'amélioration du statut relatif au stress oxydant sur l'évolution de la maladie diabétique ; ce qui pourrait suggérer des pistes thérapeutiques intéressantes.

Avant d'aborder la partie pratique de notre étude, une revue de la littérature sur le DT2 et le stress oxydant est exposée.

REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre 1 : le stress oxydant

1.1 Définition et généralités

Les réactions d'oxydation constituent des processus biochimiques essentiels et omniprésents au sein des cellules, jouant un rôle central dans le maintien et la régulation du métabolisme cellulaire. Ces réactions sont impliquées dans de multiples fonctions biologiques critiques, telles que la préservation de l'homéostasie cellulaire et la biosynthèse de molécules indispensables à la vie. Au cours du métabolisme, des espèces oxydantes, telles que les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), sont générées de manière continue et utilisées dans divers processus. Un exemple notable est la respiration cellulaire, où l'oxygène moléculaire (O_2) est réduit en eau (H_2O) par la chaîne respiratoire mitochondriale, un mécanisme clé pour la production d'énergie sous forme d'ATP. Ainsi, les réactions d'oxydation, bien que potentiellement délétères si elles ne sont pas régulées, sont fondamentales pour le fonctionnement cellulaire optimal (23). Cependant comme dans tout phénomène important, un dérèglement dans ces réactions d'oxydation peut créer un dysfonctionnement au niveau des cellules ; cette instabilité homéostatique qui génère un excès de radicaux est appelée « stress oxydant » (24).

En conditions normales, l'équilibre entre les antioxydants et les pro-oxydants est maintenu. Le SO se définit alors comme le résultat d'un déséquilibre en faveur des espèces pro-oxydantes, au détriment des espèces antioxydantes (25). Ce déséquilibre provient, soit d'une production exagérée d'agents oxydants (radicaux libres et ROS), soit d'une altération des mécanismes de défense (figure 1) (26). Le concept de « stress oxydant » a été formulé pour la première fois par le chercheur Helmut Sies en 1985 (27). Selon Scie, le SO désigne un état dans lequel il existe un déséquilibre entre la production d'espèces oxydantes et la capacité de l'organisme à les éliminer ou à les neutraliser à l'aide de ses systèmes de défense antioxydants. Une exposition prolongée à ces molécules réactives peut saturer les mécanismes de défenses antioxydantes de l'organisme, conduisant ainsi à des lésions oxydatives au niveau de diverses cellules et tissus (28).

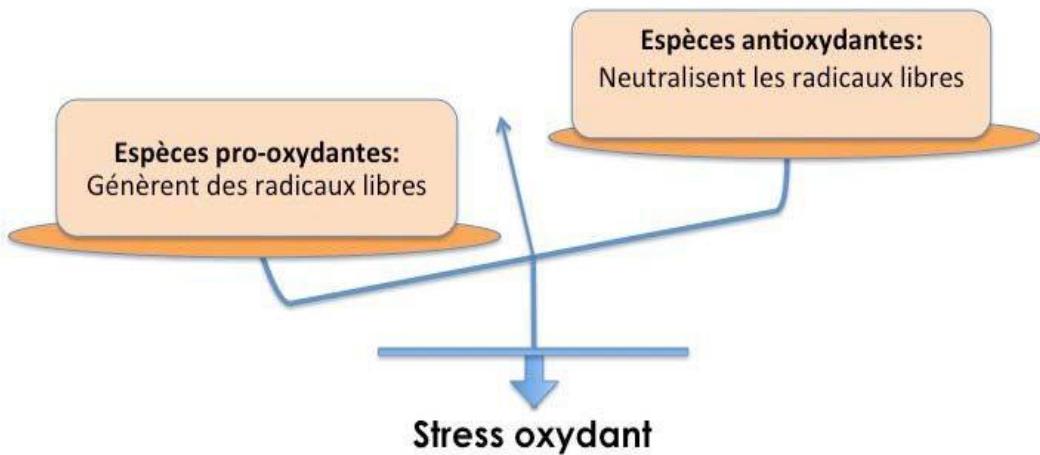


Figure 1: Le déséquilibre homéostatique du stress oxydant

1.2 Oxygène et radicaux libres

1.2.1 Oxygène

L'oxygène moléculaire (O_2), gaz vital pour les organismes aérobies, est apparu sur Terre il y a plus de 2,5 milliards d'années, en parallèle à l'évolution de la photosynthèse oxygénique chez les cyanobactéries. Il représente le deuxième élément le plus abondant de la biosphère et est majoritairement produit par la photosynthèse. Sa concentration atmosphérique, stable à environ 21 %, est cruciale pour les processus bioénergétiques. L' O_2 est indispensable à la respiration cellulaire des eucaryotes et de nombreux procaryotes, participant à la génération d'ATP via les chaînes de transport d'électrons des mitochondries. Néanmoins, certains organismes anaérobies stricts ou aérotolérants possèdent des mécanismes métaboliques leur permettant de survivre sans oxygène(29).

Sur le plan historique, l'oxygène fut isolé par Scheele en 1772 et identifié comme un constituant de l'air par Lavoisier en 1774. Ce dernier clarifia son rôle dans les réactions de

combustion et lui donna le nom d'oxygène, issu des termes grecs *oxys* (acide) et *gennan* (produire), reflétant la croyance initiale de son rôle dans la formation des acides (30).

1.2.2 Respiration mitochondriale

Les organismes vivants génèrent leur énergie principalement grâce à la respiration mitochondriale, où la réduction d' O_2 par quatre électrons se déroule sans libération d'espèces radicalaires (figure 2). Dans la chaîne respiratoire mitochondriale, l'oxygène est converti en molécules d' H_2O , un processus essentiel pour produire l'énergie cellulaire sous forme d'ATP. L'oxygène agit comme l'accepteur final d'électrons au sein de cette chaîne, qui repose sur une série de réactions d'oxydoréduction catalysées par quatre complexes protéiques : complexes I, II, III et IV. La conversion finale de l' O_2 en H_2O est couplée à la synthèse d'ATP, une molécule à haut potentiel énergétique indispensable aux fonctions cellulaires (31) .

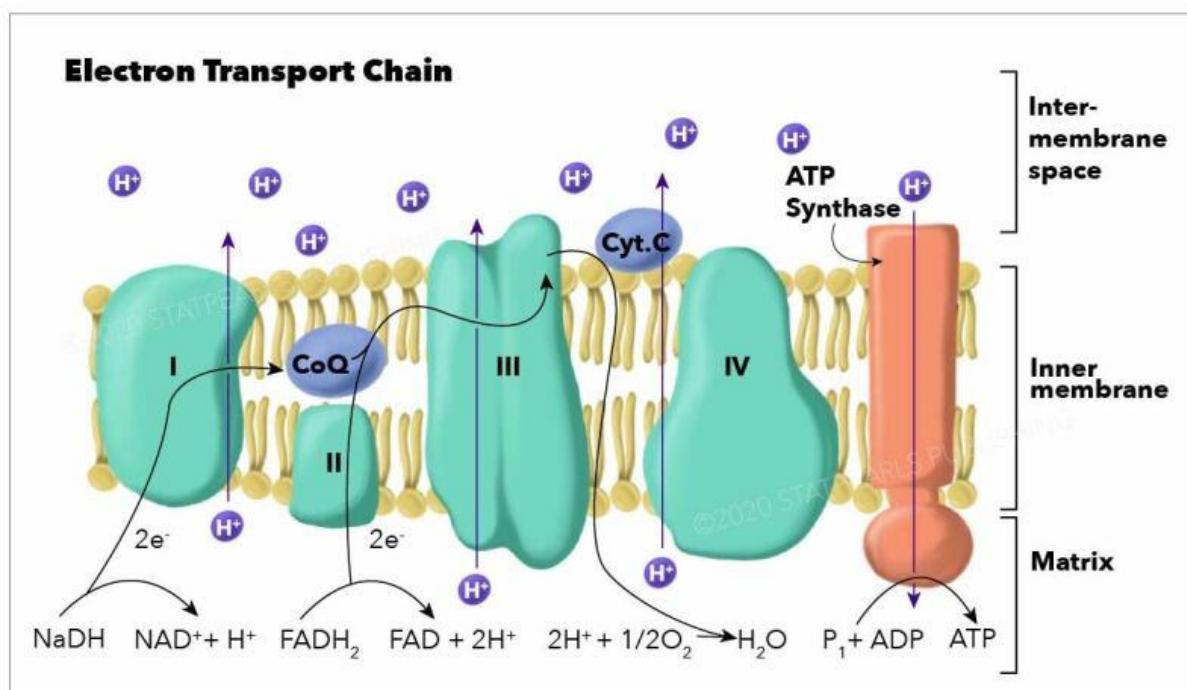


Figure 2: chaîne respiratoire mitochondriale (32)

1.2.3 Système redox et radicaux libres

Dans les cellules eucaryotes, l'énergie requise pour leur fonctionnement est générée par des voies aérobies reposant sur des réactions d'oxydoréduction, où des oxydants (accepteurs d'électrons) et des réducteurs (donneurs d'électrons) interagissent. Un oxydant est une substance capable d'accepter un ou plusieurs électrons, subissant ainsi une réduction pour former une molécule réduite. L'oxygène, en raison de sa forte affinité pour les électrons, agit comme un oxydant. Sa réactivité avec les électrons conduit à la formation de deux classes de molécules réactives : les oxydants radicalaires et non radicalaires. Ces molécules issues de l'oxygène sont collectivement désignées sous le terme d'« espèces réactives de l'oxygène » (ERO ou ROS pour reactives oxygen spicies). Les ERO sont mis en évidence pour la 1^{ère} fois dans la mitochondrie exactement dans la chaîne de phosphorylation oxydative. Par ailleurs, lorsque des molécules réactives sont générées à partir du monoxyde d'azote (NO), elles sont qualifiées d'« espèces réactives de l'azote » (RNS)(33).

Parmi les espèces radicalaires produites au sein des cellules, il est nécessaire de différencier un sous-ensemble spécifique de radicaux, appelés radicaux primaires (Figure 3), qui jouent un rôle physiologique clé. Les autres radicaux libres, générés par les interactions des radicaux primaires avec les biomolécules cellulaires, sont qualifiés de radicaux secondaires (33). Dans les conditions physiologiques, des radicaux libres, dotés d'un électron non apparié, sont produits de manière continue en quantités modérées, en tant que sous-produits des processus métaboliques énergétiques ou des mécanismes de défense cellulaire. Cette production de radicaux libres est finement régulée par des systèmes antioxydants, qui assurent une surveillance dynamique et adaptative, ajustant leur capacité de neutralisation en fonction des concentrations de radicaux libres présents, afin de maintenir l'homéostasie cellulaire. Le processus n'est cependant pas totalement exempt d'erreurs, car une petite proportion de l'oxygène (2 à 5 %) est transformée en espèces réactives de l'oxygène activées (EOA) ou radicaux libres oxygénés (RLO), qui sont particulièrement réactifs par rapport à l'oxygène moléculaire lui-même. La génération des radicaux libres oxygénés inclut des espèces telles que les ROS, comprenant des radicaux comme le superoxyde($O_2\bullet^-$), l'hydroxyle ($HO\bullet$) et le peroxyde($ROO\bullet$), ainsi que des molécules non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (34).

Cependant, lors de l'interaction de l'oxygène avec certaines protéines du système respiratoire, la chaîne respiratoire mitochondriale génère des anions superoxyde, un phénomène comparable aux déchets inévitables produits par les centrales industrielles d'énergie. Bien que, dans des conditions physiologiques normales, la production de radicaux superoxyde soit faible et ne concerne qu'une petite fraction de l'oxygène consommé par la respiration, cette production peut s'intensifier lors d'une respiration accrue (par exemple, en cas d'effort physique ou d'hyperoxie), ou en réponse à des perturbations inflammatoires (notamment l'effet du TNF- α) ou nutritionnelles (telles qu'une carence en ubiquinone). Cette production de radicaux superoxyde tend également à augmenter avec l'âge(35). L'oxygène est un élément essentiel à la vie, mais il joue également un rôle paradoxal dans le stress oxydant. Une autre espèce radicalaire, le monoxyde d'azote ($\bullet\text{NO}$), est également générée par les systèmes enzymatiques appelés NO synthases (NOS), dans des processus de médiation au sein des neurones, des cellules endothéliales et des macrophages. La production simultanée de $\bullet\text{NO}$ et de superoxyde dans une même région peut être particulièrement nocive, car elle conduit à la formation de peroxynitrite, une molécule hautement réactive et dommageable pour les structures cellulaires (36).

Des mécanismes de cycles redox, résultant de l'oxydation de molécules telles que les quinones, constituent des sources majeures de radicaux libres dans l'organisme. Ces cycles peuvent se produire spontanément ou, de manière prédominante, au cours de l'oxydation de ces composés par le cytochrome P450. Ce processus est souvent impliqué dans la toxicité de substances telles que l'alcool, les résidus de fumée de cigarette ou divers médicaments, mais il concerne également des composés endogènes comme l'acide lévulinique et les catécholamines. Les métaux toxiques (chrome, cuivre, vanadium) ainsi que le fer et le cuivre libres, présents lors de surcharges généralisées ou localisées, peuvent catalyser la formation de radicaux hydroxyles extrêmement réactifs à partir de H_2O_2 , via la réaction de Fenton. Par ailleurs, des particules inhalées, comme l'amiante ou la silice, contribuent également à la génération de radicaux libres, soit en stimulant la phagocytose, soit par la présence de sels de fer sur leur surface. Enfin, les rayonnements constituent une source importante de radicaux libres. Les rayons ionisants (X ou γ) provoquent la dissociation de molécules d'eau, tandis que les rayons ultraviolets, en activant des molécules photo-sensibilisantes, induisent la production d'anions superoxyde et d'oxygène singulet(37).

En réalité, tous les radicaux dérivés de l'oxygène sont hautement réactifs, bien que leur niveau de réactivité varie considérablement en fonction de leur nature. Parmi les radicaux générés chez les organismes vivants, l'anion superoxyde ($O_2\bullet^-$) et le monoxyde d'azote ($\bullet NO$) présentent une faible réactivité, ce qui leur permet d'agir comme précurseurs d'espèces chimiques plus réactives. Cette faible réactivité est mise à profit par l'organisme pour les utiliser comme médiateurs ou seconds messagers dans la régulation de diverses fonctions biologiques. Ces fonctions incluent l'expression et la régulation de certains gènes, l'interaction avec des récepteurs membranaires, la signalisation cellulaire, la vasodilatation capillaire, la prolifération cellulaire et la transmission neuronale. En revanche, des radicaux tels que les radicaux peroxyles ($ROO\bullet$) et, surtout, le radical hydroxyle ($HO\bullet$) sont extrêmement réactifs et interagissent rapidement avec la plupart des molécules des tissus vivants. Bien que ces radicaux libres de l'oxygène ou de l'azote soient souvent perçus comme toxiques, ils remplissent également des fonctions physiologiques cruciales. Ils sont produits par des mécanismes cellulaires spécifiques, notamment au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires), pour éliminer les bactéries. Par ailleurs, ils participent à la régulation de processus cellulaires essentiels tels que la mort cellulaire programmée, ou apoptose(38).

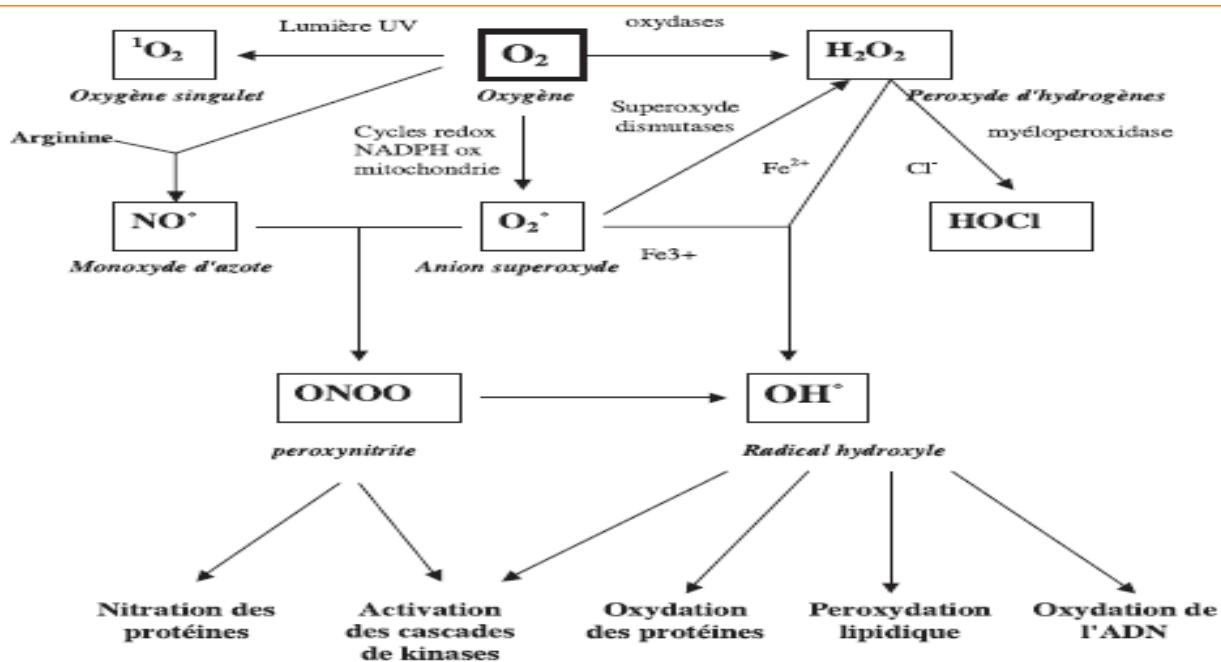


Figure 3: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (5)

1.3 Cibles moléculaires des RL

Les ERO étant très réactives, elles réagissent avec les premières molécules qu'elles rencontrent. Les principales molécules cibles des radicaux libres sont les lipides, les protéines et l'ADN(39).

1.3.1 Les lipides

Les radicaux libres peuvent induire la peroxydation lipidique, un processus qui affecte les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires en raison de la présence de nombreuses doubles liaisons, comme l'acide linolénique (**C18 : 3 n-3**) ou l'acide eicosapentaénoïque (**C19 : 3 n-5**). Cela entraîne la dégradation des membranes, altère leur fluidité et leur perméabilité, et perturbe les fonctions cellulaires(40). Le radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$) est capable d'extraire un atome d'hydrogène des atomes de carbone situés entre deux doubles liaisons d'acides gras polyinsaturés, générant ainsi un radical diène conjugué. Ce radical réagit ensuite avec l'oxygène moléculaire (O_2) pour former un radical peroxylique ($\text{ROO}\bullet$), initiant ainsi une réaction en chaîne de peroxydation lipidique.

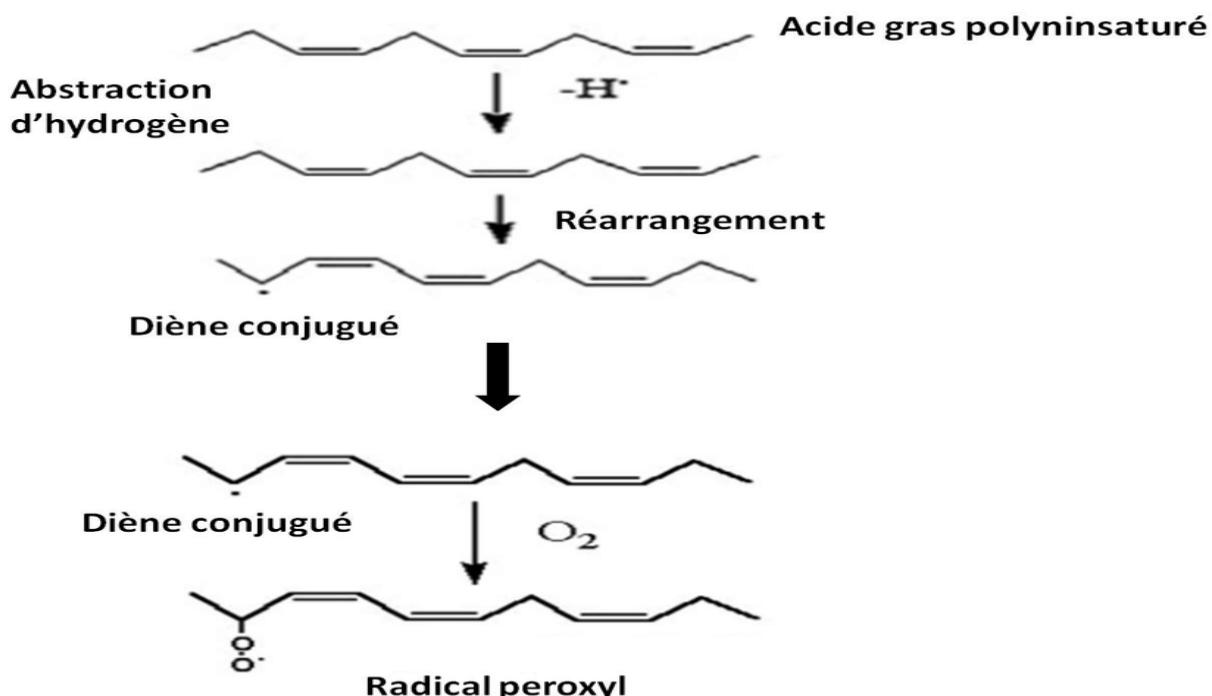


Figure 4 : Principales étapes et produits de la peroxydation des lipides. (41)

Le radical peroxyde peut à son tour réagir avec un autre acide gras polyinsaturé, produisant un hydroperoxyde lipidique (ROOH) et un nouveau radical diène conjugué, ce qui perpétue la réaction en chaîne (Figure 4). Les hydroperoxydes lipidiques formés peuvent suivre plusieurs voies métaboliques :

1. Réduction et neutralisation: Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et les hydroperoxydes lipidiques peuvent être réduits en eau (H_2O) et en alcools lipidiques correspondants par des enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase. Cette enzyme catalyse une réaction d'oxydoréduction utilisant le glutathion réduit (GSH) comme cofacteur. La réaction globale est la suivante : $2 GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2 H_2O$.(42).
2. Fragmentation oxydative: Les hydroperoxydes peuvent se décomposer en produits de dégradation tels que des aldéhydes (par exemple, le malondialdéhyde ou le 4 hydroxynonénal (4-HNE)) et des hydrocarbures volatils (comme l'éthane, l'éthylène et le pentane), qui sont ensuite éliminés par voie pulmonaire.
3. Formation de peroxydes cycliques: Le radical peroxyde peut également se réarranger en un peroxyde cyclique, conduisant à la rupture de la chaîne lipidique et à la libération d'aldéhydes toxiques, tels que le MDA et le (4-HNE), connus pour leur cytotoxicité (43,44).

La réaction en chaîne de la peroxydation lipidique peut être interrompue par des molécules antioxydantes, telles que la vitamine E (α -tocophérol), qui est intégrée dans la bicouche lipidique des membranes cellulaires. La vitamine E agit en capturant les radicaux libres et en stabilisant les radicaux peroxydes, empêchant ainsi la propagation de la peroxydation (45).

Les conséquences de cette peroxydation lipidique varient selon le type de lipides attaqués. L'attaque des lipides circulants conduit à la formation de LDL oxydées (lipoprotéines de faible densité), qui sont ensuite captées par les macrophages, contribuant ainsi à la formation de dépôts lipidiques dans les plaques d'athérome, un facteur clé des maladies cardiovasculaires. En parallèle, l'attaque des phospholipides membranaires modifie la fluidité de la membrane cellulaire, perturbant ainsi le fonctionnement des récepteurs et des transporteurs, et affectant la transduction des signaux, ce qui peut altérer de nombreux processus biologiques essentiels (46).

1.3.2 L'ADN :

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Pour le moins, cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par OH[•] peuvent être générées. Parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaires, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (47) . Ces lésions peuvent conduire à des mutations, des erreurs de réPLICATION, et, dans certains cas, à la mort cellulaire. La guanine est très sensible à l'oxydation. Des bases modifiées telles que la 8-oxoguanine, 8-nitroguanine et 8-oxoadénine peuvent entraîner des coupures d'ADN ou des mésappariements ayant pour conséquences des mutations de l'ADN. Un taux élevé de 8-oxo-guanine est un des principaux marqueurs d'agression oxydante dans l'ADN(48).

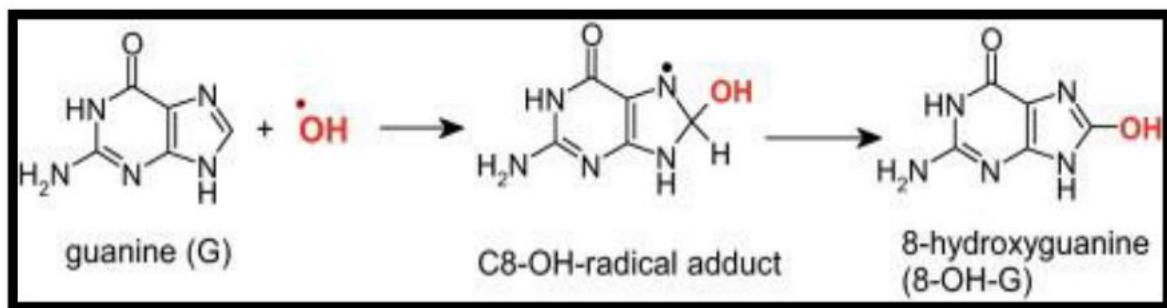


Figure 5:La réaction de la base guanine avec le radical hydroxyle. (49)

1.3.3 Les protéines

Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont principalement celles qui possèdent un groupement sulfhydryle (-SH), comme de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport. Ces groupements sont facilement oxydés, entraînant l'inactivation des protéines et la perte de leurs fonctions biologiques (enzymatiques, réceptrices, etc.). Les protéines peuvent subir diverses modifications sous l'effet du SO : des réticulations par formation de ponts bi-tyrosine, des coupures peptidiques en cas d'agression radicalaire intense, ou des modifications spécifiques d'acides aminés (comme la cystéine ou la méthionine) lors d'agressions modérées. Ces modifications oxydatives rendent les protéines plus sensibles à la dégradation par les protéases, notamment le protéasome, et augmentent leur hydrophobilité, favorisant ainsi leur agrégation en amas anormaux. Ces agrégats, souvent associés à des lipides, forment des dépôts de lipofuscine, caractéristiques du vieillissement

tissulaire et observés dans les cellules des sujets âgés. Ces processus contribuent à la dysfonction cellulaire et au développement de pathologies liées au vieillissement et au stress oxydant(50,51)

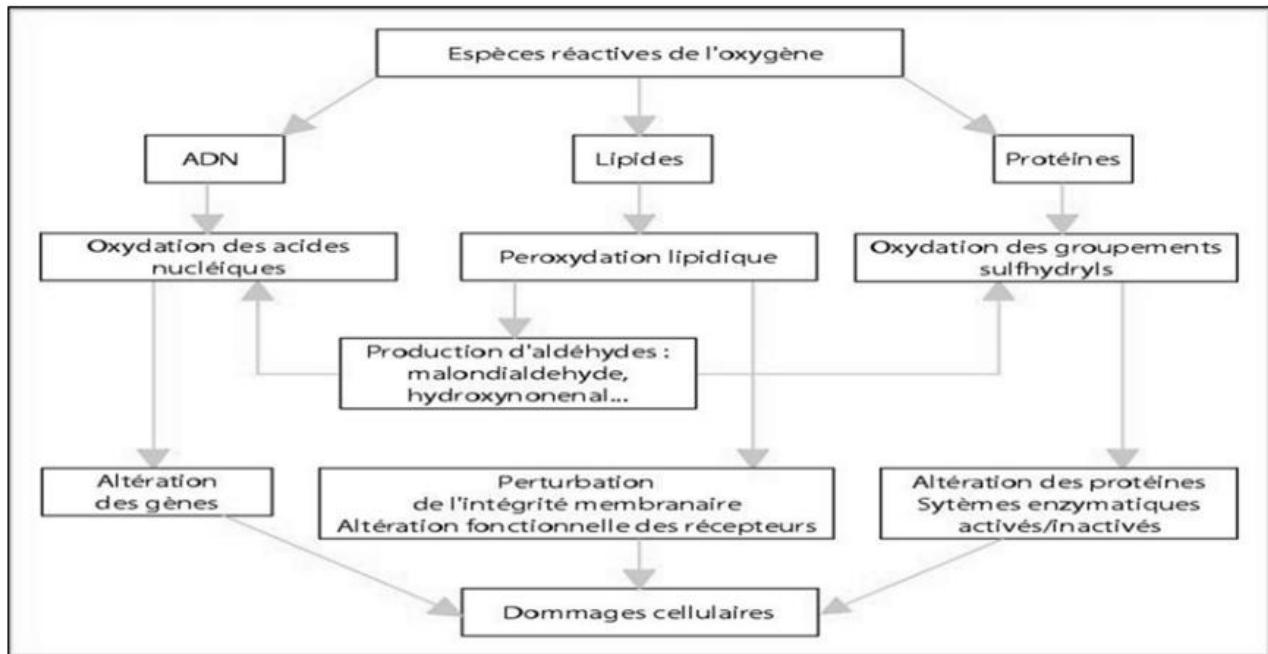


Figure 6: Principaux dommages cellulaires induits par les EROs sur les lipides, les protéines et l'ADN. (52)

1.3.4 Les glucides

Ils sont également sujets à l'attaque par ERO. Ces radicaux réagissent principalement avec les mucopolysaccharides et, en particulier, avec les protéoglycans présents dans le cartilage. L'interaction du radical hydrogène avec les glucides conduit à l'extraction d'un proton hydrogène d'un atome de carbone, ce qui génère un radical centré sur ce dernier. De plus, sous des conditions physiologiques et en présence de traces métalliques, le glucose peut s'oxyder, produisant du kétaldéhyde, du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et du radical hydroxyle ('OH). Ces produits réactifs favorisent la dégradation ou la réticulation des protéines en se liant au kétaldéhyde, un mécanisme qui, chez les individus diabétiques, contribue à l'altération des parois vasculaires et rétiniennes, aggravant ainsi la fragilité vasculaire et les complications de la rétine (12).

1.4 Système antioxydant

1.4.1 Le système enzymatique

Ce système endogène dégrade catalytiquement les espèces réactives de l'oxygène grâce à des enzymes spécialisées (figure 7). Pour la neutralisation des superoxydes ($O_2\bullet^-$), les superoxydes dismutases (SOD) catalysent leur dismutation en oxygène moléculaire et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) via un site actif hydrophobe et un métal central (55). On distingue quatre isoformes : la MnSOD (manganèse-dépendante) protège la mitochondrie ; la cCu-ZnSOD (cuivre-zinc) agit dans le cytosol ; l'ecCu-ZnSOD agit sur les membranes des cellules endothéliales ; et la pCu-ZnSOD opère dans le plasma sanguin. Pour l'élimination du H_2O_2 , deux enzymes complémentaires interviennent : les catalases (fer-dépendantes) localisées dans les hématies et peroxysomes hépatiques, et les glutathion peroxydases (sélénum-dépendantes) qui réduisent le H_2O_2 en eau en oxydant le glutathion (53)

1.4.2 Le système non enzymatique

Ce système combine des composés endogènes et exogènes neutralisant directement les radicaux libres par transfert d'électrons. Les antioxydants endogènes (synthétisés par l'organisme) incluent l'ubiquinone, l'acide urique et la bilirubine, qui régénèrent notamment les antioxydants exogènes. Ces derniers, d'origine alimentaire, comprennent les vitamines E (tocophérols), C (acide ascorbique), Q et les caroténoïdes. Leur mécanisme repose sur la capture des électrons célibataires, transformant les radicaux en espèces stables pour prévenir les dommages oxydatifs (54). Après réaction, ces antioxydants deviennent des radicaux instables qui sont soit dégradés, soit régénérés par des processus biologiques, avec une synergie notable entre composés endogènes (régénération) et exogènes (neutralisation primaire)(55).

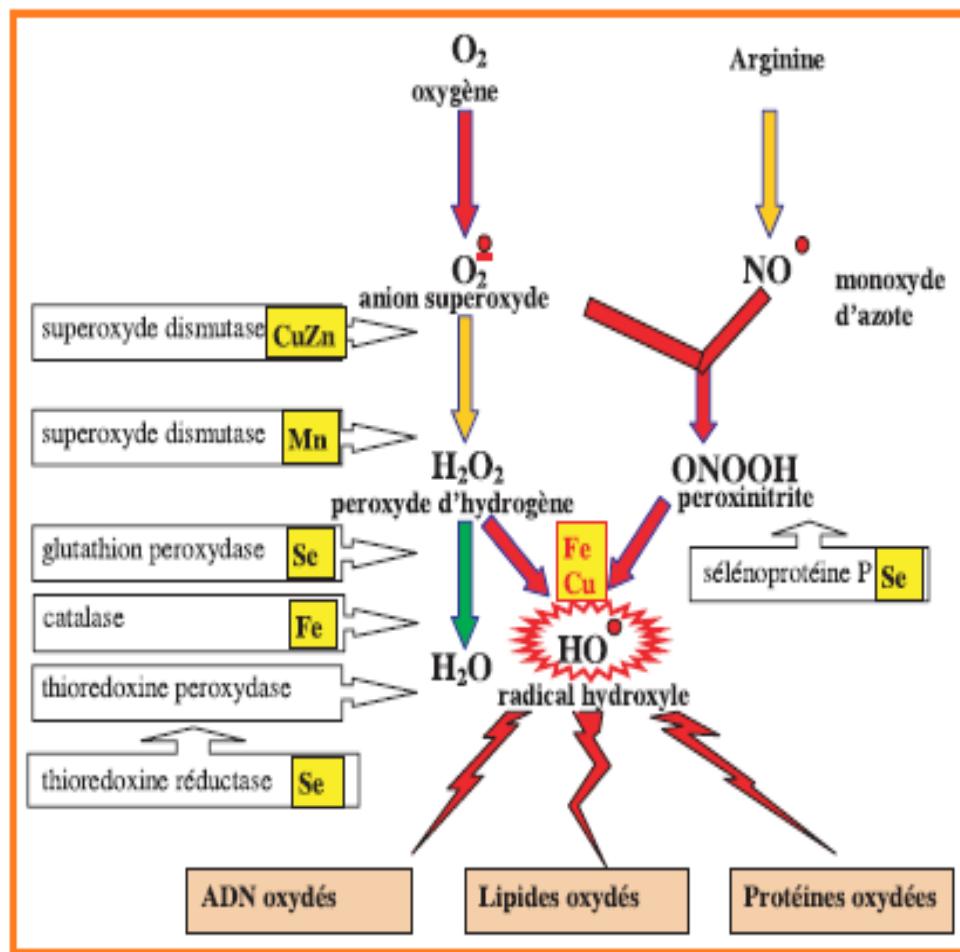


Figure 7 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et leurs cofacteurs métalliques. (56)

1.5 Les conséquences biologiques du stress oxydant

Elles sont extrêmement variables et dépendent à la fois de l'intensité du stress et du type cellulaire. Un léger SO peut stimuler la prolifération cellulaire et augmenter l'expression de protéines d'adhésion, favorisant ainsi des processus de réparation et d'adaptation. En revanche, un SO modéré active souvent des voies de signalisation menant à l'apoptose, un mécanisme de mort cellulaire programmée essentiel pour éliminer les cellules endommagées. Un SO intense provoque une nécrose, caractérisée par une mort cellulaire non contrôlée et une libération de composés pro-inflammatoires, tandis qu'un stress oxydant extrême entraîne une désorganisation immédiate de la membrane cellulaire, conduisant à une lyse cellulaire. Par ailleurs, le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses anomalies biologiques, notamment des mutations génétiques, la carcinogenèse, des malformations fœtales, le dépôt

de protéines anormales (comme dans les maladies neurodégénératives), la fibrose tissulaire, la formation d'auto-anticorps, l'accumulation de lipides oxydés (comme dans l'athérosclérose) et une immunosuppression. Ces effets multidimensionnels soulignent le rôle central du stress oxydant dans la pathogenèse de diverses maladies et le vieillissement(57).

1.6 Les maladies liées au stress oxydant

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies, agissant soit comme facteur déclenchant, soit comme facteur associé à des complications au cours de leur évolution. La multiplicité des conséquences médicales de ce stress est évidente, car il se manifeste de manière spécifique selon les tissus et les types cellulaires touchés, implique des espèces radicalaires différentes (comme le radical hydroxyle •OH, le superoxyde O^{•-} ou le peroxyde d'hydrogène H₂O₂), et interagit avec d'autres facteurs variables tels que des anomalies génétiques propres à chaque individu. Par exemple, dans les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, le stress oxydant cible principalement les neurones, tandis que dans l'athérosclérose, il affecte les cellules endothéliales et les lipoprotéines de basse densité (LDL). La plupart des maladies liées au stress oxydant apparaissent avec l'âge, car le vieillissement s'accompagne d'une diminution des défenses antioxydantes (comme la baisse des niveaux de glutathion ou de l'activité de la superoxyde dismutase) et d'une augmentation de la production mitochondriale de radicaux libres, créant ainsi un environnement propice à l'accumulation de dommages oxydatifs. Ces mécanismes expliquent pourquoi le stress oxydant est un facteur clé dans des pathologies aussi variées que les maladies cardiovasculaires, les troubles neuro-dégénératifs, le diabète et le cancer (57). La rupture de l'équilibre de la balance pro-oxydants/ antioxydants, lourde de conséquence, peut avoir de multiples origines qu'on peut classer en trois catégories principales : nutritionnelles, accidentelles et génétiques (5). Une carence en vitamines (comme les vitamines C et E) et en oligo-éléments (comme le sélénium, le zinc ou le cuivre) réduit les défenses antioxydantes de l'organisme, tandis qu'une surcharge en facteurs pro-oxydants (comme le fer libre ou les acides gras polyinsaturés en excès) favorise la production de ROS. Les causes accidentelles incluent des événements tels que l'inflammation chronique, qui active les cellules immunitaires pour produire des ROS, ou l'exposition à des xénobiotiques pro-oxydants (comme les pesticides, les médicaments ou les polluants environnementaux). Enfin, des anomalies génétiques affectant les systèmes antioxydants, comme les mutations de la Cu/Zn

supéroxyde dismutase (SOD1), jouent un rôle clé dans certaines maladies. Par exemple, des mutations de la SOD1 ont été identifiées dans les formes familiales de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une maladie neuro-dégénérative caractérisée par la mort des motoneurones. De même, des variants génétiques, comme le polymorphisme Val/Ala du gène de la supéroxyde dismutase, sont fortement associés à des pathologies telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Le plus souvent, c'est l'association de ces différents facteurs (nutritionnels, accidentels et génétiques) qui conduit au développement de mécanismes pathogènes impliquant le stress oxydant (58–60).

1.7 Lutte contre le stress oxydant

Le stress oxydatif est fréquemment à l'origine des premières anomalies responsables de modifications irréversibles au niveau des molécules et des cellules. Ces anomalies apparaissent souvent plusieurs années avant l'émergence des symptômes cliniques irréversibles de la maladie (61). La lutte contre le stress oxydant repose sur plusieurs approches qui visent à réduire la production de radicaux libres ou à renforcer les mécanismes de défense antioxydante de l'organisme.

1.7.1 Apport en antioxydants alimentaires et suppléments antioxydants

Dans ce contexte, les "antioxydants", au sens large, désignent un ensemble de molécules capables de contrer le SO. Ces molécules agissent en inhibant directement la production, en limitant la propagation ou en éliminant les RL. Leur mécanisme d'action inclut la réduction ou la dismutation des RL, leur piégeage pour former des composés stables, la séquestration du fer libre ou encore la régénération du glutathion (62). La lutte contre le SO repose sur une alimentation riche en antioxydants, tels que les vitamines (E, C, Q10, β-carotène), les oligo-éléments (sélénium, zinc, cuivre, manganèse), les caroténoïdes (lycopène, lutéine), les polyphénols (flavonoïdes, résvératrol) et d'autres composés bioactifs (dérivés soufrés de l'ail, indoles des crucifères, phytates). Ces antioxydants agissent en synergie pour neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (ROS), prévenir les dommages oxydatifs aux macromolécules cellulaires et réduire le risque de maladies chroniques. Bien que les études épidémiologiques montrent des bénéfices associés à la consommation de fruits, légumes et autres aliments riches en antioxydants, les composés spécifiques responsables de ces effets restent mal

définis en raison de la complexité des interactions entre les nutriments et la variabilité individuelle. Une alimentation diversifiée et équilibrée est donc essentielle pour maximiser les effets protecteurs des antioxydants tout en évitant les risques liés à une supplémentation excessive (63,64). En complément de la prévention primaire, l'apport d'antioxydants peut également jouer un rôle important dans la prévention des récidives de certaines maladies. Il contribue à stabiliser la tolérance à l'insuline, à renforcer l'immunité, et peut également diminuer la toxicité des traitements médicamenteux, souvent associés à la production de radicaux oxygénés lors de leur métabolisme. Cependant, l'utilisation des antioxydants doit être encadrée pour éviter des effets paradoxaux. À des doses élevées, les antioxydants peuvent se transformer en prooxydants, augmentant le stress oxydatif au lieu de le réduire. De plus, il est crucial de préserver le "bruit de fond" physiologique des radicaux libres, car ces derniers jouent un rôle essentiel dans certaines fonctions biologiques. Par exemple, les radicaux libres sont impliqués dans les défenses anti-infectieuses, et l'apoptose qu'ils favorisent constitue un mécanisme bénéfique pour éliminer les cellules infectées par des virus ou les cellules cancéreuses. Ainsi, une utilisation raisonnée et équilibrée des antioxydants est nécessaire pour maximiser leurs bénéfices tout en minimisant les risques associés à leur excès (65,66).

