

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Biologiques de l'Environnement
Spécialité : Biologie Animale



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

*Etude des complications diabétiques
en relation avec l'état du stress
oxydatif chez l'homme*

Présenté par :

AIT OUARET Tinhinane & AMRANE Asma

Soutenu le : 24/06/2023

Devant le jury composé de :

Mme : BOURNINE Sihem
Mr : IGUER OUADA Mokrane
Mme : DJOUAD Salima

Présidente
Encadreur
Examinatrice

Année Universitaire : 2022/2023

Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce modeste travail.

*Nos remerciements les plus sincères vont à Monsieur **IGUER-OUADA MOKRANE**, nous avons de la chance de travailler avec un professionnel aussi rigoureux et compétent ce qui nous a permis de progresser et devenir plus autonomes dans notre travail. Sa manière simple et efficace d'enseigner a été très appréciée et nous a permis de bénéficier d'une expérience enrichissante. Nous sommes reconnaissants pour ses conseils et ses encouragements qui ont été constants non seulement pendant la période d'encadrement, mais aussi dans la période d'enseignement.*

*Nous adressons également nos remerciements à docteur **Beddou Lamia**, qui a été présente pour nous durant la période de notre travail pratique.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **Madame Djouad** et Madame **Bournine** pour son aide durant la réalisation de notre travail pratique.*

Aussi grand merci pour toute l'équipe des ingénieurs de laboratoire médecine de l'université de Bejaia.

A tous ceux qui nous ont aidée et encouragée de près ou de loin.

Dédicace

Je dédie ce travail

À ma précieuse Mère et mon cher Père, sans eux je ne serais pas là aujourd'hui

À tous les sacrifices qu'ils ont endurés à cause de moi

Que ce succès les rende heureux et qu'ils soient fiers de moi

Et À À À À À les garde pour nous

À mes chères sœurs qui ont partagé avec moi ma les bons souvenirs de ma vie

À mes frères, belles-sœurs, beaux-sœurs

À mes chères nièces et adorables neveux

Et tous le reste de la famille

Que À À À À À vous rendre heureux

À tous les amis avec qui j'ai partagé mes moments heureux au cours de mes années d'étude

À ma collègue de travail pour tous les bons et dure moments qu'on a passé ensemble

Je le dédie à tous ceux qui m'ont encouragé de près ou de loin

Jinhiane

Dédicaces

Je dédie ce travail

À ma chère maman pour son amour inconditionnel ses encouragements et ses sacrifices et pour son soutien constant ont été mes sources d'inspiration tout au long de ce parcours académique.

À mon père, dont la force et la persévérance ont été une source constante de motivation. Il a été toujours mon modèle, m'encourageant à poursuivre mes rêves et à ne jamais abandonner, merci d'avoir été présent à chaque étape de ma vie.

À ma sœur Mayssa et mes frères Oussama, Yaakoub, Abd Samad et mes petits frères jumeaux Ayoub et Mouad, vous êtes la force motrice de ma vie.

À ma grand-mère et ma chère tante berkahoum et mes cousines Sihem, Zineb, Manel, Hadjer, vous êtes mes racines et mes ailes.

Pour ma meilleur amie Lynda je ne pourrais pas imaginer ma vie sans toi, j'espère que notre amitié durera éternellement.

À mes chères amis Khaoula, Sabah, Nora, Nissa, Kahina, merci d'être là pour moi.

Asma

Liste des abréviations

ABTS Acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)

ACD Acidocétose diabétique

ADA Association Américaine du Diabète

ADN Acide DésoxyriboNucléique

AGE Produit final de glycation avancés

AGPI acides gras polyinsaturés

AO antioxydant

AOMI artériopathie oblitérant des membranes inferieurs

CAT catalase

AVC accident vasculaire cérébral

DAG diacylglycérol

DID Diabète insulino dépendant

DNID Diabète non insulino dépendant

DNRH dinitrophénylhydrazone

DSG diabète gestationnelle

DT1 Le diabète de type1

DT2 Le diabète de type2

EDTA Acide éthylène diamine tetraacétique

ERO Espèce réactive de l'oxygène

Ech échantillon

GPx glutathion peroxydase

H2O2 Peroxyde d'hydrogène

HbA1c Hémoglobine

HDL Concernant le taux de cholestérol

HTA Hypertension artérielle

IDM infarctus du myocarde

IMC indice de Masse Corporelle

INS sécrétion insuffisante de l'insuline

IRC Insuffisance rénale chronique

J.-C. Jésus Chris

LOO- Radical pyroxyde

LOOH Peroxyde de lipides

MDA Test peroxydation lipidique

Meth Méthémoglobine

NaOH Hydroxyde de Sodium

ND Neuropathie

NDII Néphropathie

O2- Anion Superoxyde

O3 Ozone

1O2 Oxygène singulet

OGTT Oral glucose tolerance tests

OH Radical Hydroxyle

ONOO- Peroxynitrite

PKC Protéine kinase C

RAGE récepteur membranaire de ces produits de glycation avancée

RCS réactive chlore species

RNS réactive nitrogène species

RD Rétinopathie diabétique

RDN rétinopathie diabétique non proliférante

RS Thiyl

SAT statut antioxydant total

SHH syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire

SO Stress oxydant

SOD Superoxyde dismutase

SORD sorbitol déshydrogénase

TA tension artérielle

TBA Tétrabutylammonium

TCA Acide Trichloracétique

TGF facteur de croissance transformant

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques du diabète (**Braillard et al, 2017**)

Tableau 2 : Equivalence glucidique (**Boudiaf, 2015**)

Tableau 3 : Les différents types d'espèces réactives de l'oxygène (**Ahmadi et al, 2017**)

Liste des figures

Figure 1 : Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres dérivés de l'oxygène

Figure 2 : Un schéma expliquant l'oxydation de l'ADN

Figure 3 : Schéma expliquant l'oxydation des protéines

Figure 4 : Les différentes réactions de la voie des polyols suite à une hyperglycémie, se déroulant dans la cellule

Figure 5 : Protocole de séparation de sang total

Figure 6 : Protocole d'évaluation du statut antioxydant total.

Figure 7 : Protocole d'évaluation de la peroxydation lipidique MDA

Figure 8 : Histogrammes montrant la présence ou non des complications diabétiques (graphe à gauche) et des différentes complications (graphe à droite) en fonction de la méthémoglobine (Meth) chez les patientes diabétiques masculins.

Figure 9 : Histogrammes montrant la présence ou non des complications diabétiques (graphe à gauche) et des différentes complications (graphe à droite) en fonction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patientes diabétiques masculins.

Figure 10 : Histogrammes montrant la présence ou non des complications diabétiques (graphe à gauche) et des différentes complications (graphe à droite) en fonction du statut antioxydant total (SAT) chez les patientes diabétiques masculins.

Figure 11 : Histogrammes montrant la présence ou non des complications diabétiques (graphe à gauche) et des différentes complications (graphe à droite) en fonction de du MDA chez les patientes diabétiques masculins.

Liste des abréviations
Liste des tableaux
Liste des figures

TABLE DES MATIARE

Introduction	1
Partie bibliographique	
I. Généralité sur le diabète	2
1. Historique	2
2. Définition du diabète sucré	2
3. Classification de diabète sucré	2
3.1. Le diabète de type1(DT1)	2
3.2. Le diabète de type2 (DT2)	2
3.3. Le diabète gestationnel	2
3.4. Autres types de diabète	3
4. Épidémiologie de diabète	3
4.1. Épidémiologie Mondiale	3
4.2. Épidémiologie en Algérie	3
5. Physiologie de diabète	4
5.1. Diabète de type 1	4
5.2. Diabète de type 2	4
6. Diagnostique et suivi	4
6.1. Examen clinique	5
6.2. Examen de laboratoire	5
7. Traitement de diabète	5
7.1. Traitement non médicamenteux	5
7.1.1. Recommandation diététique	5
7.1.2. Exercice physique	6
7.2. Traitement médicamenteux	7
II. Complication diabétiques	8
1. Complication aiguës	8
1.1. L'acidocétose diabétique	8
1.2. Le coma Hyperosmolaire	8
1.3. L'hypoglycémie	8
1.4. L'hyperglycémie	9
2. Complication chronique	9
2.1. Microangiopathiques	9
2.1.1. Rétinopathie	9
2.1.2. Néphropathie	9
2.1.3. Neuropathie	10
2.1.4. Le pied diabétique	10

2.1.5. Les maladies cardiovasculaires	10
2.2. Macroangiopathiques	10
2.3. Autres complications (chez l'homme)	11
2.3.1. Infertilité masculine	11
2.3.2. La dysfonction érectile	11
2.3.3. La neuropathie urogénitale	11
III. Le stress oxydatif	12
1. Définition de stress oxydatif	12
2. Les radicaux libres	12
3. L'origine et la production des radicaux libres	13
4. Les cibles biologiques de stress oxydatif	13
4.1. Les acides nucléiques	13
4.2. Les protéines	14
4.3. Les lipides	15
4.4. Les sucre	15
5. Stress oxydatif et pathologie	15
6. Système de défense antioxydants	16
6.1. Les antioxydants enzymatiques	16
6.2. Les antioxydants non enzymatiques	16
IV. Diabète et stress oxydatif	17
1. La voie de polyols	17
2. La voie de PKC	17
3. La hexosamines	18
4. La production de produits avancée de Glycation	18
Partie pratique	
Matériel et Méthodes	19
1. L'objectif	19
2. Les échantillons	19
2.1. La méthode	19
2.2. Séparation du sang total	19
2.3. Mesure du taux de l'hémoglobine glyquée	20
3. Test de Statu antioxydant total (ABTS)	20
3.1. Matériel	20
3.1.1. Appareils utilisés	20
3.1.2. Produits & réactifs utilisés	20
3.2. Méthode d'évaluation de statu antioxydant total	20

4. Test de peroxydation lipidique (MDA)	21
4.1. Matériel	21
4.1.1. Appareils utilisés	21
4.1.2. Produits &réactifs utilisés	21
4.2. Méthode d'évaluation de test peroxydation lipidique(MDA)	22
5. Mesure de l'hémoglobine	23
6. Mesure de la méthémoglobine	23
7. Analyse statistique	23
Résultats et discussion	24
Résultats	24
La relation entre les classe de la Meth c et les classes de HbA1c	24
La relation entre les classes de la Meth c et les classes de SATc	25
La relation entre les classes de la Meth et les classes des MDA	26
Discussion	27
Conclusion	29
Références Bibliographique	

Résumé

Introduction

Le diabète est une maladie chronique qui est considérée comme dangereuse et qui affecte des millions des personnes dans le monde, il est caractérisé par des niveaux élevés de glucose dans le sang.

De nombreuses complications sont associées au diabète et peuvent affecter plusieurs organes tels que le cœur, les reins, les yeux, les nerfs et les vaisseaux sanguins. Ainsi, le contrôle de la glycémie est essentiel pour prévenir les complications à long terme, mais les patients diabétiques sont potentiellement exposés à un risque accru de stress oxydatif. **(Giaccio et Brwnlee, 2010)**

Le stress oxydatif se produit lorsque le corps génère des radicaux libres en quantité supérieure à celle que les systèmes de défense antioxydants peuvent combattre. Ceci peut entraîner des dommages cellulaires et provoquer ainsi des maladies chroniques telles que le cancer les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives **(griendling et al, 2000)**. Particulièrement, chez les patients diabétiques masculins le stress oxydatif peut contribuer à plusieurs complications, notamment la dysfonction érectile, l'infertilité, la neuropathie périphérique, la néphropathie diabétique et la rétinopathie diabétique. **(Adilijiang et al, 2021)**

La méthémoglobine présente un potentiel d'être est un marqueur biologique utile pour évaluer le niveau de stress oxydatif chez les patients diabétiques et surtout sa relation probable à l'équilibre glycémique et aux différentes complications accompagnant la maladie diabétique. En effet, la méthémoglobine est une forme anormale d'hémoglobine résultant de l'oxydation de cette dernière causée par les radicaux libres produits lors du stress oxydatif **(Kadiiska et al, 2005)**.

Justement, l'objectif de cette étude est d'explorer l'intérêt de la méthémoglobine comme indicateur de la maladie diabétique particulièrement sa relation avec le stress oxydatif mesuré à travers la peroxydation lipidique et le statut antioxydant total, mais surtout sa relation avec les complications retrouvées chez les diabétiques masculins (hommes).

Nous avons organisé ce manuscrit avec première partie dédiée à la revue de littérature avec un chapitre sur le diabète, et un deuxième sur les complications diabétiques et un autre consacré au stress oxydatif et un dernier pour rapporter les informations sur la relation entre stress oxydatif et le diabète. La deuxième partie est consacré pour le matériel et méthodes et dernière pour les résultats et leur discussion. Le manuscrit est terminé par une conclusion et des perspectives.

Partie bibliographique

1. Historique :

Le diabète a été décrit à partir de 1550 av.J.C. Dementius d'Apnèe a inventé le nom de « diabète » vers 275 avant J.C. Thomas Willis (1621-1675) a découvert la glycosurie et le goût sucré de l'urine au 17ème siècle. Dès 1797, avec l'Anglais John Rollo, les premières théories métaboliques visant à expliquer le diabète voient le jour. En 1815, le chimiste français Chevreul a identifié le sucre dans les urines des diabétiques comme étant du glucose. En 1848, Claude Bernard a découvert la fonction glycogénique du foie. Oscar Minkowski et Joseph Von Mehring ont découvert le rôle du pancréas en 1886. **(Langlois, 2008).**

2. Définition :

Le diabète sucré fait partie d'un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie, lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit en raison d'altérations de sa sécrétion ou de son action. La glycémie à jeun est égale ou supérieure à 1,26 g/L et égale ou supérieure à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée. L'hyperglycémie est un effet fréquent du diabète non contrôlé, qui entraîne de graves complications au fil du temps. **(Balkau, 2000)**

3. La classification du diabète sucré :

3.1.Diabète de type 1 :

Le diabète de type 1, également appelé diabète insulino-dépendant, est de plus en plus répandu dans le monde. Cette maladie est provoquée par la destruction délibérée des cellules pancréatiques par le système immunitaire **(Vieira et al., 2013)**. En conséquence, les personnes atteintes de cette maladie doivent prendre de l'insuline quotidiennement pour le reste de leur vie **(Thorel et Herrera, 2010)**.

3.2.Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2, également appelé diabète non insulino-dépendant (DNID), est le type de maladie le plus répandu et représente 90% des cas dans le monde **(King et al., 1998)**. Dans le diabète de type 2, le pancréas, les tissus adipeux, le foie et les muscles sont les quatre principaux organes touchés. Cette maladie est causée par une sécrétion insuffisante d'insuline due à une dysfonction des cellules pancréatiques. Le foie peut produire excessivement du glucose, les tissus adipeux peuvent avoir un taux anormal d'acides gras en raison de l'activation de la lipolyse, et il peut y avoir une diminution de l'absorption et de l'utilisation du glucose au niveau des muscles. Tous ces facteurs contribuent à une hyperglycémie **(Stumvoll et al., 2005)**.

3.3.Le diabète gestationnelle (DSG) :

Le diabète gestationnel est défini comme une intolérance au glucose qui se manifeste pour la première fois pendant la grossesse. Il affecte environ 8 à 9% des grossesses,

et il est important de noter que les femmes atteintes de diabète gestationnel ont un risque doublé de développer ultérieurement un diabète de type 2 (**Thomas et Philipson, 2015**).