L'apport d'antioxydants doit être effectué dans les limites des doses recommandées, en privilégiant un renforcement global du système immunitaire par un apport simultané d'antioxydants aux effets complémentaires, plutôt que par la supplémentation massive d'un seul antioxydant. Cette approche préventive a néanmoins montré ses limites dans plusieurs grandes études, qui se sont révélées négatives, probablement en raison d'une supplémentation excessive en β-carotène chez des individus déjà à fort risque de lésions précancéreuses(67). Toutefois, d'autres études, telles que l'étude Precise utilisant du sélénium ou l'étude Linxian combinant les vitamines C et E avec du sélénium, ont montré une réduction du risque de cancer (68). Une étude similaire menée en France, l'étude Suvimax, a impliqué un mélange d'antioxydants au sein d'une cohorte de 15 000 volontaires. Après 8 ans, cette étude a montré une réduction de 30 % des cas de cancer chez les hommes, tandis que la supplémentation n'a pas apporté de bénéfices significatifs chez les femmes. Il est important de noter que celles-ci possédaient un statut antioxydant en β-carotène significativement plus

élevé au début de l'étude, en raison de leurs meilleures habitudes alimentaires et de leur consommation accrue de fruits et légumes (69).

1.7.2 Modifications du mode de vie et gestion des facteurs de risque

Les modifications du mode de vie jouent un rôle clé dans la gestion du SO. L'exercice physique, lorsqu'il est pratiqué de manière modérée, stimule les mécanismes de défense antioxydants de l'organisme et contribue ainsi à la réduction du stress oxydant. Cependant, un exercice excessif peut avoir des effets contraires en augmentant la production de radicaux libres, ce qui souligne l'importance de maintenir un équilibre (70). Par ailleurs, le stress chronique est un facteur aggravant de la production de radicaux libres. Des techniques de gestion du stress telles que la méditation, le yoga et les exercices de respiration se sont révélées efficaces pour réduire cette production et ainsi limiter le stress oxydant (71). Un sommeil réparateur est également essentiel à la régénération cellulaire et à la réduction du stress oxydant, car une mauvaise qualité de sommeil perturbe les processus de réparation et d'élimination des radicaux libres (72). En outre, certains facteurs environnementaux et comportementaux favorisent la production excessive de radicaux libres, tels que le tabagisme, la pollution de l'air, la consommation excessive d'alcool et l'exposition aux rayonnements UV. Le tabac, en particulier, est une source importante de radicaux libres, tandis que la pollution de l'air et l'alcool augmentent également la production de ces espèces réactives de l'oxygène (73). L'exposition aux rayonnements UV induit un stress oxydant dans la peau, ce qui justifie l'importance de la protection solaire. Enfin, l'exposition à des substances chimiques toxiques constitue une autre source de stress oxydant, et des mesures préventives telles que l'évitement des produits chimiques et des polluants peuvent réduire les risques de dommages oxydatifs (74,75).

1.8 Mise en évidence du SO

La mise en évidence du stress oxydant présente des défis méthodologiques importants en raison de la nature réactive et fugace des espèces radicalaires, de l'instabilité des paramètres redox, et de la localisation spécifique du SO dans un nombre limité de cellules au sein d'un tissu par ailleurs sain. Ces contraintes rendent l'étude de ce phénomène particulièrement complexe. Pour répondre à ces défis, une approche rigoureuse et standardisée est essentielle. L'évaluation du statut radicalaire repose sur une combinaison de méthodes visant à mesurer

la production de radicaux libres, les capacités de défense antioxydante et les dommages oxydatifs. Ces approches, bien que complexes, sont essentielles pour comprendre le rôle du stress oxydant dans les maladies et pour évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques.

1.8.1 Mesure de la production de radicaux libres (statut pro-oxydant) :

La résonance magnétique paraélectronique (RPE) est la seule méthode analytique permettant de mesurer directement les espèces réactives de l'oxygène (RLO), grâce à sa capacité à détecter leur signal unique. Cependant, cette technique reste principalement confinée au domaine de la recherche, en raison des contraintes liées à l'équipement sophistiqué nécessaire, à la faible concentration détectable (de l'ordre du micromole) et à la demi-vie extrêmement courte des RLO. Bien qu'il s'agisse d'une technique fiable, elle demeure onéreuse et demande un équipement spécifique et complexe à utiliser. Malgré ces limitations, la RPE demeure un outil précieux pour étudier les mécanismes du stress oxydatif et ses implications biologiques. Des approches complémentaires, telles que le piégeage chimique des radicaux, peuvent améliorer l'utilisabilité de cette méthode en biologie clinique (76).



Figure 8: Photographie de l'appareil RPE mobile type JOEL FR30

1.8.2 Mesure des dommages oxydatifs (marqueurs de stress oxydant)

1.8.2.1 Marqueurs liés à l'oxydation des lipides

1.8.2.1.1 Malondialdéhyde (MDA) :

C'est le principal facteur évalué pour mesurer la peroxydation lipidique. C'est son produit final après réaction avec l'acide thiobarbiturique (TBA). Le MDA est formé lors de l'attaque des radicaux libres sur les acides gras polyinsaturés (AGPI) contenant au moins deux doubles liaisons. En raison de sa stabilité relative et de sa corrélation avec les dommages oxydatifs, le MDA est largement utilisé pour évaluer l'impact du stress oxydatif dans diverses pathologies notamment dans le diabète (77,78).

1.8.2.1.2 Les Isoprostanes :

Les Isoprostanes sont des produits issus de la peroxydation non enzymatique des acides gras polyinsaturés, et sont considérés comme des analogues des eicosanoïdes, tels que les prostaglandines, les leucotriènes, et les produits dérivés des cyclooxygénases, lipoxygénases et cytochromes P450, qui sont produits enzymatiques. Ces molécules ont des effets biologiques significatifs, en particulier dans la réponse inflammatoire, ce qui étend leur importance au-delà du simple déséquilibre oxydatif. Leur mesure, souvent utilisée pour évaluer le stress oxydatif *in vivo*, se fait principalement par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, bien qu'il existe également des kits immuno-enzymatiques permettant leur détection. Ces techniques permettent une évaluation précise de leur concentration dans le sang et l'urine, fournissant des informations importantes pour la compréhension des mécanismes sous-jacents au stress oxydatif et à l'inflammation (79).

1.8.2.1.3 Le 4-hydroxy-2-trans-nonénal (4-HNE) :

C'est un produit secondaire de la peroxydation des acides gras polyinsaturés, particulièrement de l'acide arachidonique. Cet aldéhyde réactif a la capacité de se lier à des protéines et à de l'ADN, entraînant des modifications structurelles qui altèrent leur fonction. Ces interactions peuvent induire des phénomènes de stress cellulaire, dont l'apoptose, et jouer un rôle clé dans la pathophysiologie de diverses maladies associées au stress oxydatif, telles que les troubles neuro-dégénératifs, les maladies cardiovasculaires et le cancer (80).

1.8.2.1.4 Les LDL oxydées

Les lipoprotéines de basse densité (LDL) oxydées et les anticorps qu'elles génèrent sont des marqueurs émergents dans l'évaluation des dommages causés par le stress oxydatif. Initialement utilisées pour le suivi de l'athérosclérose, leur utilisation peut être étendue à d'autres pathologies cardiovasculaires, telles que l'insuffisance cardiaque chronique, ainsi qu'à des maladies métaboliques comme le syndrome métabolique. La détection d'anticorps anti-LDL oxydées reflète un stress oxydatif antérieur ayant modifié les apolipoprotéines LDL. Des études ont montré que les LDL oxydées sont impliquées dans le développement de l'athérosclérose et peuvent être associées à des conditions telles que le syndrome métabolique (81). La présence d'anticorps anti-LDL oxydées indique une exposition antérieure au stress oxydatif, ce qui peut contribuer à la progression de diverses pathologies cardiovasculaires (82).

1.8.2.2 Marqueurs liés à l'oxydation des protéines

L'oxydation des protéines, en particulier des chaînes latérales de certains acides aminés, génère des composés carbonylés ou dicarbonylés, qui sont des marqueurs clés du stress oxydatif. Ces modifications peuvent affecter la structure et la fonction des protéines, contribuant ainsi à des pathologies diverses. Les prélèvements nécessaires pour mesurer ces produits d'oxydation peuvent être effectués à partir de cellules, de tissus ou de plasma. La détection de ces dérivés oxydés se fait généralement par méthode spectrophotométrique, bien que la méthode immuno-enzymatique ait permis d'améliorer la sensibilité de cette analyse, offrant ainsi une évaluation plus précise du stress oxydatif au niveau cellulaire et systémique (83,84).

1.8.2.3 Marqueurs liés à l'oxydation de l'ADN

Les dérivés de l'oxydation de l'ADN, tels que la thymidine glycol et la 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG), sont des marqueurs majeurs du stress oxydatif au niveau de l'ADN. Ces modifications résultent de l'attaque directe des espèces réactives de l'oxygène (ERO) sur les bases azotées et le squelette désoxyribose de l'ADN. La thymidine glycol est un produit de l'oxydation de la thymine, tandis que la 8-OHdG est issue de l'oxydation de la guanine, une base particulièrement vulnérable aux dommages oxydatifs. Ces altérations

compromettent la stabilité génomique et peuvent induire des mutations, ce qui est associé au développement de cancers, de maladies neurodégénératives et au vieillissement. La quantification de ces biomarqueurs se fait généralement par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse ou par des méthodes immuno-enzymatiques, offrant des outils puissants pour évaluer les dommages oxydatifs de l'ADN dans des contextes cliniques et de recherche (85,86).

1.8.3 Evaluation des systèmes de défense antioxydants :

L'évaluation des systèmes de défense antioxydants est cruciale pour comprendre la capacité de l'organisme à neutraliser les ROS et à prévenir les dommages oxydatifs. Ces systèmes incluent des enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx), qui agissent en synergie pour détoxifier les ROS. Des molécules non enzymatiques, telles que le glutathion (GSH), la vitamine C et la vitamine E, jouent également un rôle clé en neutralisant directement les radicaux libres et en protégeant les membranes cellulaires. Les micronutriments essentiels, comme le sélénium, le zinc et le cuivre, sont des cofacteurs indispensables pour l'activité des enzymes antioxydantes. Les méthodes d'évaluation comprennent des tests biochimiques spécifiques à chaque composant du système antioxydant. La mesure de l'activité enzymatique se fait par des techniques spectrophotométriques, fluorométriques ou électrochimiques, tandis que les niveaux de molécules non enzymatiques sont déterminés par chromatographie ou méthodes immuno-enzymatiques. De plus, des marqueurs globalement représentatifs, comme la capacité antioxydante totale (TAC), peuvent être évalués pour donner une image d'ensemble de l'état antioxydant dans divers contextes physiopathologiques. Ces analyses sont essentielles pour comprendre les déséquilibres entre systèmes prooxydants et antioxydants, contribuant ainsi à la prévention et à la gestion des maladies liées au stress oxydatif (87,88).

1.9 Nouveaux tests d'évaluation du SO :

Les nouveaux tests d'évaluation du SO offrent des approches innovantes et rapides pour détecter les déséquilibres redox et surveiller les traitements. L'Oxytest, par exemple, permet de mesurer la concentration de malondialdéhyde (MDA), un marqueur clé de la peroxydation lipidique, dans l'urine en seulement 5 min grâce à une réaction colorée. L'Oxyscale, quant à lui, évalue les biomarqueurs du stress oxydatif en les classant selon une échelle colorée allant

du vert (condition normale) à l'orange (stress modéré) et au rouge (stress sévère). Le Pouvoir Antioxydant Total (PAOT) constitue un outil global pour évaluer le stress oxydatif et surveiller l'efficacité des traitements. Enfin, la PAOT SKIN Technology, développée par l’Institut Européen des Antioxydants, est une méthode non invasive basée sur la potentiométrie pour mesurer le statut antioxydant directement dans les tissus et les liquides biologiques. Ces innovations représentent des avancées significatives dans la détection, la prévention et le suivi des déséquilibres oxydatifs (89).



Figure 9:Logo de l’Institut Européen des antioxydants

Chapitre 2 : Le diabète de type 2 (DT2)

1.1 Définition

Le DT2 est un trouble métabolique chronique qui se caractérise par un taux élevé de glucose (sucre) dans le sang, un état connu sous le nom d'hyperglycémie. Cette condition résulte généralement d'un problème dans la production ou l'utilisation de l'insuline, une hormone produite par les cellules β du pancréas (90). Le DT2 résulte soit d'un défaut de production d'insuline, soit d'un défaut de son action ou les deux. Cet état est accompagné des perturbations dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines qui peuvent à long terme entraîner des complications graves, affectant divers organes et systèmes, tels que le cœur, les reins, les yeux et les nerfs (91).

1.2 Données épidémiologiques sur le diabète

Le DT2 et ses complications représentent un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale, affectant quasiment toutes les populations des pays développés comme en développement. La prévalence du DT2, a connu une augmentation exponentielle. Un taux de prévalence particulièrement élevé est observé dans les pays en développement ainsi que dans les populations en processus d'« occidentalisation » ou de modernisation (92). Le dernier Atlas du Diabète FID (2025) indique que 11,1 % soit 1/9 des personnes âgées de 20 à 79 ans sont atteintes de diabète. Cela équivaut à 589 millions de personnes dans le monde. On prévoit que ce nombre passera à 853 millions d'ici 2050(figure 10). Plus de 1 billion de dollars ont été dépensés pour le diabète en 2024 ; Cela représente 1,2 % des dépenses mondiales de santé. Les estimations présentent encore des lacunes en raison de l'absence et de la mauvaise qualité de données dans certaines régions du monde. Il est absolument nécessaire de mettre en place des stratégies d'intervention et des politiques efficaces pour freiner l'augmentation du nombre de personnes développant le diabète(93). Selon l'enquête TAHINA de 2005, l'Algérie comptait 3 millions de diabétiques, avec un taux de prévalence de 8,7 %. Comme dans de nombreux autres pays, la prévalence du diabète a continué d'augmenter en Algérie, atteignant 14,4 % de la population âgée de 18 à 69 ans, soit environ 4 millions de personnes diabétiques en 2018 (94).

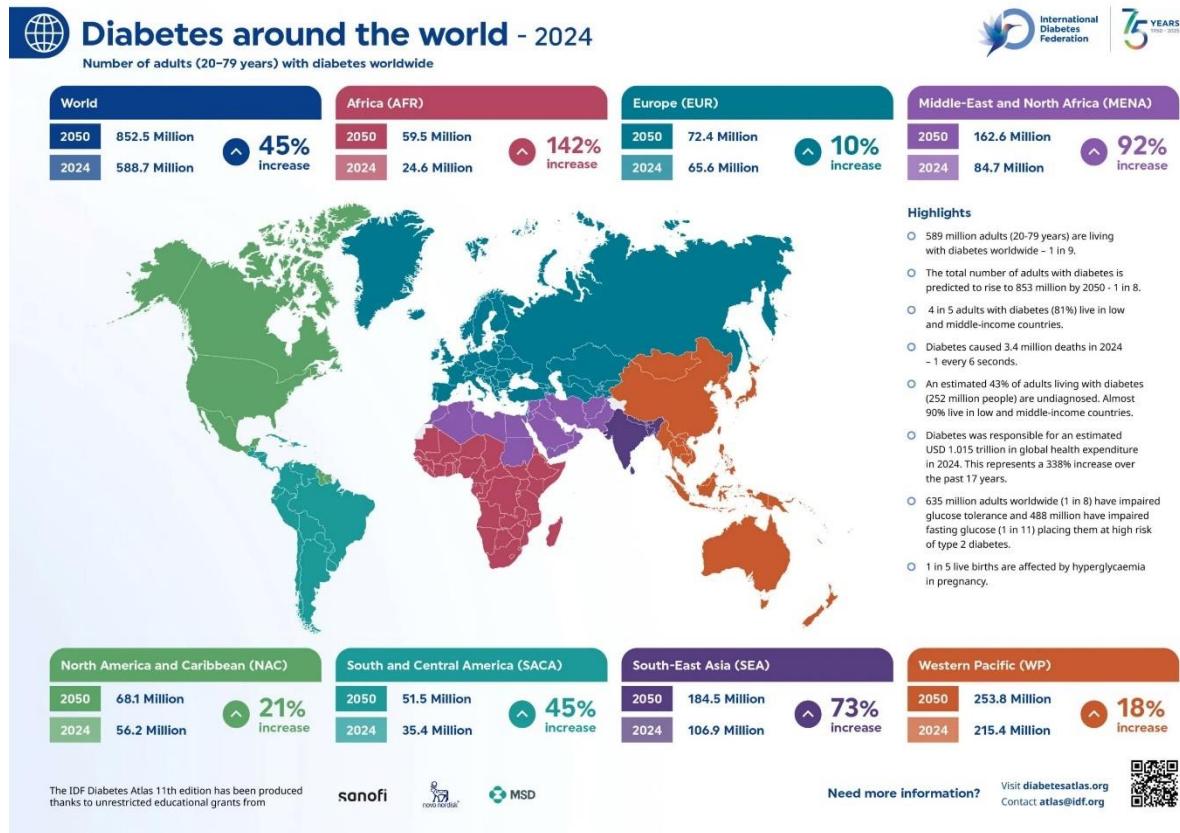


Figure 10: Nombre de personnes diabétiques dans le monde. (93)

En raison de son caractère épidémique et de sa progression rapide, le diabète est désormais l'une des principales préoccupations de santé publique. Ses impacts en termes de mortalité, de morbidité, ainsi que ses coûts financiers et humains, sont particulièrement préoccupants. Cette maladie est en effet associée à de nombreuses complications métaboliques, lesquelles contribuent à l'augmentation de la morbi-mortalité. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), d'ici 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde (95). Parmi les différents types de diabète, le DT2 est le plus fréquent, et sa prévalence continue d'augmenter, notamment en raison du vieillissement de la population, de l'augmentation de l'obésité et des changements rapides dans les modes de vie. Ces derniers incluent une urbanisation accélérée et un mode de vie de plus en plus sédentaire (96). Le risque de diabète augmente significativement avec l'âge, une différence de sexe existe, souvent au détriment des hommes jusqu'à un âge avancé (figure11)(97).

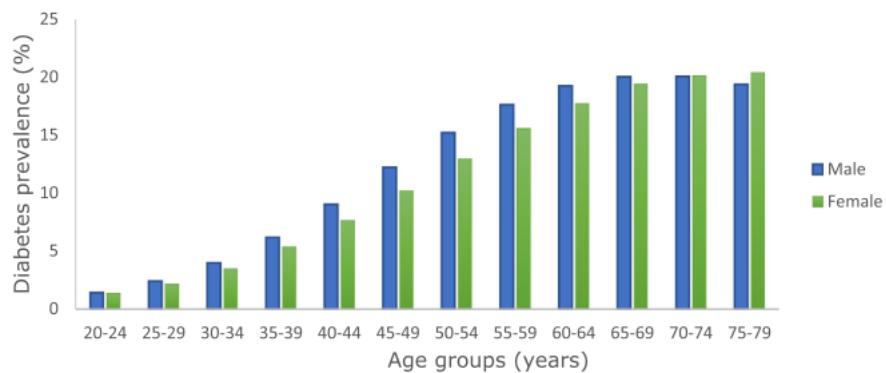


Figure 11: Prévalence du diabète selon l'âge et le sexe (97)

1.3 Critères de diagnostic du diabète

Cliniquement, le DT2 se développe de manière insidieuse et peut être diagnostiqué lors d'un bilan systématique. Parmi les signes cliniques évocateurs, on observe : un syndrome polyuro-polydipsique caractérisé par une soif intense et une augmentation de la fréquence des mictions, notamment nocturnes ; une fatigue et une somnolence excessives ; une faim excessive associée à un amaigrissement ; une vision floue ; ainsi que des infections récurrentes ou persistantes, telles que le prurit vulvaire chez la femme et la balanite chez l'homme(98). De point de vue biochimique , les critères proposés par la société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont (99):

- une glycémie veineuse $\geq 1,26 \text{ g/l}$ ($7,0 \text{ mmol/l}$) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- ou une glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2 \text{ g/l}$ ($11,1 \text{ mmol/l}$) 2 h après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO) ;
- ou un taux d'HbA1c ("hémoglobine glyquée") $\geq 6,5\%$ ($11,1 \text{ mmol/l}$) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois (100) ;
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2 \text{ g/l}$ ($11,1 \text{ mmol/l}$) à n'importe quel moment de la journée.

Contrairement aux lignes directrices de l'ADA 2023, qui donnaient la priorité à la glycémie à jeun, les dernières lignes directrices de l'ADA 2024 affirment le rôle central de l'HbA1c dans le

diagnostic et le dépistage du diabète et placent le test de l'HbA1c au premier plan de la hiérarchie diagnostique pour le diabète et le prédiabète(99). Les recommandations relatives au seuil de diagnostic restent inchangées $\geq 6,5\%$ pour l'HbA1c, en utilisant une méthode certifiée par le National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) et traçable à l'étude Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (101). L'HbA1c est bien corrélée avec les complications microvasculaires, en particulier la rétinopathie, et sert de marqueur pour la glycation des protéines et le contrôle glycémique, qui sont directement liés au diagnostic et au développement des complications liées au diabète (102). Des recherches ont démontré qu'en recourant à l'HbA1c, un plus grand nombre de personnes ont été identifiées comme diabétiques (103). Il est en effet largement reconnu qu'une sensibilité anormale à l'insuline peut se manifester jusqu'à 15 ans avant le diagnostic clinique du diabète (104).

1.4 Classification des diabètes de l'adulte

Il existe trois principaux types de diabète sucré, soit le diabète de type 1 (DT1), également appelé diabète insulino-dépendant (DNID), le DT2 et le diabète gestationnel (105). Il existe également d'autres formes de diabète sucré, telles que les syndromes de diabète monogénique, qui sont des variantes rares de la maladie résultant de mutations génétiques affectant la production ou l'action de l'insuline, comme le diabète néonatal ou le diabète de la maturité chez les jeunes (MODY) (106) et les diabètes secondaires dus à une maladie pancréatique, un traitement (ex : corticoïdes), ou des anomalies endocriniannes (Cushing, acromégalie...)(98) . Le type 2 est une pathologie extrêmement hétérogène, Récemment, les travaux d'une équipe suédoise ont proposé une nouvelle typologie des diabètes, en se basant sur des données clinico-biologiques facilement disponibles au moment du diagnostic d'un diabète de l'adulte, afin d'optimiser la réponse thérapeutique.5 clusters sont identifiés en se basant sur les critères prenant en compte l'âge, le taux d' HbA1c (hémoglobine glyquée), l'IMC (indice de masse corporelle), l'HOMA (indice d'insulino-résistance), la présence de GADA (anticorps anti-glutamique décarboxylase) (figure 12)(107).

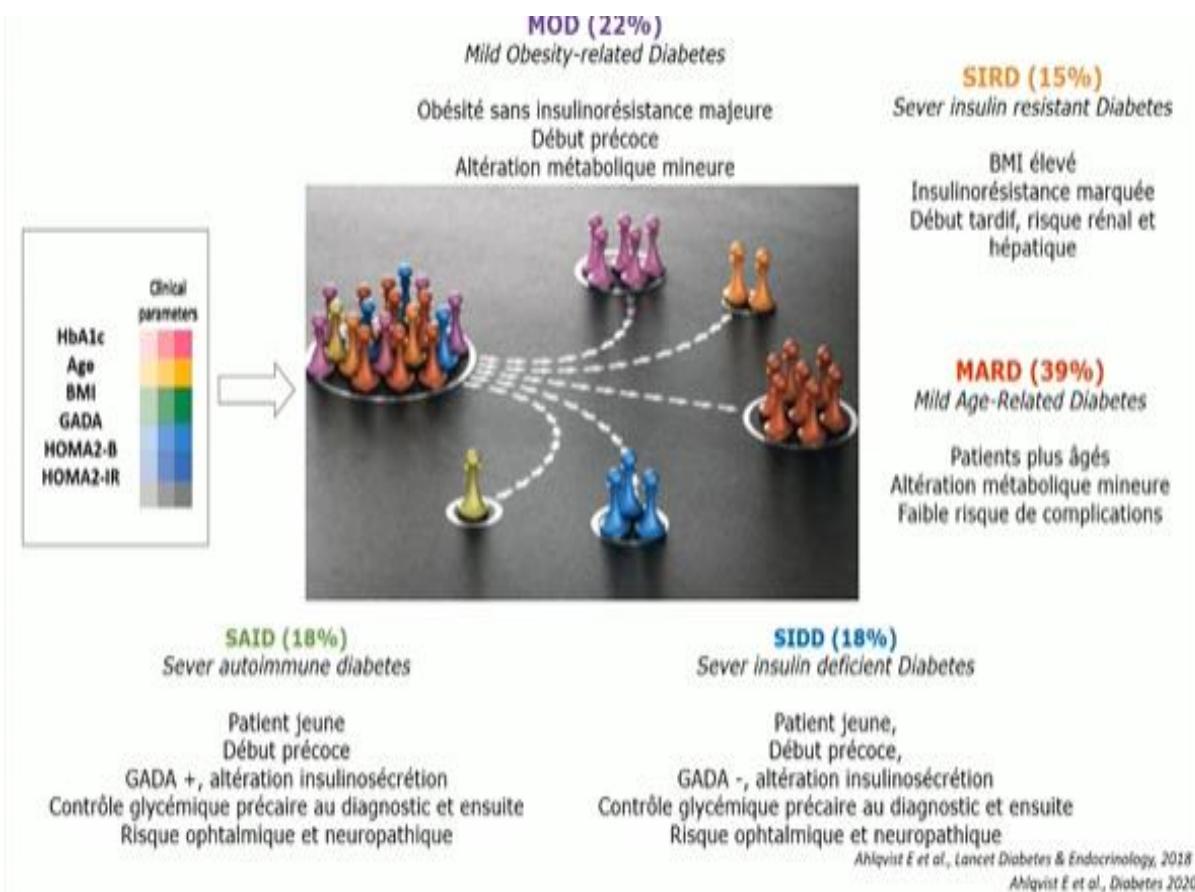


Figure 12: Typologie du diabète. (107)

1.5 Physiopathologie du DT2

Le DT 2, appelé aussi " diabète gras" ou " diabète de la maturité", associé souvent à l'insulinorésistance et à l'insulinopénie. L'insulinorésistance concerne virtuellement tous les diabétiques de type 2. Il est détectable 10 à 20 ans avant le diagnostic. Il est largement reconnu qu'une sensibilité anormale à l'insuline peut survenir jusqu'à 15 ans avant le diagnostic clinique du diabète , même en l'absence d'obésité (104). Les effets (anaboliques et anti-cataboliques) de l'insuline en dehors du métabolisme glucidique peuvent aussi être réduits, notamment sa capacité à réduire la lipolyse au niveau du tissu adipeux (108). Les récepteurs cellulaires deviennent moins sensibles à l'insuline qui est produite normalement et en quantité non négligeable par les cellules β du pancréas. Le glucose est faiblement absorbé par les cellules et reste sous forme circulante contribuant ainsi à une hyperglycémie.

L'hyperglycémie dans le DT2 se manifeste une fois que la sécrétion d'insuline n'est plus adéquate pour les besoins métaboliques de l'individu (109). Les mécanismes supposés jouer un rôle dans le déclin de la fonction des cellules β comprennent les acteurs suivants :

- le polymorphisme génétique : il a été montré que le polymorphisme génétique chez les sujets prédisposés au DT2 serait responsable de l'incapacité des cellules β à répondre au besoin de l'organisme en insuline (110).

- l'âge : des études ont démontré que l'âge serait un facteur favorisant la défaillance de la fonction des cellules β et de sécrétion de l'insuline (111).

L'âge s'accompagne physiologiquement d'une réduction progressive de la sécrétion d'insuline, d'une réduction de la masse maigre utilisatrice de glucose (112) et peut-être d'une diminution de sa sensibilité à l'insuline (113) qui favorisent toutes l'expression de la maladie. Le début tardif traduit aussi le retard diagnostique lié à son insidiosité, et son caractère progressif, longuement précédé d'une phase d'état « prédiabétique ».

- la transition nutritionnelle, la sédentarité et la surcharge pondérale ; en effet, depuis l'ère industrielle, les modes de vie de l'homme moderne ont considérablement évolué, notamment avec l'apparition de nouvelles technologies qui facilitent certains gestes quotidiens et modifient ses habitudes, en particulier dans le domaine de l'alimentation. Les pays industrialisés font face à des modes de vie caractérisés par une alimentation déséquilibrée (riche en sucres, graisses, et restauration rapide) et une sédentarité croissante. Ces transformations sont survenues avec l'industrialisation, l'urbanisation et la mécanisation. Si les sociétés industrialisées, souvent qualifiées de "Sociétés de consommation", ont été les premières concernées en raison de leurs richesses, les pays en développement sont également touchés, avec une augmentation de la surcharge pondérale, du manque d'activité physique et de la sédentarité dans leurs populations (114). Cette évolution des comportements alimentaires et sanitaires explique l'apparition et le développement rapide de maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète. Bien que les facteurs de prédisposition, tels que les gènes et les antécédents familiaux, jouent un rôle dans l'apparition du diabète, ce sont principalement les facteurs sociaux et environnementaux liés aux modes de vie qui expliquent l'augmentation constante de la prévalence de cette maladie.

- la glucotoxicité : l'exposition à long terme des concentrations hautes de glucoses serait un facteur délétère de la fonction des cellules β (115) ;

- la lipotoxicité : des proportions plasmatiques élevées d'acides gras affectent la libération d'insuline chez les sujets prédisposés au DT2 (116) ;
- le tabagisme est encore un facteur aggravant l'insulino-résistance et peut faire l'objet de mesure d'hygiène(117).

L'évolution naturelle du diabète se caractérise par une progression lente mais constante, au cours de laquelle les individus génétiquement prédisposés passent d'une régulation glycémique normale à un DT2 manifeste, en passant par une phase intermédiaire marquée par une intolérance au glucose. La dégradation progressive de la fonction des cellules bêta des îlots de Langerhans et l'augmentation de la production hépatique de glucose expliquent la transition de l'intolérance au glucose vers le diabète de type 2, qui peut survenir après plusieurs mois ou années si des mesures préventives ne sont pas prises (118).

1.6 Complications du diabète

1.6.1 Complications aiguës

L'ADA définit une hypoglycémie cliniquement significative par une glycémie $< 54 \text{ mg/dL}$ (soit $< 3,0 \text{ mmol/L}$) et considère qu'une glycémie $< 70 \text{ mg/dL}$ (soit $< 0,7 \text{ g/L}$) doit faire l'objet d'une attention clinique(119). Les erreurs médicamenteuses, telles qu'une utilisation excessive d'insuline ou d'autres agents hypoglycémiants, ou une posologie inappropriée, constituent une cause majeure d'hypoglycémie chez les patients diabétiques. Par ailleurs, des changements dans les habitudes alimentaires ou l'activité physique, comme une consommation irrégulière de glucides ou une augmentation de l'activité physique sans ajustement approprié des médicaments, peuvent également provoquer une baisse excessive du glucose sanguin. De plus, la détérioration de la fonction rénale altère l'élimination des médicaments hypoglycémiants, augmentant ainsi le risque d'hypoglycémie en raison de l'accumulation de ces substances dans l'organisme. Ces facteurs combinés soulignent l'importance d'une gestion rigoureuse de la médication, du régime alimentaire et de l'activité physique pour éviter les épisodes d'hypoglycémie (120).

- L'acidose lactique est un accident métabolique rare et grave, caractérisé par un trouble de l'équilibre acido-basique corporel, résultant d'un excès de lactates dans le sang. Elle survient

principalement chez les sujets âgés traités par des biguanides et/ou chez ceux présentant une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque (121).

- Le coma hyperosmolaire non cétonique est une complication aiguë grave du DT2, caractérisée par une hyperglycémie sévère et prolongée, accompagnée d'une déshydratation prononcée. Cette condition survient principalement chez les patients âgés, souvent dans un contexte d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique. L'hyperglycémie prolongée entraîne une élévation du seuil rénal du glucose, limitant son excrétion urinaire et provoquant ainsi une hyperosmolarité sanguine. Cette perturbation de l'équilibre hydrique et électrolytique, associée à une déshydratation sévère, conduit à une altération de l'état de conscience et, dans les cas graves, au coma (122).

-Le coma acidocétosique est une forme sévère d'acidocétose diabétique. Il constitue une urgence médicale vitale survenant en général chez des patients atteints de diabète de type 1, plus rarement chez les diabétiques de type 2 en état de stress métabolique extrême(123).

1.6.2 Les complications chroniques :

Elles sont classiquement divisées en deux catégories :

- les complications micro-angiopathiques : neuropathie ; néphropathie et rétinopathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique.

- les complications macroangiopathiques : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'athérosclérose.

1.6.2.1 Les complications micro-angiopathiques

- la **neuropathie diabétique** est une complication courante du DT2 qui touche principalement les nerfs des pieds et des jambes. Elle peut provoquer des symptômes tels que des picotements, des engourdissements, voire une perte de sensation. Une gestion adéquate de la glycémie et des soins réguliers des pieds sont essentiels pour prévenir l'apparition de la neuropathie diabétique et éviter des complications graves, telles que les ulcères ou les amputations (124).

- **La rétinopathie diabétique (RD)** : la rétine est la région la plus vasculaire du corps, car elle a besoin d'une grande quantité d'oxygène pour convertir la lumière en énergie électrique dans les bâtonnets et les cônes. L'hyperglycémie chronique peut causer des lésions microvasculaires aux vaisseaux rétiniens, entraînant un œdème et/ou une hémorragie dans la rétine ou l'humeur vitrée en raison de la perméabilité vasculaire (125). La rétinopathie diabétique peut entraîner des lésions de la rétine menaçant la vision, conduisant éventuellement à la cécité. C'est la cause la plus fréquente de perte de vision sévère chez les adultes des groupes d'âge actif dans le monde occidental(126). Une détection précoce et une intervention rapide sont les clés pour éviter la cécité due à la rétinopathie diabétique. L'utilité d'un contrôle glycémique strict a été clairement observée dans des essais cliniques tels que l'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) et le Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) (127).

- **La néphropathie diabétique** est une complication fréquente et dangereuse du diabète. Elle touche environ 40 % des personnes diabétiques. La néphropathie résulte d'un épaississement de la membrane glomérulaire associé à une atteinte des artères afférentes, qui vont perturber la fonction de filtration du rein. L'hyperglycémie, l'augmentation de la pression artérielle et la prédisposition génétique sont les principaux facteurs de risque de développement de la néphropathie diabétique (128). La néphropathie diabétique est souvent d'origine mixte. Elle est actuellement la première cause d'insuffisance rénale terminale (129).

1.6.3 Les complications macrovasculaires

Elles sont principalement liées aux dommages causés aux gros vaisseaux sanguins, tels que les artères coronaires, cérébrales et périphériques (membres inférieurs). Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont fréquemment associées au DT 2 en raison de l'impact de l'hyperglycémie chronique et des facteurs de risque cardiovasculaires souvent concomitants, tels que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, et l'obésité(130). Les patients diabétiques de type 2 présentent un risque accru de développer des pathologies telles que les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les maladies artérielles périphériques. Ces complications cardiovasculaires sont liées à des mécanismes complexes, incluant l'inflammation vasculaire, la dysfonction endothéliale, et l'athérosclérose accélérée, qui résultent de la gestion inadéquate de la glycémie sur le long terme (131). La plupart des

complications du DT 2 peuvent être prévenues par une prise en charge optimale précoce comportant une stratégie de dépistage et des interventions thérapeutiques multiples et concertées (129).

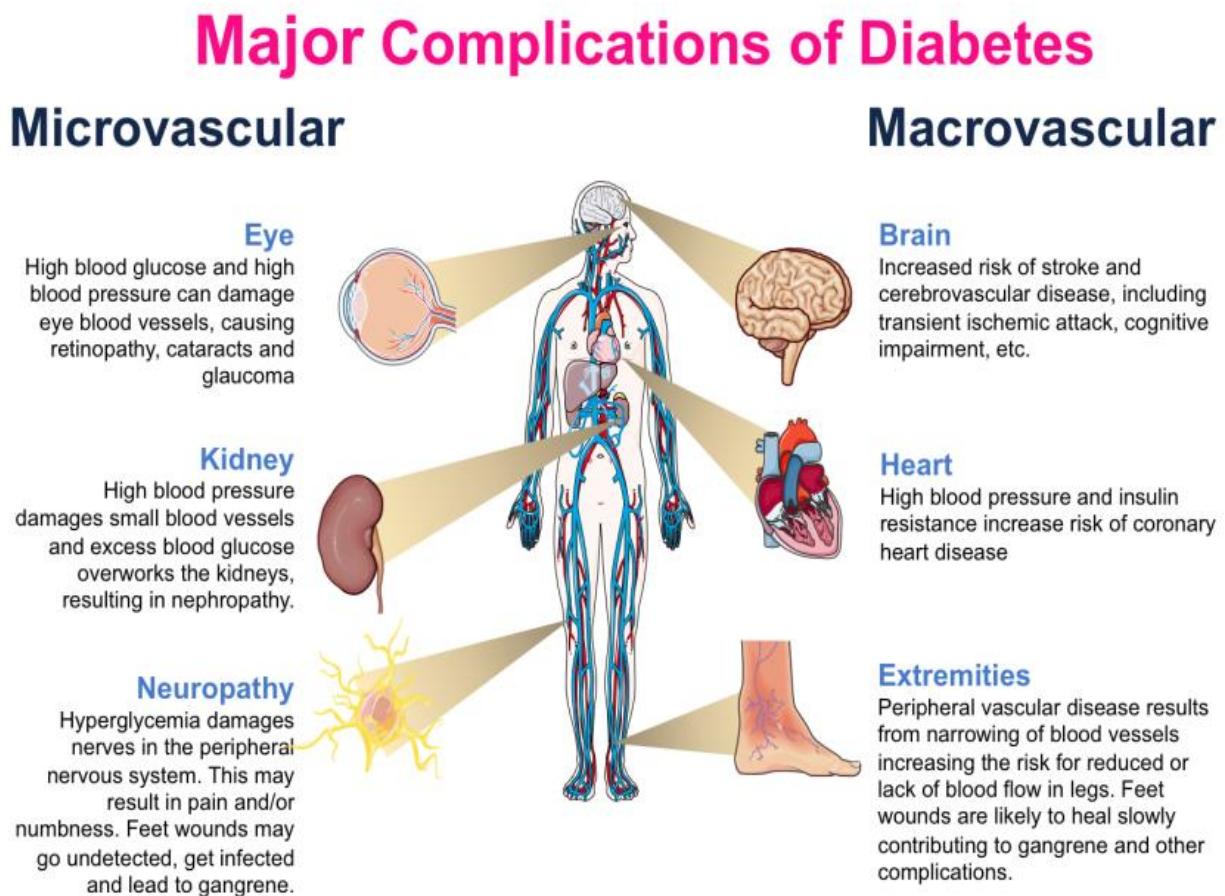


Figure 13: les complications majeures du diabète(132)

1.7 Traitement

L'objectif principal de tout traitement contre le diabète est réduire le fardeau des complications aigues et chroniques liées à la maladie (133). Étant donné que le diabète demeure l'une des principales causes de complications micro et macrovasculaires graves, ainsi que d'hospitalisations, une planification efficace de la prise en charge s'avère essentielle pour prévenir ces conséquences (134). D'après l'étude de Weissberg-Benchell, le traitement du

DT2 repose principalement sur une gestion globale des facteurs de risque, incluant le contrôle du poids, la gestion du stress et la surveillance des niveaux de sucre, ainsi qu'une modification des habitudes de vie (135). La première étape consiste souvent à adopter un régime alimentaire équilibré et à pratiquer une activité physique régulière afin de contrôler les niveaux de glucose sanguin. L'activité physique, en plus de participer à la perte de poids, augmente la sensibilité à l'insuline et diminue la graisse abdominale, même en l'absence de perte de poids. On recommande actuellement 150 min d'activité physique par semaine (par exemple : 30 min/j 5 x dans la semaine). Par « activité physique », on entend toute forme d'effort physique accélérant le pouls et la respiration, et faisant transpirer. Cela inclut donc les efforts du quotidien (par exemple, la marche rapide) (136,137).

En parallèle, des médicaments sont prescrits obligatoirement dans le but de maîtriser la glycémie et prévenir les complications. Les deux grandes familles d'antidiabétiques oraux (ADO) sont les insulino-sensibilisateurs et les insulino-sécrétagogues qui peuvent être associées entre elles. Les antidiabétiques oraux ont pour cible les anomalies métaboliques qui sont à l'origine du diabète (tableau 1) (138–145).

Le traitement du diabète de type 2 a pour objectif la normalisation de l'hémoglobine glyquée dans le but de prévenir le développement des complications micro et macrovasculaires. La cible d'HbA1C idéale est de 7 %, mais il convient de l'individualiser à chaque patient en tenant compte des critères de motivation, âge, ressources, durée du diabète, comorbidités, complications et risque d'hypoglycémie (entre 6.5 et 8.5 %) (146). La régulation de la glycémie chez les patients diabétiques doit être précise et permettre un retour à l'homéostasie glycémique. Malgré l'utilisation de médicaments et les mesures hygiéno-diététiques (MHD), la gestion du taux de glucose sanguin demeure souvent complexe. Cette instabilité glycémique, ainsi que l'hyperglycémie chronique qui en découle, contribuent au développement du stress oxydant et des complications associées au diabète. Le chapitre suivant abordera les relations étroites entre le diabète et le stress oxydant.