3.4. Autres types de diabète :

Il existe d'autres types de diabète moins connus. On distingue notamment les troubles du pancréas exocrine, tels que la pancréatite ou la fibrose kystique. Il y a aussi les endocrinopathies, comme le syndrome de Cushing ou le phéochromocytome. Certains diabètes sont induits par la prise de médicaments tels que les glucocorticoïdes, les neuroleptiques, les interférons alpha et la pentamidine. Il existe également des formes génétiques de diabète caractérisées par un métabolisme glycémique altéré, ainsi que des diabètes associés à des maladies infectieuses. (**Kerner et al., 2014**)

4. Épidémiologie de diabète :

4.1. Épidémiologie mondiale :

À l'échelle mondiale, il est estimé que 8,8 % de la population, soit 415 millions de personnes, souffraient de diabète en 2015. Ce chiffre a presque doublé par rapport aux 4,6 % (151 millions) en 2000, et il devrait atteindre 10,4 % (642 millions) d'ici 2040. Les diabètes de type 1 et de type 2 sont les plus fréquemment identifiés, tandis que les autres types de diabète, tels que les formes secondaires, monogénétiques et gestationnelles, sont moins courants. (**Digsu et al., 2018**)

L'Amérique du Nord, les Caraïbes, la région du Pacifique occidental, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord présentent la plus grande prévalence ajustée en fonction de l'âge du diabète de type 2, tandis que l'Afrique subsaharienne présente la plus faible prévalence. L'incidence du diabète de type 2 connaît une augmentation importante au cours des décennies suivantes, et elle est considérée comme étant la plus élevée. (**Digsu et al., 2018**)

Le diabète de type 1 représente 7 à 12 % du fardeau mondial du diabète. Il y avait 500 000 enfants de moins de 14 ans atteints de diabète de type 1, et il touche 1,25 million d'enfants et d'adultes aux États-Unis, chiffre qui est en augmentation. (**Digsu et al., 2018**)

L'incidence pour 1000 personnes ajustée en fonction de l'âge était de 3,2 en 1990, 8,8 en 2008 et 7,1 en 2012. De même, une étude utilisant une importante base de données de réclamations aux États-Unis a révélé que la prévalence du diabète de type 2 chez les adultes est globalement restée stable entre 2007 (2,04 millions de cas sur 24,52 millions d'inscrits, soit 8,31 %), mais la proportion de nouveaux cas diagnostiqués a fortement diminué entre 2007 (152 252 cas, soit 1,1 %) et 2012 (147 011 cas, soit 0,65 %) (**Digsu et al., 2018**)

4.2. Epidémiologie en Algérie :

L'étude Diabcare Algérie a porté sur 1005 patients dans six centres hospitalo-universitaires situés dans le centre, l'est et l'ouest du pays, sur une période de 12 mois. Parmi les 1005 patients diabétiques, seuls 977 ont été inclus dans l'analyse, tandis que 28 (2,8 %) ont été exclus de l'étude. La majorité des patients présentaient un diabète de type 2 (86,1 %) avec

un âge moyen de début du diabète de 38,4 ans, pour une durée moyenne de 10 ans. Environ 70 % des patients avaient une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg. En ce qui concerne le taux de cholestérol HDL, près de la moitié des patients (48,4 %) ont atteint les objectifs fixés par l'ADA, et 69,1 % ont atteint les objectifs pour les triglycérides. On a constaté que 10 % des patients diabétiques examinés étaient des fumeurs (**Belhadj et al., 2011**).

L'incidence du diabète en Algérie est en augmentation et touche bientôt 14,4 % des personnes âgées de 18 à 69 ans, soit environ 4 millions de personnes en Algérie en 2018. Selon l'étude Diabcare de 2008, seuls 18,7 % des patients avaient des niveaux d'HbA1C inférieurs à 7 %, avec un niveau moyen de 8,5 % (**Belhadj et al., 2019**).

5. Physiopathologie du diabète :

5.1. Diabète de type 1 :

La destruction auto-immune des cellules β des îlots de pancréas productrices d'insuline est responsable du diabète de type 1. Le diagnostic de diabète est généralement posé lorsque 70 à 80 % des cellules β ont été détruites, et le reste est détruit ultérieurement (**Chassang et Gautier, 2019**).

Les facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans le diabète de type 1. Des facteurs environnementaux tels qu'une alimentation déséquilibrée et le manque d'activité physique, qui peuvent entraîner un surpoids, sont également des facteurs contributifs (**Grimaldi, 2000**).

5.2. Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 est caractérisé par des anomalies de l'effet de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance) et des altérations de l'insulinosécrétion (insulinoséficience). On distingue 3 types de développement de diabète :

- Insulinorésistance
- Hiperinsulinisme
- Insulinodéficience (**Makhlouf et Chahboub, 2015**)

Les facteurs génétiques sont impliqués dans l'apparition du diabète de type 2. De plus, l'obésité est l'une des principales causes de la résistance à l'insuline. D'autres facteurs peuvent également jouer un rôle, tels que l'âge (supérieur à 45 ans), les changements hormonaux à la puberté, les ovaires polykystiques et l'accouchement d'un bébé de poids élevé. Ces facteurs contribuent à augmenter le risque de développer un diabète de type 2. (**Girardin et Schwitzgebel, 2007**)

6. Diagnostique et suivi :

Afin d'assurer un bon suivi du patient diabétique plusieurs analyses ont été mises en œuvre.

6.1. Examen clinique :

Il comprend, tension artérielle, mesure statur pondérale (taille, poids, IMC), examen des pieds (sensibilité, inspection, palpation, pouls pédieux et tibiaux postérieurs, ABI), examen vasculaire (pouls périphérique), examen cutané. **(BoudiaF, 2015)**

6.2. Examen de laboratoire :

L'examen de laboratoire d'un diabétique comprend la mesure de la glycémie à jeun, ainsi que la glycémie postprandiale pour évaluer les niveaux de glucose dans le sang après un repas. Il peut également être réalisé en mesurant l'hémoglobine glyquée (HbA1c), qui reflète les valeurs de glycémie sur une période de 3 mois en l'absence d'une affection altérant le métabolisme ou la fonction des érythrocytes. Une autre méthode consiste à effectuer un test de tolérance au glucose oral (OGTT) en mesurant la glycémie 2 heures après la prise orale de 75 g de glucose. Ces examens permettent de surveiller et d'évaluer le contrôle glycémique du patient diabétique. En l'absence de changement dans le traitement et si le patient atteint l'objectif glycémique, ces dosages peuvent être réalisés tous les 6 mois **(Tableau 1)**. **(Braillard et al, 2017; Mamadou, 2020)**

Paramètre	Valeur
HbA1c NGSP	≥6.5%
HbA1c IFCC	≥4.75%
ou	
Glycémie à jeun	≥7.0mmol/l (1.26g /l)
ou	
Glycémie 120 min après 75g de glucose (OGTT)	≥11.1mmol/l (2g/l)
ou	
Symptôme d'hyperglycémie avec glycémie	≥11.1mmol/l (2g/l)

Tableau 1. Critères diagnostiques du diabète **(Braillard et al,2017)**

7. Traitement de diabète :

7.1. Traitement non médicamenteux :

Afin d'empêcher l'apparition des symptômes de l'hypoglycémie ou de l'hyperglycémie, et éviter les complications à long terme, il faut adopter certains comportements quotidiens.

7.1.1. Recommandations diététiques :

Adapter une alimentation saine et équilibrée fait partie de traitement de diabète, et parmi ses principes diététiques :

- Un apport énergétique normal (15% protéines, 30% lipides, 55% glucides)
- Le patient doit répartir ses rations en 3 repas et d'adapter la prescription d'insuline au rythme de vie.
- Le patient doit maîtriser sa ration et diversifier ses menus après connaissance des équivalences glucidiques (le tableau ci-dessous). **(Boudiaf, 2015)**

pain	100g de pain =55% de glucides		
Pommes de terre Céréales-banane	100g de pommes de terre =3 c.à s. pleines de riz cuit (20% de glucides) =3 c.à s. de pates cuites =5 c.à s. de légumes secs cuits =100g de banane		
glucides	(10%)	(15%)	(20%)
Fruits : Frais ou surgelés, pesés crus sans déchets. A consommer crus Ou presses ou cuits pochés sans sucre	Abricot Citron Fraise Framboise Mandarine Orange Pamplemousse Pastèque	Ananas Mangue Mure Noix-noisette Pêche Pistache Poire Pomme	Amande Cerise Figue fraîche Raisin
Glucides	(3%)	(5%)	(7%)
Légumes verts : Frais en conserve ou surgelés, pesés crus, sans déchets, prêts à la cuisson. A consommer : crus en salade ou cuits en garniture ou en potage	Asperge Céleri en branche Champignon Concombre Endive Epinards Poivron Salade Tomate Poireau	Aubergine Avocat Blette Chou Chou-fleur Citrouille Courge Melon Navet Olive	Artichaut Betterave Carotte Céleri-rave Choux de Bruxelles Fève Haricots verts Oignon Petite pois frais Potiron-salsifis

Tableau 2. Equivalences glucidiques. (Boudiaf, 2015)

7.1.2. Exercice physique :

L'exercice physique optimise le mode de vie d'un patient diabétique et agit sur le contrôle glycémique par différents mécanismes :

- Les cellules musculaires augmentent l'oxydation des substrats glucidiques de manière immédiate durant l'effort
- L'amélioration de la sensibilité à l'insuline
- La modification favorable de la composition corporelle

L'activité physique régulière joue un rôle essentiel dans la limitation des complications liées au diabète. Elle contribue à améliorer les paramètres cardiovasculaires, le fonctionnement

physique général et la densité osseuse. De plus, elle aide à réduire l'inflammation systémique et le risque de certains cancers. En intégrant une activité physique adaptée à leur condition, les personnes atteintes de diabète peuvent bénéficier de ces effets positifs sur leur santé globale. **(Junod et Puder, 2019)**

7.2. Traitement médicamenteux :

Une réduction globale de risque cardiovasculaire doit être l'objectif principale des traitements antidiabétiques oraux (sulfonylurées et autres sécrétagogues *glinides*, inhibiteurs des α -glucosidase *acarbose*, les gliptines) ou injectables (les analogues du GLP1, les gliptines) afin de maintenir le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques. **(Boudiaf, 2015)**

1. Complication aiguës :

1.1. L'acidocétose diabétique :

L'acidocétose diabétique est généralement causée par un déficit absolu d'insuline, ce qui entraîne une production excessive de cétones par le corps. En même temps, on observe une augmentation anormale de la contre-régulation hormonale, notamment du glucagon, des catécholamines, du cortisol et de l'hormone de croissance.

Ces déséquilibres ont des conséquences graves et peuvent être mortels. Ils entraînent une déshydratation importante, une sécheresse corporelle, et peuvent aboutir à un coma diabétique hyperosmolaire chez les patients atteints de diabète de type 2. Ce type de coma est moins fréquent chez les patients atteints de diabète de type 1. Il est essentiel de prendre en charge rapidement l'acidocétose diabétique pour éviter les complications sévères. (**Tenoutasse et al, 2010**)

1.2. Le coma hyperosmolaire :

Le coma hyperosmolaire du diabétique, également appelé hyperosmolarité hyperglycémique, est un syndrome caractérisé par une hyperglycémie sévère avec ou sans acidocétose. Il a été décrit pour la première fois par Dreschfeld en 1886 en tant que coma diabétique.

Le coma hyperosmolaire survient principalement chez les adultes âgés présentant un syndrome polyuro-polydipsique de longue durée. Chez les enfants, le coma hyperosmolaire est rare. L'hyperglycémie hyperosmolaire peut être le premier signe d'un diabète de type 2, mais elle peut également, bien que plus rarement, survenir dans un contexte de diabète de type 1. Il est important de prendre en charge rapidement et de manière appropriée le coma hyperosmolaire du diabétique en raison de sa gravité potentielle. (**Lucas et Andronikof, 2015**)

1.3. L'hypoglycémie :

L'hypoglycémie est définie par le développement de symptômes autonomes ou neurologiques associées à une concentration plasmatique de glucose inférieure à 4 mmol/l. Elle est souvent le résultat d'une mauvaise gestion du mode de vie, de l'alimentation, de l'activité physique ou d'un déséquilibre dans le traitement médicamenteux.

Chez les personnes atteintes de diabète de type 1, il est courant de connaître des épisodes d'hypoglycémie sévère, accompagnés d'un taux d'hémoglobine glyquée (A1C) bas (inférieur à 6%). Pour les personnes atteintes de diabète de type 2, l'âge avancé est un facteur de risque important d'hypoglycémie.

Il est essentiel de surveiller attentivement la glycémie et de prendre les mesures nécessaires pour éviter les épisodes d'hypoglycémie, car ils peuvent avoir des conséquences néfastes sur la santé. Une gestion appropriée du régime alimentaire, de l'activité physique et des médicaments peut contribuer à prévenir l'hypoglycémie chez les personnes atteintes de diabète. (**Yale et al, 2018**)

1.4. L`hyperglycémie :

L'hyperglycémie fait référence à un pic de glycémie supérieur à 7 mmol/l à jeun et supérieur à 10 mmol/l deux heures après le repas. Généralement, l'hyperglycémie est due à une sécrétion réduite d'insuline, qui joue un rôle très important dans la régulation de l'homéostasie du glucose, ainsi qu'à une diminution de l'utilisation du glucose et à une augmentation de la production de glucose. (Mouri et Badireddy, 2022)

2.Complications chroniques :

2.1. Microangiopathiques :

2.1.1. Rétinopathie :

La rétinopathie diabétique est une complication du diabète qui affecte les yeux. Elle est causée par des dommages aux vaisseaux sanguins dans la rétine, le tissu sensible à la lumière à l'arrière de l'œil. Cette complication oculaire peut se développer chez toute personne atteinte de diabète de type 1 ou de type 2. La rétinopathie est associée à une hyperglycémie prolongée et à la durée du diabète. (Deshpande et al, 2008)

Il existe deux types de rétinopathie diabétique : la rétinopathie diabétique non proliférante, où les nouveaux vaisseaux sanguins ne se développent pas, et la rétinopathie diabétique proliférante, où de nouveaux vaisseaux sanguins se forment. Dans la rétinopathie diabétique avancée, les vaisseaux sanguins endommagés se forme, mais les nouveaux vaisseaux sanguins qui se forment sont fragiles. La croissance de nouveaux vaisseaux sanguins peut entraîner la formation de tissu cicatriciel et éventuellement la séparation de la rétine si ces nouveaux vaisseaux sanguins obstruent l'écoulement normal du liquide hors de l'œil. (Duh et al, 2017)

2.1.2. Néphropathie :

La néphropathie diabétique est caractérisée par une augmentation progressive et lente de l'albuminurie. Le premier stade de la néphropathie diabétique est l'hyperfiltration, qui se manifeste par un débit de filtration glomérulaire (DFG) nettement supérieur à la normale. L'albuminurie persistante est le premier signe clinique de la néphropathie diabétique. Par conséquent, une insuffisance rénale significative n'est généralement pas observée avant le stade avancé de la néphropathie. Cependant, un contrôle rigoureux de la glycémie, de la tension artérielle et l'utilisation de médicaments renoprotecteurs peuvent ralentir ou arrêter la progression de la néphropathie diabétique. Il est important de noter que l'examen de l'albuminurie seul n'est pas suffisant pour diagnostiquer une maladie rénale chez les patients diabétiques. Une évaluation de la fonction rénale et une analyse d'urine doivent être effectuées afin de détecter toute autre lésion rénale en dehors de la néphropathie diabétique. Le risque d'insuffisance rénale terminale (IRT) chez les patients diabétiques ne semble pas différer entre

le diagnostic de néphropathie diabétique et d'autres formes de lésions rénales, et la prise en charge est similaire dans les deux cas. (McFarlane et al, 2018)

2.1.3. Neuropathie :

La neuropathie diabétique est une complication grave du diabète, qui affecte jusqu'à 50 % des personnes atteintes de diabète. Elle touche davantage les patients atteints de diabète de type 1 que les patients atteints de diabète de type 2.