Tableau 1 : les différentes classes des antidiabétiques oraux

Classe	Mécanisme d'action	Indication principale
Biguanides	Réduction de la production hépatique de glucose et amélioration de la sensibilité à l'insuline	Diabète de type 2, traitement de première intention
Sulfamides hypoglycémiants (SU)	Stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques	Diabète de type 2, en association ou en monothérapie si métformine non tolérée
Glinides	Stimulation rapide et courte de la sécrétion d'insuline	Diabète de type 2, en alternative aux SU
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	Ralentissement de l'absorption des glucides intestinaux	Diabète de type 2, souvent en association
Thiazolidinediones (glitazones)	Augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire et hépatique	Diabète de type 2, en association, surtout si insulinorésistance
Inhibiteurs de la DPP-4	Inhibition de la dégradation des incrétines (GLP-1, GIP), augmentant la sécrétion d'insuline	Diabète de type 2, en bithérapie ou trithérapie
Analogues du GLP-1 (non oraux mais parfois inclus)	Activation des récepteurs GLP-1, augmentation de l'insuline et réduction du glucagon	Diabète de type 2, souvent en association (non oral)
Inhibiteurs du SGLT-2	Inhibition de la réabsorption du glucose au niveau rénal, glycosurie	Diabète de type 2, surtout chez patients à haut risque cardiovasculaire

Chapitre 3 : Diabète et so

Le SO, défini comme un déséquilibre entre la production d'ERO et la dégradation par les antioxydants, est étroitement associé au diabète sucré. Plusieurs études ont pu mettre en évidence le rôle du SO dans la pathogenèse du diabète et ses complications (147–149). La génération des ERO dans la pathologie diabétique se produit suite à une glycation non enzymatique des protéines, à l'oxydation du glucose et à l'augmentation de la peroxydation des lipides. Cela altère les systèmes enzymatiques, la machinerie cellulaire ; ce qui provoque également une résistance accrue à l'insuline due au SO (150). Le diabète est généralement associé à des dysfonctionnements métaboliques. Toutefois, la plupart des voies métaboliques secondaires activées dans cette pathologie conduisent à une surproduction ERO hautement réactives, lesquelles sont impliquées dans le développement de diverses complications (151,152). En présence d'un excédent énergétique (apports alimentaires excessifs associés à une réduction de l'activité physique), une portion des macronutriments est oxydée au niveau mitochondrial, entraînant une production accrue de radicaux libres. Ce phénomène explique le lien entre la surconsommation énergétique, l'insulinorésistance et le DT2. L'insulinorésistance, qui précède le développement du diabète de type 2, résulte d'altérations de la voie de signalisation de l'insuline, conduisant à une diminution de l'absorption du glucose par les muscles et le tissu adipeux, ainsi qu'à une élévation de la production hépatique de glucose. Les dysfonctionnements mitochondriaux, caractérisés par une diminution de la densité et de l'activité mitochondriale, sont induits par le stress oxydatif associé à l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie, conditions courantes dans le diabète (153).

1.8 Glucotoxicité liée à l'hyperglycémie

La toxicité du glucose résulte de la production accrue d'ERO via plusieurs mécanismes. Parmi ces mécanismes, on retrouve l'auto-oxydation du glucose, la voie des polyols, la voie de la PKC (protoépine kinase C) et la glycation des protéines, entraînant la formation de produits avancés de glycation (AGEs) (figure 13). Ces processus contribuent à l'accumulation de radicaux libres, perturbant les fonctions cellulaires et favorisant les complications associées à des niveaux élevés de glucose, telles que celles observées dans le diabète (154).

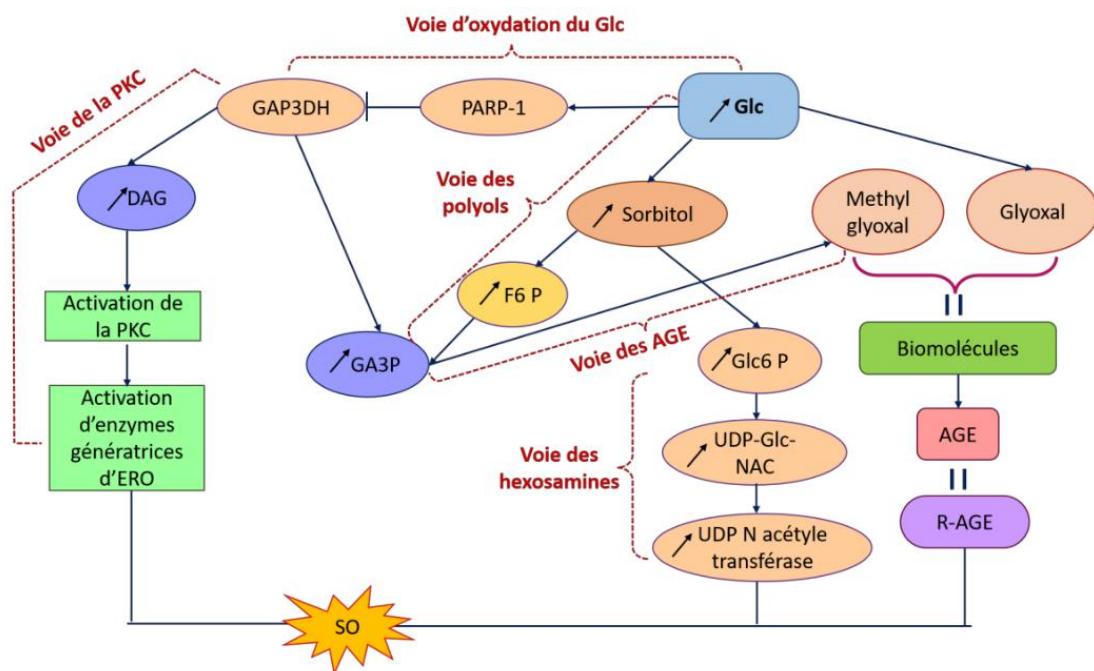


Figure 14: Les différentes voies moléculaires associées au stress oxydant chez les patients diabétiques. (155)

1.8.1 Auto-oxydation du glucose

Le glucose, sous sa forme linéaire, possède une fonction aldéhyde adjacente et une fonction hydroxyle, en équilibre avec la forme ène-diol, qui sous la forme de cette dernière peut donner naissance à des radicaux ène-diol anioniques, ce dernier, produit des radicaux hydroxyle qui sont très réactif selon la réaction de Fenton en présence des métaux de transition (156), Dans cette réaction, le fer ferreux (Fe^{2+}) réagit avec le peroxyde d'hydrogène pour produire de l'ion ferrique (Fe^{3+}), un radical $OH\bullet$, et un ion hydroxyde (OH). Le radical hydroxyle est une des formes les plus réactives de l'oxygène et peut causer des dommages importants aux lipides, aux protéines et à l'ADN, contribuant ainsi au stress oxydant dans les cellules (157).

1.8.2 La voie des polyols

Les voies métaboliques du glucose, notamment la glycolyse et la voie des pentoses, sont perturbées par l'inhibition de l'hexokinase en présence de concentrations élevées de glucose. Cette enzyme, responsable de la phosphorylation du glucose dans ces deux voies, devient moins active lorsque la concentration de glucose est élevée. En conséquence, le glucose s'accumule dans les tissus non insulinodépendants, activant ainsi la voie des polyols (figure 15).

Cette voie implique deux enzymes successives : l'aldose réductase, qui convertit le glucose en sorbitol, et la sorbitol déshydrogénase (SD), qui transforme le sorbitol en fructose. Il peut être oxydé par la SD en fructose, et dans ce cas, la production accrue de fructose par cette voie peut également stimuler la glycosylation non enzymatique des protéines (grâce au plus grand pouvoir réducteur du fructose par rapport au glucose). Le sorbitol ne pouvant pas franchir la membrane plasmique, s'accumule dans la cellule, et augmente la pression osmotique, entraînant une hyperhydratation intracellulaire. Dans les tissus non insulinodépendants, tels que les nerfs, les reins et la rétine, l'accumulation de sorbitol entraîne un stress osmotique, perturbant ainsi les cellules. De plus, la consommation de NADPH durant cette réaction réduit la capacité antioxydante des cellules, augmentant ainsi le stress oxydatif. L'accumulation de fructose peut également activer des voies inflammatoires et de fibrose, contribuant à l'aggravation des complications microvasculaires du diabète, telles que la neuropathie, la rétinopathie et la néphropathie (158).

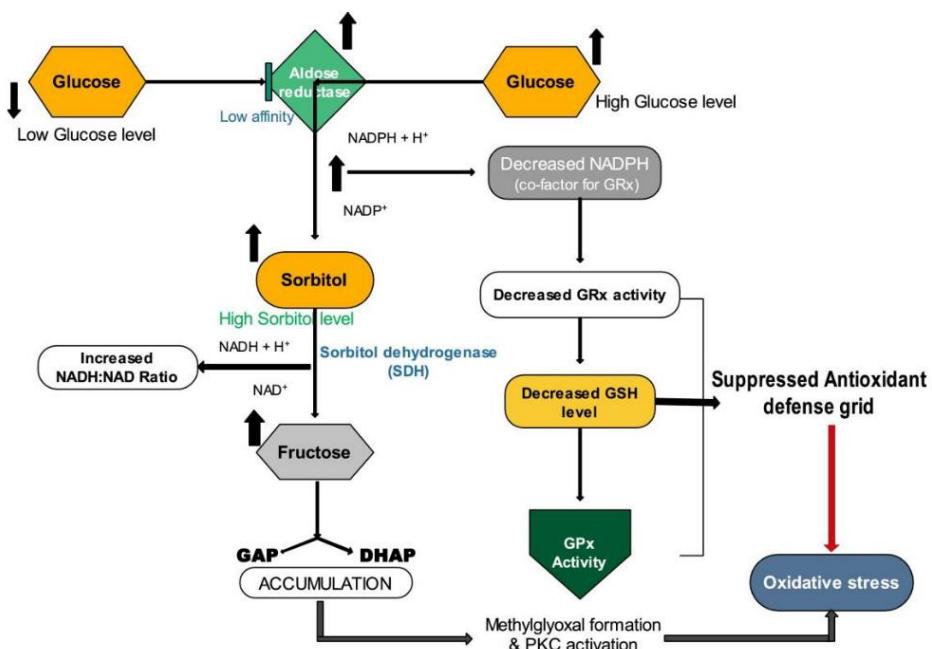


Figure 15: la voie des polyols. (159)

1.8.3 La voie de la protéine kinase C (PKC)

C'est une voie de signalisation cellulaire activée par l'accumulation de DAG (Diacyl glycérol), un second messager produit lors d'une hyperglycémie prolongée, notamment dans le diabète. L'activation de la PKC contribue à des altérations fonctionnelles dans les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les cellules rénales, favorisant ainsi les complications vasculaires et rénales du diabète. Elle augmente l'inflammation, la perméabilité vasculaire, et la formation de plaques athérosclérotiques, tout en contribuant à la fibrose rénale par la production de matrice extracellulaire (figure16) . De plus, la voie de la PKC favorise le stress oxydatif et l'inflammation, exacerbant les lésions tissulaires et accélérant la progression des complications microvasculaires, telles que la neuropathie et la rétinopathie diabétique (160,161).

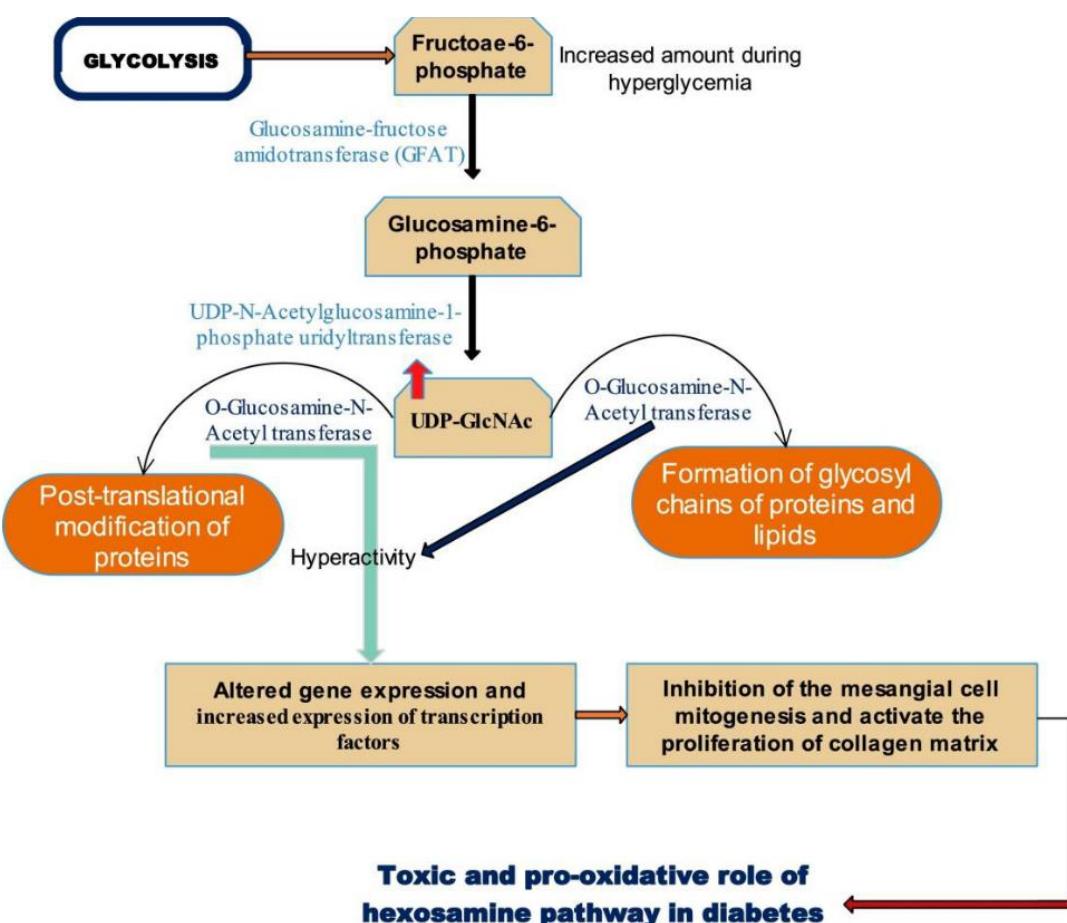


Figure 16: la voie de la Protéine Kinase C (159)

1.8.4 La voie des hexosamines

La voie des hexosamines (figure 17), activée par des concentrations élevées de glucose, joue un rôle essentiel dans les complications du diabète en modifiant les protéines par O-GlcN Acylation. Cette voie débute par la conversion du glucose, détourné de la glycolyse, en fructose-6-phosphate, qui est ensuite transformé en glucosamine-6-phosphate, activant ainsi la N-acétylglucosamine-1-phosphate transférase. Cette modification post-traductionnelle altère la fonction de nombreuses protéines, perturbant ainsi le fonctionnement cellulaire, l'inflammation et le stress oxydatif. Dans le diabète, une activation excessive de cette voie altère la fonction des cellules endothéliales, rénales et nerveuses, exacerbant ainsi les complications microvasculaires telles que la neuropathie, la rétinopathie et la néphropathie. Par conséquent, la voie des hexosamines contribue au développement et à la progression des complications chroniques du diabète (162).

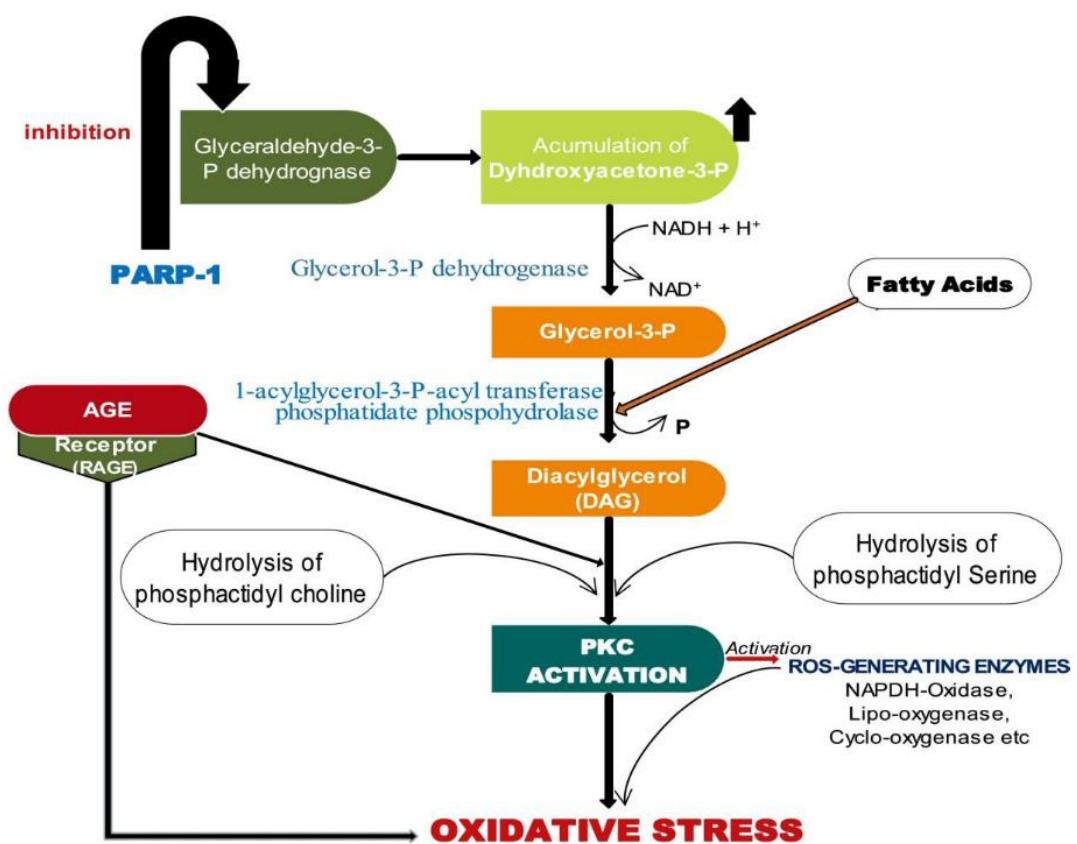


Figure 17: la voie des Hexosamines. (159)

1.8.5 Glycation des protéines et formation des AGEs

La glycation ou glycosylation non-enzymatique a fait une entrée, d'abord discrète, dans le monde médical grâce à l'hémoglobine glyquée (HbA1c) utilisée quotidiennement pour la surveillance de l'équilibre du diabète (163,164). Il s'agit d'un processus par lequel des sucres réducteurs, principalement le glucose, se lient de manière spontanée et irréversible à des protéines, lipides ou acides nucléiques, sans l'action d'enzymes spécifiques. Ce phénomène commence par la formation d'une base de Schiff entre le groupe carbonyle du sucre et un groupe aminé libre sur la protéine cible. Cette base de Schiff subit ensuite un réarrangement pour former les AGEs. Ces derniers peuvent entraîner une altération de la structure et de la fonction des protéines, ainsi qu'une activation de récepteurs spécifiques (RAGE, pour "Receptor for Advanced Glycation End-products"), provoquant des réponses inflammatoires et oxydatives (figure 18). Ce mécanisme est particulièrement pertinent dans les conditions de diabète, où des concentrations élevées de glucose accélèrent la formation d'AGEs, contribuant ainsi au vieillissement prématûr, à la dysfonction vasculaire, à la neuropathie, à la rétinopathie et à la néphropathie diabétique. La glycation joue donc un rôle clé dans la progression des complications chroniques liées au diabète, en raison de son impact sur la structure des protéines et des mécanismes cellulaires associés (165,166). Actuellement, des techniques de laboratoire avancées et onéreuses, telles que la spectrométrie de masse ainsi que la chromatographie en phase gazeuse ou liquide, sont nécessaires pour quantifier des AGE spécifiques. Cependant, il n'existe pas encore de méthode universellement reconnue, ni d'unité standard adoptée à l'échelle internationale pour leur mesure (167)

L'exacerbation du SO dans le diabète est principalement médiée par les voies de la glycotoxicité, incluant la glycation non enzymatique des protéines, l'oxydation du glucose et l'augmentation de la peroxydation lipidique. Par ailleurs, les dysfonctionnements mitochondriaux associés au diabète jouent un rôle central dans la progression de la maladie et constituent une cause majeure des complications cliniques. L'augmentation du rapport ATP/ADP et l'hyperpolarisation du potentiel de membrane mitochondriale favorisent la production de ROS, telles que le superoxyde (O_2^-), qui est ensuite converti en peroxynitrite ($ONOO^-$), radical hydroxyle (OH^-) et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ces ROS exercent une double action sur la signalisation de l'insuline : ils participent à ses fonctions physiologiques normales, mais une production excessive peut perturber cette signalisation et induire une

résistance à l'insuline. En outre, l'accumulation de ROS provoque des dommages cellulaires, altère les enzymes antioxydantes comme la catalase, la SOD et la GSH-Px (glutathion peroxydase) par glycation de leurs sites actifs, et affecte leur régulation par l'insuline. Ces dysfonctionnements mitochondriaux, caractéristiques du diabète, contribuent à ses complications cliniques et renforcent les déséquilibres oxydatifs observés. Toutes ces voies auront comme conséquences une altération de la voie de signalisation de l'insuline et le développement d'un stress oxydatif (168–170).

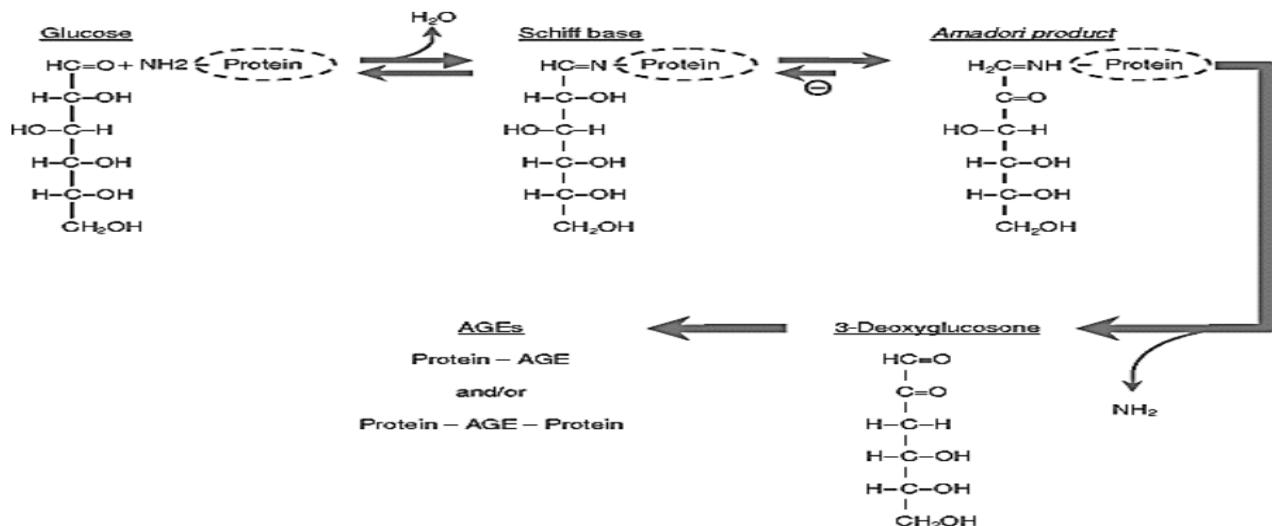


Figure 18: Formation des AGEs. (171)

1.9 Méthodes d'étude du stress oxydant : le sang

Le sang humain se compose de trois types de cellules : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes, tous en suspension dans le plasma. Chez un adulte, le volume sanguin total est généralement compris entre 5 et 7 L. Les cellules sanguines représentent environ 45 % de ce volume, proportion appelée hématocrite (172).

Les globules rouges, circulent dans le système sanguin pendant une durée moyenne de 120 j. Ils constituent un modèle expérimental *in vitro* très adéquat pour mettre en évidence le stress oxydant chez les diabétiques (173). Ces cellules sont de forme discoïde et biconcave,

dépourvues de noyau et d'organites. Chaque érythrocyte mesure environ 8 µm de diamètre et est enveloppé par une membrane plasmatische (174,175). Plus de 90 % du poids d'un érythrocyte est constitué d'hémoglobine, qui est une ferriprotéïne hydrophobe stable et tétramérique qui lie l'oxygène de manière réversible, à condition que son fer soit maintenu dans l'état ferreux (Fe^{2+})(176). La fonction principale de l'hémoglobine est la liaison et la libération d'oxygène et de dioxyde de carbone, pour cette raison la membrane de GR est extrêmement importante (175). Pendant leur vie, les érythrocytes humains subissent d'énormes contraintes, allant des forces de cisaillement mécaniques aux dommages causés par l'oxygène (176). Étant donné que les GR matures sont des cellules sans noyau et d'autres organites cellulaires, leur capacité de réparation des composants endommagés est limitée(174) ; ces cellules ont ainsi développé une variété de mécanismes pour préserver leur intégrité structurelle, principalement pour maintenir leur hémoglobine dans un état réduit capable de transporter l'oxygène ; aucun nouveau système enzymatique ne peut être exprimé en réponse à des circonstances biochimiques exceptionnelles, de sorte que leurs systèmes existants doivent avoir la capacité de répondre à une large gamme de changements externes et internes dans l'environnement sur une longue durée de vie cellulaire (176). Les globules rouges sont vulnérable aux sources endogènes et exogènes de ROS, dues d'une part à la teneur élevée en AGPI dans la membrane cellulaire et d'autre part à l'auto-oxydation de l'Hb (177). L'hémoglobine est une molécule réactive qui peut facilement gagner ou perdre des électrons (176). L'exposition des GR aux ERO peut entraîner un certain nombre de changements membranaires, notamment la peroxydation des lipides, une réduction de la déformabilité, des changements dans la morphologie cellulaire, la réticulation des protéines, la fragmentation et l'hémolyse (178). Des niveaux élevés d'HbA1c sont liés à une diminution de la déformabilité érythrocytaire (179). De plus, l'oxydation du Hb en méthémoglobine (metHb) induit la libération de fer avec un début de génération de ROS et de peroxydation lipidique (177). Le fer ferreux de l'hémoglobine, constamment exposé à de fortes concentrations d'oxygène, s'oxyde progressivement en méthémoglobine, une forme non fonctionnelle incapable de transporter l'oxygène. Pour restaurer l'activité de l'hémoglobine, la méthémoglobine (ferrihémoglobine) doit être réduite en hémoglobine fonctionnelle (ferrohémoglobine). Dans des conditions physiologiques, cette réduction est principalement assurée par la NADH-cytochrome b5 réductase (également appelée NADH-méthémoglobine

réductase), dont l'efficacité est telle que la quantité de méthémoglobine présente dans le sang circulant reste négligeable (180).

Selon JP.Tarbutron la formation de la MetHb par auto-oxydation est plus élevée à partir de l'Hb glyquée qu'à partir de l'Hb intacte. La glycation de l'Hb entraîne des modifications qui se traduisent par une thermolabilité accrue ainsi que des liaisons hème-globine affaiblies dans l'Hb glyquée (une molécule moins stable que l'Hb intacte) par rapport à l'Hb normale. L'auto-oxydation de l'Hb glyquée est plus rapide que celle de l'Hb intacte. La méthémoglobinisation est un indicateur important du SO dans le sang des diabétiques. Car leur sang subit plus facilement la conversion de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine que chez les sujets sains, leur sang présente une sensibilité accrue à la formation de MetHb par rapport au sang de personnes non-diabétiques, ces derniers ont des temps d'oxydation d'Hb plus longs que ceux de personnes diabétiques (181). la génération de MetHb et sa dénaturation, conduisant à la formation du corps de Heinz ainsi qu'à la peroxydation lipidique (MDA) dans la membrane ont été documentées dans un certain nombre de troubles érythrocytaires(182).

MATERIEL ET METHODES

1 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

1.1 Objectif principal :

- Evaluer le stress oxydant chez une population de patient diabétique de type 2.

1.2 Objectifs secondaires :

1-Déterminer les facteurs associés au stress oxydatif chez les patients diabétiques de type 2.

2-Évaluer l'impact d'une séance d'éducation thérapeutique sur le statut oxydatif, six mois après l'intervention.

3-Évaluer le retentissement de cette même séance d'éducation thérapeutique sur les paramètres métaboliques et biologiques chez ces patients.

2 MATERIEL ET METHODES

2.1 Type d'étude :

Étude descriptive longitudinale

2.2 Patients :

2.2.1 Considération éthique

Tous les patients ont été informés des objectifs de l'étude, et un consentement verbal libre et éclairé a été obtenu avant leur inclusion. Il s'agissait d'une étude non interventionnelle, réalisée à partir de données cliniques et biologiques anonymisées, conformément aux normes éthiques locales en vigueur. Les informations fournies par chaque patient étaient strictement confidentielles et utilisées uniquement à des fins de recherche. Les données personnelles ont été codifiées par un numéro, garantissant l'anonymat des patients lors de la publication des résultats de l'étude.

2.2.2 La taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée sur la base d'une prévalence du diabète estimée à 14,4 % (183) avec une précision de 4% et un niveau de confiance de 95% (voir formule ci-dessous).

Elle a été calculée à 295 et arrondie à 300 personnes.

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{E^2}$$

Où :

- n : taille de l'échantillon
- Z : niveau de confiance (1,96 pour un niveau de confiance de 95 %).
- p : prévalence (14,4%)
- E : marge d'erreur (4%)

2.2.3 Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude tous les patients adultes :

- ✓ DT2
- ✓ Des deux sexes
- ✓ Âge >18 ans
- ✓ IMC tous confondus

2.2.4 Critères de non inclusion

- ✓ Diabète de type 1
- ✓ Enfants et sujets <18 ans
- ✓ Sujets porteurs d'une autre pathologie métabolique ou endocrinienne, neurodégénérative ou de maladie influençant le statut oxydant (cardiopathies non secondaires au diabète (cardiomyopathie, troubles du rythme), états inflammatoires chroniques, cancers, dysthyroidie, etc...)

2.2.5 Critères d'exclusion

- ✓ Sujets ne suivant pas correctement le protocole de l'étude
- ✓ Apparition au cours de l'enquête, d'un épisode aiguë invalidant (hospitalisation, complication aiguë du diabète, infections : Covid-19, grippe...)

Le recrutement des participants a été réalisé de manière spontanée au niveau de la Maison du Diabétique, une structure située dans la ville de Béjaïa, qui accueille en consultation externe tous types de patients diabétiques, sans distinction initiale. Les patients y sont adressés par les différentes structures sanitaires de la région, dans le cadre du suivi ou de la prise en charge de leur pathologie. Le personnel est constitué, de médecins généralistes à orientation diabetologique, de médecins internistes, d'infirmiers, de diététiciens et de

psychologues. Le centre comprend, 5 bureaux de consultation, un laboratoire, une salle de pansement et une salle d'éducation thérapeutique.

Au total, 381 patients ont été recensés au début de l'étude. Après application des critères d'inclusion, 27 patients présentant un diabète de type 1 ont été exclus, l'étude étant spécifiquement centrée sur le diabète de type 2. Par ailleurs, 10 patients ont refusé de participer après information sur les objectifs et le déroulement de l'étude. Enfin, 9 patients n'ont pas été retenus en raison de pathologies intercurrentes susceptibles d'interférer avec l'analyse, notamment des dysthyroïdies et des cardiopathies. Ainsi, l'échantillon final retenu pour l'analyse comprenait 335 patients.

Le recueil des données a été effectué entre mai 2022 et juin 2023 pour l'échantillon initial (T0), puis poursuivi jusqu'en juin 2024 pour l'échantillon de suivi à 6 mois.

2.3 Matériel

* Matériel anthropométrique :

- ruban-mètre
- balance
- toise

* Matériel d'évaluation du niveau du statut oxydant : bain-marie, centrifugeuse, réfrigérateur, congélateur, appareil à eau distillée, balance de précision, spectrophotomètre UV visible, verrerie et produits chimiques,

2.4 Méthodes

2.4.1 Recueil des informations

- Une fiche de renseignements a été établie pour chacun des patients afin d'identifier entre autres, les facteurs de risque cardiovasculaire dans la population étudiée ; à savoir, l'âge, le sexe, l'IMC, une notion de pathologie cardiovasculaire sous-jacente ou HTA, le tabagisme et les antécédents familiaux de maladie diabétique.

- Le recueil des renseignements, des données biologiques et cliniques est fait le jour du prélèvement suite au remplissage d'un questionnaire standardisé (voir annexe1 et 2), le reste de données est retiré du dossier médical du patient.

Quant à l'activité physique a été évalué à partir de l'interrogatoire du patient, portant sur la fréquence, la durée et la nature des activités réalisées au quotidien (marche, activité ménagère, travail physique, loisirs, etc.). Une classification simple a été utilisée, distinguant

les patients sédentaires (absence d'activité physique régulière), modérément actifs et actifs, selon les déclarations spontanées du patient. Aucun questionnaire standardisé n'a été utilisé

-Tous les patients sont sous surveillance médicale par les médecins de la clinique ; au total chaque patient possède un dossier médical plus une fiche de renseignements.

- Les données sont ensuite saisies sur un fichier Excel. Une fois la saisie terminée, une phase de vérification et de contrôle de la base de données ainsi créée a été nécessaire avant la phase d'analyse.

2.4.2 Suivi des patients

Au moment de leur inclusion, les patients retenus dans l'étude ont tous bénéficié d'une évaluation clinico-biologique initiale. Dans une démarche d'amélioration de la prise en charge, des séances d'éducation thérapeutique (ETP) ont également été proposées. Celles-ci étaient accompagnées de fiches pratiques (voir Annexe 3) contenant des conseils hygiéno-diététiques et nutritionnels, destinés à renforcer l'implication des patients dans la gestion de leur maladie.

Au terme des six mois de suivi, seuls 200 patients ont pu être revus pour une seconde évaluation. Cette baisse d'effectif s'explique essentiellement par des difficultés de coordination entre les dates de consultation et la présence effective des patients ou de l'équipe de prélèvement. Certains patients ne se sont pas présentés au rendez-vous, tandis que d'autres n'ont pas pu être prélevés en raison de l'absence de l'équipe dédiée à ce moment-là. En conséquence, les analyses comparatives entre l'inclusion et le suivi à six mois ont été réalisées uniquement sur ces 200 patients.

2.4.3 Bilan anthropométrique

Effectué pour chaque participant avant chaque prélèvement sanguin

- mesure du poids en kg
- mesure de la taille en cm
- mesure du tour de taille à l'aide d'un mètre-ruban
- Calcul de l'IMC (BMI) selon la formule suivante :

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

Interprétation de l'IMC (selon l'OMS) :

- IMC < 18,5 : insuffisance pondérale (poids insuffisant)
- 18,5 ≤ IMC < 24,9 : poids normal
- 25 ≤ IMC < 29,9 : surpoids
- 30 ≤ IMC < 34,9 : obésité de classe I (modérée)
- 35 ≤ IMC < 39,9 : obésité de classe II (sévère)
- IMC ≥ 40 : obésité de classe III (morbide ou massive)

2.4.4 Bilan biologique

Les prélèvements sanguins ont été effectués au niveau de la veine du pli du coude chez des sujets à jeun depuis au moins 12 h.

Tous les dosages sont réalisés à partir d'un même échantillon de sang. En effet les échantillons de sang total des patients diabétiques utilisés, ont été tous récupérés dans des tubes EDTA auprès de la maison des diabétiques « Beau Séjour » de Bejaia, après prélèvement et réalisation de l'analyse de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et du bilan lipidique et rénal. La réalisation des bilans lipidique et rénal était conditionnée par la disponibilité des réactifs. En cas d'indisponibilité, les résultats ont été obtenus directement à partir du dossier du patient.

Les tubes de prélèvements sont ensuite transportés dans une glacière au laboratoire de Physiologie de la faculté de médecine de Bejaia, en moyenne dans les 30 minutes suivant le prélèvement. A ce niveau, le sang collecté est centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min, ensuite il est séparé en deux fractions qui sont le surnageant (sérum) et le culot (globules rouges) dans des tubes Eppendorf. Ces derniers ont été conservés à -20 °C jusqu'à la réalisation des différents dosages.



Figure 19: Séparation du sang en 2 fractions

2.4.4.1 HbA1c :

Ce test est réalisé au niveau de la maison diabétique de Bejaia ; cette mesure d'hémoglobine glyquée est effectuée par HPLC (chromatographie liquide de haute performance) à l'aide d'un analyseur de Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyzer, HLC-723GX.

- ✓ < 5,7 % : taux considéré comme normal
- ✓ 5,7 % à 6,4 % : état de prédiabète
- ✓ ≥ 6,5 % : diagnostic de diabète sucré

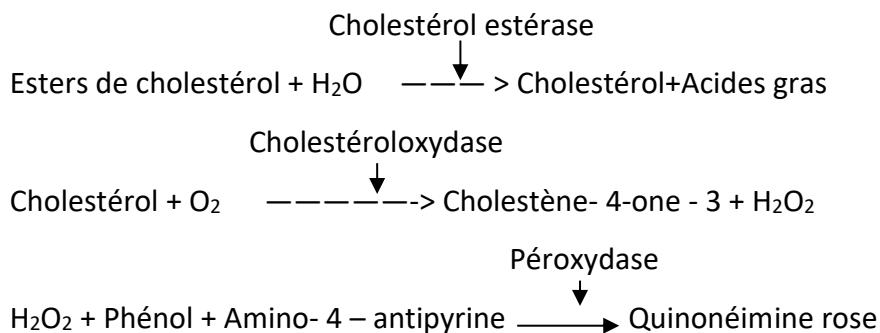


Figure 20: Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyzer

2.4.4.2 Cholestérol total

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinonéimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l'amino 4 antipyrine en présence de phénol et de peroxydase.

Détermination enzymatique selon les réactions suivantes :



La quantité de quinonéimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol.

2.4.4.3 Cholestérol HDL :

Les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ion magnésium. Le surnagent obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le cholestérol est dosé par le réactif cholestérol enzymatique.

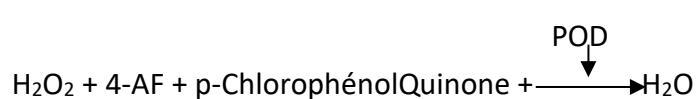
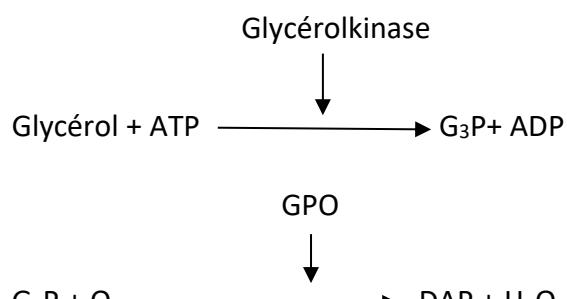
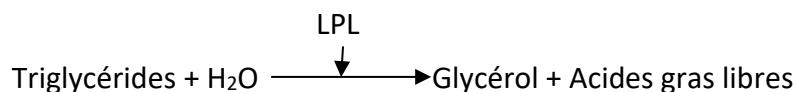
2.4.4.4 Cholestérol LDL :

Calculé par la formule de Friedwald soit $\text{LDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$ quand le taux de triglycérides est < à 4 g/l ou par la formule de Planella quand le taux de triglycérides est > 4g/l soit $\text{LDL-c} = (\text{CT} \times 0,41) - (\text{TG} \times 0,32) + (\text{ApoB} \times 1,7) - 0,27$.

2.4.4.5 Triglycérides :

Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéine lipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G_3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G_3P est alors transformé en dihydroxyacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par le GPO.

Au final, le peroxyde d'hydrogène (HO) réagit avec du 4-aminophénazole (4- AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge:



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé.

La dyslipidémie est définie par un taux de cholestérol total (CT) supérieur à 2 g/l, de Triglycérides (TG) supérieur à 1,50 g/l, de HDLc inférieur à 0,40 g/l (chez les hommes) et inférieur à 0,50 g/l (chez les femmes).

2.4.4.6 Evaluation du statut antioxidant total (test à l'ABTS : (2,2'-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid diamonium salt))

Ce test permet de renseigner sur l'état oxydatif global ; il est basé sur la production de radicaux libres ($\text{ABTS}^{\circ+}$) qui vont oxyder les substances oxydables du plasma. Durant une période d'induction, l'oxydation est inhibée par l'ensemble des substances antioxydantes du plasma. Lorsqu'un antioxydant est présent, il neutralise les radicaux libres ABTS^+ , ce qui entraîne une diminution de l'absorbance. Ainsi, la détermination du statut antioxydant total se fait par la mesure de la clearance du radical $\text{ABTS}^{\circ+}$.

Afin de déterminer le statut antioxidant total (test à l'ABTS), nous avons effectué le test de décoloration du radical libre ABTS selon la méthode de **Reet al., 1999(184)** sur les sérum et les culots cellulaires des diabétiques.

L'ABTS est solubilisé dans l'eau distillée à une concentration de 7 mM. Le radical cation ($\text{ABTS}^{\circ+}$) est produit en faisant réagir la solution d'ABTS avec du persulfate de potassium($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$), à une concentration finale de 2,5 mM.

Le mélange a été laissé au repos, à l'obscurité et à température ambiante pendant 12-16 h avant l'utilisation. Pour notre étude, la solution $\text{ABTS}^{\circ+}$ a été diluée avec du tampon phosphate, pH 7,4 à une absorbance de $0,70 \pm 0,02$ à 734 nm.

Ensuite, 1 ml de la solution d'ABTS^{°+} a été mélangé avec 10 µl de l'échantillon. L'absorbance est mesurée à 734 après une incubation de 6 min à l'obscurité et à température ambiante (figure 18). Trois essais ont été effectués pour chaque concentration, et les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition (PI) selon l'équation suivante :

$$\% \text{ inhibition ABTS}^{\circ} = \frac{\text{Abs ABTS} - \text{Abs Ech}}{\text{Abs ABTS}} \times 100$$

Lorsqu'un antioxydant est présent, il neutralise les radicaux libres ABTS^{°+}, ce qui entraîne une diminution de l'absorbance. Les résultats sont exprimés par unité d'absorbance (UA).