La neuropathie diabétique est une maladie neurodégénérative spécifique du système nerveux périphérique, qui cible principalement les axones sensoriels et les axones autonomes. Elle est causée par une altération de la fonction sensorielle qui débute dans les extrémités et se manifeste par des douleurs et une déficience sévère. (Feldman et al, 2019)

2.1.4. Le pied diabétique :

Le pied diabétique regroupe toutes les altérations de la fonction et de la structure du pied associées à une augmentation de la glycémie (hyperglycémie) chez les personnes atteintes de diabète. Au fil du temps, les vaisseaux sanguins et les nerfs sont affectés, ce qui entraîne une inflammation. Les lésions nerveuses, les problèmes circulatoires et les infections peuvent se concentrer au niveau du pied, qui est souvent considéré comme le "carrefour des complications". Environ 15 % des personnes atteintes de diabète développeront un ulcère du pied au cours de leur vie. Le risque d'amputation chez ces patients est 15 fois plus élevé que chez la population non diabétique. (Dumont, 2010)

2.1.5. Maladie cardiovasculaire :

Les maladies cardiovasculaires sont un ensemble de troubles qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins, et le diabète augmente le risque de développer ces maladies, étant la principale cause de décès chez les patients diabétiques. Les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux sont généralement causés par une combinaison de facteurs de risque, tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA) et les troubles lipidiques.

Les médicaments utilisés pour traiter le diabète aident à prévenir les maladies associées aux petits vaisseaux sanguins, telles que les maladies rénales et la neuropathie. Ils jouent un rôle important dans la gestion globale du diabète et dans la réduction du risque de complications cardiovasculaires. (Bordier et al, 2019)

2.2. Macroangiopathiques :

Le diabète est un facteur de risque répandu pour les maladies cardiovasculaires et sa prévalence est en augmentation dans le monde. Les atteintes vasculaires diabétiques touchent tous les vaisseaux de l'organisme :

- Au niveau du cœur : atteinte coronaire : coronaropathie (atteinte des artères coronaire) et risque d'infarctus du myocarde (IDM).
- Insuffisance cardiaque par cardiomyopathie diabétique.

- Neuropathie cardiaque.
- Au niveau des artères des jambes : Artérites des membres inférieurs (ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs (A.O.M.I).
- Au niveau des artères du cou : Atteinte carotidienne, sténose des carotides et accident vasculaire cérébral(AVC). (**Legrand&Le Feuvre,2021**)

3. Autres complication (chez l'Homme) :

3.1. L'infertilité masculine :

Le glucose est important pour l'activité cellulaire, et dans le cas du diabète sucré, un taux élevé (hyperglycémie) provoque des effets catastrophiques sur la fertilité masculine, notamment sur la qualité du sperme (**Ding et al., 2015**). Les patients diabétiques présentent un pourcentage très élevé de défauts liés à la morphologie, à la densité, à la motilité et aux anomalies des spermatozoïdes (**Baccetti et al., 2002**).

3.2. La dysfonction érectile :

La dysfonction érectile est un phénomène fréquent au cours de l'évolution du diabète, touchant près de 50% des patients. Elle est définie par l'incapacité à maintenir une érection et constitue une affection courante chez les personnes atteintes de diabète, notamment les patients atteints de diabète de type 2. Elle survient suite à une glycémie élevée incontrôlée à long terme, ce qui endommage les nerfs et les vaisseaux sanguins (**Gamé & Fontaine, 2007**).

3.3. La neuropathie urogénitale ;

La neuropathie urogénitale peut également être responsable du syndrome de l'éjaculation rétrograde, qui se caractérise par la libération d'une partie du sperme dans la vessie lors de l'éjaculation. Cela peut entraîner directement une infertilité masculine (**Gamé et Fontaine, 2007**).

Le stress oxydatif est un concept de plus en plus étudié dans le domaine médical et des sciences biologiques. Les chercheurs considèrent que ce phénomène joue un rôle dans la plupart des maladies humaines. La détection de cette situation permet de développer de nouvelles approches médicamenteuses pour combattre les effets néfastes du stress oxydatif (**Favier, 2003**).

1. Définition de stress oxydatif :

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre les systèmes de défense antioxydants et la production de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ce phénomène conduit à des modifications oxydatives des macromolécules telles que les lipides, les protéines et les acides nucléiques, ce qui peut entraîner l'apoptose ou la nécrose des cellules et des tissus, ainsi que des altérations de la structure et de la fonction de notre organisme.

Le stress oxydatif est également un facteur contribuant à l'apparition de nombreuses maladies, telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, le cancer, ainsi qu'au processus de vieillissement (**Hamma, 2021**).

2. Les radicaux libres :

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules qui possèdent un électron célibataire non apparié sur leur couche externe. Cette caractéristique leur confère une grande réactivité, car ils cherchent à gagner un électron pour atteindre une configuration plus stable. Ainsi, les radicaux libres peuvent réagir avec d'autres molécules, entraînant une réaction en chaîne où les molécules transformées deviennent à leur tour des radicaux libres.

Ces réactions en chaîne peuvent causer des dommages aux structures cellulaires et aux composants biologiques tels que les lipides, les protéines et les acides nucléiques. Les radicaux libres sont donc impliqués dans les processus de l'oxydation et du stress oxydatif, contribuant ainsi au développement de diverses maladies et au vieillissement (**Belkhiri, 2017**).

Il existe 3 types d'espèces réactives :

- ✓ Les espèces réactives de l'azote (réactive nitrogène species) (RNS)
- ✓ Les espèces réactives de chlore (réactive chlore species) (RCS)
- ✓ Et les plus communes les espèces réactives de l'oxygènes(ROS) (**Hamma, 2015**)

Il peut s'agir des espèces radicalaires ou non radicalaires. (**Ahmadi et al. 2017**).

Espèces radicalaires	Espèces radicalaires
<ul style="list-style-type: none"> • Radical Hydroxyle (●OH) • Anion Superoxyde (●O₂⁻) • Radical pyroxyde (●LOO⁻) • Thiyl (●RS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Peroxyde d'Hydrogène (H₂O₂) • Oxygène singulet (1O₂) • Ozone (O₃) • Peroxyde de lipides (LOOH) • Peroxynitrite (ONOO⁻)

Tableau 2 : Les différents types d'espèces réactives de l'oxygène (**Ahmadi et al. 2017**)

3. L'origine et la production des radicaux libres :

La production des radicaux libres est induite par des mécanismes biochimiques (endogènes, exogènes) (**Figure 1**) :

- **La production endogène :**

Les espèces réactives sont produits dans les mitochondries, les peroxysomes, les lysosomes, le réticulum endoplasmique, le plasma, les membranes et de nombreux sites dans le cytosol.

- **La production exogène :**

Comprennent les UV et la lumière visible, les rayonnements ionisants, les médicaments et les toxines. (**Hamma, 2015**).

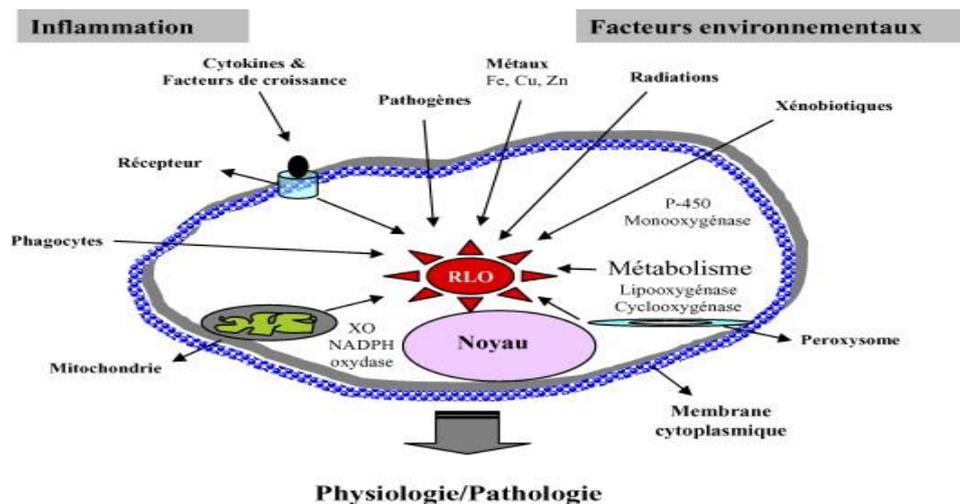


Figure 1 : Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres dérivés de l'oxygène(Afonso et al., 2007)

4. Les cibles biologiques de stress oxydatif :

Le stress oxydatif peut entraîner des dommages importants aux au différents structure cellulaires, notamment les acides nucléiques, les lipides et les protéines, ces lisions traduisent par l'apparition de plusieurs pathologies. (**Curtin et al, 2002 ; Gutteridge, 1992**)

4.1. Les acides nucléiques :

Les bases d'ADN sont très vulnérables aux attaques des radicaux libres, le produit d'oxydation est le 8-hydroxy-2-déoxyguanosine.

L'ADN mitochondriale subi des dommages oxydatifs en raison de sa proximité avec une source primaire d'ERO.

Ces modifications oxydatives entraînent des changements structurels et fonctionnels au niveau des protéines qui peuvent avoir impact physiologique important, modifiant ainsi l'expression du gène (**Figure 2**). (**Rahal et al, 2014**)

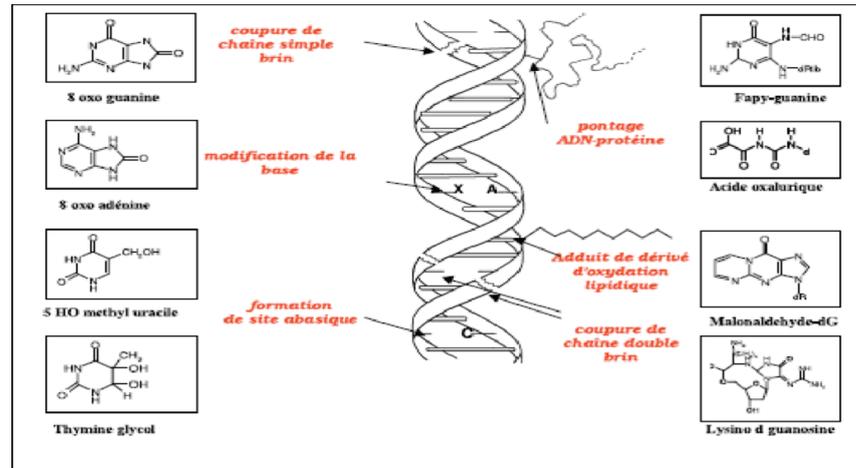


Figure 2 : Un schéma expliquant l'oxydation de l'ADN (**Haleng et al., 2007**)

4.2. Les protéines :

Les radicaux libres peuvent entraîner des modifications des structures primaires, secondaires et tertiaires des protéines, ce qui conduit à la formation de dérivés protéiques carbonylés. Ces modifications se produisent par plusieurs mécanismes, y compris la fragmentation et l'oxydation des acides aminés. Certains acides aminés sulfurés, ainsi que les bases et les composés aromatiques, sont particulièrement sensibles à ces oxydations.

Ces modifications protéiques carbonylées peuvent avoir des conséquences importantes sur la santé. Elles peuvent être impliquées dans des maladies liées à un dysfonctionnement des neurotransmetteurs, comme c'est le cas dans l'épilepsie. De plus, elles peuvent se produire lors de la peroxydation lipidique, entraînant l'accumulation de lipoprotéines et contribuant ainsi au développement de plaques d'athérome. Enfin, la réaction de glyco-oxydation peut également se produire, entraînant une augmentation de la glycémie dans le cas du diabète (Figure 3).

Ces processus de modification des protéines par les radicaux libres et les dérivés carbonylés jouent un rôle important dans les mécanismes pathologiques de diverses maladies (**Haleng et al, 2007 ; Buonocore et al, 2010 ; Desmier, 2016**).

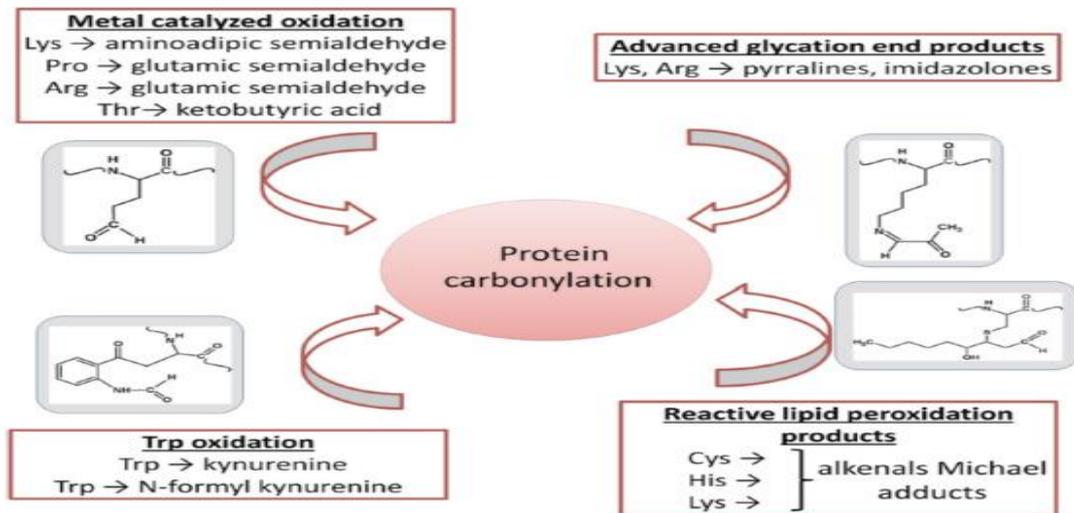


Figure 3 : Schéma expliquant l'oxydation des protéines (Migdal et al., 2011)

4.3. Les lipides :

Les radicaux libres réagissent avec les membranes cellulaires et causent la peroxydation lipidique par l'oxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI) présents dans les phospholipides. Ces derniers sont la cible privilégiée des radicaux hydroxyles, ce qui entraîne un dysfonctionnement de nombreux récepteurs, enzymes et transporteurs membranaires, ainsi que des altérations de la fluidité et de la perméabilité membranaire (Sies et al., 2017).

Les marqueurs de l'oxydation lipidique comprennent le malondialdéhyde (MDA), les hydroperoxydes lipidiques, les diènes conjugués et les isoprostanes (Nakai et Tsuruta, 2021). Ces marqueurs permettent d'évaluer l'intensité du stress oxydatif en mesurant les produits spécifiques de l'oxydation des lipides.