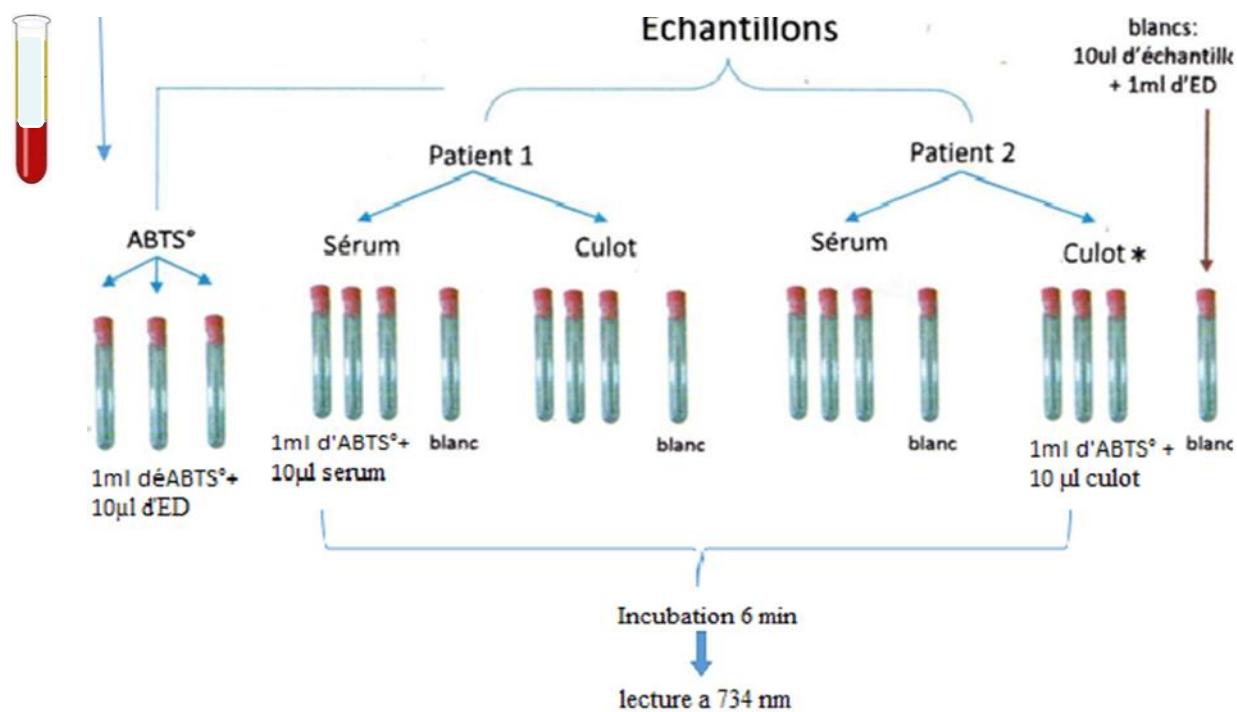
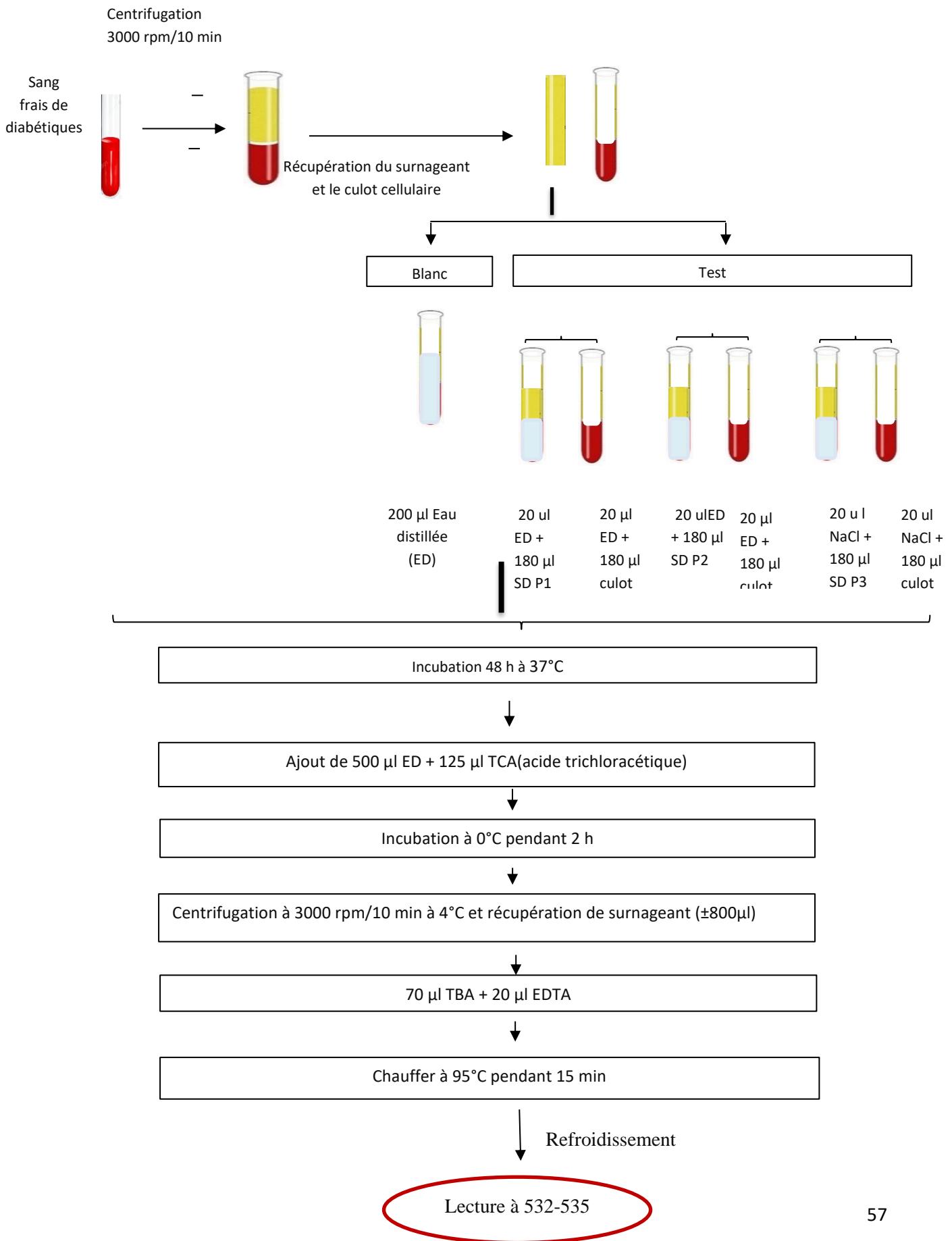


Figure 21: Protocole du test ABTS

2.4.4.7 Mesure du MDA par la méthode TBA (Acide Thiobarbiturique)

Le dosage des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS) est largement utilisé pour évaluer l'état oxydatif du plasma et de la membrane cytoplasmique (la présence d'une peroxydation lipidique). Il se déroule sous conditions acides, à une température avoisinant les 90-100 °C. Le principe de la méthode consiste à démontrer la présence des MDAs (Malondialdéhyde) par TBA où deux molécules de cette dernière se lient avec une molécule de MDA pour donner des chromophores de couleur rose, absorbant au

spectrophotomètre à une longueur d'onde de 535 nm. Le degré de peroxydation lipidique a été exprimé en unités d'absorbance.



2.4.4.8 Mesure de l'hémoglobine intacte

Pour préparer la solution nécessaire au dosage de l'Hb intacte, nous avons effectué une dilution de 1/5 pour le sérum. Le culot cellulaire a été dilué à 1/200 puis centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min. Une mesure de l'absorbance des échantillons a été réalisée à 412 nm.

2.4.4.9 Mesure de la Méthémoglobine

La préparation des échantillons pour mesurer le taux de la MetHb a été effectuée en suivant le protocole décrit précédemment (section 8). La mesure des absorbances des échantillons a été effectuée par spectrophotomètre à 540 nm.

3 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Graph Pad Prism 9. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Pour la comparaison des moyennes entre deux groupes non appariés, un **test t de Student** a été utilisé si les conditions de normalité étaient respectées. Dans le cas contraire, le **test non paramétrique de Mann-Whitney** a été appliqué. Pour la comparaison des variables qualitatives, le **test du Chi² (Khi²)** a été utilisé. Pour la comparaison des moyennes entre trois groupes ou plus, une **analyse de variance à un facteur (ANOVA unidirectionnelle)** a été réalisée suivie d'un **test post hoc de Tukey** en cas de significativité. Dans le cas de données appariées, un **test de Wilcoxon** a été appliqué. L'Analyse de corrélation entre deux variables quantitatives a été évaluée à l'aide du **test de corrélation de Pearson**. Avant toute analyse, la normalité des distributions a été vérifiée à l'aide du **test de ficher**. L'ensemble des résultats a été exprimé sous forme de moyenne \pm écart-type.

RESULTATS

1 Description de la population de l'étude

Notre travail a concerné 335 patients ayant satisfait aux critères d'inclusion et participé pleinement à l'enquête. La population recrutée est originaire de Bejaia, lieu de déroulement de l'étude.

1.1 Répartition de la population globale selon le sexe

Tableau 2: Répartition de la population globale selon le sexe

Sexe	N	%	P value
Femmes	170	50,75	0,785
Hommes	165	49,25	
Total	335	100	

La population générale de l'étude se composait de 165 hommes (49,25 %) et 170 femmes, (50,74 %), avec un sex-ratio H/F de 0,97 sans différence statistiquement significative p=0,785).

1.2 Répartition de la population globale selon la moyenne d'âge, âge au diagnostic, durée d'évolution et le sexe

Tableau 3: Répartition de la population globale selon la moyenne d'âge, âge au diagnostic, durée d'évolution et le sexe

	N	Moyenne ans	Ecart-type	Minimum ans	Maximum ans	P value
Age atteint femme	168	63,30	9,93	37	88	0,0018
Age atteint homme	166	66,39	8,06	43	87	
Age atteint total	334	64,81	9,02	37	88	
Age au diagnostic femme	168	49,24	9,38	20	79	0,008
Age au diagnostic homme	159	52,58	8,51	28	73	
Age au diagnostic total	327	50,87	9,11	20	79	
Durée d'évolution femme	168	14,04	6,66	1	34	0,914
Durée d'évolution homme	160	14,14	7,53	4	52	
Durée d'évolution total	328	14,09	7,09	1	52	

La moyenne d'âge de nos patients était de $64,81 \pm 9,02$ ans, avec des valeurs extrêmes allant de 37 à 88 ans. L'analyse par sexe a montré que l'âge moyen des individus de sexe masculin était légèrement supérieur à celui des individus de sexe féminin, respectivement de 66,39 ans contre 63,30 ans ($P= 0,0018$).

L'âge moyen au diagnostic de nos patients était de $50,87 \pm 9,10$ ans, avec des valeurs extrêmes allant de 20 à 79 ans. L'analyse par sexe a révélé que l'âge moyen au diagnostic est légèrement plus élevé chez les individus de sexe masculin, avec 52,59 ans, contre 49,24 ans pour les individus de sexe féminin ($P=0,008$).

La durée moyenne de l'évolution de la maladie était de $14,10 \pm 9,10$ ans, avec des valeurs extrêmes allant de 1 à 52 ans. L'analyse par sexe a montré que la durée moyenne de l'évolution était légèrement plus longue chez les individus de sexe masculin (14,13 ans) par rapport aux individus de sexe féminin (14,06 ans) ($P=0,914$).

1.3 Répartition de la population globale selon le sexe et par classe d'âge

Tableau 4: Répartition de l'échantillon global selon le sexe et par classe d'âge

Tranche d'âge	Femmes		Hommes		P value
	N	%	N	%	
<50	13	7,74	5	3,13	0,068
50–64	81	47,62	52	31,25	0,021
65–74	57	33,33	92	55,63	0,0022
≥75	19	11,31	17	10,00	0,815
Total	170	100 %	165	100 %	0,0012

L'analyse de la répartition des sexes selon les tranches d'âge met en évidence deux pics de fréquence chez les hommes et les femmes dans les classes d'âge [50–64 ans] et [65–74 ans]. On observe une augmentation progressive de la prévalence avec l'âge chez les hommes, particulièrement marquée dans la tranche [65–74 ans], où ils représentent 55,63 % contre 33,33 % chez les femmes ($p = 0,0022$), ce qui traduit une différence très significative. En revanche, une prédominance féminine est notée dans la tranche [50–64 ans] (47,62 % chez les femmes contre 31,25 % chez les hommes ; $p = 0,021$). Dans la tranche d'âge ≥ 75 ans, la répartition entre les sexes devient équivalente (11,31 % chez les femmes contre 10 % chez les hommes ; $p = 0,815$). Bien que la différence ne soit pas significative dans la tranche <50 ans

($p = 0,068$), l'analyse globale montre une association statistiquement significative entre le sexe et la tranche d'âge ($p = 0,0012$), suggérant que la distribution par âge diffère selon le sexe dans cette population.

1.4 Antécédents personnels d'HTA en fonction du sexe

Tableau 5: Antécédents personnels d'HTA en fonction du sexe

HTA	Femmes		Hommes		Total (%)	P value
	N	(%)	N	(%)		
NON	62	36,31	78	47,50	41,768	0,0336
OUI	108	63,69	87	52,50		
Total	100	100	100	100		

On constate que plus de la moitié des sujets de l'étude tous sexes confondus avaient une HTA avec une différence significative entre hommes et femmes ($p = 0,0336$).

1.5 Antécédents personnels de dyslipidémie en fonction du sexe

Tableau 6: Antécédents personnels de dyslipidémie en fonction du sexe

Dyslipidémie	Femmes		Hommes		Total		P value
	N	%	N	%			
NON	104	61,31	100	60,38	204	60,86	0,89
OUI	66	38,69	65	39,62			
Total	170	100	165	100			

La présence d'une dyslipidémie a été objectivée chez plus du tiers de l'effectif sans différence significative entre les hommes et les femmes ($p = 0,89$).

Une dyslipidémie a été définie par un taux de LDL > 1,3 g/L, ou de TG > 1,5 g/L, ou un HDL < 0,4 g/L chez l'homme et < 0,5 g/L chez la femme.

1.6 Consommation de tabac en fonction du sexe

Tableau 7: Consommation de tabac en fonction du sexe

Tabagisme	Femmes		Hommes		Total	P value
	N	%	N	%		
ANCIEN	0	0,00	15	9,38	15	< 0,001
NON	170	100,00	137	83,13	307	0,117
OUI	0	0,00	12	7,50	12	< 0,001
Total	170	100	165	100	335	$6,2 \times 10^{-6}$

La consommation de tabac déclarée n'a été retrouvée que chez une très faible proportion d'hommes soit moins de 5% d'entre eux.

1.7 Consommation d'alcool en fonction du sexe

Tableau 8: Consommation d'alcool en fonction du sexe

Consommation d'alcool	Femmes		Hommes		Total	P value
	N	%	N	%		
ANCIEN	0	0	6	3,75	6	0,0118
NON	170	100	159	96,25	329	
Total	170	100	165	100	335	

La consommation d'alcool n'a concerné qu'une infime proportion de sujets masculins (moins de 4 % de l'effectif).

1.8 Antécédents familiaux de diabète selon le sexe

Tableau 9: Antécédents familiaux de diabète selon le sexe

Antécédents familiaux de diabète	Femmes		Hommes		Total	P value
	N	%	N	%		
NON	54	31,76	60	36,36	114	0,344
OUI	116	68,24	105	63,64	221	
Total	170	100	165	100	335	

Les patients avaient en majorité (65,97 % en moyenne) des ATCD familiaux de diabète, sans différence significative entre les hommes et les femmes ($p=0,344$).

1.9 Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires selon le sexe

Tableau 10: Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires selon le sexe

Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires	Femmes		Hommes		Total		P value
	N	%	N	%	N	%	
NON	148	87,06	146	88,48	294	87,76	0,680
OUI	22	12,94	19	11,52	41	12,24	
Total	170	100	165	100	335	100	

Les antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires (HTA et dyslipidémies) étaient retrouvés chez une proportion relativement faible de nos patients (12, 24 % environ) ; sans différence statique significative chez les deux sexes ($p=0,680$).

1.10 Répartition de la population globale selon la taille, le poids, l'IMC et le sexe

Tableau 11: Répartition de la population globale selon la taille, le poids, l'IMC et le sexe

	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	P value
Poids femme (Kg)	162	72,16	14,02	41	140	<0,001
Poids homme (Kg)	158	78,87	14,50	45	150	
Poids total (Kg)	320	75,47	14,63	41	150	
Taille femme (cm)	160	158,23	6,06	142	178	<0,001
Taille homme (cm)	157	171,23	6,05	152	189	
Taille total (cm)	317	164,61	8,88	142	189	
IMC femme (kg/m²)	156	28,93	5,10	18,60	47,87	0,008
IMC homme (kg/m²)	152	27,05	4,68	16,33	47,90	
IMC total (kg/m²)	308	28	4,98	16,33	47,90	

Tableau 12: catégories de l'IMC en fonction de sexe

Catégorie IMC	Femmes		Hommes		Total		P value	P value
	N	%	N	%	N	%		
<25	36	23,077	56	36,842	92	29,870	0,0119	0,0218
25–29,9	63	40,385	61	40,132	124	40,260	1,0000	
30–34,9	41	26,282	26	17,105	67	21,753	0,0697	
>35	16	10,256	9	5,921	25	8,117	0,2363	

Comme illustré dans le tableau : 11 et 12

La moyenne du poids de notre population globale était de $75,47 \text{ kg} \pm 14,61$, La moyenne pondérale chez les hommes était de $78,87 \text{ kg} \pm 14,47$. La moyenne pondérale chez les femmes était de $72,16 \text{ kg} \pm 13,99$ ($p=<0,001$). La taille moyenne des patients était de $164,61 \text{ cm} \pm 8,88$, . En comparant la taille entre les sexes, nous avons observé que : Les femmes présentaient une taille moyenne plus petite par rapport aux hommes ($p=<0,001$).

Notre population présentait un excès pondéral, avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen de $28,00 \text{ kg/m}^2 \pm 4,97$. Une différence significative entre les sexes a été observée ($p = 0,0218$), marquée par une proportion plus élevée d'hommes dans la catégorie (IMC < 25 ; $p = 0,0119$), tandis que les femmes prédominaient dans les classes de surpoids et d'obésité, sans différence statistique notable.

1.11 Bilan biologique

Tableau 13: Bilan biologique

Paramètres	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	P value
HbA1c % femme	167	7,86	1,43	5,60	14,60	0,502
HbA1c % homme	157	7,76	1,26	5,70	13,30	
HbA1c % total	324	7,81	1,35	5,60	14,60	
Cholestérol total (g/l) femme	69	158,87	31,61	100	260	0,63
Cholestérol total (g/l) homme	60	156,13	34,22	93	256	
Cholestérol total (g/l) total	129	157	32,75	93	260	
HDLc (g/l) femme	80	44,80	9,54	22	73	0,056
HDLc (g/l) homme	70	40,10	10,45	17	686	

HDLc (g/l) total	150	42,61	10,45	17	86	
LDLc (g/l) femme	79	84,84	29,77	35	170	0,54
LDLc (g/l) homme	71	87,77	30,16	45	175	
LDLc (g/l) total	150	86,23	29,89	35,00	175	
Triglycérides (g/l) femme	95	142,21	67,66	52	443	0,69
Triglycérides (g/l) homme	77	138,40	55,20	52	276	
Triglycérides (g/l) total	172	140,51	62,25	52	443	

Dans la population d'étude, la majorité des patients présentaient un diabète mal équilibré, avec une HbA1c moyenne supérieure à 7 % alors que le bilan lipidique ne montrait pas de désordres majeurs.

1.12 Chiffres tensionnels en fonctions du sexe

Tableau 14: Chiffres tensionnels en fonctions du sexe

Chiffres tensionnels	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	P value
TAS (mm Hg) femme	149	132,48	18,41	80	180	0,216
TAS (mm Hg) homme	149	135,07	17,65	80	180	
TAS (mm Hg) total	298	133,78	18,05	80	180	
TAD (mm Hg) femme	149	75,54	10,38	50	110	0,225
TAD (mm Hg) homme	149	77,06	11,12	50	130	
TAD (mm Hg) total	298	76,30	10,77	50	130	

La moyenne des pressions artérielles systolique et diastolique était respectivement de 133,78 mmHg et 76,30 mmHg, traduisant un contrôle tensionnel globalement satisfaisant chez les patients inclus. Sans différence statistiquement significative entre les deux sexe ($p=0,216$; $p=0,225$)

1.13 Type de traitement

Tableau 15: Type de traitement

Type de Traitement	N	%	P value
ADO	198	59,15	0,126
ADO + INSULINE	115	34,15	
INSULINE	22	6,71	
Total	335	100	

La majorité des patients était sous ADO (près de 60 % de l'effectif), le tiers sous ADO + insuline et très peu sous insuline, sans différence significative ($p=0,126$).

1.14 Nombre d'ADO prescrits en fonction du sexe

Tableau 16: Nombre d'ADO prescrits en fonction du sexe

Nombre d'ADO	N	%	P value
Monothérapie	146	43,56	0,035
Bithérapie	143	42,81	
Trithérapie	45	13,40	
Quadrithérapie	1	0,33	
Total	335	100	

La majorité de l'effectif était sous mono (> 43 %) ou bithérapie antidiabétique (> 42 %).

1.15 Prise de statines

Tableau 17: Prise de statines

Prise de statines	N	%	P value
NON	8	2,36	0,33
OUI	327	97,64	
Total	335	100	

Les statines étaient prescrites chez la majorité des patients (> 96 %) sans différence significative ($P=0,33$).

1.16 Prise d'aspirine

Tableau 18: Prise d'aspirine

Prise d'aspirine	N	%	P value
NON	226	67,48	0,662
OUI	109	32,52	
Total	335	100	

La prise d'aspirine avait concerné plus de la moitié de l'effectif, sans différence significative ($p=0,662$).

1.17 type et nombre de complications vasculaire

Tableau 19:Tableau récapitulatif des complications constatées

Type de complication	Femme				Homme				Total				P-value	
	Non		Oui		Non		Oui		Non		Oui			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Cpc vasculaires	111	65,1	59	34,9	119	71,9	46	28,1	230	68,39	105	31,62	0,2191	
Cpc micro-vasculaires	110	64,9	60	35,2	121	73,1	44	26,9	231	68,91	104	31,10	0,1122	
Rétinopathies	160	94,2	10	5,9	155	93,9	10	6,1	315	94,03	20	5,88	1,0000	
Néphropathies	159	93,5	11	6,5	154	93,3	11	6,7	313	39,44	22	6,57	1,0000	
Neuropathies	121	71,2	49	28,8	139	84,2	26	15,8	260	77,61	75	22,39	0,0062	
Cpc macro-vasculaires	169	99,4	1	0,6	161	97,5	4	2,5	330	98,49	5	1,52	0,3498	

Tableau 20: fréquence de complications micro-vasculaires

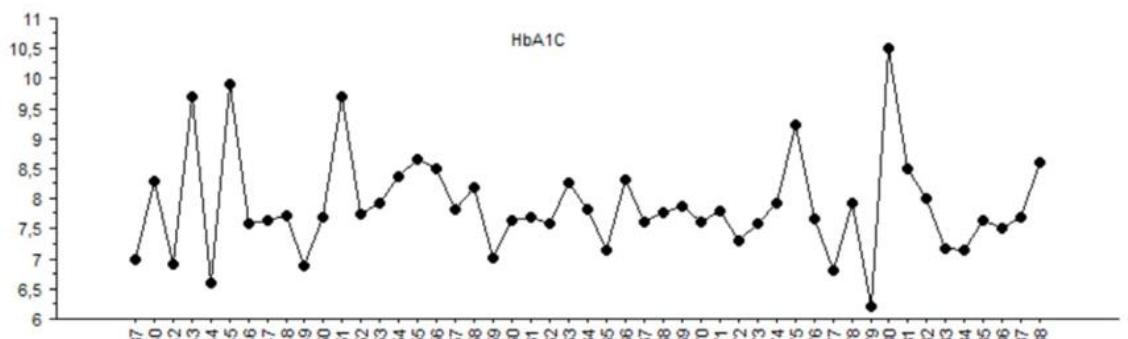
Nombre de complications microvasculaires	%	P-value
0	69.55	0.0001
1	26.57	0.002
2	3.2	0.03
3	0.6	0.07

Près d'un tiers de notre population présentait un diabète compliqué. Les complications micro-vasculaires étaient prédominantes, représentant 31,62 % de l'ensemble des complications vasculaires. Les femmes présentaient un plus grand nombre de complications par rapport aux hommes($p=0,2191$). De plus, une proportion significative de patients (26,57 %) avait développé, à ce stade, une seule complication.

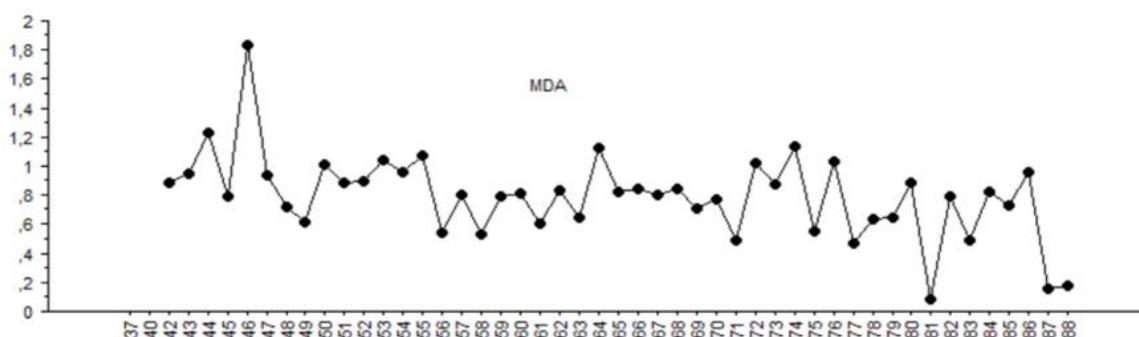
2 Relation SO, diabète et facteurs associés au diabète

2.1 Evolution de l'HbA1c, du MDA et du SAT en fonction du sexe

(a)



(b)



(c)

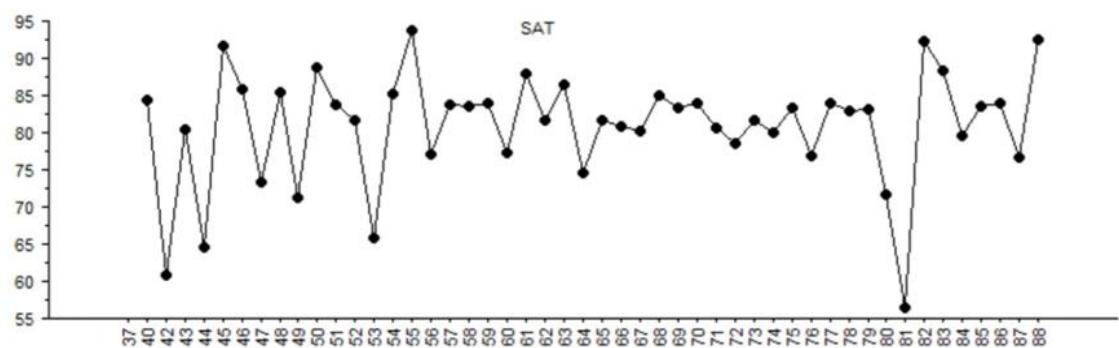


Figure 22: Courbe de variation de l'HbA1C(a), du MDA (b) et du SAT (c) en fonction de l'âge.

Nous avons observé des profils presque identiques entre les courbes. Les variations de l'HbA1c suivaient celles du MDA, et, parallèlement, ces variations présentaient un aspect opposé par rapport à celles du SAT.

2.2 Durée d'évolution du diabète avec HbA1c, MDA et SAT

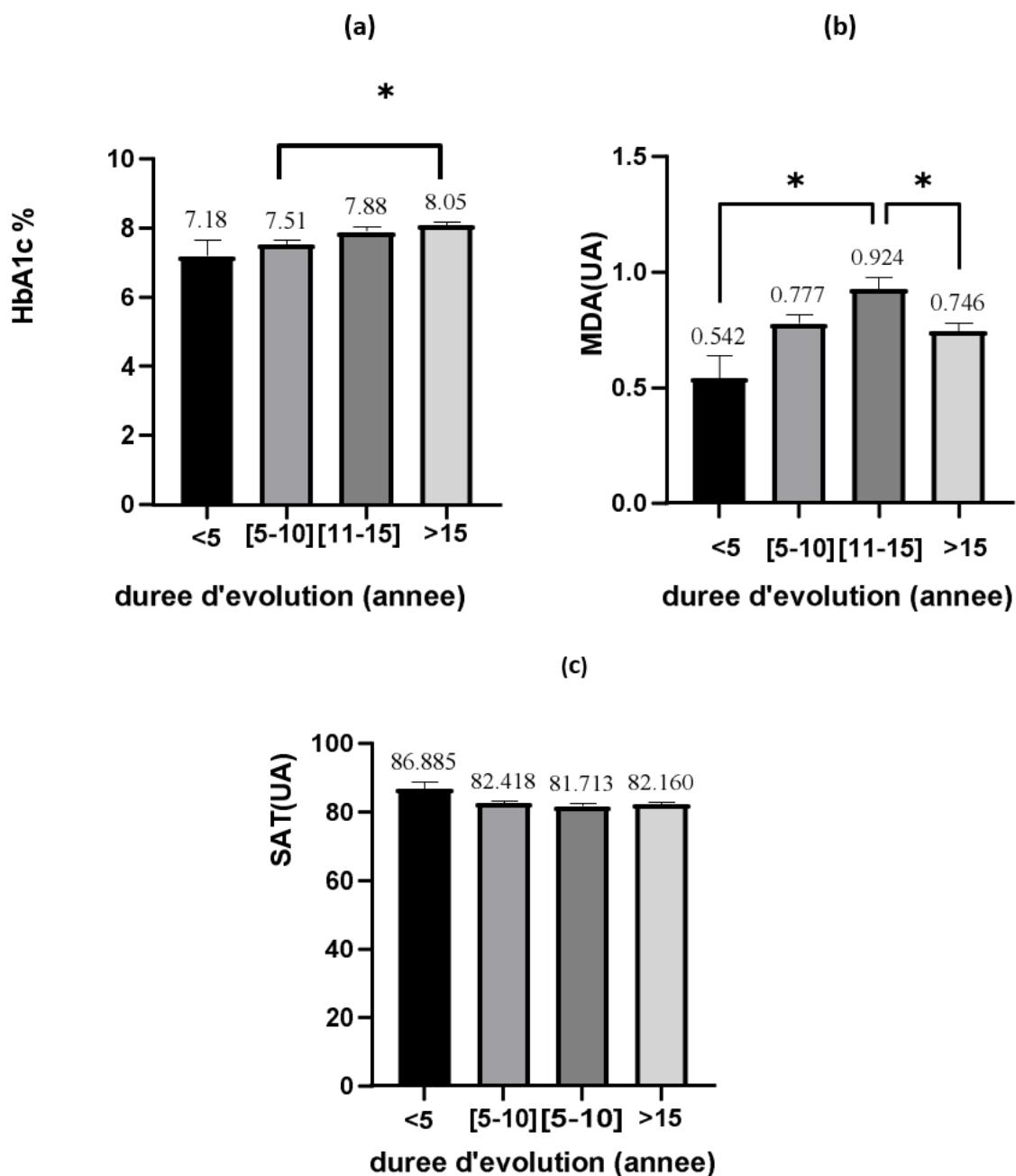


Figure 23: Durée d'évolution du diabète en fonction de l'HbA1c(a), MDA(b) et SAT(c)
(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Il a été observé qu'avec l'augmentation de la durée d'évolution du DT2, les patients avaient une tendance à présenter des niveaux plus élevés d'HbA1c. La différence statistique était significative pour les catégories [5-10] ans vs >15 ans ($P = 0,012$). Par ailleurs, le statut redox de nos patients suit un profil similaire à celui de l'HbA1c. Pour le MDA, il a été constaté une différence pour les catégories < 5 ans vs. [11-15] ans ($p=$

0,0450) et < 5 ans vs. [11-15] ans ($P= 0,0120$). Aucune différence statistiquement significative a été objectivée pour le SAT ($p=0,4234$)

2.3 SO, HbA1c et sexe

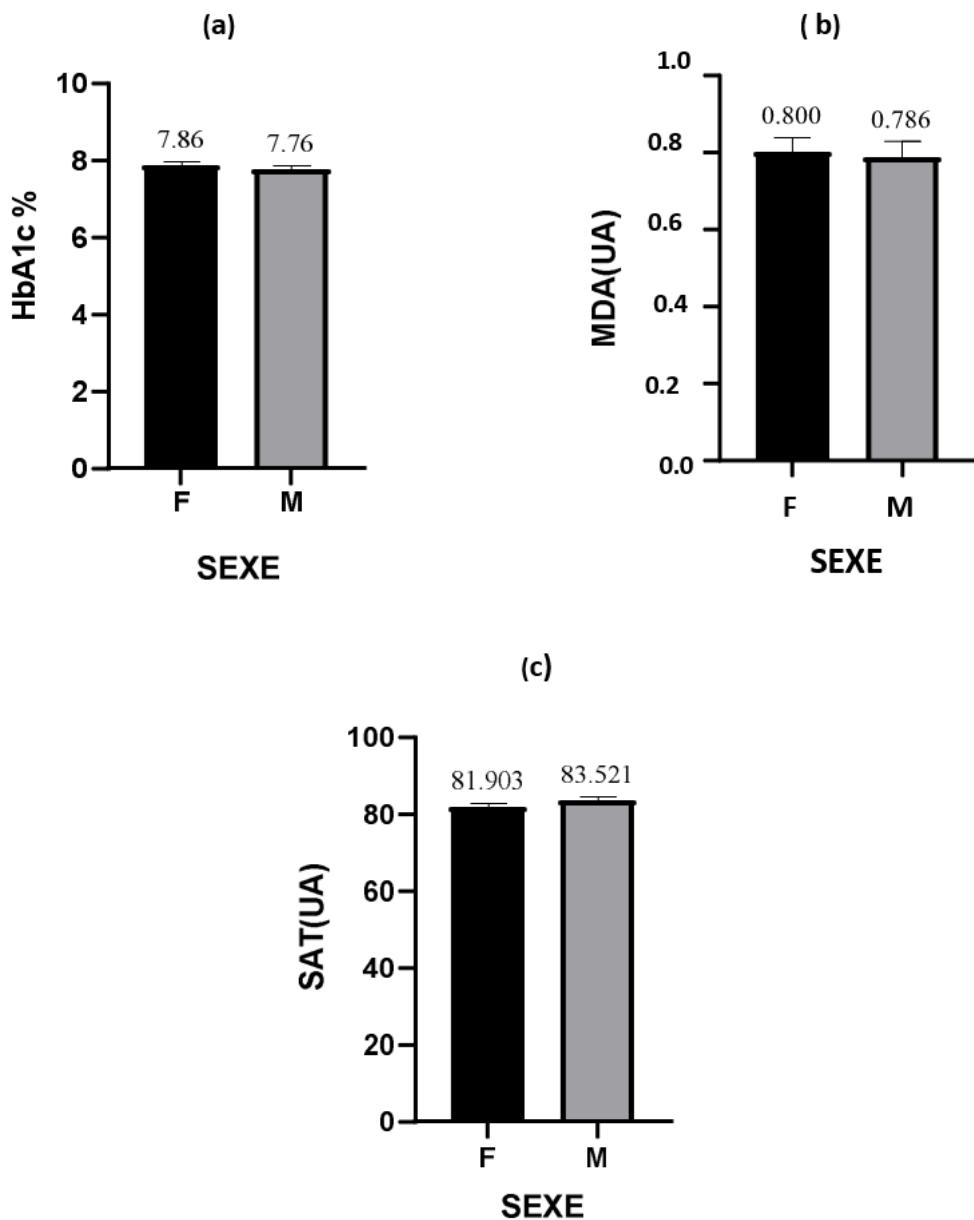


Figure 24: sexe en fonction de HbA1C (a), MDA(b) et SAT(c)

(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$)

Les femmes présentaient des taux d'HbA1c et des taux de MDA plus élevés que les hommes et un statut anti-oxydant plus bas que ces derniers. Cependant, le test de Mann Whitney n'a montré aucune différence statistique significative pour les trois paramètres. (HbA1c ; $p=0,817$, MDA ; $p=0,589$, SAT ; $p=0,325$).

2.4 Relation du SO, de l'HbA1c avec le BMI

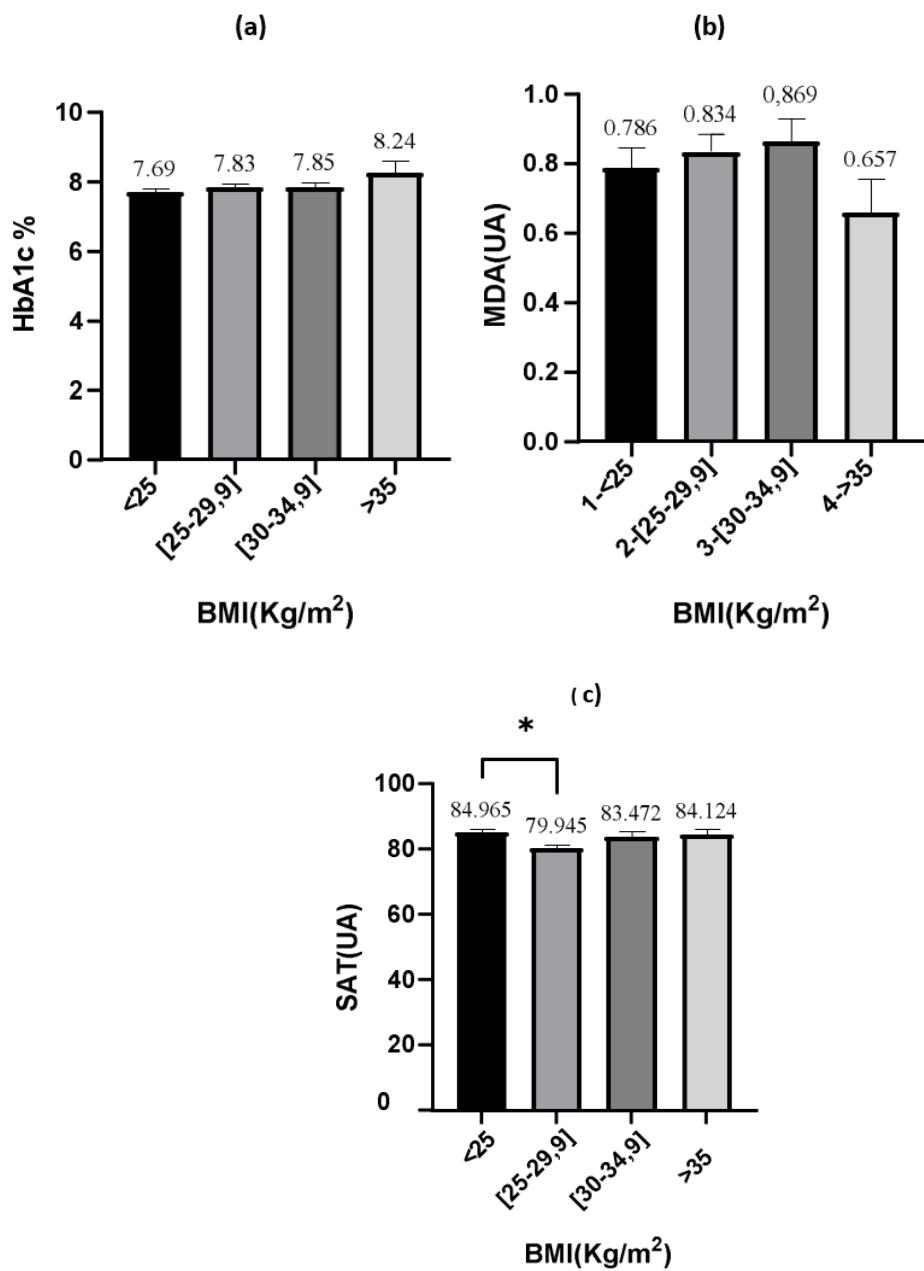


Figure 25: IMC en fonction de l'HbA1c (a), MDA(b) et SAT(c)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Il a été observé une augmentation des taux d'HbA1c ($p=0,349$) et de MDA ($p=0,445$) avec le taux de BMI, et une diminution du statut en anti-oxydants. Une différence statistiquement significative a été objectivée par les test post hoc de Tukey entre les catégories de IMC< 25 vs [25-29,9] ; $P = 0,0355$).

2.5 Relation entre SO et HbA1c avec la TAS

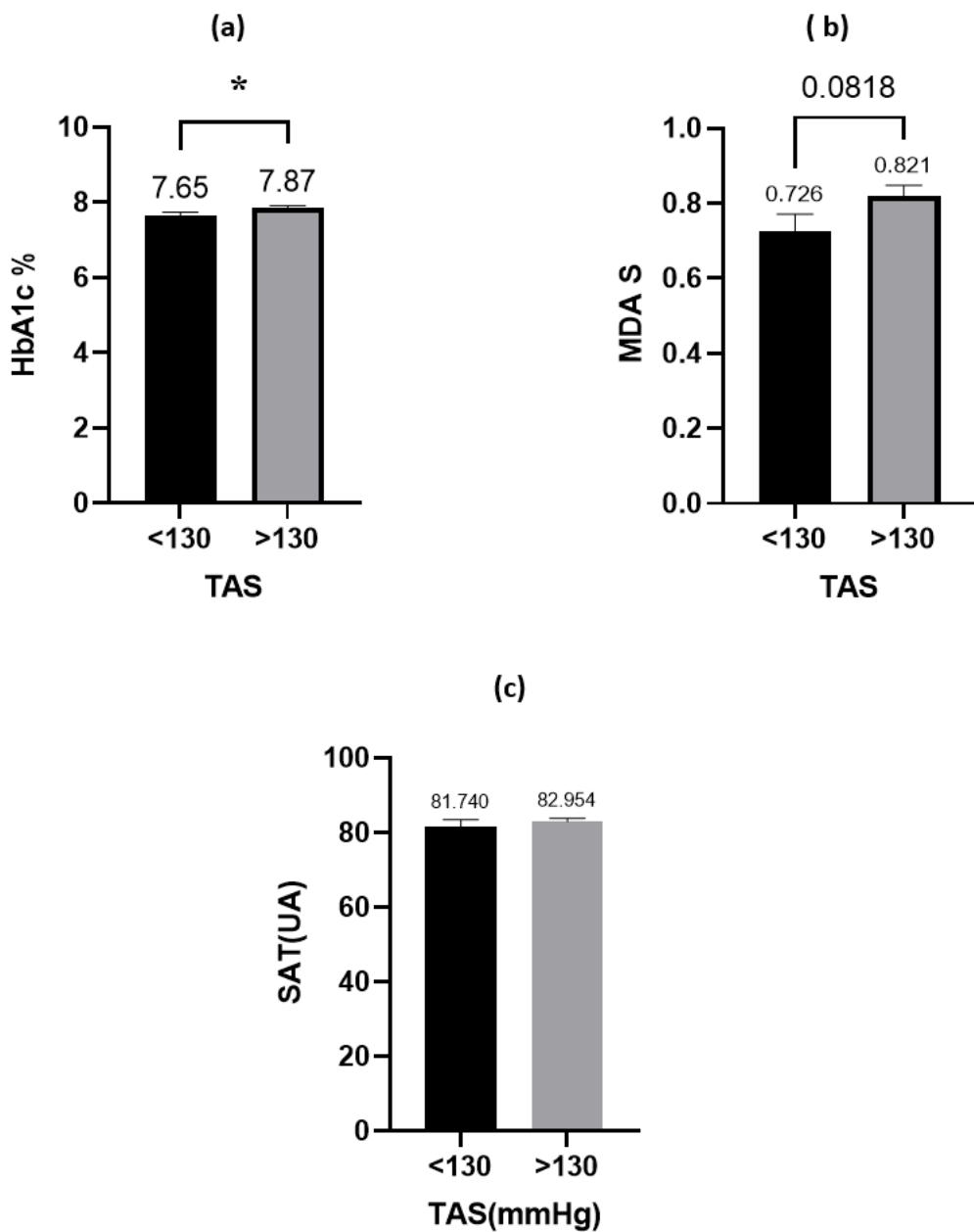


Figure 26: TAS en fonction de l'HbA1c (a), MDA(b) et SAT(c)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Une différence statistiquement significative a été retrouvée pour le taux d'HbA1c et de TAS ($p = 0,0237$) ; la différence statistique pour le MDA est poche de la significativité ($p = 0,0818$). Aucune différence statistique significative a été retrouvée pour SAT ($p = 0,492$).

2.6 Relation du SO et de l'HbA1c avec la TAD

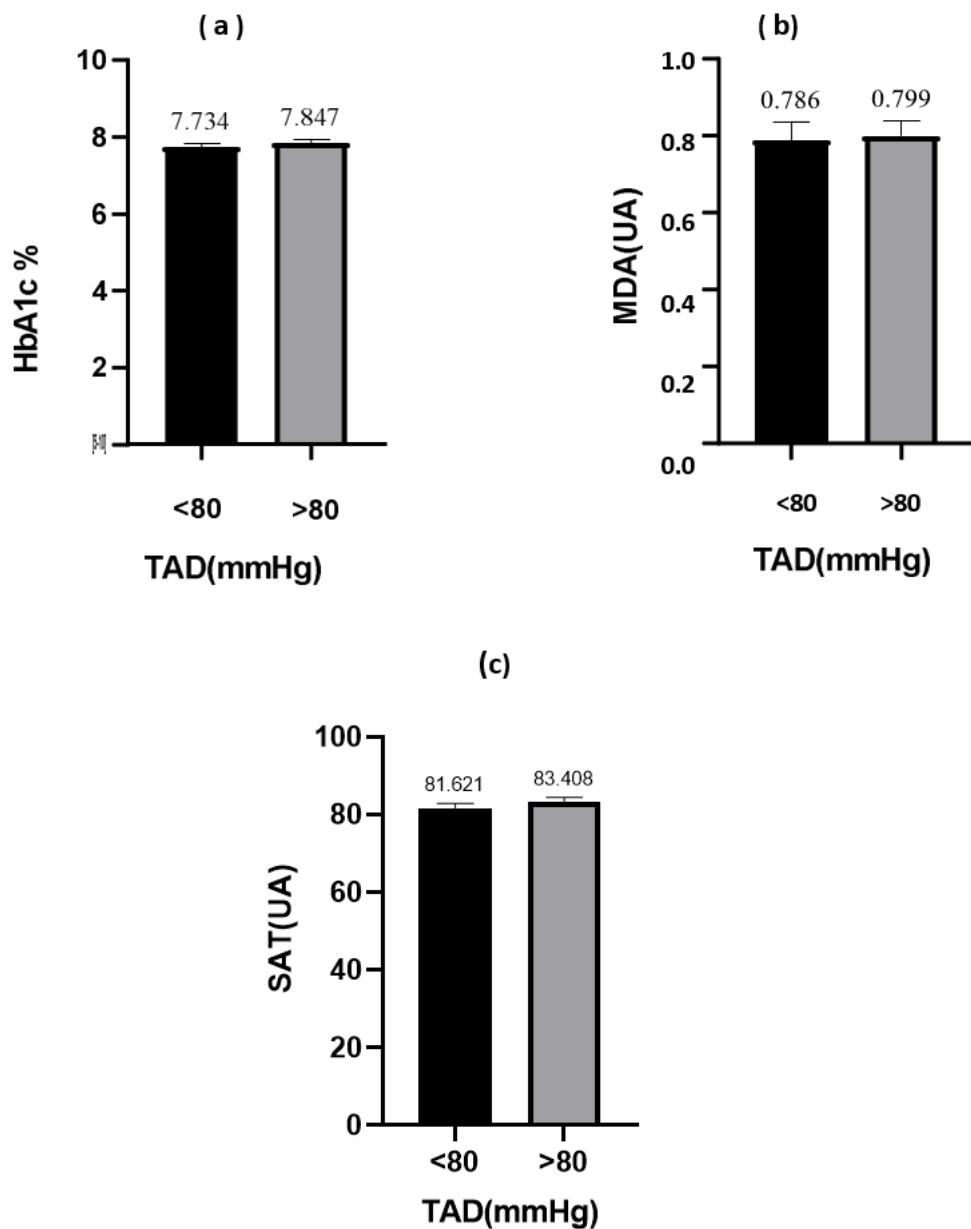


Figure 27: TAD en fonction de l'HbA1c(a), MDA(b) et SAT(c)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Il n'existait pas de relation entre le SO et l'HbA1c d'une part, et la TAD, d'autre part ; il n'y avait aucune différence statistique significative pour l'ensemble de paramètres étudiés.
(HbA1c ; p=0,3217, MDA ; p=0,785, SAT ; p=0,393)

2.7 Relation du SO, de l'HbA1c avec la dyslipidémie

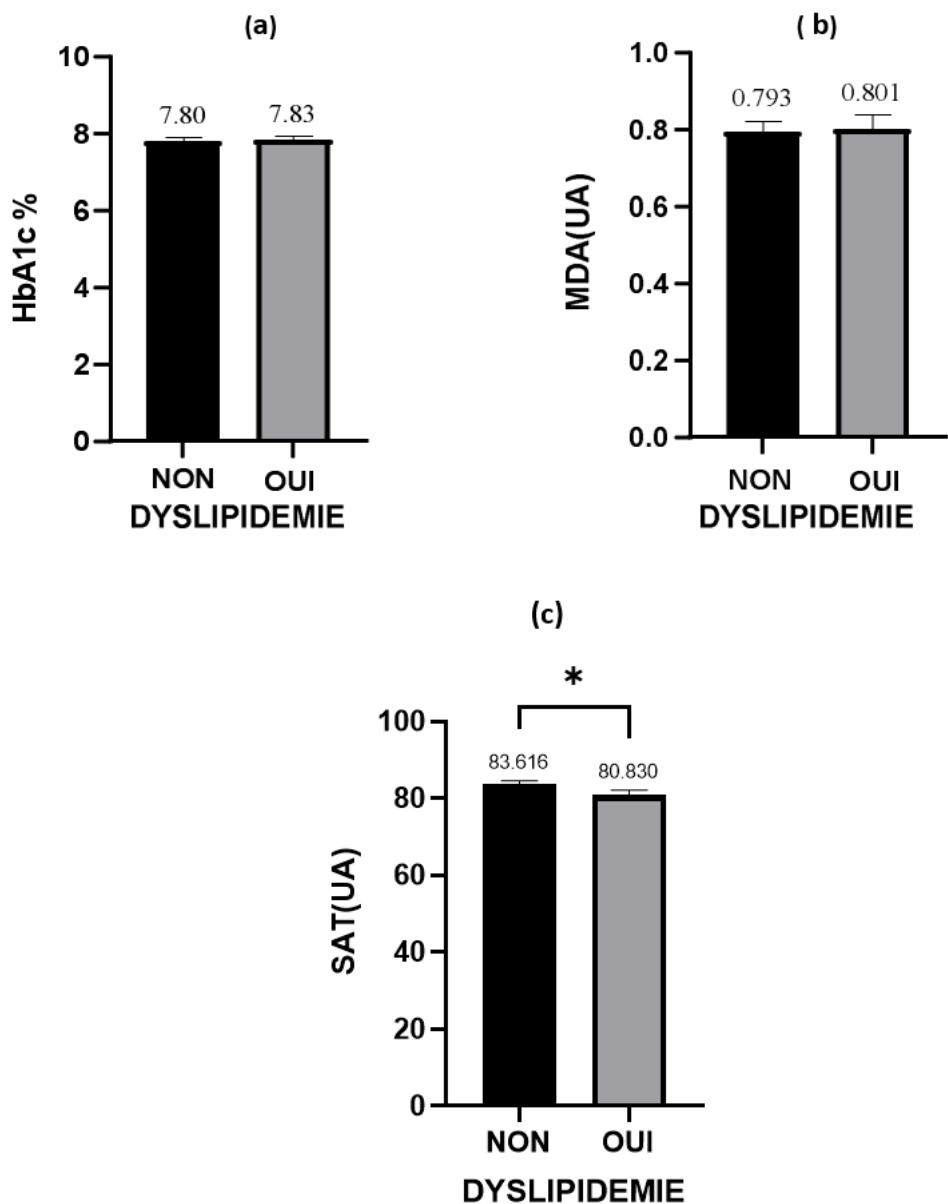


Figure 28: dyslipidémie en fonction de l'HbA1c (a), MDA(b) et SAT(c)

(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$)

Une différence statistiquement significative a été objectivée pour le SAT en cas de présence d'une dyslipidémie ($p= 0,0498$). Cependant aucune différence statistique n'a été objectivée pour l'HbA1c ($p= 0,811$) et pour le MDA ($p= 0,839$).

2.8 Impact de l'activité physique (AP) sur le taux d'HbA1c et le SO

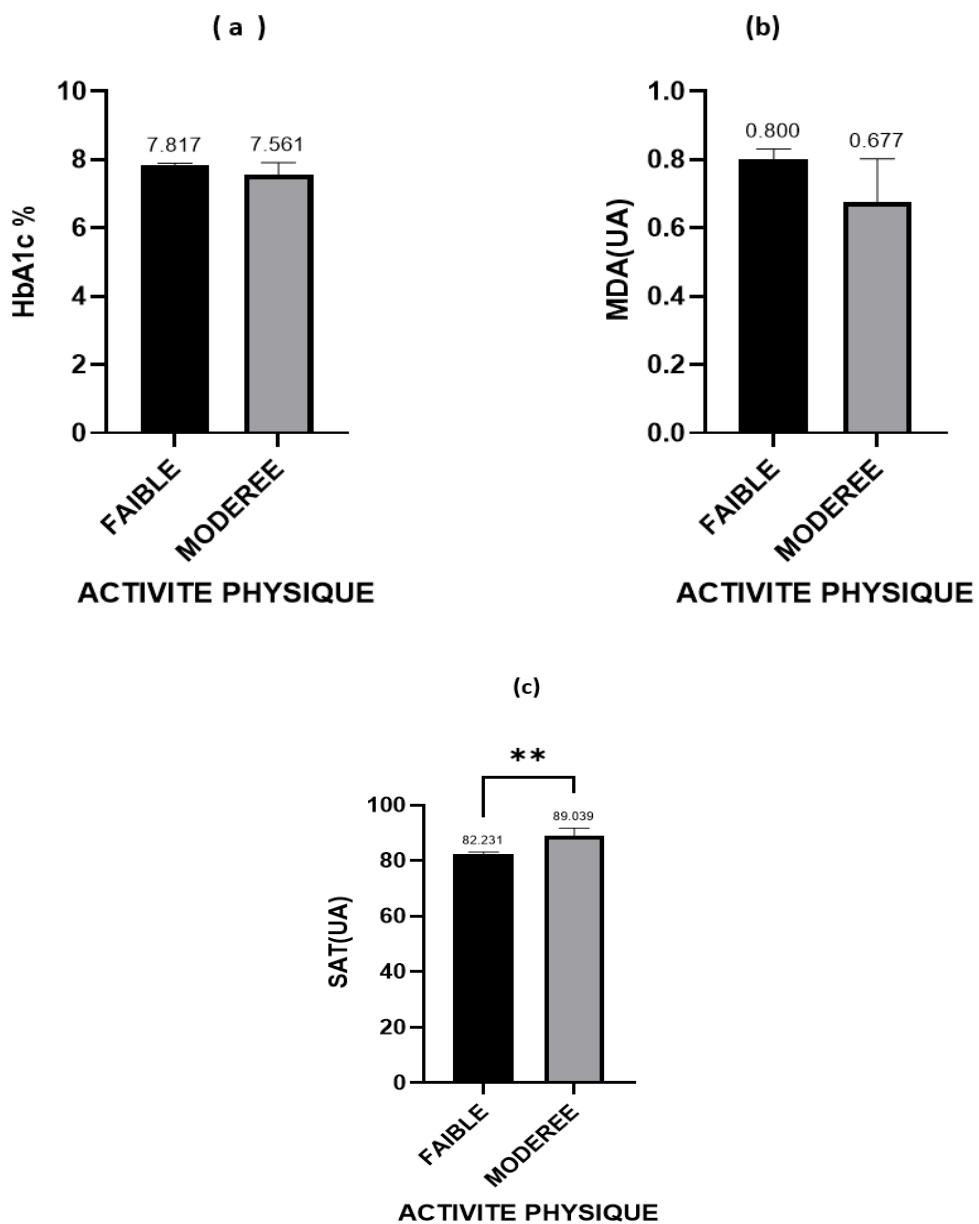


Figure 29: activité physique en fonction de l'HbA1c(a), MDA(b) et SAT(c)

(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$)

Nous avons constaté qu'une activité physique faible était associée à des taux plus élevés de HbA1C et de MDA et un SAT abaissé. Cependant, pour une activité physique modérée, les taux de HbA1C et de MDA étaient diminués et un SAT augmenté. Une différence statistique significative existait pour le SAT en comparant les niveaux d'activité physique ($p = 0,0074$). Alors qu'elle est absente pour HbA1C ($p = 0,162$) et pour le MDA ($p = 0,365$).

3 SO et complications

3.1 Complications vasculaires, HbA1c, MDA et SAT

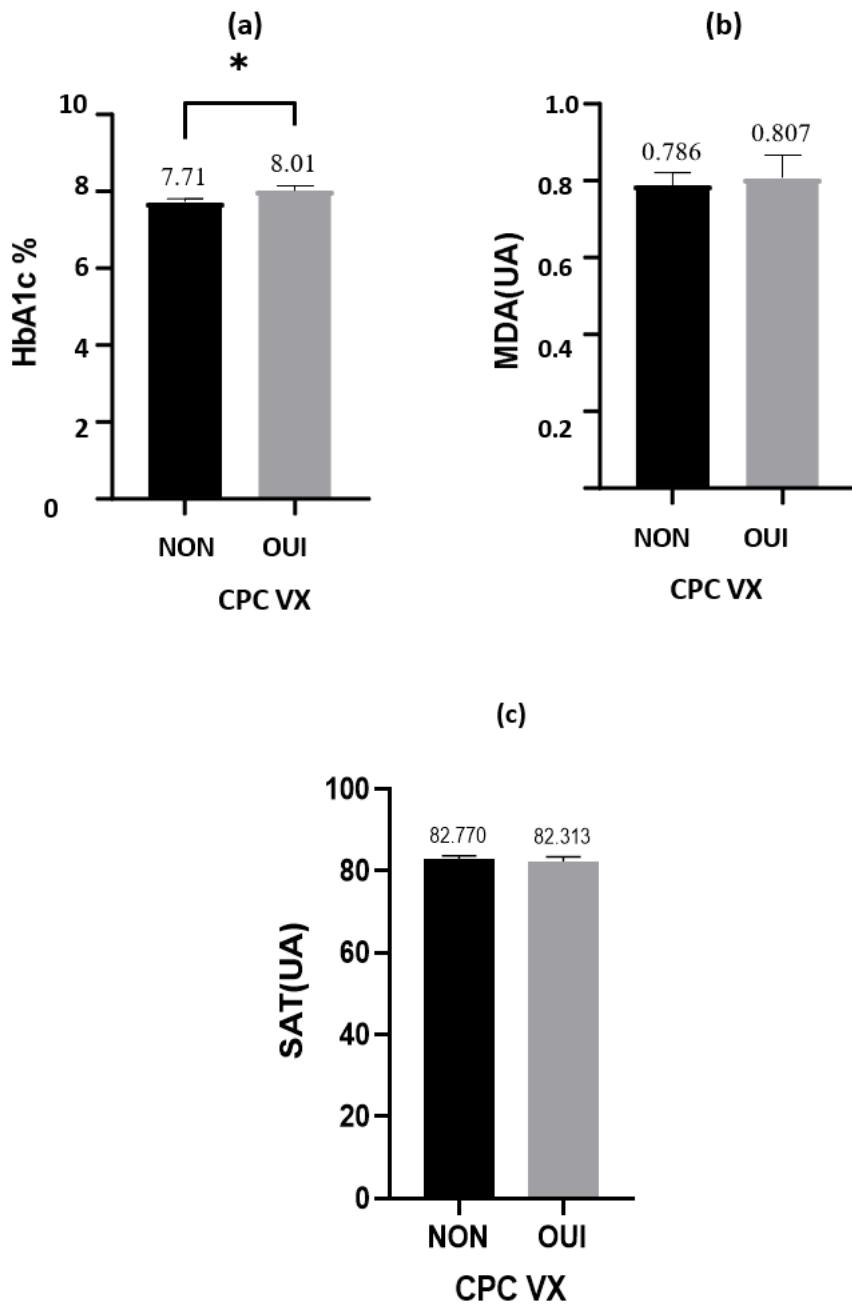


Figure 30: complications vasculaires en fonction de l'HbA1c(a), MDA(b) et SAT(c)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

En présence de complications, les taux d'HbA1c et de MDA étaient plus élevés. Une différence statistiquement significative a été retrouvée entre les taux de l'HbA1c selon la présence ou non de complications vasculaires ($p = 0,030$)

3.2 Complications micro-vasculaires, HbA1C, MDA et SAT

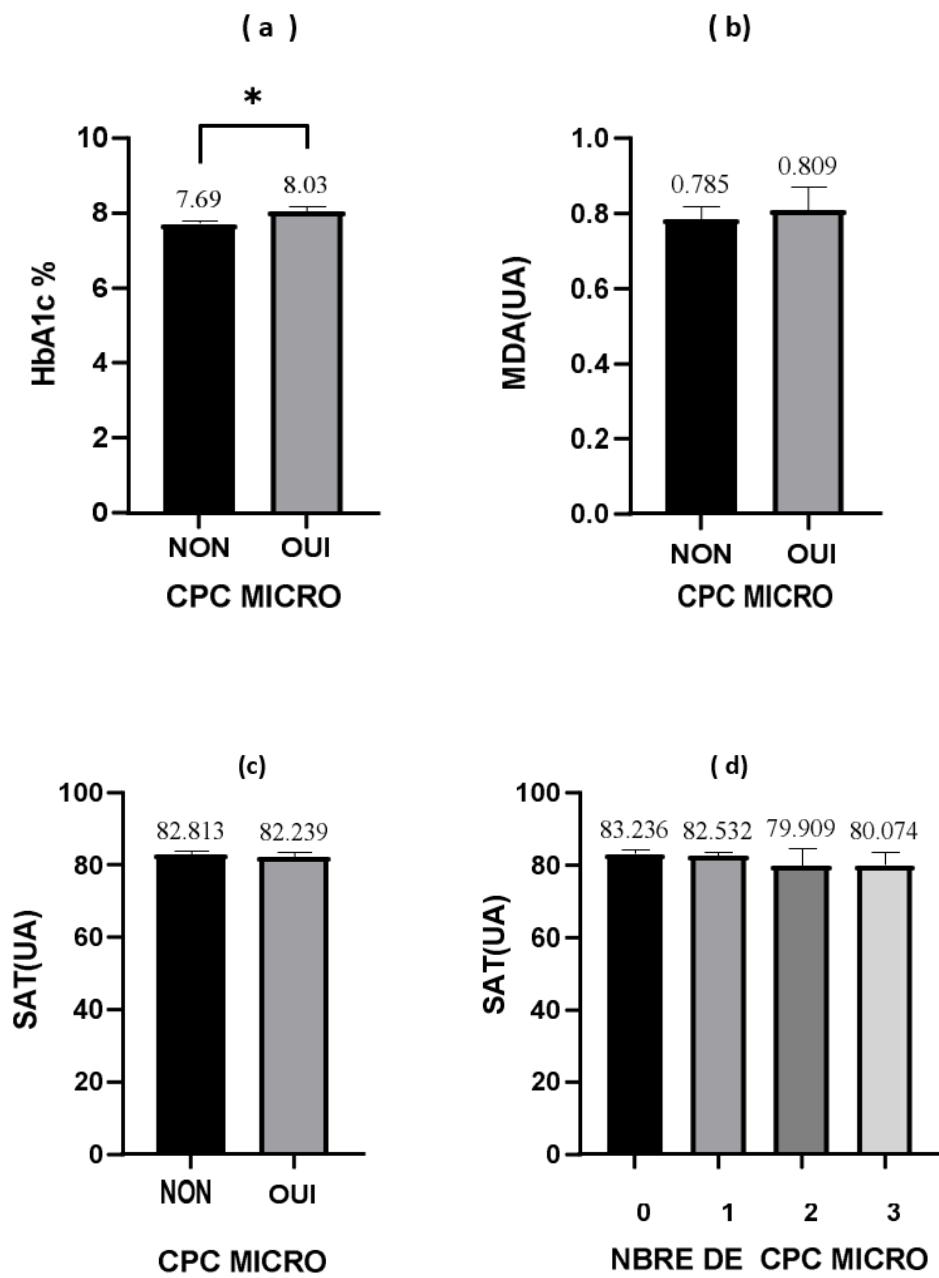


Figure 31: Complications microvasculaires en fonction de HbA1c(a), MDA (b), SAT(c) et SAT en fonction du nombre de cpc microvasculaires(d)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

En présence de complications microvasculaires les taux de l'HbA1C et de MDA sont augmentés ($p=0,929$) alors que le SAT est abaissé ($p=0,725$). Une différence significative statistique est objectivée pour les variations de l'HbA1c en cas de CPC microvasculaires ($p =0,017$). De plus, le SAT diminue avec l'augmentation du nombre de complications ($p=0,753$).

3.3 Relation entre les rétinopathies et le taux de MDA, de l'HbA1c et le SAT

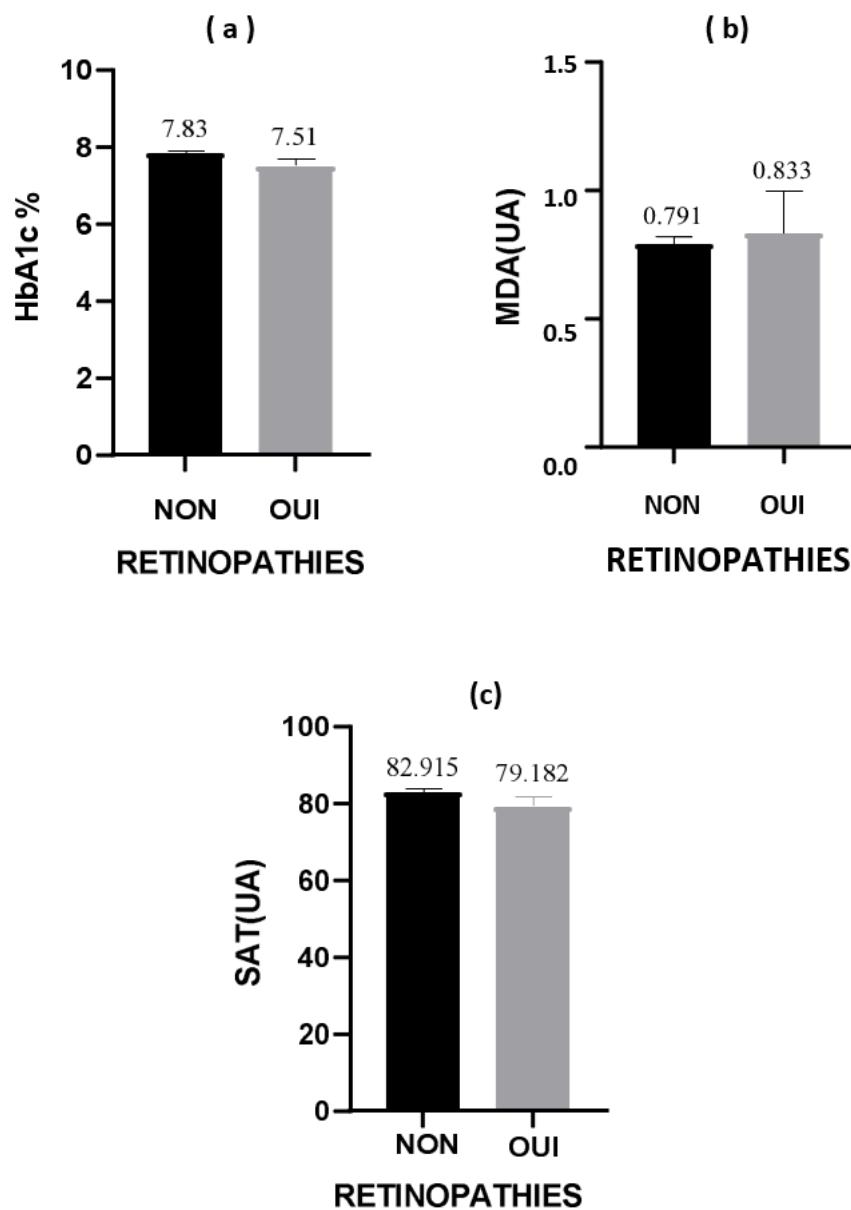


Figure 32:retinopathies en fonction de l'HbA1c(a), MDA(b) et SAT(c)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

le statut redox semblait avoir un lien avec les rétinopathies mais sans preuve statistiquement significative (HbA1c ; p=0,309, MDA ; p=0,940, SAT ; p= 0,104).

3.4 Relation entre les néphropathies et le taux de MDA, de l'HbA1c et le SAT

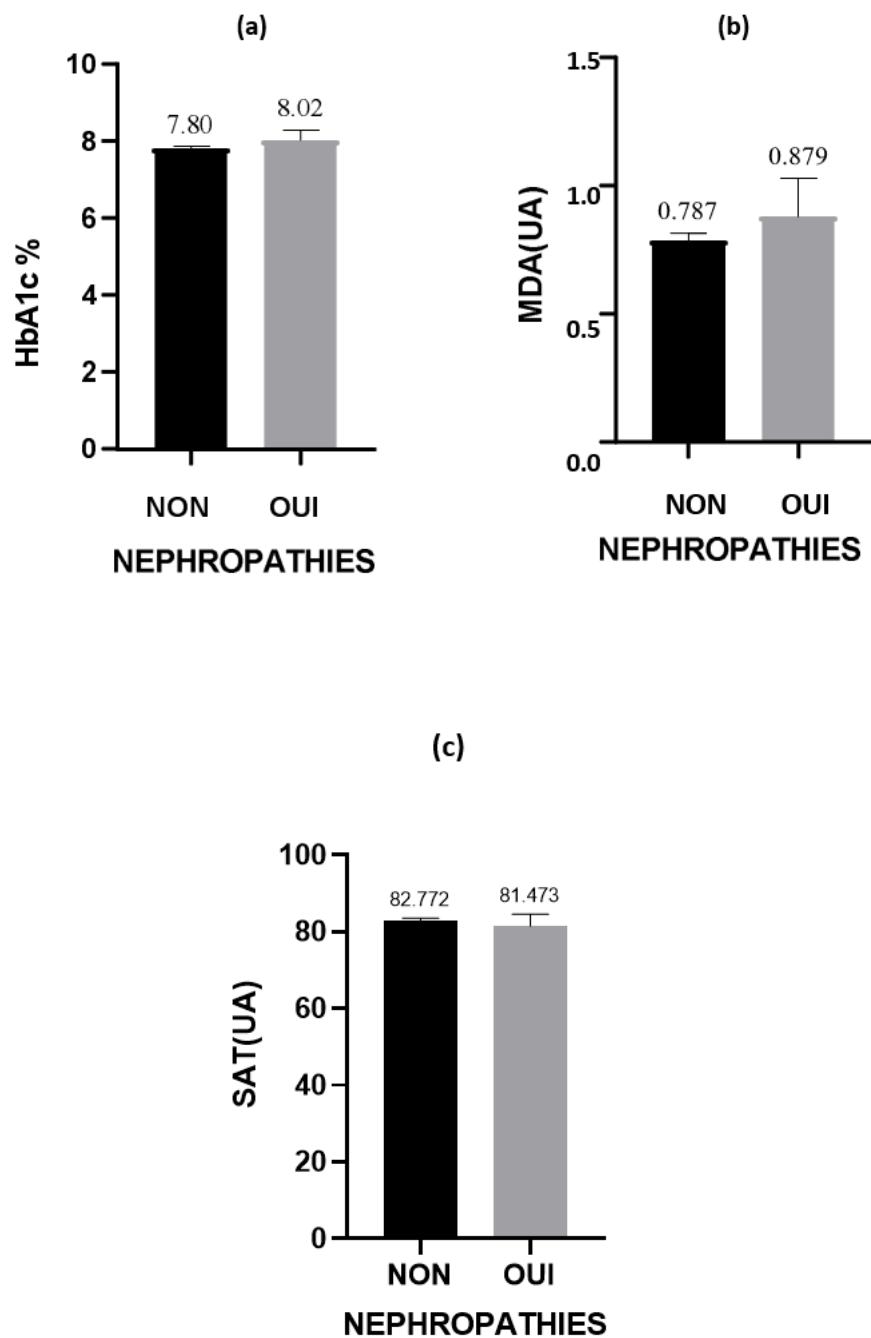


Figure 33: néphropathies en fonction de l'HbA1c(a), MDA(b) et SAT(c)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Le statut redox s'est avéré plus lié aux atteintes rénales sans preuve statistique significative (HbA1c ; p=0,335, MDA ;p=0,435, SAT ; p= 0,653).

3.5 Relation entre les neuropathies et le taux de MDA, de l'HbA1c et le SAT

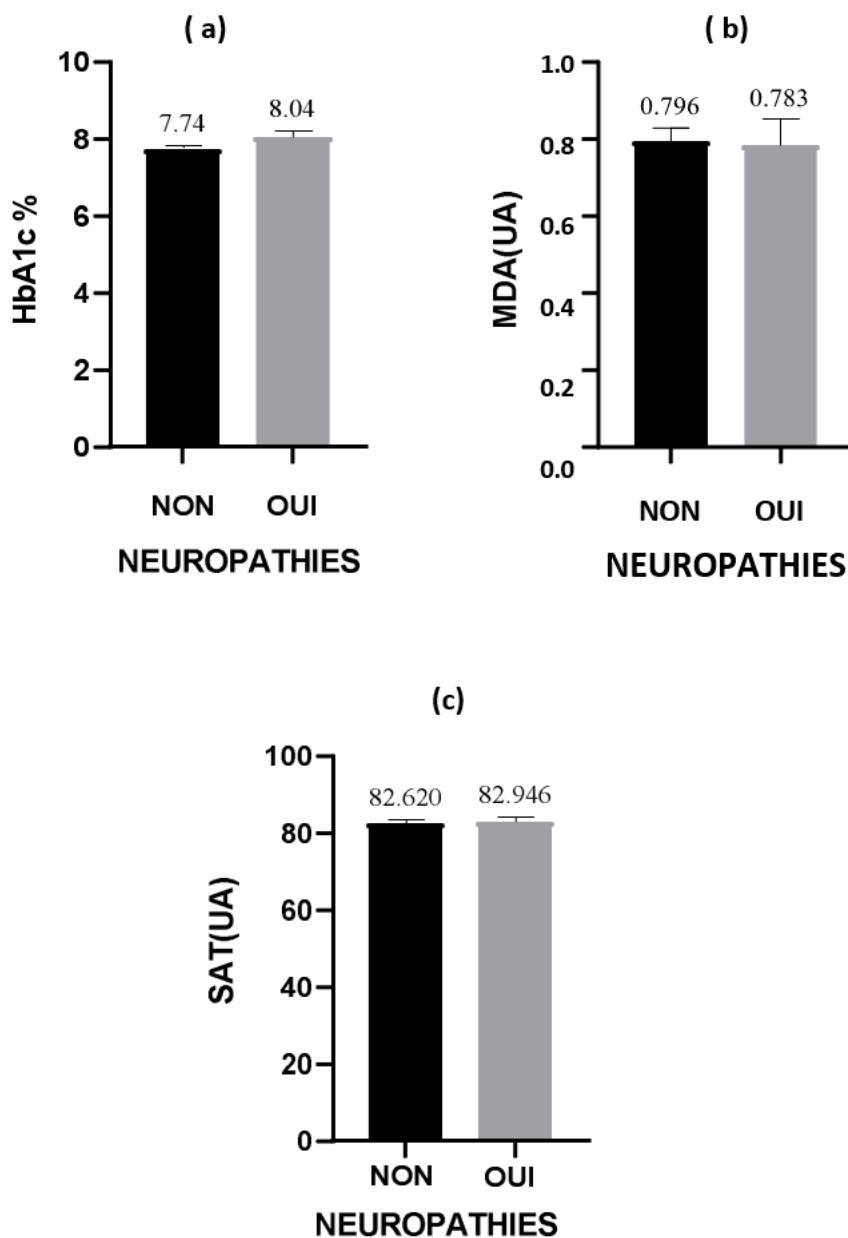


Figure 34: neuropathies en fonction de l'HbA1c(a), MDA(b) et SAT(c)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Nous avons observé une augmentation non notablement significative du taux de HbA1c($p=0,08$), le statut redox ne montre pas une relation avec les neuropathies MDA($p=0,884$) ; SAT ($p=0,857$)

3.6 SO, HbA1c, AP et complications

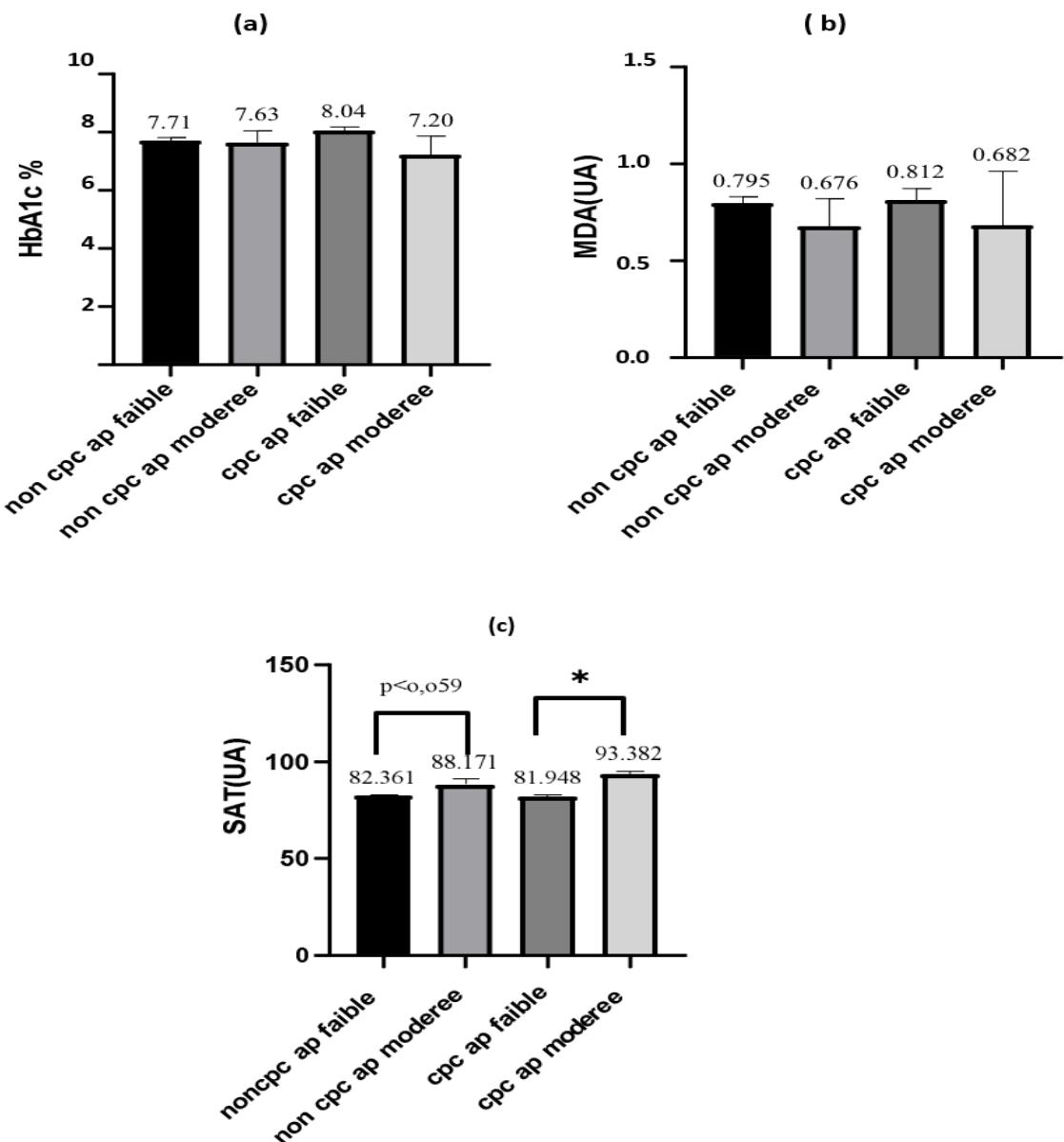


Figure 35: AP et complications en fonction de l'HbA1c(a), MDA(b) et SAT(c)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Nos résultats ont montré qu'en présence de complications vasculaires associées à un niveau d'activité physique faible que les taux de l'HbA1C et de MDA étaient plus élevés et un SAT plus bas ($p=0,245$). En revanche, pour un niveau d'activité physique modéré, nous avons relevé des profils d'HbA1C, de MDA et de SAT inverses même en présence de complications vasculaires. Une différence statistiquement significative a été retrouvée entre les SAT selon le niveau d'activité physique et les complications vasculaires ($p = 0,0418$).

3.7 Relation du SO et des dyslipidémies avec les complications vasculaires

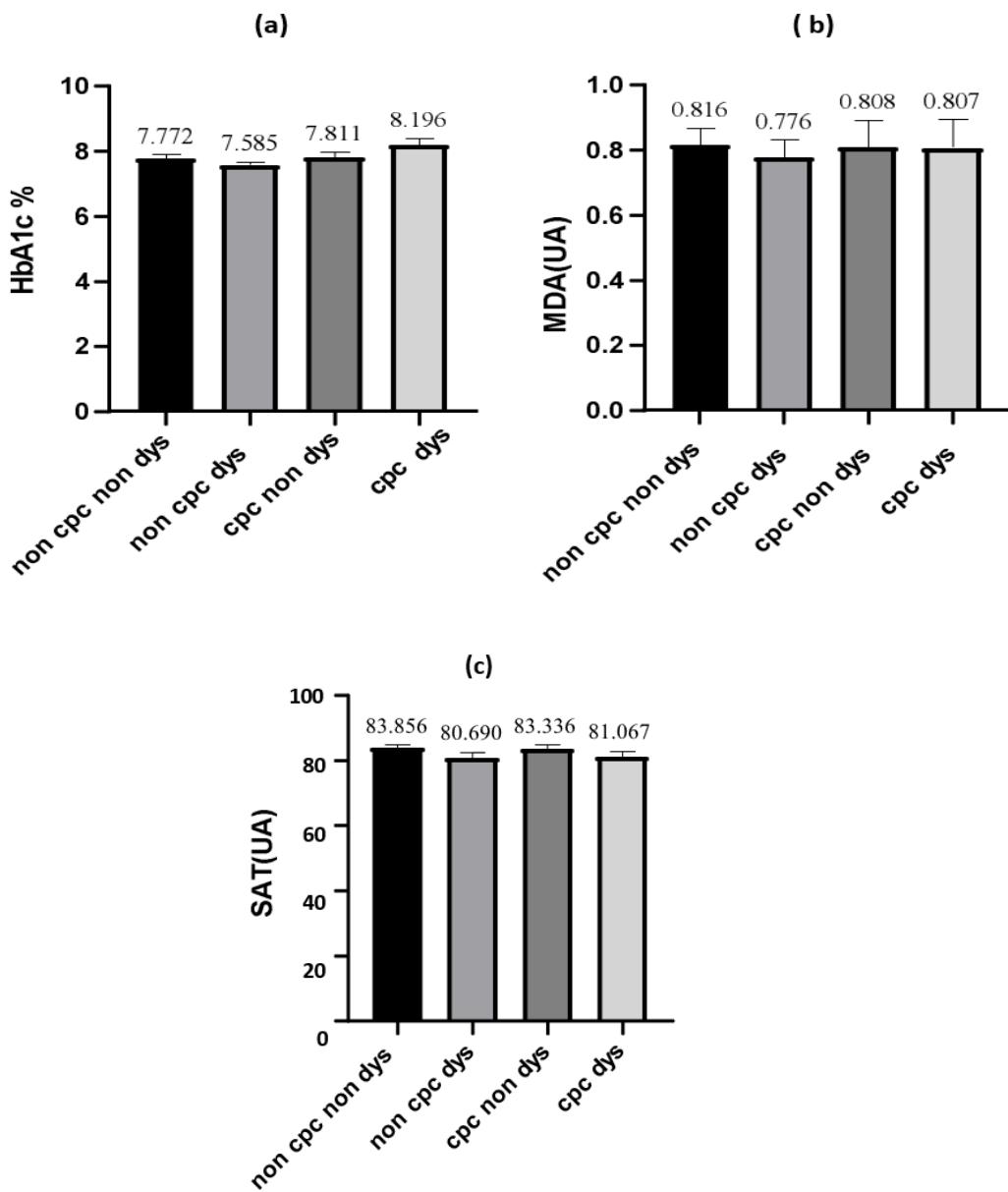


Figure 36:cpc et dyslipidémies en fonction de l'HbA1c(a), MDA(b)et SAT(c)

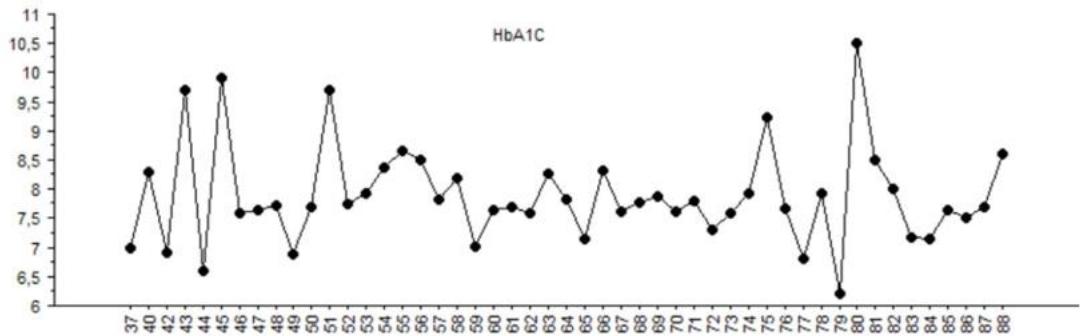
(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Il est observé que le taux d'HbA1c est particulièrement élevé en présence de dyslipidémie associée à des complications vasculaires($p=0,235$). En revanche, les patients présentant une dyslipidémie non compliquée ont un SAT plus élevé ($p=0,378$) et un MDA moins élevé($p=0,365$).