4.4. Les sucres :

Le sujet de l'oxydation des polysaccharides est beaucoup moins étudié que celui d'autres macromolécules. Le glucose peut s'oxyder en présence de métaux, ce qui libère des cétoaldéhydes formant un dérivé AGE. Les radicaux libres attaquent les mucopolysaccharides, en particulier les protéoglycanes du cartilage physiologique. Ce phénomène de glycosoxydation contribue à la fragilité de la paroi vasculaire et de la rétine chez les diabétiques. (Favier, 2003)

5. Stress oxydatif et pathologies :

Les maladies liées au stress oxydatif apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux libres. Ainsi, le stress oxydant devient la principale cause initiale de plusieurs maladies. (Favier, 2003)

Les plus fréquentes sont :

- **Maladies neurodégénératives :** qui est la mort cellulaire induite par le stress oxydant, ce qui cause la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Parkinson. (Christen, 2000)

- **Cancer** : il a été démontré que ni $O_2^{\circ-}$ ni H_2O_2 pouvaient réagir avec le désoxyribose ou les bases de l'ADN, ce qui suggère que le radical $^{\circ}OH$ serait le principal responsable de la dégradation observées. (Sekli-belaidi, 2011)
- **Cataracte** : le stress oxydatif est la cause de survenue de la cataracte qui est la cause de cécité. (Sekli-belaidi, 2011)
- **Allergie** : le cas de l'asthme et rhinite allergique, les ERO interviennent sur le site de l'inflammation. (Lupu et al., 2010)
- **Diabète** : l'hyperglycémie est à l'origine d'une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène. (Desmier, 2016)

6. Systèmes de défense antioxydants :

Un antioxydant (AO) est une substance chimique qui limite et prévient l'oxydation, notamment des graisses, des huiles et des aliments. Ces molécules jouent un rôle important dans la défense contre le stress oxydatif en empêchant la formation des espèces réactives de l'oxygène (ERO), en éliminant les ERO et en favorisant la réparation tissulaire. (Piconi et al, 2003; Rahman et al, 2017)

Les antioxydants sont classés en deux catégories :

6.1. Les antioxydants enzymatiques :

Le système de défense enzymatique est produit endogènement par l'organisme. Il comprend principalement trois enzymes : la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx). Ces enzymes sont présentes pour éliminer et contrôler la production de radicaux libres (RLs). Elles ont une réaction complémentaire dans la cascade radicalaire en ce qui concerne l' $O_2^{\circ-}$ et le H_2O_2 , ce qui conduit à la formation d'eau et d'oxygène moléculaire. (Sharma et al, 2012; Seyidoglu et al, 2020)

6.2. Les antioxydants non enzymatiques :

Certains antioxydants sont solubles dans l'eau, ce qui leur permet d'agir à la fois à l'intérieur des cellules et dans le plasma. C'est le cas du glutathion, de la vitamine C, de l'acide urique, ainsi que d'autres systèmes antioxydants tels que les vitamines E, A et le β -carotène. Toutes ces défenses peuvent être renforcées par des apports exogènes en flavonoïdes, que l'on retrouve notamment dans les légumes et le thé vert. (Hamma, 2015)

Le stress oxydatif joue un rôle dans la physiopathologie du diabète en entraînant une diminution de la sécrétion d'insuline et une résistance à l'insuline. Il est également impliqué dans l'apparition des complications associées à cette maladie. (**Hamma, 2021**) La toxicité liée à l'hyperglycémie chronique, qui altère les molécules biologiques, est maintenant bien connue. Certaines voies néfastes sont activées pour générer cette toxicité du glucose, telles que la voie des polyols, les hexosamines, la protéine kinase (PKC) et les voies de formation des produits avancés de glycation (AGE). (**Florence, 2016**)

1. La voie de polyols :

La voie des polyols est un processus par lequel le glucose est converti en sorbitol par l'enzyme aldose réductase (AKR1B1) en utilisant le NADPH, puis le sorbitol est oxydé en fructose en présence de NAD⁺ et de la sorbitol déshydrogénase (SORD). (**Valensi et Cosson, 2006**)

En conditions normoglycémiques, environ 3% du glucose extracellulaire est métabolisé par l'aldose réductase, mais ce pourcentage augmente à environ 30% en cas d'hyperglycémie. (**Oates, 2002**)

L'accumulation de sorbitol dans les cellules en raison de son incapacité à traverser les membranes peut causer des dommages, tels que des dommages osmotiques. L'activation de la voie des polyols entraîne une augmentation du stress oxydatif au sein de la cellule, ce qui conduit à une diminution des défenses antioxydantes. (**Haleng et al., 2007**)

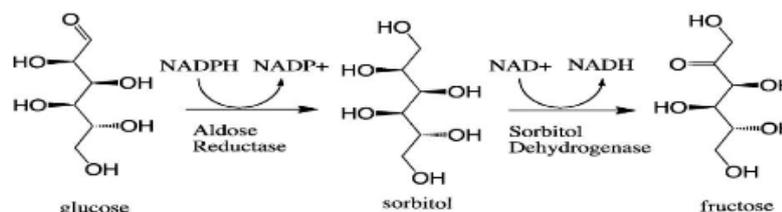


Figure 4 : Les différentes réactions de la voie des polyols suite à une hyperglycémie, se déroulant dans la cellule. (**Burg, 1996**)

2. Voie de PKC :

L'hyperglycémie induit l'activation de la voie de la protéine kinase C (PKC) (**Brownlee, 2001**). Cette voie métabolique conduit à l'accumulation de glycéraldéhyde-3-phosphate en inhibant l'enzyme glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase, ce qui entraîne une augmentation du dihydroxyacétone-3-phosphate (DHA-3-P). Le DHA-3-P est ensuite réduit en glycérol-3-phosphate, qui se combine avec des acides gras pour former du diacylglycérol (DAG) grâce à l'action de l'enzyme 1-acylglycérol-3-phosphate acyltransférase et de la phosphatidate phosphohydrolase.

L'augmentation du niveau cellulaire de DAG peut également résulter de l'hydrolyse des phosphatidylcholines et des phosphatidylsérines. Des activités élevées de la voie de la PKC stimulent les enzymes génératrices de radicaux libres tels que les NADPH-oxydases et les lipoxygénases, qui, ensemble, amplifient l'environnement oxydatif cellulaire (**Ighodaro, 2018**).

3. Les hexosamines :

Dans un contexte cellulaire d'hyperglycémie, le taux de fructose-6-phosphate issu de la glycolyse augmente, et cette molécule est métabolisée par l'enzyme glucosamine-fructose amidotransférase en glucosamine-6-phosphate. Par la suite, le glucosamine-6-phosphate est converti en UDP-N-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc) grâce à l'activité de l'enzyme UDP-N-acétylglucosamine-1-phosphate uridylyltransférase. L'accumulation d'UDP-GlcNAc entraîne une hyperactivité de l'enzyme O-glucosamine-N-acétyltransférase, ce qui est associé à une augmentation de l'expression de facteurs de transcription tels que le facteur de croissance transformant (TGF) α et le TGF- β .

Ces facteurs de transcription inhibent la mitogenèse des cellules mésangiales et favorisent la prolifération de la matrice de collagène et l'épaississement de la membrane basale. Tous ces éléments contribuent au rôle toxique et pro-oxydant de la voie de l'hexosamine dans le diabète et ses complications associées, notamment la néphropathie (**Ighodaro, 2018**).

4. La production de produit avancés de Glycation :

De nombreuses protéines, notamment les protéines plasmatiques, subissent des modifications liées au glucose en cas d'hyperglycémie. Le glucose est le principal agent de modification des protéines chez les diabétiques, et les protéines circulantes telles que l'albumine et l'hémoglobine sont souvent affectées. Ces modifications se produisent par la formation de produits d'Amadori, qui résultent de la réaction du glucose avec les groupements aminés libres des protéines. Ces produits se dégradent ensuite en produits avancés de la glycation (AGE) ou produits de Maillard.

Les AGE, présents en concentrations élevées dans la rétine et les glomérules rénaux, jouent un rôle important dans le développement des complications du diabète. Des récepteurs spécifiques des AGE (RAGE) sont présents dans la plupart des cellules, notamment les macrophages, les monocytes, les cellules endothéliales et les cellules mésangiales glomérulaires. Dans la plupart des cas, les interactions entre les produits de glycation et leurs récepteurs contribuent au développement du stress oxydatif, ainsi qu'à la production de radicaux libres au cours du diabète. Ces radicaux libres altèrent les protéines, peroxydent les lipides membranaires et induisent des lésions de l'ADN.