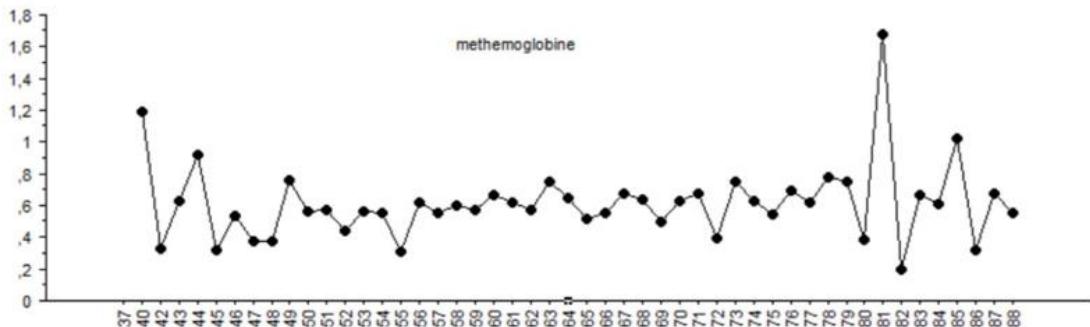
4 Stress oxydatif et méthémoglobine

4.1 Evolution de l'HbA1C, de méthémoglobine, du SAT et du MDA en fonction de l'âge

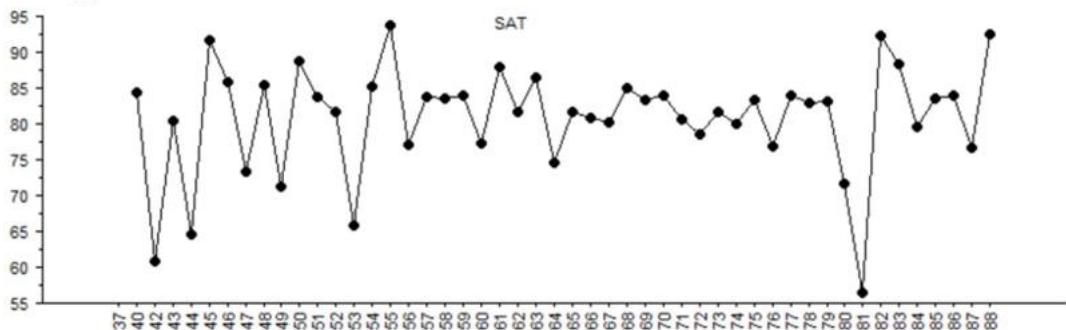
(a)



(b)



(c)



(d)

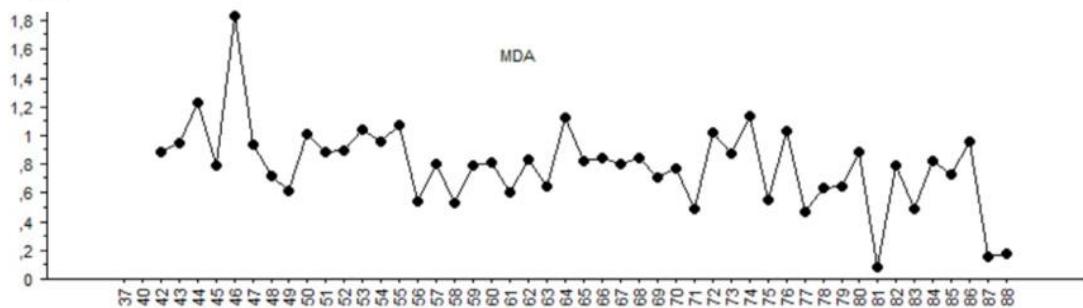


Figure 37: courbes de variation de l'HbA1c(a), de méthémoglobine(b), du SAT(c) et MDA(d)

Nous avons noté que la courbe de méthémoglobine présentait sensiblement le même profil que celle de l'HbA1c avec une image en miroir avec celle du SAT.

4.2 Méthémoglobine et durée d'évolution de la maladie

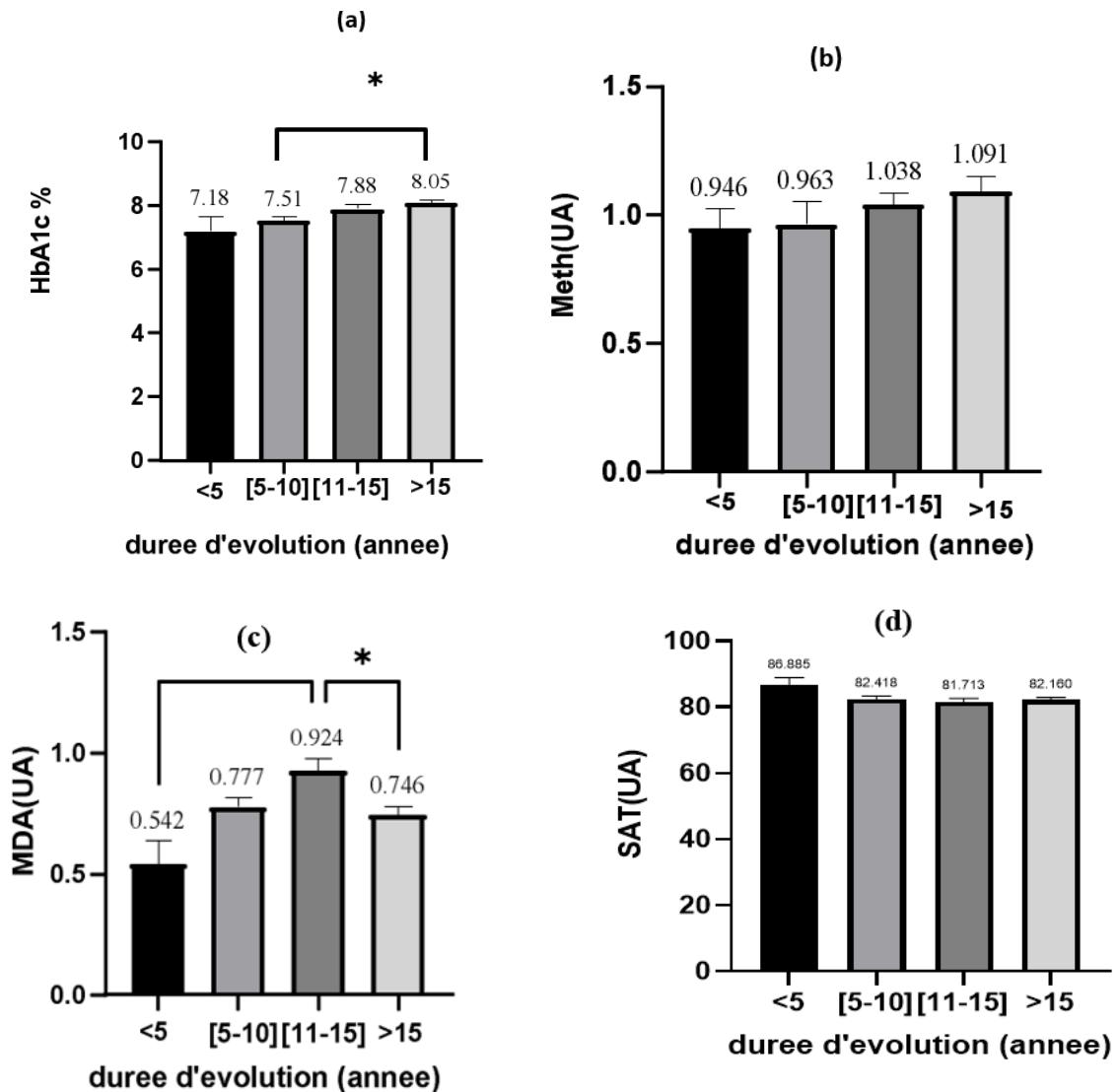


Figure 38: durée d'évolution en fonction de l'HbA1c(a), meth(b), MDA(c) et SAT(d)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Il a été observé qu'avec l'augmentation de la durée d'évolution du DT2, les patients tendent à présenter des niveaux plus élevés de méthémoglobine sans différence statistique significative($p=0,248$).

4.3 Méthémoglobine et BMI

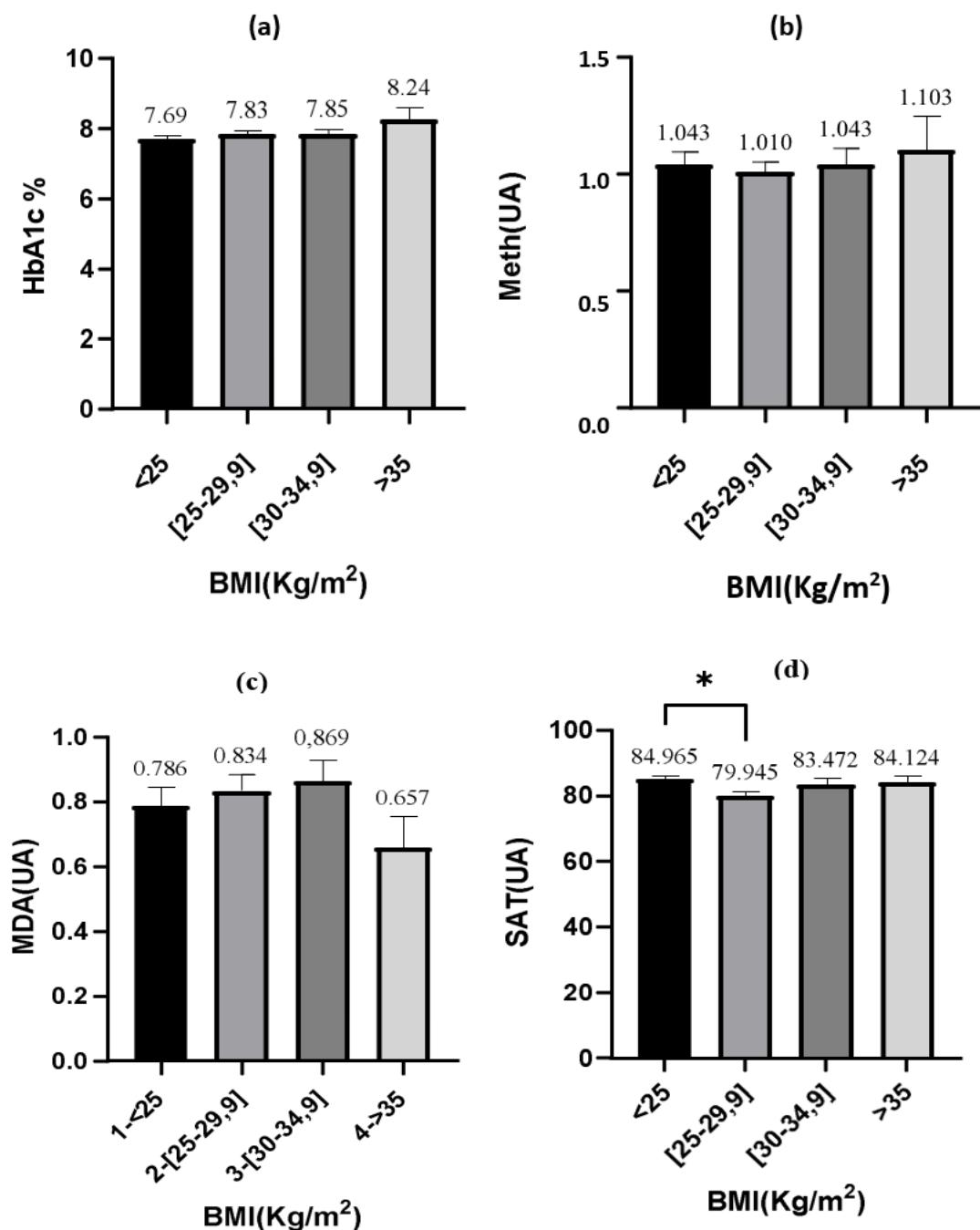


Figure 39: IMC en fonction de l'HbA1c(a), meth(b), MDA(c) et SAT(d)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Il a été observé que le taux de meth augmentait avec le taux de l'IMC sans différence statistique significative ($p=0,891$).

4.4 Méthémoglobine et dyslipidémie

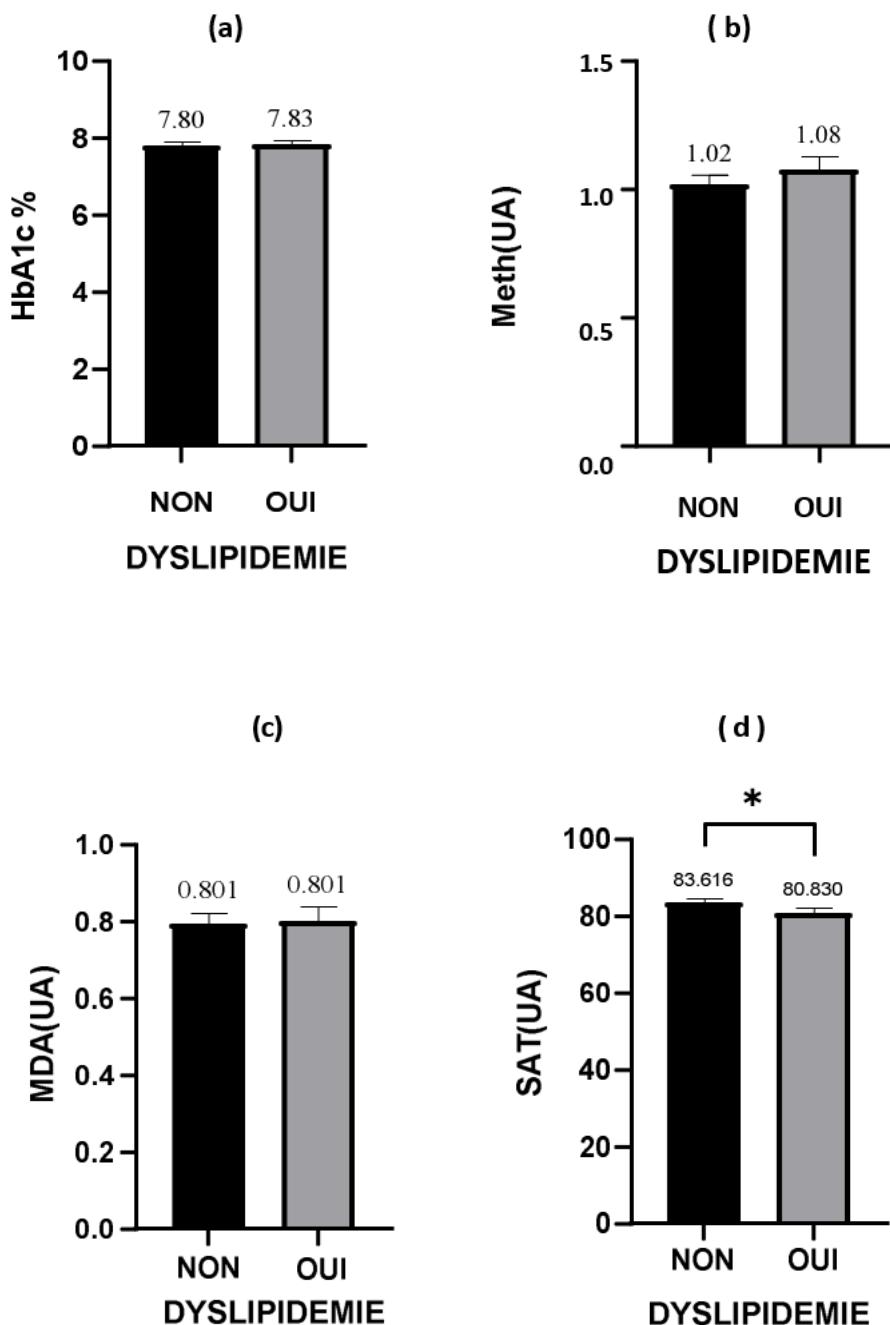


Figure 40:dyslipidemie en fonction de l'HbA1c(a), meth(b), MDA(c) et SAT(d)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Pour des valeurs voisines en termes d'HbA1c, la méthémoglobine était mieux liée au profil lipidique mais sans différence statistique ($p=0,400$).

4.5 Relation entre les complications vasculaires et les taux de MDA, de l'HbA1c, de la méthémoglobine et le SAT

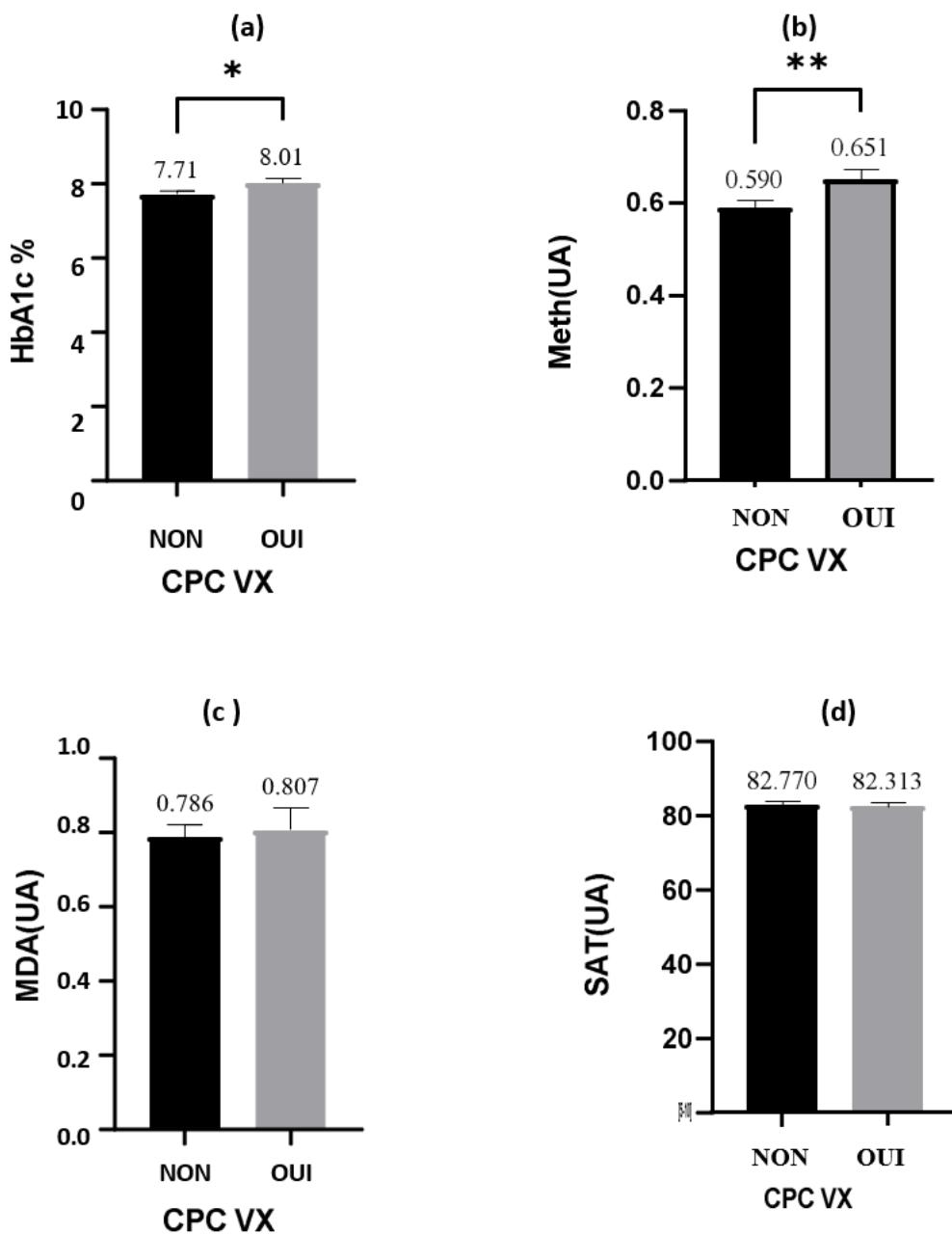


Figure 41:cpc vx en fonction de l'HbA1c (a), meth(b), MDA(c) et SAT(d)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Le taux de méthémoglobine était mieux lié que les taux de MDA et le SAT, aux complications vasculaires avec une différence statistiquement significative ($p= 0,0092$).

4.6 Relation entre les complications mico-vasculaires et les taux de MDA, de l'HbA1c, de la méthémoglobine et le SAT.

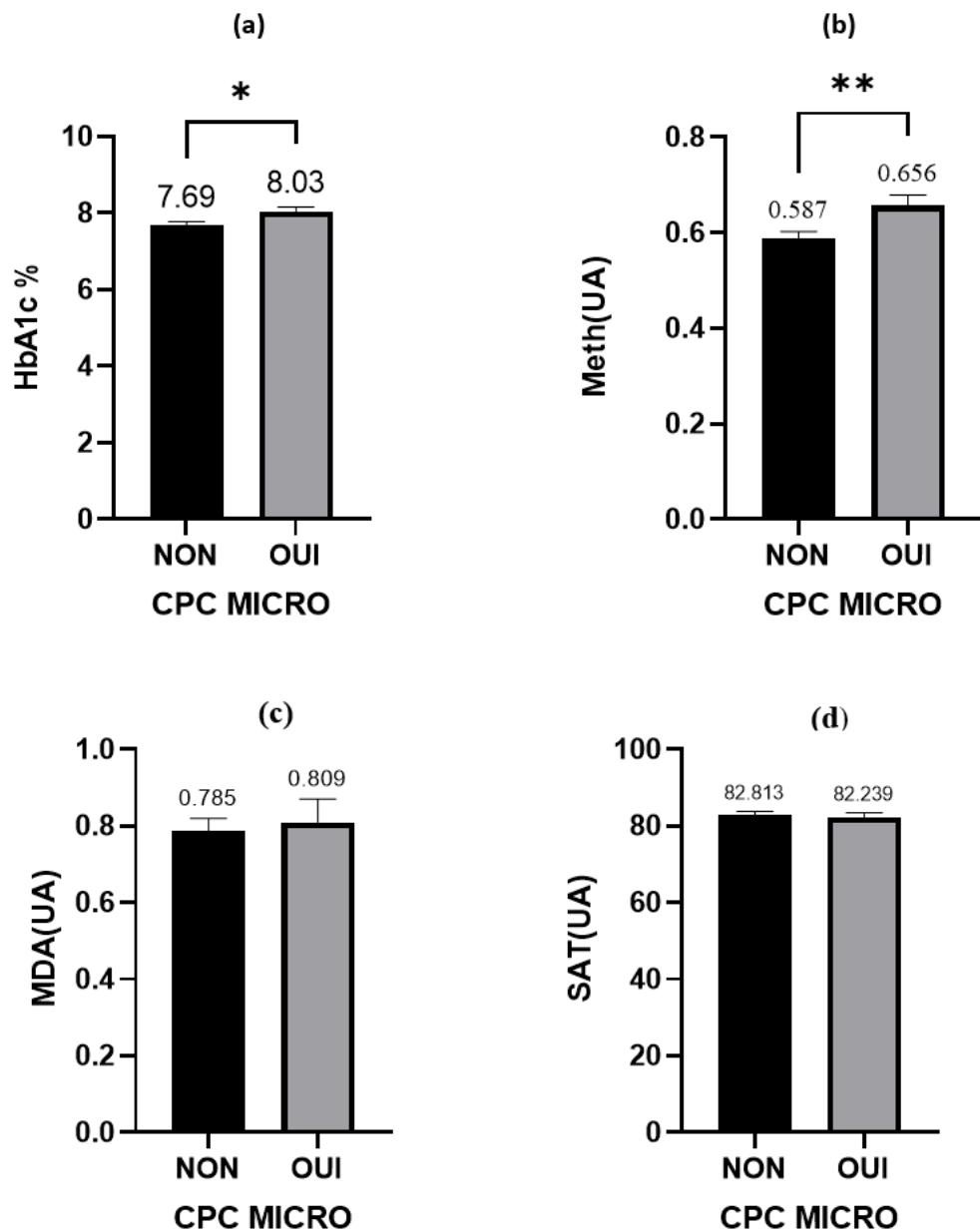


Figure 42: cpc microvasculaires en fonction de l'HbA1c (a), meth(b), MDA(c) et SAT(d)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Le taux de méthémoglobine était positivement lié aux complications micro-vasculaires avec une différence statistiquement significative ($p = 0,0036$).

4.7 Méthémoglobines, rétinopathies et néphropathies

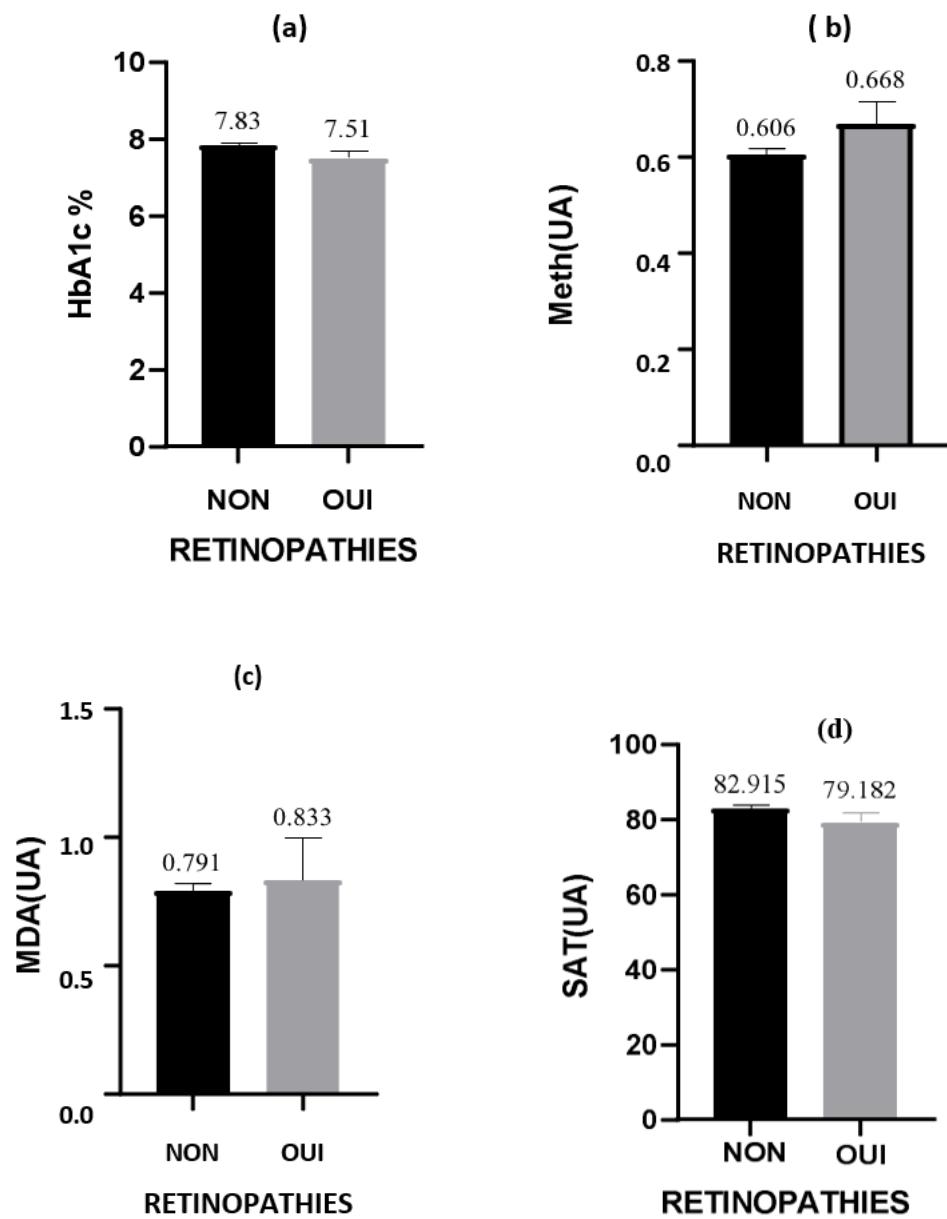


Figure 43: rétinopathies en fonction de l'HbA1c(a), meth(b), MDA(c) et SAT(d)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

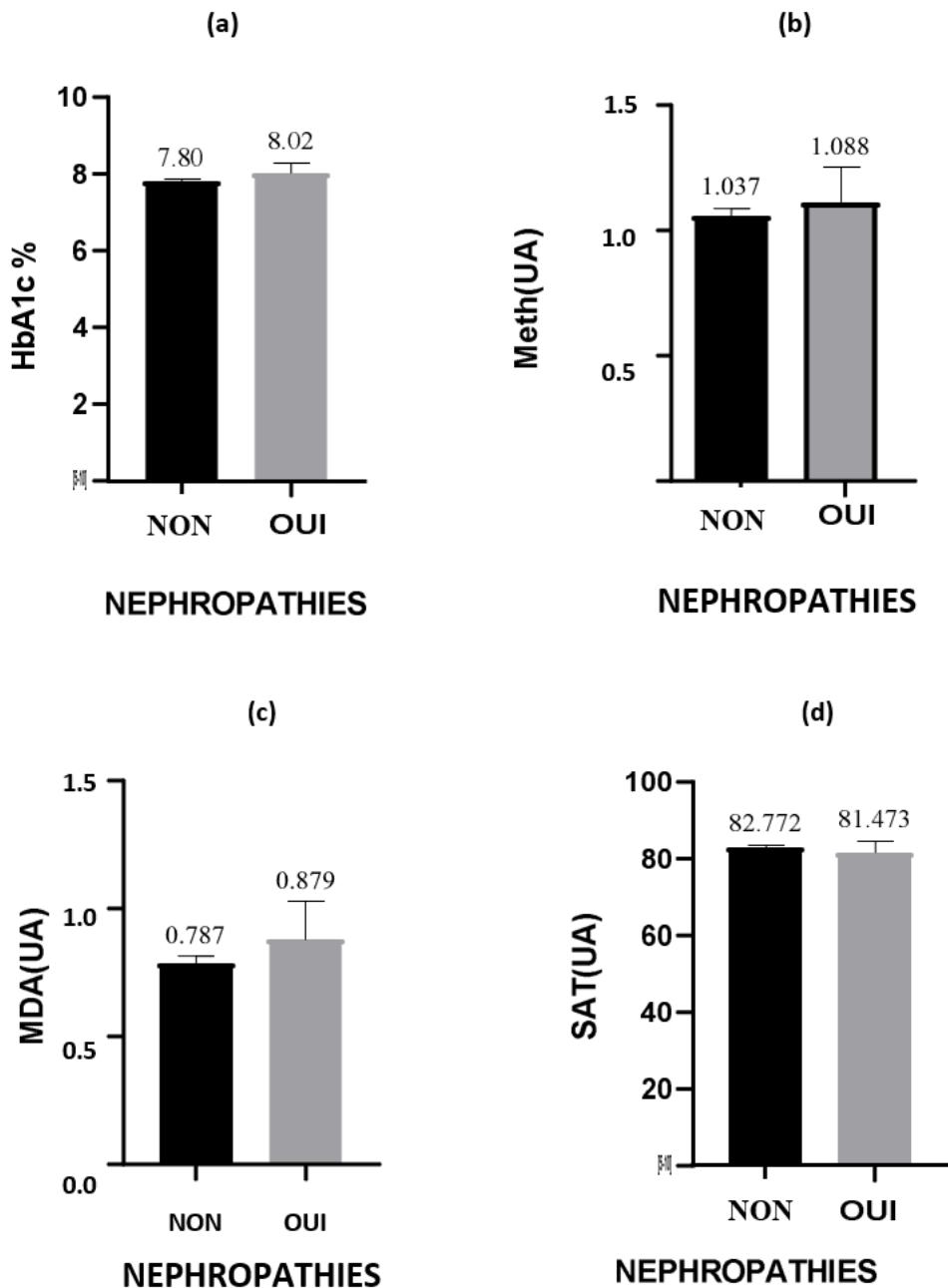


Figure 44: néphropathies en fonction de l'HbA1c(a), meth(b), MDA(c) et SAT(d)

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Les patients diabétiques présentant des complications vasculaires avaient des taux de méthémoglobin plus élevés mais sans différence statistique significative (meth rétinopathies ; p=0,175, meth néphropathies ; p=0,968). Il existait une différence nette en considérant la méthémoglobin par rapport à l'HbA1c.

4.8 Impact de la durée d'évolution sur les taux de MDA, HbA1c, méthémoglobinine, hémoglobine et le nombre de complications.

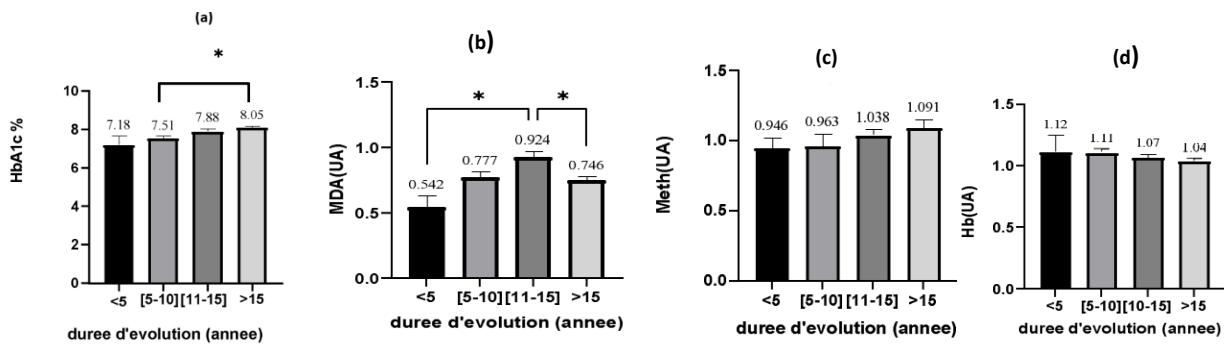


Figure 45: Impact de la durée d'évolution sur les taux de l'HbA1c (a), , MDA (b), méthémoglobinine (c)et le taux de l'hémoglobine(d)

(* p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Nous avons observé une augmentation de l'hémoglobine glyquée et les produits oxydatifs parallèlement à une diminution du taux de l'hémoglobine avec la durée d'évolution de la maladie.

5 Comparaison t0/t6mois

5.1 Evolution de l'HbA1c et des paramètres du SO après 6 mois

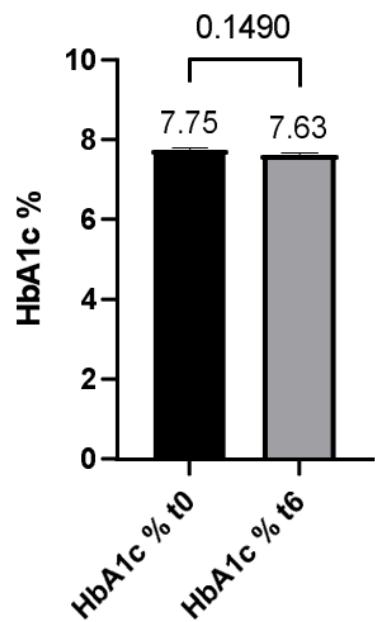


Figure 46: Evolution de l'HbA1c après 6 mois

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

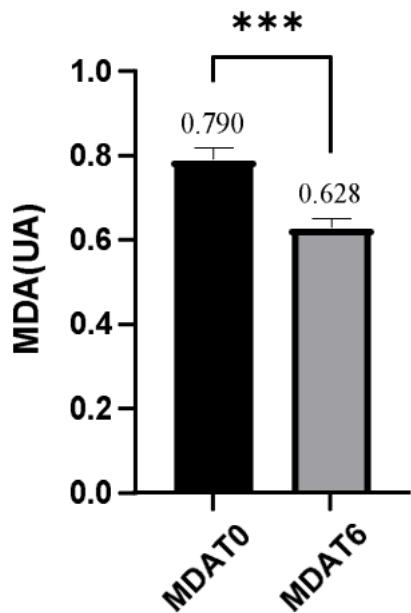


Figure 47: Evolution du MDA après 6 mois

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

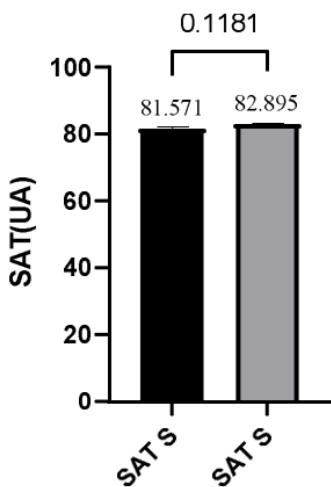


Figure 48: Evolution du SAT après 6 mois

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

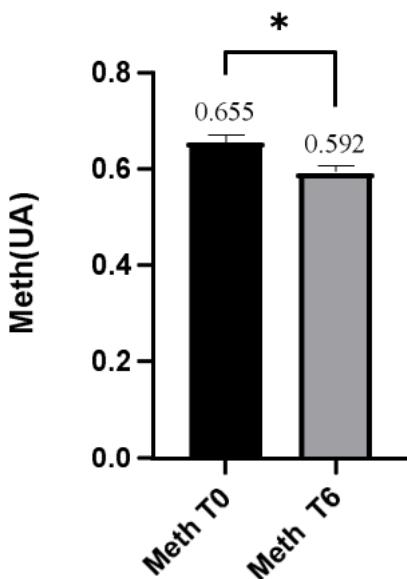


Figure 49: Evolution de la méthémoglobine après 6 mois

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Nous avons noté une diminution du taux d'HbA1c, accompagnée d'une baisse de MDA et de méthémoglobine et d'une élévation de SAT. Une différence statistiquement significative a été objectivée pour le MDA ($p = 0,0004$) et pour la méthémoglobine ($p=0,0191$) ; la significativité a été proche pour l'HbA1c ($p = 0,149$) et pour le SAT ($p = 0,118$).

La baisse minime de l'HbA1c est accompagnée d'une baisse importante de MDA et de méthémoglobine.

5.2 Evolution du IMC6 mois après le début de l'enquête :

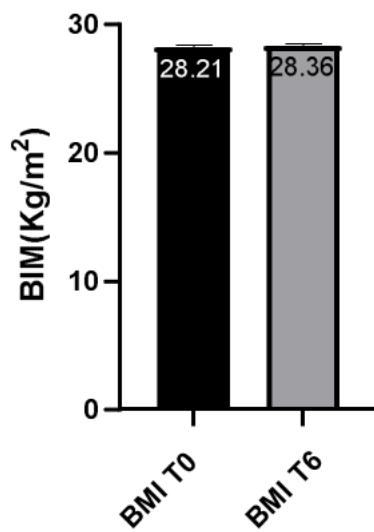


Figure 50: Evolution du IMC après 6 mois

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Aucune différence concernant le IMC n'a été observée 6 mois après le début de l'enquête (p=0,687).

5.3 Profil tensionnel après 6 mois de suivi

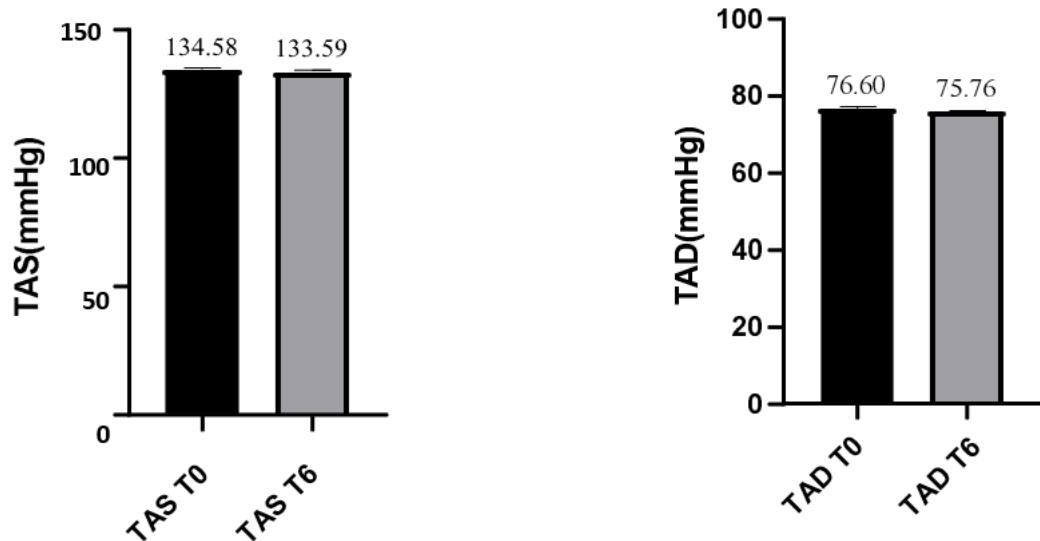


Figure 51: Profil tensionnel après 6 mois de suivi

(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001)

Une diminution des chiffres tensionnels a été observée après six mois de suivi mais sans différence statistiquement significative avec la période antérieure ($p=0,221$).

5.4 Profil lipidique après 6 mois de suivi

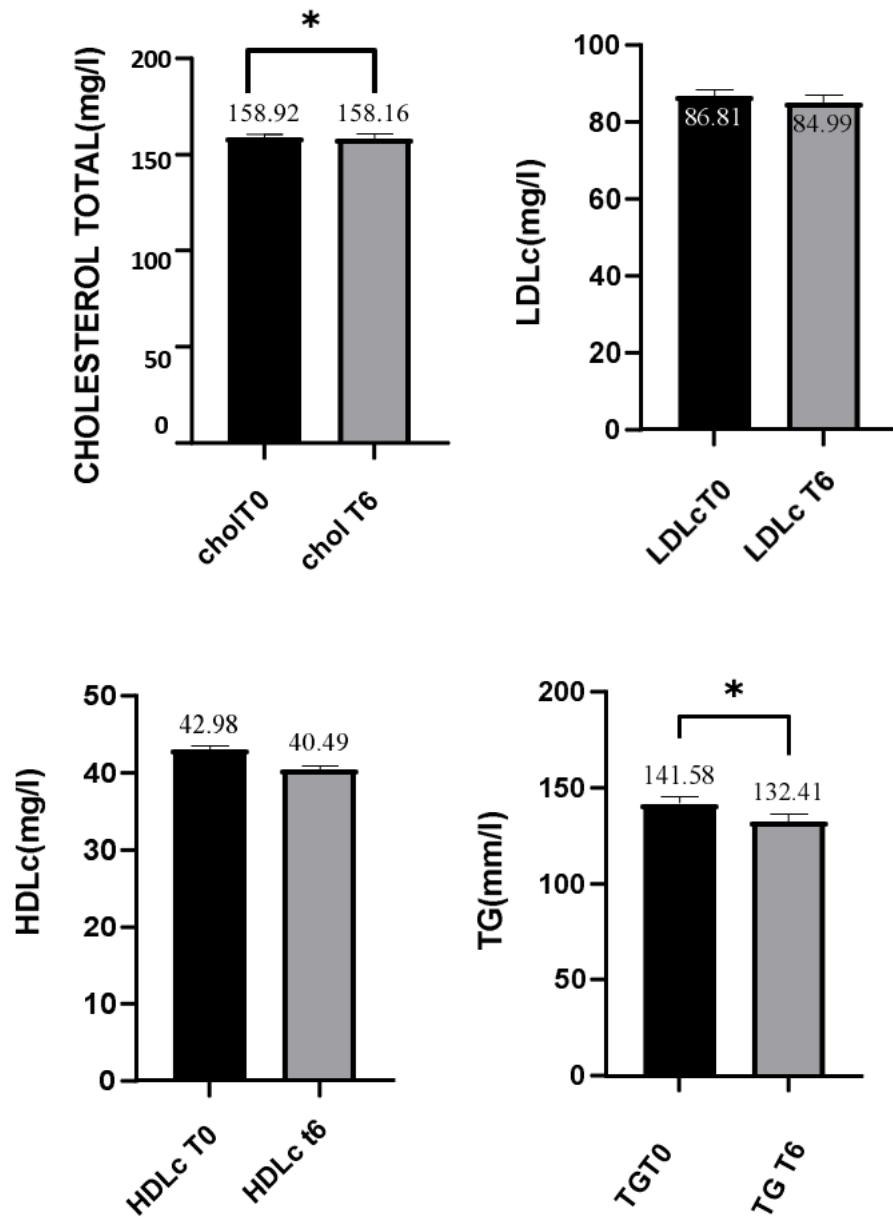


Figure 52: Profil lipidique après 6 mois de suivi

(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$)

En examinant le bilan lipidique, nous avons noté une légère diminution du cholestérol total ($p= 0,0275$) avec une diminution du HDLc ($p =0,360$), du LDLC ($p =0,359$) et des TG ($p = 0,018$).

6 Résultats des corrélations bivariées réalisées par le test de Pearson entre les différentes variables de notre étude :

- Une corrélation **positive** est retrouvée entre **la durée d'évolution du DT2** et le taux de **méthémoglobine** : $r = 0,273$; $p = 0,03$, IC à 95% [-0,042 ; 0,533] ; N= 312
- Il existe une corrélation **positive** entre la durée d'évolution du DT2 et le taux de l'**HbA1c** : $r=0,172$; $p= 0,006$; IC à 95% [0,075 ; 0,265] ; N=324
- Une corrélation **positive** est constatée entre **la durée d'évolution du DT2** et le taux de **MDA** : $r= 0,174$; $p=0,175$; IC à 95% [-0,031 ;0,375] ; N = 270
- Une corrélation **négative** est constatée entre **le SAT** et le taux de **MDA** :
 $r= 0,116$, $p = 0,001$, IC à 95% [-0,289 ; -0,100] ; N = 261
- Il existe une corrélation **négative** entre **le SAT** et le taux de **méthémoglobine** :
 $r= 0,147$; $p = 0,001$; IC à 95% [0,055 ; 0,706] ; N= 315

DISCUSSION

Notre travail qui s'inscrit principalement dans le cadre de l'étude de la relation entre le stress oxydant et le diabète de type 2 s'est articulé sur la détermination du statut nutritionnel, du profil glycémique et les marqueurs du stress oxydant. Nos investigations ont apporté des données qu'il importe d'analyser pour assurer une stratégie efficace dans la lutte contre les multiples complications générées par ce déséquilibre homéostatique au cours du diabète.

Avant d'aborder le traitement des données recueillies par nos enquêtes, il convient de signifier les limites et les points forts de notre étude.

1 Limites et biais :

- l'effectif recruté reste assez modeste pour pouvoir généraliser les conclusions des résultats à l'échelle de la population totale du pays ;
- les ADO des patients n'ont pas été spécifiés pour pouvoir faire des comparaisons par rapport à la thérapeutique utilisée ;
- la durée du suivi des patients s'avère relativement courte pour pouvoir établir des recommandations formelles dans le cadre de la prise en charge du SO au cours du diabète.

2 Points d'intérêt scientifique :

- les mesures anthropométriques et le profil biologique des patients a permis une approche plus intégrative de l'état nutritionnel au cours du SO
- les données recueillies ont suggéré des réflexions qui pourraient constituer des pistes intéressantes dans la relation du SO avec les maladies chroniques

3 Analyse des résultats

Nous avons adopté une démarche qui consiste à traiter 5 volets de nos investigations :

Caractéristiques de la population recrutée :

Une présentation générale des patients est effectuée

Stress oxydatif, diabète et facteurs associés au et diabète de type 2 :

Dans cette partie nous allons analyser les résultats obtenus en corrélant le statut redox (SAT et MDA) avec celui du diabète (HbA1c)

Stress oxydatif et complications vasculaires :

Dans cette troisième partie, nous allons étudier l'impact du SO sur les complications

Stress oxydatif et méthémoglobine :

Cette partie sera consacrée à l'analyse du profil de la méthémoglobine chez les patients étudiés

Comparaison de l'état des patients t0/t6 mois :

Dans cette dernière partie, il sera apprécié chez les patients recrutés, l'effet d'un suivi médical pendant 6 mois.

3.1 Caractéristiques de la population recrutée :

Notre travail a concerné 335 patients vivant à Bejaïa où nous avons réalisé nos investigations.

L'ensemble de l'effectif a respecté le programme de notre travail de recherche.

Dans notre étude, la répartition par sexe montre une quasi-égalité entre hommes et femmes, avec une sex-ratio proche de 1. Ce constat est en adéquation avec les résultats de l'enquête nationale STEPwise (Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS) 2017, qui a également révélé une prévalence du diabète de type 2 relativement comparable entre les deux sexes en Algérie. Cette symétrie pourrait refléter une prise de conscience similaire des enjeux de santé dans les deux groupes, malgré des différences culturelles et sociales pouvant influencer les comportements de recours aux soins.

L'âge moyen de nos patients dépasse les 60 ans, ce qui confirme la tendance selon laquelle le diabète de type 2 est une pathologie majoritairement diagnostiquée chez les personnes âgées. Dans l'enquête STEPwise 2017, la prévalence du diabète augmentait également de manière significative avec l'âge, particulièrement à partir de la cinquantaine, ce qui soutient l'idée d'un lien étroit entre vieillissement et survenue de la maladie. L'âge moyen au moment du diagnostic, situé autour de 50 ans dans notre cohorte, confirme l'importance du dépistage et de la prévention dès la quarantaine.

La durée moyenne d'évolution de la maladie dans notre population est de 14 ans, traduisant une installation ancienne et silencieuse du diabète chez beaucoup de patients. Cela s'explique aisément par l'âge moyen au diagnostic et l'âge actuel des participants. Cette situation

soulève des préoccupations quant au diagnostic tardif, phénomène fréquemment évoqué dans la littérature et observé aussi en Algérie, notamment dans l'étude STEPwise qui souligne une part importante de diabétiques non diagnostiqués.

En analysant la distribution par tranches d'âge, deux pics de fréquence se dégagent : un chez les hommes dans la tranche 65-74 ans, et un autre chez les femmes entre 50-64 ans. Ces résultats peuvent s'interpréter à la lumière des données hormonales et comportementales. Chez les femmes, la transition ménopausique, caractérisée par une chute des œstrogènes, est bien connue pour augmenter la résistance à l'insuline et favoriser l'apparition du diabète. L'étude STEPwise 2017 n'a pas spécifiquement détaillé cette différence par genre selon l'âge, mais elle met en avant une plus grande prévalence du surpoids et de l'obésité chez les femmes, facteur de risque majeur.

Sur le plan biométrique, la taille moyenne de notre population est d'environ 1,65 m avec une taille significativement plus faible chez les femmes. Ce constat est cohérent avec les données anthropométriques nationales disponibles, et est aussi reflété dans les résultats de STEPwise 2017, où les femmes algériennes présentaient une taille moyenne inférieure à celle des hommes.

Concernant le poids et l'IMC, nos résultats montrent une moyenne de 75 kg avec un IMC moyen de 28 kg/m², traduisant un excès pondéral. (IMC entre 25 et 29,9), représentant plus de 40 % de l'échantillon, l'IMC des femmes est supérieur à celui des hommes, Cette tendance rejoint les données de l'enquête nationale STEPwise Algérie 2017, qui rapporte un taux d'excès pondéral de 66,3 % dans la population adulte, dont 35 % en surpoids et 31,3 % en obésité. les taux de surpoids et d'obésité chez les femmes étaient significativement plus élevés que chez les hommes (près de 69 % de surpoids/obésité chez les femmes contre 56 % chez les hommes). Cette prévalence accrue chez les femmes peut être attribuée à divers facteurs, incluant les grossesses multiples, la sédentarité plus marquée, et des habitudes alimentaires spécifiques à certaines zones du pays. Globalement, nos résultats confirment les tendances nationales observées dans l'enquête STEPwise 2017. Ces constats renforcent la nécessité de stratégies de prévention ciblées selon l'âge et le sexe, en mettant particulièrement l'accent sur la prévention de l'excès pondéral, le dépistage précoce du diabète à partir de 40-45 ans, et la promotion de modes de vie plus sains, notamment chez les femmes(185).

3.2 Stress oxydatif, diabète et facteurs associés au diabète de type 2 :

Dans notre étude nous avons évalué le statut redox de nos malades par la mesure du MDA et SAT comme cela a été réalisé par Aouacheri et al(186).

Pour l'évaluation de l'équilibre du diabète, le dosage de l'HbA1c a été choisi comme marqueur de cette maladie. Le test HbA1c présente plusieurs avantages par rapport aux tests de glycémie traditionnels, notamment une plus grande commodité, une plus grande stabilité et une moins grande sensibilité aux variations quotidiennes. Malgré son coût plus élevé et son accès limité dans certaines régions, l'HbA1c fournit une moyenne pondérée des niveaux de glucose dans le sang, offrant ainsi une mesure plus représentative de l'équilibre glycémique récent (187).

Ainsi, l'hémoglobine glyquée est utilisée depuis environ trois décennies comme « référence » gold standard pour le suivi du contrôle glycémique, et en tant que prédicteur des complications diabétiques (188).

Plusieurs bio-marqueurs du stress oxydatif sont disponibles, y compris les RL eux-mêmes. Cependant, comme les RL sont très réactifs et ont une demi-vie courte, il est plus approprié d'estimer le stress oxydatif en mesurant leurs produits cibles d'oxydation, y compris la peroxydation des lipides, les protéines oxydées et les dommages oxydatifs aux acides nucléiques) (189).

Lors d'un diabète, l'hypoinsulinémie augmente l'activité de l'enzyme Fatty acyl coenzyme A oxydase, qui initie la β oxydation lipidique des acides gras provoquant une augmentation de la peroxydation lipidique (190). Cette dernière représente l'une des caractéristiques du diabète chronique et les dommages tissulaires médiés par les peroxydes ont été observés dans le développement du diabète de type 1 et 2 (191).

Il est donc admis que, la mesure des produits de la peroxydation lipidique peut refléter le degré du stress oxydant d'un individu (192). Comme, il a été déjà relevé, la mesure des radicaux libres est difficile à cause de leur haute réactivité, de leur demi-vie extrêmement courte et de leur très faible concentration. C'est la raison pour laquelle on fait appel à des marqueurs indirects qui permettent d'évaluer les produits secondaires de la peroxydation lipidique comme les substances aldéhydiques (MDA) réagissant avec l'acide thiobarbiturique.

Le statut antioxydant total représente la somme totale des deux antioxydants exogène et endogène. Il correspond à un reflet complet du statut antioxydant. Ceci est d'une plus grande importance par rapport à la mesure des antioxydants individuels parce que les différents antioxydants agissent en

synergie dans le système pour combattre les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres (186). En effet, diverses études ont mis en évidence une élévation des marqueurs du stress oxydant en mesurant notamment les marqueurs de la peroxydation lipidique et une diminution du système de défense antioxydant chez les diabétiques de type 1, de type 2 et dans le diabète expérimental (193). Néanmoins, sur le plan des mécanismes de la défense antioxydante, il n'y a aucune étude qui confirme la chronologie de l'intervention des différents systèmes de défenses.

Sachant que les mesures ont été faites par différentes techniques, il est aisément de dire qu'un déséquilibre du diabète entraîne une chute des défenses antioxydantes et une augmentation des produits d'oxydation.

Par ailleurs, la gravité des symptômes peut varier en fonction de la durée et du type de diabète. Certaines personnes atteintes de diabète peuvent ne présenter aucun symptôme, en particulier les patients diabétiques de type 2 à leur premier stade (100).

Des études menées par Arnetz et al. et Kilpatrick et al. chez des patients diabétiques ont montré une corrélation positive significative entre l'HbA1c et l'âge ainsi que la durée du diabète (194). On estime qu'un mauvais contrôle de la glycémie et une pathologie liée à l'âge avec la durée du diabète accélèrent les changements dégénératifs de manière coopérative (195–198). L'analyse de corrélation effectuée dans une autre étude suggère que des variables telles que le sexe, l'âge au début de la maladie, la durée du diabète et l'âge des patients influencent directement la glycémie et l'HbA1c indirectement (194).

Dans une étude turque dont les résultats ont été évalués en fonction du sexe et du statut diabétique, il est rapporté que les MDA sont des indicateurs cliniques d'un processus oxydatif lié au diabète sucré de type 2, en particulier chez les femmes (199).

Tenant compte de ces données et s'agissant des caractéristiques biologiques de notre population, la comparaison des courbes de l'HbA1c, du MDA et du SAT montre que l'indicateur de la glycorégulation et le marqueur de SO présentent le même profil signifiant une interdépendance entre le diabète et le SO ; en toute logique, le profil du SAT est en opposition à ces 2 paramètres et témoigne d'une défense anti-oxydante altérée.

L'HbA1c étant un indicateur clé du contrôle glycémique sur le long terme, on constate qu'avec l'augmentation de la durée d'évolution du diabète de type 2, les patients ont tendance à présenter des niveaux plus élevés d'HbA1c.

On remarque aussi que le statut redox de nos patients présente le même profil par rapport à celui de l'HbA1c avec augmentation des dommages et diminution des défenses anti-oxydantes

soulignant le lien entre les deux variables ; en outre, cette interdépendance est confirmée par le fait que le taux de MDA est plus élevé quand le taux d'HbA1c est >7 %, valeur signant un mauvais équilibre glycémique.

En interprétant les éléments recueillis, selon le sexe, il est objectivé des taux plus élevés d'HbA1c, plus de dommages et moins de défenses anti-oxydantes chez les femmes par rapport aux hommes. Cet état de fait pourrait se rapporter à des paramètres comme, notamment, l'état nutritionnel et l'environnement hormonal spécifiques au sexe avec une baisse de la protection hormonale à un certain âge de la vie. D'ailleurs, avec une différence minime de l'HbA1c, le retentissement a touché notamment les défenses anti-oxydantes qui se sont amenuisées et les dommages qui se sont accentués chez les femmes.

L'influence de l'âge sur le statut en SO s'est manifestée précocement chez les hommes par rapport aux femmes ; en effet, les taux de MDA sont plus prononcés vers l'âge de 65 ans chez les femmes alors qu'il est constaté des taux de MDA assez élevés plus tôt, avant l'âge de 50 ans, chez les hommes. Des expositions à des facteurs de pollution, en sus des particularités qui distinguent la population féminine et masculine seraient à l'origine de cette différence. Il est également certain que le SO est présent, évolue à bas bruit et il n'est pas, de ce fait pris en charge.

L'influence de l'évolution de la maladie diabétique, exprimée par les taux d'HbA1c sur le statut redox est évidente ; sur ce plan, on remarque que les taux de l'hémoglobine glyquée augmentent avec la durée d'évolution du diabète ; cette observation est également retrouvée avec les taux de MDA; de plus, on note une diminution des paramètres relatifs aux défenses anti-oxydantes.

Dans le même ordre d'idées, il est incontestable que plus, on avance dans la maladie plus le SO s'intensifie et que le statut redox est plus révélateur que le taux de l'HbA1c.

En examinant la corrélation avec le profil lipidique, on constate que le statut redox est plus révélateur que le taux d'HbA1c ; les éléments non décelés en se référant aux taux d'HbA1c sont, au contraire, objectivés en tenant compte du statut redox.

Pour des valeurs voisines en termes d' HbA1c, il apparaît que le statut redox est mieux corrélé au profil lipidique. Le SO apparaît dès lors comme une situation qui a une influence majeure sur les désordres lipidiques chez les patients diabétiques.

Nos résultats ont fortement confirmé les preuves selon lesquelles les patients diabétiques étaient sensibles au stress oxydatif et qu'un taux de glucose sanguin plus élevé avait une

association avec la peroxydation lipidique médiée par les radicaux libres; la dyslipidémie se présente comme un déterminant majeur du SO dans le diabète

Sur le plan cardio-vasculaire, il existe une corrélation entre le SO d'une part et l'HbA1c d'autre part avec la TAS ; pour la TAS en termes de taux d'HbA1c, la différence semble minime par rapport au statut redox au prix de répercussions métaboliques significatives. En revanche, Il n'y a pas de relation entre le SO et l'HbA1C avec la TAD. Il semble que la TAS est mieux corrélée avec le taux de l'HbA1c et le profil redox que la TAD suggérant un impact du diabète et du SO sur l'hémodynamique cardiaque ayant pour cible les facteurs impliqués dans le volume d'éjection systolique et les déterminants des propriétés fonctionnelles artérielles.

L'hypertension et la dyslipidémie accompagnent souvent le diabète de type 2, augmentant considérablement le risque de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques. Cet aboutissement mérite d'être exploré étant donné que l'évolution du diabète est silencieuse (13).

L'hypertension est définie comme une pression artérielle systolique ≥ 130 mm Hg) ou une pression artérielle diastolique ≥ 80 mm Hg (200). Ces critères sont en accord avec la définition de l'hypertension par l'American College of Cardiology et l'American Heart Association. L'hypertension est fréquente chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2. L'hypertension est un facteur de risque majeur d'ASCVD, d'insuffisance cardiaque et de complications micro-vasculaires. L'objectif de pression artérielle cible pendant le traitement est de $< 130/80$ mm Hg, quand il peut être atteint en toute sécurité (200).

Des études expérimentales suggèrent que les oxydants proviennent principalement de NOX dans l'hypertension. Les marqueurs oxydatifs, y compris le H_2O_2 , le disulfure de glutathion au ratio GSH, malondialdéhyde (un produit de peroxydation lipidique), les 8- isoprostanes, sont significativement augmentés dans le plasma des patients hypertendus (201).

S'agissant du rôle de l'activité physique dans la glycorégulation, il a été objectivé, dans notre étude, qu'un niveau d'activité physique faible s'accompagne d'un taux plus élevé de l'HbA1c avec augmentation des dommages oxydatifs et une diminution des défenses anti-oxydantes.

Cependant, pour une activité physique modérée, les taux de HbA1c sont diminués avec des défenses anti-oxydantes augmentées et des dommages oxydatifs diminués.

L'exercice physique est bénéfique pour le diabète sucré de type 2, mais il y a peu d'informations sur les effets de l'exercice physique sur les bio-marqueurs du stress oxydatif chez les patients atteints de la maladie (202).

L'exercice physique a été largement recommandé en raison de ses multiples bienfaits pour la santé (203,204). Les résultats obtenus à partir de différentes revues systématiques ont montré que les interventions d'exercice physique réduisent à la fois statistiquement et cliniquement les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients atteints de DT2 (205,206).

En parallèle, il a été observé que les interventions d'exercice physique induisent une réponse adaptative caractérisée par une diminution des marqueurs de dommages causés par le stress oxydatif, ainsi qu'une augmentation de la réponse antioxydante de l'organisme (207).

Cependant, il existe également des preuves contradictoires concernant l'efficacité de l'exercice physique dans la réduction des marqueurs du stress oxydatif et si ces effets peuvent jouer un rôle pertinent dans la prévention et/ou le traitement de la pathologie.

De nos jours, l'inactivité physique est considérée comme l'un des plus grands problèmes de santé publique dans le monde (208). Il est démontré que l'activité physique peut contribuer à une réduction de 30 à 50 % du développement du DT2 (209). Les interventions d'activité physique peuvent améliorer la tolérance au glucose et réduire le risque de DT2 (210), car elles aident à perdre du poids.

Il a été démontré que la marche, le choix d'activité physique le plus populaire, réduit le risque relatif de DT2 de 60 % lorsque l'on marche 150 mn par semaine, comparativement à la marche < 60 mn par semaine (211). Il est largement préconisé de garder un pas quotidien, ce qui est une stratégie d'autorégulation efficace pour promouvoir avec succès l'augmentation de l'activité physique.

3.3 Stress oxydatif et complications vasculaires :

Environ un tiers de notre population présente un diabète compliqué et les complications sont essentiellement des complications micro-vasculaires.

On constate également que les femmes présentent plus de complications par rapport aux hommes; cette différence avec les hommes pourrait être en rapport avec les particularités du statut nutritionnel.

De manière globale, un grand nombre de patients ont développé à ce stade, au moins une seule complication attestant de l'évolution délétère inexorable de la maladie diabétique et du SO, où l'on note qu'en présence de complications, le taux de l'HbA1c est plus élevé ainsi que le taux de MDA avec une diminution des défenses anti-oxydantes.

Le diabète sucré est un trouble hétérogène chronique, et le stress oxydatif joue un rôle crucial dans son développement et sa progression, ainsi que dans ses complications (212).

Chez les patients atteints de diabète sucré de type 2, le stress oxydatif modifie la sécrétion d'insuline pancréatique et les actions de l'hormone sur les cellules cibles, contribuant au développement de complications micro et macro-vasculaires (202).

Le diabète sucré est une maladie métabolique, ses complications chroniques font toute sa gravité (213). A ce titre, il est clairement établi que le risque de complications chroniques du diabète est corrélé au taux d'HbA1c (214).

L'utilité clinique de l'HbA1c comme outil d'évaluation du risque de complications du diabète a été confirmée par la publication des résultats de l'essai sur le contrôle et les complications du diabète (DCCT) ainsi que de l'étude prospective sur le diabète du Royaume-Uni (UKPDS) (215).

Les complications du diabète sont influencées non seulement par la durée du diabète, mais aussi par le taux moyen de glycémie chronique, qui est mesuré de la manière la plus fiable par dosage de l'hémoglobine glyquée (194). L'hyperglycémie chronique favorise la surproduction des RL, ce qui augmente le risque de développer des lésions vasculaires liées au diabète (216).

La supplémentation en antioxydants peut aider les patients à améliorer leur état général et retarder les complications (217).

Le niveau le plus élevé de MDA dans le diabète de type 2 compliqué suggère que le stress oxydatif joue un rôle important dans la pathogenèse des complications vasculaires. Les résultats ont également montré la diminution des défenses antioxydantes. Par conséquent, il semble y avoir un déséquilibre entre les systèmes oxydant et antioxydant chez les patients diabétiques de type 2.

Il a été relevé, également, que le mauvais contrôle de la glycémie a entraîné une exacerbation du stress oxydatif et une diminution de la capacité anti-oxydante. En plus, on a constaté que les défenses diminuent avec l'augmentation du nombre de complications.

Le lien entre ces situations pathologiques est évident et les mêmes constatations ont été relevées, en présence de complications micro-vasculaires pour ce qui concerne les profils de l'HbA1C, MDA et SAT. Quant à la fonction visuelle, le statut redox semble plus révélateur des atteintes rétiniennes.

Le statut redox s'est avéré plus corrélé aux atteintes rénales.

De même, il est objectivé une corrélation positive entre la détérioration du statut du SO et les complications nerveuses au niveau des pieds.

L'abord de l'interdépendance entre la glycorégulation, le profil lipidique et les complications vasculaires nous a conduits aux constatations suivantes : le taux de l'HbA1c s'est avéré très prononcé en cas de dyslipidémie associée à des complications vasculaires; par contre, les patients présentant une dyslipidémie non compliquée ont un SAT favorable et moins de dommages oxydatifs. Il est aisé de postuler que le SAT est un élément d'influence remarquable sur les complications accompagnant les désordres lipidiques. En se référant au niveau d'activité physique, nos résultats montrent qu'en présence de complications vasculaires associées à un niveau d'activité physique faible que le taux de l'HbA1c est plus élevé et que le statut redox est plus perturbé. En revanche, pour un niveau d'activité physique modéré, on relève des profils d'HbA1c et de potentiel redox inverses même en présence de complications vasculaires. En clair, le statut redox est plus révélateur que le taux de l'HbA1c en termes d'AP; en effet, les dommages sont plus prononcés et les défenses diminuées contribuant à la multiplication des complications.

3.4 Stress oxydatif, méthémoglobine :

La met-Hb est un indicateur important du stress oxydatif chez les diabétiques (218). Un mauvais contrôle glycémique dans le diabète conduit à la génération de met-Hb qui est le principal facteur de l'amplification de SO (219). Sur la base de ces données et en analysant le profil de la méthémoglobine, nous avons observé une évolution similaire à celle de l'HbA1c avec une image en miroir avec le SAT indiquant que les deux paramètres sont liés au SO. De plus, en considérant le taux de méthémoglobine, résultat de l'oxydation de l'hémoglobine dans des situations de stress oxydatif, il s'avère qu'il est corrélé positivement à la durée d'évolution du diabète, à la dyslipidémie, au IMC et aux complications vasculaires liées au DT2. Aussi, les patients diabétiques présentant des complications vasculaires ont des taux de méthémoglobine plus élevés avec une différence nette comparativement à l'HbA1c. Ceci semble montrer que la méthémoglobine est plus révélatrice des complications dans la maladie diabétique.

Le diabète de type 2, caractérisé par une hyperglycémie chronique, favorise la glycation non enzymatique des protéines, y compris l'hémoglobine, ce qui se traduit par des niveaux élevés d'HbA1c signalant un contrôle glycémique insuffisant. Parallèlement, l'hyperglycémie induit une production accrue de ROS, générant un stress oxydatif, facteur déterminant dans la pathogenèse et l'aggravation du DT2. Ce stress oxydatif peut oxyder le Fe²⁺ contenu dans l'hémoglobine en Fe³⁺, générant ainsi de la méthémoglobine, qui ne peut conséquemment lier l'oxygène. Il est bien admis

que l'exposition à des agents oxydants pourrait stimuler la production de méthémoglobin au point où la réduction enzymatique physiologique de la méthémoglobin ne peut compenser cette hausse aiguë (220). L'accumulation de méthémoglobin compromet l'oxygénéation tissulaire et renforce le cercle vicieux du stress oxydatif, contribuant aux complications vasculaires et inflammatoires associées au diabète.

Chemlal et al ont exploré « *in vitro* » la relation entre le diabète et la méthémoglobin, soulignant l'association entre un mauvais contrôle glycémique et une augmentation des niveaux de méthémoglobin, en raison du stress oxydatif. Cette étude visait à étudier l'effet du plasma diabétique sur les globules rouges humains sains afin de mettre en évidence les mécanismes d'amplification du stress oxydatif, en relation avec la production de méthémoglobin (219).

Dans le présent travail, nous avons observé qu'un mauvais contrôle de la glycémie était associé à une augmentation du stress oxydatif, ce qui entraînait à son tour des taux élevés de met-Hb. Aussi, il a été rapporté un seul cas où un patient atteint d'acidocétose diabétique avait développé une méthémoglobinémie. Cette affection a été liée à un déficit en G6PD, ce qui indique que le stress oxydatif dû aux épisodes hémolytiques peut précipiter la méthémoglobinémie chez les patients diabétiques (221). Par ailleurs, un seul travail a rapporté que la méthémoglobin est un indicateur important dans le diabète en comparant les deux types de diabète (218). Certaines études indiquent que les erythrocytes chez les patients diabétiques sont plus susceptibles d'être oxydés, ce qui pourrait conduire à une augmentation de la méthémoglobin. Toutefois, ces travaux ne fournissent pas de données longitudinales précises sur l'évolution des taux de méthémoglobin. Dans notre travail, nous avons aussi constaté que la durée d'évolution du diabète jouait un rôle dans la production de méthémoglobin avec comme résultat, l'oxydation de l'hémoglobine et une diminution de celle-ci, ce qui pourrait en partie expliquer l'anémie fréquente chez le diabétique. Concernant les erythrocytes, en remplissant leur rôle de piégeage des radicaux libres via les défenses antioxydantes, ils sont endommagés en raison de l'oxydation des lipides et des protéines membranaires. De tels dommages peuvent modifier la morphologie des erythrocytes (222). En effet, l'augmentation du stress oxydatif et la diminution de la durée de vie des erythrocytes sont signalées fréquemment dans le diabète (223).

Bien qu'il existe des recherches sur l'anémie et l'oxydation des erythrocytes chez les patients DT2, il n'a pas été rapporté d'études qui suivent spécifiquement l'évolution du taux de l'hémoglobine et de méthémoglobin sur une période prolongée. Des études futures pourraient être nécessaires pour mieux comprendre cette relation et ses implications cliniques.

Les résultats révélés dans le présent travail suggèrent que la méthémoglobine pourrait être un marqueur indirect du stress oxydatif et de l'hypoxie tissulaire, contribuant aux complications diabétiques. La méthémoglobine, en tant que produit de l'oxydation de l'hémoglobine, pourrait refléter l'état redox global du patient, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour confirmer ce rôle. Nos résultats soulignent aussi l'importance de surveiller les taux de méthémoglobine chez les patients diabétiques, en particulier ceux qui ont un mauvais contrôle glycémique. Par ailleurs, quoique l'HbA1c soit utile dans le suivi du diabète, elle présente plusieurs limitations. Par exemple, la valeur de l'HbA1c peut être influencée par des facteurs autres que la glycémie, tels que des troubles hématologiques (comme l'anémie) ou des différences dans la durée de vie des globules rouges. De plus, l'HbA1c ne reflète pas les variations de la glycémie au cours de la journée, ni les pics glycémiques transitoires, qui peuvent être importants pour évaluer correctement le contrôle glycémique (224).

En s'intéressant à une variable importante du SO, on constate que la courbe de méthémoglobine présente sensiblement le même profil que celle de l'HbA1c avec une image en miroir avec celle du SAT prouvant que les deux paramètres sont liés au SO.

En considérant le taux de méthémoglobine, il s'avère qu'il est corrélé positivement aux complications macro-vasculaires et micro-vasculaires.

Dans ce contexte, les patients diabétiques présentant des complications vasculaires ont des taux de méthémoglobine plus élevé et il existe une différence nette en comparant la méthémoglobine par rapport à l'HbA1c montrant l'impact remarquable de la méthémoglobine en ce qui concerne les complications.

La relation entre l'HbA1c, le DT2, le stress oxydatif et la méthémoglobine illustre la complexité des mécanismes moléculaires sous-jacents au diabète et ses complications. Une meilleure compréhension de ces interactions pourrait non seulement éclairer la pathogenèse du DT2, mais aussi ouvrir la voie à de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques. En outre, l'interrelation entre l'hémoglobine glyquée, le stress oxydant et la méthémoglobine dans le diabète de type 2 joue un rôle clé dans la progression des complications micro-vasculaires et macro-vasculaires, mettant en évidence l'importance du contrôle glycémique et du renforcement des défenses antioxydantes pour limiter ces altérations.

A la lumière de nos résultats, on peut suggérer que l'HbA1c ne suffit pas à elle seule d'être considérée comme un marqueur pronostic; elle devrait probablement être utilisée en combinaison avec d'autres paramètres comme la méthémoglobine.

3.5 Comparaison de l'état de santé des patients t0/t6 mois :

Dans le cadre de notre étude, nous avons voulu apprécier l'évolution des différents statuts après un semestre de suivi des patients. Il apparaît après l'application de certaines mesures d'ordre hygiéno-diététique, une diminution du taux de l'HbA1c accompagnée d'une diminution des paramètres de SO (MDA et méthémoglobin) avec une amélioration des défenses anti-oxydantes. En effet, une baisse minime de l'HbA1c est accompagnée d'une baisse importante des taux de MDA et de méthémoglobin. Aucune relation entre le IMC et le SO n'a été objectivée, dans notre travail, probablement que la relation entre ces deux entités est dépendante du niveau de la surcharge pondérale et concernerait plutôt les obésités extrêmes pourvoyeuses de comorbidités. Il serait probablement plus juste de corrélérer le tour de taille au SO.

Une diminution des chiffres tensionnels après 6 mois de suivi a été obtenue ; ce résultat favorable plaide en faveur de l'action favorable d'une éducation thérapeutique appropriée.

En examinant le bilan lipidique, on note une légère diminution du cholestérol total, une diminution du HDLc, du LDLC (MDA a diminué) et des TG. Ces résultats témoignent d'une certaine réponse positive à la prise en charge nutritionnelle qu'il importe de parfaire par l'amélioration de l'HDLc.

CONCLUSION

Le diabète considéré par l'OMS comme une épidémie voit sa prévalence en augmentation constante, au cours de ces dernières années. Dans le DT2 qui est la forme de diabète le plus répandue, le défaut primaire se situerait au niveau de la sécrétion d'insuline, pour certains auteurs alors que pour d'autres, la maladie débute par une résistance à l'action de l'insuline quelle que soit son origine.

De toute évidence, le diabète se caractérise par une diminution de la fonction de la cellule bêta pancréatique et de l'hyperinsulinisme, par une augmentation de la production hépatique de glucose et par une majoration de l'insulino-résistance. Par ailleurs, chez les patients diabétiques, le métabolisme lipidique est fortement perturbé. Le dysfonctionnement du métabolisme des acides gras s'avère un facteur déterminant menant à l'insulinorésistance ; chez les sujets prédisposés au DT2, l'excès d'acides gras libres perturbe les mécanismes de la transmission du signal insulinaire. De plus, les altérations mitochondrielles observées dans le DT2 se révèlent comme la conséquence d'un stress oxydant musculaire associé à l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie.

Parmi les facteurs incriminés dans la genèse du DT2, le stress oxydant se révèle être un déterminant majeur. L'excès des ROS est à l'origine de la perturbation du métabolisme énergétique musculaire et ce phénomène est réversible après supplémentation en antioxydants. Le stress oxydant perturbe l'insulino-sécrétion, en promouvant l'insulino-résistance et les complications cardiométraboliques qui l'accompagnent. Déterminer le statut de stress oxydant d'un individu devient actuellement un sujet de priorité en termes de prévention des maladies car tout indique qu'il existe une association étroite entre l'altération des systèmes de défense antioxydants et le développement de multiples pathophysiologies comme l'athérosclérose, les maladies inflammatoires, le diabète, le cancer.....

Chaque individu ne possède pas le même potentiel antioxydant en fonction de son mode de vie, de ses caractéristiques génétiques ou de son style de vie et de son environnement. Dès lors, il devient nécessaire de rechercher les modalités effectives pour mettre en évidence un état de stress oxydant chez le patient diabétique sachant qu'une seule méthode ne peut à elle seule rendre compte du statut de stress oxydant ; il importe donc d'avoir à sa disposition un panel de tests appropriés afin d'évaluer exactement la situation.

Le lien entre le diabète et le SO est prouvé ; ce dernier joue un rôle clé dans le développement du diabète, sa progression et ses complications. En outre, l'exacerbation du SO est tributaire de l'évolution défavorable de la maladie diabétique; de ce fait, le statut redox se révèle comme un indicateur appréciable du contrôle métabolique de la maladie diabétique et en même temps un index révélateur du statut relatif à la défense anti-oxydante. Par ailleurs, la méthémoglobine s'est avérée être un marqueur indirect du stress oxydatif et sa mesure pourrait être utile au cours du DT2.

L'état nutritionnel et l'environnement hormonal spécifique au sexe et à l'âge ont une influence sur les défenses anti-oxydantes et les dommages oxydatifs induits par le SO; ces deux facteurs ont des impacts particulièrement déterminants chez la femme et le sujet âgé. Aussi, la mise en évidence de l'étroitesse du lien entre la qualité de vie et les modes alimentaires, et, la genèse du stress oxydant serait également une approche fondée pour mieux appréhender le retentissement du style de vie dans l'éclosion du diabète. L'activité physique modérée a des effets favorables à la fois sur les taux de l'HbA1c et les défenses anti-oxydantes. De par son rôle sur la réduction des dommages oxydatifs: sa promotion doit être pleinement encouragée et encadrée.

Enfin, l'existence d'une corrélation entre la baisse de la glycémie et celle du stress oxydant pourrait constituer une alternative intéressante dans la prise en charge et la surveillance du DT2.

PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

- Stratégies nutritionnelles et SO :

Pour mieux appréhender le SO, il est indispensable d'avoir une bonne connaissance de la réactivité des diverses ERO. En effet, des lésions cellulaires peuvent être provoquées par une surproduction de ces espèces et/ou par un déficit des systèmes antioxydants de défense. Cependant, les ERO ne présentent pas seulement des effets néfastes mais exercent des actions cruciales dans la signalisation cellulaire et dans la régulation de l'expression de gènes « redox-sensibles ». À côté des ERO, les espèces réactives de l'azote, avec comme principal acteur le NO, ont pris une place importante en sciences de la nature et ont mené au terme de « stress nitrosant » en rapport en particulier avec les altérations produites par une espèce très réactive, le peroxynitrite, dérivant de la réaction du radical superoxyde sur le NO.

Stress oxydant et stress nitrosant se présentent comme des entités qui ont ainsi pu être impliquées dans de nombreuses pathologies, en particulier les maladies cardiométaboliques et les maladies neurodégénératives. Dès lors, des modalités nutritionnelles basées sur une alimentation riche en fruits et légumes, voire des supplémentations en antioxydants, ont ainsi pu être mises en place, et pourraient constituer des thérapeutiques complémentaires d'intérêt manifeste pour la santé humaine.

Par ailleurs, à la lumière de l'ensemble des données qui intègrent les éléments pertinents de la physiologie et de la physiopathologie des radicaux libres, la biochimie radicalaire se distingue comme une discipline à part entière.

- Place de nutrigénomique et la nutrigénétique dans la lutte préventive contre le SO:

Le défi des professionnels de santé est d'une part, de prévenir les pathologies chroniques qui s'avèrent des enjeux majeurs de santé publique et d'autre part, de mettre en place pour chaque individu, une alimentation plus saine et appropriée par rapport à son génotype. C'est dans ce contexte que la nutrigénomique et nutrigénétique, disciplines nouvelles se révèlent très intéressantes car étudiant les mécanismes des interactions gènes – aliments. La nutrigénétique analyse la manière dont la génétique impacte la réponse physiologique de l'organisme aux différents nutriments, partant du fait qu'à chaque individu peuvent être destinées des règles diététiques personnalisées voire spécifiques en fonction de son patrimoine génétique ;

le polymorphisme génétique explique la différence de l'absorption des micronutriments par les individus.

La nutrigénomique, de son côté, décrit la façon dont l'alimentation influence le gérome.

En considérant les enseignements apportés par ces deux branches de la génomique nutritionnelle, avant tout essai clinique, il faudra prendre soin de catégoriser les individus dans des « groupes » génétiquement apparentés pour que les résultats puissent être interprétés et validés, et que la supplémentation ultérieure de la population en anti-oxydants ait une portée appropriée en termes d'efficacité pour accroître la capacité anti-oxydante globale de l'organisme Ainsi, il ne devrait pas être exceptionnel, dans un avenir proche, de connaître le profil génétique individuel avant toute prescription nutritionnelle ou de compléments alimentaires.

- Mitochondrie : une cible de choix dans la réduction du SO

L'altération de la mitochondrie et la production amplifiée de ROS sont deux causes unanimement admises dans la génération de SO. Il paraît ainsi évident qu'une des principales stratégies pour lutter contre le SO est de renforcer la défense anti-oxydante de la mitochondrie. Il faudrait déterminer le mécanisme qui permet de cibler la mitochondrie, et de faire introduire l'anti-oxydant à travers ses deux membranes.

REFERENCES

1. Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, et al. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radic Biol Med.* 2022;184:114-134.
doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.
2. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. 2023 Jun 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30020625.
3. Ceriello A, dello Russo P, Amstad P, Cerutti P. High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress. *Diabetes.* 1996 Apr;45(4):471–7.
4. Poitout V, Robertson RP. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology.* 2002 Feb;143(2):339–42.
5. Favier A. Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actual Chim.* 2003;(11–12):108–15.
6. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2018 Dec;108:656–62.
7. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000 Jul;106(2):171–6.
8. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest.* 1999 Jan;103(2):253–9.
9. Malaisse WJ, Malaisse-Lagae F, Sener A, Hellerström C. Participation of endogenous fatty acids in the secretory activity of the pancreatic B-cell. *Biochem J.* 1985 May;227(3):995–1002.
10. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998 Apr;78(2):547–81.

11. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006 Mar;160(1):1–40.
12. Favier A. Favier A. Le stress oxydant. *Actual Chim.* 2003; 108–15.
13. Porter NA, Caldwell SE, Mills KA. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids.* 1995 Apr;30(4):277–90.
14. Shabalala SC, Johnson R, Basson AK, Ziqubu K, Hlengwa N, Mthembu SXH, et al. Detrimental Effects of Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes: Exploring the Neutralizing Influence of Antioxidants. *Antioxidants [Internet].* 2022;11(10). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/10/2071>
15. Yamagishi S-I, Nakamura N, Suematsu M, Kaseda K, Matsui T. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Mol Med.* 2015 Oct;21 Suppl 1(Suppl 1):S32–40.
16. King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996 Jun;25(2):255–70.
17. Duron F, Heurtier A, 2005 :
http://www.chusa.jussieu.fr/pedagogie/dcem2/endocrino/POLY_ENDOC_StA_Pitie/complique_diabete.doc.
18. Suárez G, Rajaram R, Bhuyan KC, Oronsky AL, Goidl JA. Administration of an aldose reductase inhibitor induces a decrease of collagen fluorescence in diabetic rats. *J Clin Invest.* 1988 Aug;82(2):624–7.
19. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med.* 1984 Oct;101(4):527–37.
20. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001 Dec;414(6865):813–20.
21. Caturano A, Rocco M, Tagliaferri G, Piacevole A, Nilo D, Di Lorenzo G, et al. Oxidative Stress and Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes: From Pathophysiology to

Lifestyle Modifications. Antioxidants [Internet]. 2025;14(1). Available from:
<https://www.mdpi.com/2076-3921/14/1/72>

22. Simon D. Où on est on dans l'épidémiologie du diabète de type 2. Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XIV - n° 3 - mars 2010. Favier A. Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies e.
23. Delattre J, Beaudeux J-L B-RD. Radicaux libres et stress oxydant aspects biologiques et pathologiques. Première édition. Ed. Tec et Doc, Lavoisier, Paris, 2005, 547 p.
24. Sies H JD. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. Arch Toxicol. 2023;97(10):2499-2507. doi:10.1007/s00204-023-03562-9.
25. Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z JD. Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D. Espèces réactives de l'oxygène. Comment l'oxygène peut-il devenir toxique? L'actualité chimique. 2003;91-95.
26. Simon M. Cours de Pharmacie - Biochimie. s.l.: s.n.; 2009.
27. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biol. 2015;4:180–3.
28. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. Molecules. 2019 Apr;24(8).
29. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. Science. 1978 Sep;201(4359):875–80.
30. AJ. I. Ihde AJ. The Development of Modern Chemistry . New York: Harper & Row; 1964.
31. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev. 2002 Jan;82(1):47–95.
32. Ahmad M, Wolberg A, Kahwaji CI. Biochemistry, Electron Transport Chain. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [Figure, Electron Transport Chain graphic. Shows...] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9581333/figure/F1/>

33. Yoshikawa T., Yamamoto Y. NY. Yoshikawa T., Yamamoto Y., Naito Y., Free radicals in chemistry, Biology and Medicine, Ed. Oica International, Londres, 2000.
34. Von Sonntag C., Enzymes (chap. 14), The Chemical Basis of Radiation Biology, Taylor & Francis, Londres, 1987, p. 429.
35. Cadena E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med*. 2000 Aug;29(3–4):222–30.
36. Halliwell B. GJMC. Halliwell B., Gutteridge J.M.C., Free Radicals in Biology and Medicine, 3 rd ed., Oxford University Press, 1999.
37. Krinsky NI. Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radic Biol Med*. 1989;7(6):617–35.
38. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*. 2002 Aug;33(3):337–49.
39. Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP. [Oxidative stress]. *Rev Med Liege*. 2007 Oct;62(10):628–38.
40. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*. 1992 Oct;13(4):341–90.
41. Harold A. Biochimie. Biochimie de Harper. 2002; 25: 169.
42. Jiao Y, Wang Y, Guo S, Wang G. Glutathion peroxydases comme oncocibles. *Oncotarget*. 16 août 2017 ; 8(45):80093-80102. DOI : 10.18632/oncotarget.20278. PMID : 29108391 ; PMCID : PMC5668124.
43. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009 Sep;47(5):469–84.
44. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438.

45. Niki E. Lipid oxidation that is, and is not, inhibited by vitamin E: Consideration about physiological functions of vitamin E. *Free Radic Biol Med.* 2021 Nov;176:1–15.
46. Aviram M, Fuhrman B. LDL oxidation by arterial wall macrophages depends on the oxidative status in the lipoprotein and in the cells: role of prooxidants vs. antioxidants. *Mol Cell Biochem.* 1998 Nov;188(1–2):149–59.
47. Sies H, Cadena E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci.* 1985 Dec;311(1152):617–31.
48. Ohshima H, Sawa T, Akaike T. 8-nitroguanine, a product of nitrative DNA damage caused by reactive nitrogen species: formation, occurrence, and implications in inflammation and carcinogenesis. *Antioxid Redox Signal.* 2006;8(5–6):1033–45.
49. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology [Internet].* 2011;283(2):65–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X11000886>
50. Tian X-L, Li Y. Endothelial cell senescence and age-related vascular diseases. *J Genet Genomics.* 2014 Sep;41(9):485–95.
51. Davies KJ. Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome. *Biochimie.* 2001;83(3–4):301–10.
52. Monteil C, Mulder P, Thuillez C. Vascular oxidative stress: the role of cardiac NADPH oxidase and its modulation by statins. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;18(6):603–610. doi:10.1111/j.1472-8206.2004.00279.x.
53. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Oct;15(7):1957–97.
54. Wardman P., Candeias L.P., Radiat. Res., 1996, 145, p. 523.
55. Pisoschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Predoi G, Serban AI. Oxidative stress mitigation by antioxidants - An overview on their chemistry and influences on health status. *Eur J Med Chem [Internet].* 2021;209:112891. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523420308631>

56. Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999 Nov;32(8):595–603.
57. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun;86:715–48.
58. Rosen DR. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Vol. 364, *Nature. England;* 1993. p. 362.
59. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai J-Y, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 2005 Apr;308(5720):385–9.
60. Papatheodorou L, Weiss N. Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia. *Antioxid Redox Signal.* 2007 Nov;9(11):1941–58.
61. Favier. A, Stress oxydant et pathologies humaines, Volume 933, Issue 6, 11/2006, Pages 363-432, ISSN 0003-4509, <http://dx.doi.org/APF-11-2006-64-6-0003-4509-101019-200604197>.
62. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2015). Free Radicals in Biology and Medicine (5th ed.). Oxford University Press.
63. Sharifi-Rad M, Anil Kumar N V, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol.* 2020;11:694.
64. Brownlee M. The pathological implications of protein glycation. *Clin Invest Med.* 1995 Aug;18(4):275–81.
65. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994 Apr;330(15):1029–35.
66. Pincemail J, Kevers C, Tabart J, Defraigne JO, Dommes J. Antioxidants and oxidative stress: Myths and realities. *Clin Nutr Exp.* 2015;3:1-13.
doi:10.1016/j.yclnex.2015.08.001.

67. de Oliveira BF, Costa DC, Nogueira-Machado JA, Chaves MM. β -Carotene, α -tocopherol and ascorbic acid: differential profile of antioxidant, inflammatory status and regulation of gene expression in human mononuclear cells of diabetic donors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013 Nov;29(8):636–45.
68. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Mar;106(3):djt456.
69. Hercberg S. [The SU.VI.MAX study, a randomized, placebo-controlled trial on the effects of antioxidant vitamins and minerals on health]. *Ann Pharm Fr.* 2006 Nov;64(6):397–401.
70. Meng Q, Su C-H. The Impact of Physical Exercise on Oxidative and Nitrosative Stress: Balancing the Benefits and Risks. *Antioxidants [Internet].* 2024;13(5). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/5/573>
71. Goyal M, Singh S, Sibinga EMS, Gould NF, Rowland-Seymour A, Sharma R, et al. Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014 Mar;174(3):357–68.
72. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol.* 2019 Nov;19(11):702–15.
73. Moulton PV, Yang W. Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *J Environ Public Health.* 2012;2012:472751.
74. Dunaway S, Odin R, Zhou L, Ji L, Zhang Y, Kadekaro AL. Natural Antioxidants: Multiple Mechanisms to Protect Skin From Solar Radiation. *Front Pharmacol.* 2018;9:392.
75. Poljsak B. Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2011;2011:194586.
76. Suzen S, Gurer-Orhan H, Saso L. Detection of Reactive Oxygen and Nitrogen Species by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Technique. *Molecules.* 2017 Jan;22(1).
77. Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a

- Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants* (Basel, Switzerland). 2019 Mar;8(3).
78. Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. *Biomolecules*. 2023 Aug;13(9).
 79. Janicka M, Kot-Wasik A, Kot J, Namieśnik J. Isoprostanes-biomarkers of lipid peroxidation: their utility in evaluating oxidative stress and analysis. *Int J Mol Sci.* 2010 Nov;11(11):4631–59.
 80. Butterfield DA, Bader Lange ML, Sultana R. Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:924–9.
 81. Holvoet P, De Keyzer D, Jacobs DRJ. Oxidized LDL and the metabolic syndrome. *Future Lipidol.* 2008 Dec;3(6):637–49.
 82. Principaux biomarqueurs nutritionnels. annexe 2, *Traité de la pleine santé par l'alimentation durable Nutrition, écologie et évolution.* (p. 891 -906). Dunod. [https://stm.cairn.info/traite-de-la-pleine-sante-par-l-alimentation-durable--978210084.\(2023\).](https://stm.cairn.info/traite-de-la-pleine-sante-par-l-alimentation-durable--978210084.(2023).)
 83. Kehm R, Baldensperger T, Raupbach J, Höhn A. Protein oxidation - Formation mechanisms, detection and relevance as biomarkers in human diseases. *Redox Biol.* 2021 Jun;42:101901.
 84. Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol.* 1994;233:357–63.
 85. Shigenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Dec;86(24):9697–701.
 86. Lee H-T, Lin C-S, Lee C-S, Tsai C-Y, Wei Y-H. Increased 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in plasma and decreased mRNA expression of human 8-oxoguanine DNA glycosylase 1, anti-oxidant enzymes, mitochondrial biogenesis-related proteins and glycolytic enzymes in leucocytes in patients with systemic lupus er. *Clin Exp Immunol.* 2014

Apr;176(1):66–77.

87. Pincemail. J , Karine Bonjean, Karine Cayeux, Jean-Olivier Defraigne, Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante, Volume 114, Issue 4, 12/2002, Pages 227-304, ISSN 0985-0562,
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/s0985056202001668>) M.
88. Rossary A, Le J-PS. Marqueurs biologiques du stress oxydant. EMC - Biol médicale Vol [Internet]. 2013;8(4):297–302. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2211-9698\(13\)53231-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2211-9698(13)53231-6)
89. Pincemail J, Rousseau A-F, Kaux J-F, Cheramy-Bien J-P, Bruyère C, Prick J, et al. A Pilot Study on Oxidative Stress during the Recovery Phase in Critical COVID-19 Patients in a Rehabilitation Facility: Potential Utility of the PAOT(®) Technology for Assessing Total Anti-Oxidative Capacity. *Biomedicines*. 2023 Apr;11(5).
90. Rajendiran D, Packirisamy S, Gunasekaran K. A review on role of antioxidants in diabetes. Vol. 11, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Innovare Academics Sciences Pvt. Ltd; 2018. p. 48–53.
91. No TitleHolt RI, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. 4 ed *Textbook of diabetes*, Vol. 3. John Wiley & Sons; 2011.
92. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185–200.
93. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 11th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2025. Disponible sur : <https://diabetesatlas.org>.
94. M. Belhadj, Z. Arbouche, M. Brouri, R. Malek, M. Semrouni, S. Zekri, D. Nadir, S. Abrouk, BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques, Volume 6426, Issue 2, 03/2019, Pages 109-224, ISSN 1957-2557, <http://dx.doi.o>.
95. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based

study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. Arch Intern Med. 2004 Jul;164(13):1422–6.

96. Tamarai K, Bhatti JS, Reddy PH. BBA - Molecular Basis of Disease Molecular and cellular bases of diabetes : Focus on type 2 diabetes mouse. BBA - Mol Basis Dis. 2019;1865(9):2276–84.
97. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2019;157:107843. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
98. World Health Organization. Diagnosis and management of type 2 diabetes. Geneva: World Health Organization; 2020.
99. IDF Diabetes Atlas. 2025.
100. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Biomedicine & Pharmacotherapy Diabetes mellitus : Classification , mediators , and complications ; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. Biomed Pharmacother [Internet]. 2023;168:115734. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115734>
101. Comité de pratique professionnelle de l'American Diabetes Association. 2. Diagnostic et classification du diabète : Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47:S20-42. [DOI] [PubMed].
102. A.T. Kharroubi, Diabetes mellitus: The epidemic of the century, H. M. J. W. J. o. D. Darwish 6 (6) (2015) 850, <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850>.
103. T. Grant, Y. Soriano, P.R. Marantz, I. Nelson, E. Williams, D. Ramirez, J. Burg, C.J. Ajopm Nordin, Community-based screening for cardiovascular disease and diabetes using HbA1c, 26(4), 2004: 271–275. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2003.12.015>.
104. S. Tsalamandris, A.S. Antonopoulos, E. Oikonomou, G.-A. Papamikroulis, G. Vogiatzi, S. Papaioannou, S. Deftereos, D. Tousoulis, The role of inflammation in diabetes: current

concepts and future perspectives, Eur. Cardiol. Rev. 14 (1) (2019) 50, <https://doi.org/10.1016/j.eurcr.2019.01.001>.

105. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological perspectives of diabetes. *Cell Biochem Biophys* 2015;73(1):181–5.
106. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2016;39 Suppl 1:S13-22.
107. Hofbauer S, Papastathi C, Wojtusciszyn A. [Towards a new way to classify diabetes mellitus]. *Rev Med Suisse*. 2024 May;20(876):1074–7.
108. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non- insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989;84:205-13.
109. Ismail-Beigi F. Pathogenesis and glycemic management of type 2 diabetes mellitus: a physiological approach. *Arch Iran Med*. 2012 Apr;15(4):239–46.
110. Gautier T., Masson D., Lagrost L. Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l’homme. *EMC Endocrinologie-Nutrition*, 10-368-A-10, 2010.
111. Vergès B. Hyperlipidémie des diabétiques. *Endocrinologie-nutrition* 10-366- J-15.
112. Rigalleau V, Beylot M, Normand S, Pachiaudi C, Laville M, Petitbois C, et al. Mechanism of increased plasma glucose levels after oral glucose ingestion in normal-weight middle-aged subjects. *Ann Nutr Metab*. 2003;47(5):186–93.
113. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*. 1996 Jul;45(7):947–53.
114. Favier F, Jaussent I, Moullec N Le, Debussche X, Boyer M-C, Schwager J-C, et al. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Mar;67(3):234–42.
115. Wémeau J-L. Métabolisme des lipides. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien* 2014: 469–74. 26.

116. Luc G, Lecerf J-M. les dyslipidémies. Elsevier Masson 2002: 136.
117. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Conséquences du tabagisme sur le poids corporel, la distribution de la graisse corporelle et la résistance à l'insuline. Am J Clin Nutr. avril 2008 ; 87(4):801-9. DOI : 10.1093/AJCN/87.4.801. PMID : 18400700.
118. ORS: Le Diabète à la Réunion. In: Tableau de bord de l'ORS de la Réunion. 2012.
119. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024 Jan;47(Suppl 1):S113–S124.
120. Ardigo S, Philippe J. [Hypoglycemia and diabetes]. Rev Med Suisse. 2008 Jun;4(160):1376-1378,1380-1382.
121. Orban J-C, Ghaddab A, Chatti O, Ichai C. [Metformin-associated lactic acidosis]. Ann Fr Anesth Reanim. 2006 Oct;25(10):1046–52.
122. Menon E, Ribeiro C. Les comas diabétiques. In: EMC - Endocrinologie-Nutrition. 2011;6(2):1141–6.
123. Socie G, Charbonnel B. Coma acidocétosique. In: Diabétologie pour le praticien. Paris: Elsevier Masson; 2022. p. 215–218.
124. Bauduceau B, Bordier L. Les formes douloureuses de la neuropathie diabétique. Médecine des Maladies Métaboliques. 2024.
125. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(1): S84–87.
126. Shukla UV, Tripathy K. Rétinopathie diabétique. 25 août 2023. Dans : StatPearls [En ligne]. L'île au trésor (Floride) : StatPearls Publishing ; 2025 janv–. PMID : 32809640.
127. Shukla U V, Tripathy K. Diabetic Retinopathy. In Treasure Island (FL); 2024.
128. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care. 2005 Jan;28(1):164–76.
129. Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2. Presse Med [Internet].

2013;42(5):839–48. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498213004582>

130. Stolar MW, Chilton RJ. Le diabète de type 2, le risque cardiovasculaire et le lien avec la résistance à l’insuline. Clin Ther. 2003; 25 Suppl B :B4-31. DOI : 10.1016/S0149-2918(03)80240-0. PMID : 14553864.
131. Jlali I. Le diabète de type 1 et le diabète de type 2, deux acteurs de déconditionnement physique: implication de la fonction pulmonaire et de l’oxygénation musculaire et 202.
132. Santé, O.m.d.l., rapport mondial sur le diabète. 2016.
133. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol. lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Nov;3(11):866–75.
134. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023;402(10397):203–34.
135. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. Diabetes Care. avr 2003;26(4):1079-87.
136. Standards of medical care in diabetes – 2016, Diabetes care, January 01 2016; volume 39 issue Supplement 1.
137. Recommandations de la SSED relatives au style de vie des personnes atteintes de diabète de type 2, consulté le 07.06.2016
http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/63_praxis - empfehlungen/Diabetes_Risk-Assessment_Grundversorgung_FR_2.pdf.
138. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2013;5(1):6. PMID: 23351822.

139. Rendell M. The role of sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2004;64(12):1339-58. PMID: 15200352.
140. Campbell RK. Meglitinide analogues: role in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother. 2001;35(12):1515-26. PMID: 11743138.
141. Results for “van de Laar FA. Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(6):1189-95. PMID: 19183753” in “Recently Added”; did you mean van de laher fa. alpha-glycosides inhibitors in the early tre.
142. Nesto RW et al. Thiazolidinediones and cardiovascular risk: a meta-analysis. Diabetes Care. 2007;30(8):2148-53. PMID: 17595332.
143. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review. Drugs. 2010;70(8):1079-108. PMID: 20481600.
144. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab. 2006;3(3):153-65. PMID: 16517403.
145. Neumiller JJ. Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type-2 diabetes. Drugs Context. 2014;3:212264. PMID: 25342999.
146. Care D, Suppl SS. Summary of Revisions : Standards of Care in Diabetes — 2024. 2024;47(January):5–10.
147. Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maudi I. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. Can J diabetes. 2015 Feb;39(1):44–9.
148. TitleBashan N, Kovsan J, Kachko I, Ovadia H, Rudich A. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and ni- trogen species. Physiol Rev 2009; 89: 27-71.
149. Dworzański J, Strycharz-Dudziak M, Kliszczewska E, Kiełczykowska M, Dworzańska A, Drop B, et al. Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) activity in patients with diabetes mellitus type 2 infected with Epstein-Barr virus. PLoS One.

2020;15(3):e0230374.

150. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003;17(1):24–38.
151. Frizzell N, Rajesh M, Jepson MJ, Nagai R, Carson JA, Thorpe SR, et al. Succination of thiol groups in adipose tissue proteins in diabetes: succination inhibits polymerization and secretion of adiponectin. *J Biol Chem.* 2009 Sep;284(38):25772–81.
152. Bonnefont-Rousselot D. The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications. *Treat Endocrinol.* 2004;3(1):41–52.
153. Girard J. Physiopathologie du diabète de type 2- rôles respectifs de l’insulinorésistance et du déficit en insuline. *Diabétologie pratique.* 2006.
154. TitleRolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 212: 167-78.
155. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001 Dec;414(6865):813-820. DOI: 10.1038/414813a. PMID: 11742414.
156. Hunt J V, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. *Biochem J.* 1988 Nov;256(1):205–12.
157. Fenton, H. J. H. (1894). “Oxidation of tartaric acid in the presence of iron.” *Journal of the Chemical Society, Transactions,* 65, 899-910.
<https://doi.org/10.1039/CT8946500899>.
158. Ruetsch YA, Uebersax R. [Polyol pathways and complications of diabetes. A new pharmacologic approach]. *Rev Med Suisse Romande.* 1990 Sep;110(9):723–30.
159. Ighodaro, O. M. J. B., & pharmacotherapy. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. 108, 656-662.
160. Jiang, T., & Wang, M. (2017). “The role of protein kinase C in diabetic vascular complications.” *Journal of Diabetes Research,* 2017, 1-9. DOI: 10.1155/2017/5202071.

161. Liu, L., et al. (2010). "Protein kinase C and diabetic complications." International Journal of Molecular Sciences, 11(6), 2286–2301. DOI: 10.3390/ijms11062286.
162. Buse MG. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006 Jan;290(1):E1–8.
163. Rondeau P: Stress oxydant et glycation : relation structure et activité biologique de l'albumine in vivo et in vitro dans le cadre de la pathologie diabétique. Saint- Denis; 2009.
164. WAUTIER J-L: Le sens de la médecine ou la révolution culturelle dans le système de santé; 2013.
165. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? Curr Diab Rep. 2014 Jan;14(1):453.
166. Duthie GG, Bellizzi MC. Effects of antioxidants on vascular health. Br Med Bull. 1999;55(3):568–77.
167. Akıllioğlu HG, Lund MN. Quantification of advanced glycation end products and amino acid cross-links in foods by high-resolution mass spectrometry: Applicability of acid hydrolysis. Food Chem [Internet]. 2022;366:130601. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814621016071>
168. Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. World J Gastroenterol. 2009 Sep;15(33):4137–42.
169. Liemburg-Apers DC, Willems PHGM, Koopman WJH, Grefte S. Interactions between mitochondrial reactive oxygen species and cellular glucose metabolism. Arch Toxicol. 2015 Aug;89(8):1209–26.
170. Besse-Patin A, Estall JL. An Intimate Relationship between ROS and Insulin Signalling: Implications for Antioxidant Treatment of Fatty Liver Disease. Int J Cell Biol. 2014;2014:519153.
171. Algerienne R, Et D, Oulhadj-bouira UAM. Intérêt des substances bioactives dans la

protection des perturbations physiologiques liées au diabète Thesis title Interest of bioactive substances in the protection of physiological disturbances related to diabetes. 2024;

172. Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). Textbook of Medical Physiology. Elsevier.
173. Coleman MD, Walker CL. Effects of oxidised α -lipoic acid and α -tocopherol on xenobiotic-mediated methaemoglobin formation in diabetic and non-diabetic human erythrocytes in-vitro. Environ Toxicol Pharmacol. 2000;8(2):127–32.
174. Cancelas JA, Dumont LJ, Maes LA, Rugg N, Herschel L, Whitley PH, Szczepiokowski ZM, Siegel AH, Hess JR, Zia M. Additive solution-7 reduces the red blood cell cold storage lesion. Transfusion 2015; 55: 491-498 [PMID: 25233911 DOI: 10.1111/trf.12867].
175. Kumar Maurya P, Kumar P, Pawan C, Maurya K, Chandra P. Biomarkers of oxidative stress in erythrocytes as a function of human age Supported by Fellowship (to Pawan Kumar Maurya) (Science without Borders-Level A) from coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), National Counsel of Technol. World J Methodol. 2015;5(4):216–22.
176. Winterbourn CC, Oxidative reactions of hemoglobin. Meth- ods Enzymol 186: 265–272, 1990.
177. Ajila, C., Rao, U.P., 2008. Protection against hydrogen peroxide induced oxidative damage in rat erythrocytes by Mangifera indica L. peel extract. Food Chem. Toxicol. 46, 303–309. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.08.024>.
178. Zou, C.-G., Agar, N.S., Jones, G.L., 2001. Oxidative insult to human red blood cells induced by free radical initiator AAPH and its inhibition by a commercial antioxidant mixture. Life Sci. 69, 75–86. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01112-2](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01112-2).
179. Schmid-Schonbein H and Teitel P, In vitro assessment of ‘covertly abnormal’ blood rheology; critical appraisal of pres- ently available microrheological methodology. A review fo- cusing on diabetic retinopathy as a possible consequence of rheological occl.
180. Mansouri A, Lurie AA. Concise review of methemoglobinemia. Am J Hematol.

1993;42(1):7-12. doi: 10.1002/ajh.2830420104.

181. Tarburton JP. Méthémoglobinisation du sang des diabétiques avec du nitrite d'éthyle et du nitrite d'hexyle. *J. Clin. Endocrinol. Rés.* 2019;1:24-8.
182. Arashiki N, Kimata N, Manno S, Mohandas N, Takakuwa Y. Membrane peroxidation and methemoglobin formation are both necessary for band 3 clustering: mechanistic insights into human erythrocyte senescence. *Biochemistry*. 2013 Aug;52(34):5760-9.
183. Belhadj M, Malek R, Baghous H, et al. Perspectives of type 2 diabetes mellitus management in Algeria: a comprehensive expert review. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2025;6:1495849. Published 2025 Apr 15. doi:10.3389/fcdhc.2025.1495849.
184. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.* 1999 May;26(9-10):1231-7.
185. Nadir-Azirou et al. Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS Principaux résultats. Organ Mond la Santé [Internet]. 2017;1-18. Available from: <https://www.afro.who.int>.
186. Jamuna Rani A, Mythili S V. Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(3):108-10.
187. Tiwari D, Aw TC. The 2024 American Diabetes Association guidelines on Standards of Medical Care in Diabetes: key takeaways for laboratory. *Explor Endocr Metab Dis.* 2024;158-66.
188. Prabha ML, Nagalakshmi N, Priya MS. European Journal of Molecular Biology and Biochemistry. *Eur J Mol Biol Biochem.* 2015;2(1):42-8.
189. I. Dalle-Donne, R. Rossi, R. Colombo, D. Giustarini, and A. Milzani, "Biomarkers of oxidative damage in human disease," *Clinical Chemistry*, vol. 52, no. 4, pp. 601-623, 2006.
190. SivajothiV, Dey A, Jayakar B, Rajkapoor B, 2008, Antihyperglycemic,

Antihyperlipidemic and Antioxidant Effect of *Phyllanthus rheedii* on Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 7 (1); 53-59.

191. Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JBF, Manfredini V, Benfato M, Kubota LT, 2007, Espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, antioxydants et marqueurs nocifs dans le sang humain : principales méthodes analytiques pour leur détermination. Quim Nova. 30.
192. Limaye PV, Raghuram N, Sivakami S, 2003, Oxidative stress and gene expression of antioxidant enzymes in the renal cortex of streptozotocin induced diabetic rats. Molecular and Cellular Biochemistry 243; 147 - 152.
193. Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Jaudon MC, Delattre J. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. Diabetes Metab. 2000 May;26(3):163–76.
194. Verma M, Paneri S, Badi P, Raman PG. Effect of increasing duration of diabetes mellitus type 2 on glycated hemoglobin and insulin sensitivity. Indian J Clin Biochem. 2006 Mar;21(1):142–6.
195. Meneilly GS, Tessier D. Diabetes in the elderly. Diabet Med. 1995 Nov;12(11):949–60.
196. Clark, C.M. Jr. and Vinicor, F. (1996). Introduction: Risks of benefits of intensive management in NIDDM. The Fifth Regenstrief Conference. Ann. Intern. Med. 124, 81-85. 25.
197. Colwell JA. The feasibility of intensive insulin management in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Implications of the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in NIDDM. Ann Intern Med. 1996 Jan;124(1 Pt 2):131–5.
198. Kitabchi AE, Bryer-Ash M. NIDDM: new aspects of management. Hosp Pract (1995). 1997 Mar;32(3):135–8, 143–4, 149-51 passim.
199. Duman BS, Oztürk M, Yilmazeri S, Hatemi H. Thiols, malonaldehyde and total antioxidant status in the Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. Tohoku J Exp Med. 2003 Nov;201(3):147–55.

200. Care D, Suppl SS. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(January):S179–218.
201. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2021;20(9):689–709. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
202. Darenkaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021;171(2):179–89.
203. Pareja-Galeano H, Garatachea N, Lucia A. Exercise as a Polypill for Chronic Diseases. Molecular and Cellular Regulation of Adaptation to Exercise 2015; 135: 497- 526.
204. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine-evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25 (S3): 1-72.
205. Umpierre D, Ribeiro P, Kramer C, Leitao C, Zucatti A, Azevedo M, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and me- ta-analysis. *J Am Med Assoc* 2011; 305 (.
206. Thomas D, Elliott E, Naughton G a. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3 (1): CD002968.
207. Powers S, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J Physiol* 2016; 594 (18): 5081-92.
208. Blair SN. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *Br J Sports Med*. 2009; 43(1): 1–2.
209. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* (1985). 2005; 99(3): 1193–1204.
210. Yates T, Davies M, Gorely T, et al. Effectiveness of a pragmatic education program designed to promote walking activity in individuals with impaired glucose tolerance a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2009; 32(8): 1404–1410.

211. Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes*. 2005; 54(1): 158–165.
212. Pourvali K, Abbasi M, Mottaghi A. Role of superoxide dismutase 2 gene Ala16Val polymorphism and total antioxidant capacity in diabetes and its complications. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2016;8(2):48–56.
213. Mehdi SG. Metabolic syndrome in patients with type II diabetes mellitus. *Pakistan J Med Heal Sci*. 2013;7(1):191–3.
214. Sepulchre, E.; Lutteri, L.; Cavalier, E.; Guerci, B.; Radermecker R. A propos de l'hémoglobine glyquée : les limites de son interprétation. *Rev Med Liege*. 2014;69(9):497–503.
215. Kilpatrick ES. Haemoglobin A1c in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *J Clin Pathol*. 2008 Sep;61(9):977–82.
216. Brownlee M. biology of diabetic complications. 2001;414(December):813–20.
217. Yadav T, Bhaskar MV, Marasini S, Mahat RK, Mishra MK. Oxidative Stress and Glycaemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Oxidative Stress and Glycaemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. 2023;(March 2024).
218. Moussa SA. Oxidative stress in. 2008;18(3):225–36.
219. Chemlal H, Bournine L, Mimoune S, Boufeniche S, Beddou L, Bensalem S, et al. Close relationship between high HbA1c levels and methemoglobin generation in human erythrocytes: The enhancement of oxidative stress in the process. *J Diabetes Complications*. 2023;37(8).
220. Wall JL, Wong JB, Kinderknecht KJ, Farrior L K, Gabbay DS. Deux cas de méthémoglobinémie. *Can Fam Physician*. 62, 2 :73–75. 2016.
221. Alsubaie HA, Alsubaie GA, Almusalami AM. Exploring the Possible Link Between Diabetic Ketoacidosis, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency, and Methemoglobinemia. *Cureus*. 2024 Jun;16(6):e61656.
222. Gyawali P, Richards RS, Bwititi PT, Nwose EU. Association of abnormal erythrocyte

morphology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2015;54(4):360–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.01.005>

223. Leoncini S, Rossi V, Signorini C, Tanganelli I, Comporti M, Ciccoli L. Oxidative stress, erythrocyte ageing and plasma non-protein-bound iron in diabetic patients. *Free Radic Res.* 2008 Aug;42(8):716–24.
224. Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): Old dogmas, a new perspective? *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(5):609–14.

ANNEXES

Fiche de renseignements (annexe 1)

Date de recrutement

Numéro du dossier :

N° du tube :

Médecin traitant

N° téléphone

-Nom :

-Prénom :

-âge

-Situation familiale : Marié(e) Divorcé(e) Célibataire

-Nombres d'enfants :

-Profession : conjoint :

-adresse : compagne

Type du diabète

DT1 DT2 - âge du diagnostic

Type du traitement

Mesures hygiéno-diététiques oui

Activité physique oui non

Mesures diététiques oui non

ADO biguanides Ifamides hypo ides pose tres

Insuline rapide lente Mixe

Facteurs de risques

Tabac : oui non cig/j : arrêt depuis :

Alcool : oui non V/j arrêt depuis :

Dyslipidémies : oui non TRT :

HTA : oui non TRT :

Contraceptions : oui non si oui laquelle :

Stérilet hormonal Pilule Patch contraceptif

ATCDS Familiaux :

Diabète HTA CVX autres

Complications du diabète

Microangiopathies Macroangiopathies

Bilan biologique(annexe 2)

Paramètre	T0	6mois
Taille		
poids		
BMI		
PA		
G à j g/l		
HbA1c%		
Chol total(g/l)		
HDLc (g/l)		
LDLc (g/l)		
TG (g/l)		

<p>1. Ecarter du menu quotidien :</p> 	<p>2. Boissons</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La meilleure boisson reste l'eau ▪ Tisanes, thé, café, citronnade (sans sucre) ▪ occasionnellement jus de fruits et /ou légumes sans sucre rajouté <p>3. Légumineuses (importantes dans le menu)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ haricot blanc, pois-chiche, petits pois, lentilles ▪ Les détromper dans l'eau 12 heures avant la cuisson ▪ faire cuire avec les légumes de préférence 	<p>7. Poisson et œufs</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Choisir le poisson le plus petit (sardines, hareng, anchois) à raison de 2 à 3 fois par semaine ▪ 4 à 5 œufs par semaine (entier : jaune et blanc) <p>8. Viandes rouges, poulet et dinde</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Limiter la consommation à une fois par semaine (de préférence bio) ▪ Enlever la graisse visible ainsi que la peau avant la cuisson 	
			<p>9. Fruits secs et oléagineux</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ amandes, cacahuètes, noix et noisettes, pistache : non salées, non grillées ▪ A raison d'une poignée 3 fois par semaine 1/2 figue sèche occasionnellement (le matin au Petit-déjeuner) <p>10. Introduction dans les menus</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ des graines : lin, sésame, fenugrec, coriandre, chia... ▪ d'épices : cannelle, gingembre, curcuma, thym, basilic, <p>11. Produits laitiers</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Yaourt nature ▪ Fromage frais, fermenté (camembert ou roquefort), fromage à base de lait de chèvre, parmesan, occasionnellement ▪ éviter les fromages durs (cheddar...) et les fromages à tartiner <p>12. Méthode de cuisson</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ cuire les aliments à feu doux avec de l'eau (tajine) en utilisant l'huile d'olive ▪ dans les ustensiles de cuisine en terre cuite, en acier inoxydable ou en fonte naturelle

(Annexe 3)

***Aliments raffinés :**



liments industriels et transformés :
en conserve (tomate, maïs, thon...),
bouillon,
rie, mayonnaise,
es,
es,
gazeuses, jus,
rgeaine, beurre industriel, produits lights.

***Aliments raffinés :**

anche,
nc,
ffinées....

res, biscotte, pain grillé

Mesures générales

- Boire suffisamment d'eau en dehors des repas
(*Programmation chez le sujet âgé*)
- Manger lorsque vous avez faim
- Ne pas grignoter
- Manger lentement et calmement
- Diminuer la consommation de sel
- Se lever tôt
- Dormir suffisamment et à la bonne heure (*après l'3icha*)
- Marcher en plein air au minimum 30 minutes 3 fois par semaine.
- Eviter l'usage journalier des produits détergents et cosmétiques
- Ayez toujours du sucre (2 à 3 morceaux) et un morceau de pain sur vous. en cas de malaise ou hypoglycémie, n'hésiter à en prendre

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

Cher(e) patient(e) ta santé est tout d'abord dans ton assiette

"Que ton médicament soit ton aliment"

Conseils hygiéno- diététiques et

Nutritionnels Pour le patient

Diabétique

Dr BEDDOU. L :

Maitre assistante
En physiologie et nutrition
CHU de Bejaïa /Faculté de médecine

Résumé

Dans plusieurs maladies graves, notamment celles liées au vieillissement, le stress oxydant est le facteur déclenchant originel. D'un autre côté, dans de nombreuses autres maladies, le stress oxydant serait secondaire à l'établissement de la pathologie, mais participe à ses comorbidités. Il semble donc important de bien cerner la relation entre les maladies chroniques et le stress oxydant afin de mieux guider la stratégie thérapeutique des molécules antioxydantes qui peuvent agir dans la prévention des maladies dégénératives quand elles sont apportées précocement avant l'apparition de mécanismes irréversibles, et à doses modérées car la production basale de radicaux libres est indispensable à de nombreuses fonctions et ne doit pas être supprimée. Sur la base de ces enseignements, notre travail s'est attaché à déterminer la relation entre le diabète de type 2 et le stress oxydant. Notre population d'étude était composée de 335 patients résidant à Bejaïa où se sont déroulées toutes les investigations de mai 2022 jusqu'à juin 2023. Le nombre de femmes et d'hommes dont le diabète était ancien était sensiblement équivalent avec une moyenne d'âge de 60 ans. Sur le plan anthropométrique le profil correspond à la morphologie des habitants du pourtour méditerranéen marqué par un surpoids. S'agissant des caractéristiques biologiques de notre population, la comparaison des courbes de l'hémoglobine glyquée, du malondialdéhyde et du statut en anti-oxydants montre que l'indicateur de la glycérégulation et le marqueur de stress oxydant présentent le même profil attestant du lien entre le diabète et le stress oxydant; de plus, le profil anti-oxydant est en opposition à ces 2 paramètres et témoigne d'une défense anti-oxydante altérée. Il est objectivé des taux plus élevés d'hémoglobine glyquée, plus de dommages et moins de défenses anti-oxydantes chez les femmes par rapport aux hommes, en rapport, probablement avec l'état nutritionnel et l'environnement hormonal spécifiques au sexe. L'influence de l'âge sur le statut en stress oxydant s'est distinguée plus tôt chez les hommes. En outre, plus la maladie diabétique évolue plus le stress oxydant est exacerbé et le statut redox devient plus révélateur que le taux de l'hémoglobine glyquée. L'activité physique modérée a montré des effets favorables sur les taux de l'hémoglobine glyquée et les défenses anti-oxydantes ; elle réduit également les dommages oxydatifs. Le stress oxydatif joue un rôle manifeste dans le développement du diabète, sa progression et de ses complications. Par ailleurs, nos résultats ont suggéré que la méthémoglobine pourrait être un marqueur indirect du stress oxydatif, contribuant aux complications diabétiques.

Mots clés : Diabète de type 2 – Stress oxydant – Méthémoglobine –Complications vasculaires – Activité physique.

الملخص

في العديد من الأمراض الخطيرة، خاصة المرتبطة بالتقدم في السن، يُعد الإجهاد التأكسدي العامل الأساسي في بدايتها، بينما يكون في أمراض أخرى نتيجة ثانوية للمرض، لكنه يسهم في تطور المضاعفات المرافقة. من هنا تبرز أهمية فهم العلاقة بين الأمراض المزمنة والإجهاد التأكسدي لتوحيه استعمال مضادات الأكسدة بشكل فعال، خاصة عند استخدامها مبكراً وبرجرعات معتدلة لتفادي تعطيل الدور الحيوي للجذور الحرة. انطلاقاً من هذه المعطيات، ركزت دراستنا على العلاقة بين داء السكري من النوع الثاني والإجهاد التأكسدي، وشملت 335 مريضاً من ولاية بجاية بين مايو 2022ique و يونيو 2023، بمتوسط عمر 60 سنة وتوزيع متقارب بين الجنسين. أظهر التحليل البيولوجي منحنيات الهيموغلوبين الغليكوزيلي والمالونديألديهيد، مما يدل على ترابط بين خلل توازن السكر والإجهاد التأكسدي، في حين كان وضع مضادات الأكسدة ضعيفاً، خاصة عند النساء، ما يحتمل أن يكون مرتبطاً بالاختلافات التغذوية والهرمونية. كما لوحظ أن الإجهاد التأكسدي يتفاوت مع تقدم المرض ويُظهر مؤشرات أدق من الهيموغلوبين الغليكوزيلي. وأثبتت النشاط البدني المعتدل أثراً إيجابياً في تحسين التحكم السكري وتعزيز الدفاعات المضادة للأكسدة، مع تقليل الأضرار التأكسدية. تشير نتائجنا أيضاً إلى احتمال أن تكون الميتهيموغلوبين مؤشراً غير مباشر للإجهاد التأكسدي، مما قد يسهم في تطور مضاعفات السكري.

الإجهاد التأكسدي؛ الميتهيموغلوبين النشاط البدني ؟ في مضاعفات - الكلمات المفتاحية : داء السكري من النوع الثاني . قلبية واستقلابية

Abstract

In many serious diseases, particularly those related to aging, oxidative stress is the primary triggering factor. In other conditions, it appears as a secondary consequence of the disease but contributes significantly to the development of comorbidities. Therefore, understanding the relationship between chronic diseases and oxidative stress is crucial to better guide therapeutic strategies involving antioxidant molecules, especially when administered early and in moderate doses to avoid suppressing the essential physiological role of free radicals. Based on this rationale, our study focused on exploring the relationship between type 2 diabetes and oxidative stress. We studied a cohort of 335 patients from the region of Béjaïa between May 2022 and June 2023, with an average age of 60 and a balanced gender distribution. The biological assessment showed a similar trend between glycated hemoglobin and malondialdehyde levels, indicating a link between glycemic imbalance and oxidative stress, while antioxidant status was impaired—particularly in women, possibly due to nutritional and hormonal factors. Moreover, oxidative stress intensified with disease progression and appeared to be a more sensitive marker than glycated hemoglobin. Moderate physical activity showed beneficial effects on glycemic control, antioxidant defenses, and the reduction of oxidative damage. Finally, our results suggested that methemoglobin could serve as an indirect marker of oxidative stress, potentially contributing to diabetic complications.

Keywords: Type 2 diabetes; Oxidative stress; Methemoglobin ; physical activity ; cardiometabolic complications