Parmi les AGE, on trouve la pentosidine, qui résulte de la réaction des pentoses avec les protéines. Sa concentration augmente avec l'âge, et la pentosidine est à la fois un marqueur de la glycosylation dans le diabète et un marqueur plus général du stress oxydatif dans d'autres maladies (**Haleng et al., 2007; Wautier, 2013; Valensi et Cosson, 2006; Ott et al., 2014**).

Partie pratique

1. Objectif :

L'objectif de ce travail est l'étude de l'intérêt de la méthémoglobine dans la maladie diabétique notamment sa relation avec les complications chez les diabétiques masculins et le stress oxydatif.

3.1. Les échantillons :

Les échantillons du sang sont collectés de patients diabétiques sous suivi médicale au niveau de la maison des diabétiques de la ville de Bejaïa (clinique beau séjour). Le sang est recueilli dans des tubes EDTA et transporté dans une glacière au laboratoire de médecine de l'université du Bejaïa, accompagné d'une fiche de renseignements pour chaque malade avec les informations comme âge, durée d'évolution de diabète et autres. Aussi les données relatives au bilan biologique des malades sont notées avec notamment : le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), bilan liquide, tension artérielle, et les complications développées.

3.2. Méthode :

Cette étude a été réalisée sur 50 patients diabétiques masculins (hommes) suivis à la maison des diabétiques de la ville de Bejaïa.

3.2.1. Séparation du sang total :

Le sang est collecté dans des tubes EDTA puis il est centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min, 4 tubes Eppendorf sont utilisés (figure 5) deux fractions, deux pour le sérum et deux autres pour le culot contenant les globules rouges. Les échantillons sont ensuite conservés dans le congélateur à une température de -20°C jusqu'à utilisation.



Figure 5 : Protocol de séparation du sang total.

3.2.2. Mesure du taux de l'hémoglobine glyquée :

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) du sang collecté a été réalisé à la maison des diabétiques de Bejaïa à l'aide d'un analyseur de glycohémoglobine (Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyzer, HLC-723GX) par Chromatographie liquide Haute Performance (CLHP).

4. Test du Statut antioxydant total (ABTS) :

4.1. Matériel :

4.1.1. Appareils utilisés :

- Centrifugeuse (DRAGON LAB).
- Vortex (technokartell TK35).
- Spectrophotomètre (GENESTS 10s UV-VIS).
- Réfrigérateur/Congélateur.
- Micropipettes.
- Balances analytique

4.1.2. Produits et réactifs utilisés :

- Le radicale ABTS (2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)) : est un réactif couramment utilisé pour mesurer la capacité antioxydante du sang (zekri et al, 2019)
- Persulfate de potassium.
- Eau distillé.

4.2. Méthode d'évaluation de statut antioxydant total :

Afin de déterminer le statut antioxydant total (SAT), nous avons réalisé un test ABTS sur le sérum et les culots des patients diabétiques masculins. La solution d'ABTS a été préparée préalablement en mélangeant un volume d'ABTS avec la solution de persulfate de potassium après avoir dissout les deux composés dans l'eau distillé pour obtenir une concentration de 7 mM pour l'ABTS et 2.5 mM pour le persulfate de potassium (2 volume d'ABTS + 1 volume de persulfate de potassium).

Ce mélange a été incubé pendant 12-16h à l'obscurité et à la température ambiante, ce qui permet la formation des radicaux ABTS°.

Une dilution de la solution d'ABTS° a été préparée avec de l'eau distillée afin d'obtenir une solution d'ABTS° de $0,7 \pm 0,02$ d'absorbance à 734 nm. Puis un volume de 1 ml de cette solution a été incubé avec 10 ul d'échantillon pendant 6 min à l'obscurité et à une température ambiante, l'absorbance est mesuré à 734nm (figure 6). Le pourcentage d'inhibition de l'ABTS° a été déterminé selon l'équation suivante :

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

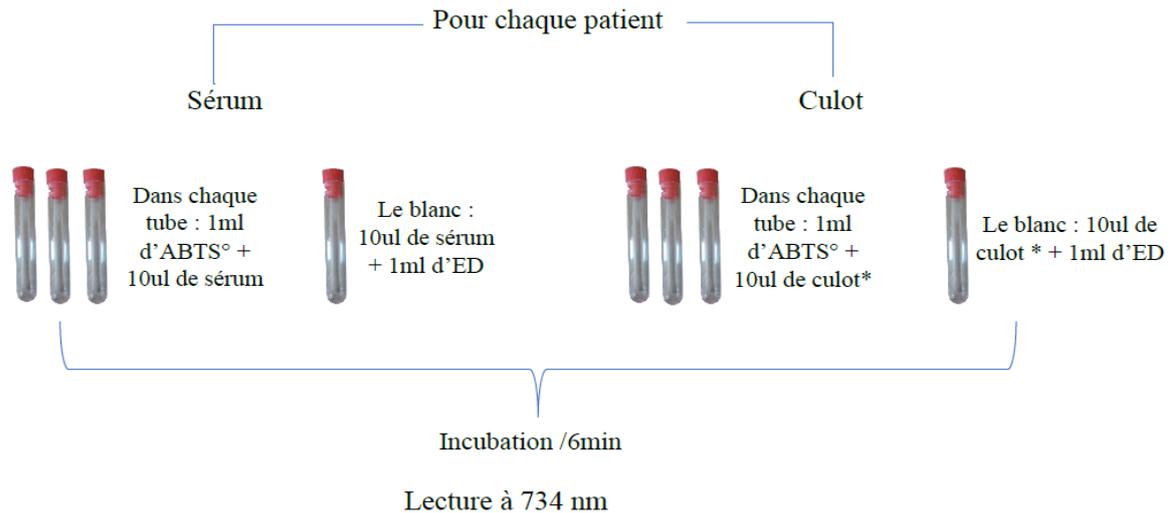


Figure 6 : Protocole d'évaluation du statut antioxydant total.

5. Test de peroxydation lipidique(MDA) :

5.1. Matériel :

5.1.1. Appareils utilisés :

- Centrifugeuse (DRAGON LAB).
- Spectrophotomètre (GENESTS 10s UV-VIS).
- Réfrigérateur/Congélateur.
- Agitateur magnétique.
- Balance analytique.
- Micropipette.

5.1.2. Produits et réactifs utilisés :

- **Acide Trichloracétique (TCA)** : le TCA est utilisé pour précipiter les protéines dans la solution de sang lors du test des MDA(malondialdéhyde).(Esterbauer et Cheeseman, 1990)
- **Hydroxyde de Sodium (NaOH)** : le NaOH permet de contrôler le pH de la solution entre 1 et 2. (Esterbauer et Cheeseman, 1990)
- **Tétrabutylammonium (TBA)** : utilisé comme catalyseur en synthèse organique, en électrochimie et dans d'autres applications. La limite maximale de TBA devrait être inférieure ou égale à 0,26mg/ml. (Halvorsen &Kvernenes, 2020).
- **Acide Ethylène Diamine Tétra-acétique (EDTA)** : L'EDTA est également utilisé pour retirer les ions métalliques qui peuvent être présents dans les échantillons

biologiques, afin de prévenir leur oxydation ou leur dégradation, il est utilisé aussi dans les solutions tampons et les milieux de cultures cellulaires. (George et Brady, 2022)

5.2. Méthode d'évaluation du test de peroxydation lipidique (MDA) :

Pour préparer les solutions on a utilisé une balance analytique pour mesuré les produits : 3g de TCA ; 0,02g de NaOH ; 0,29g de EDTA, pour ensuite dissoudre chaque produit dans 10ml d'eau distillé. Puis on ajoute 0,1g de TBA à la solution de NaOH, et on mélange le tout avec un agitateur magnétique (figure 7).

Pour réaliser l'exécution du protocole nous avons suivi les étapes suivantes pour chaque patient :

- Centrifuger le culot dilué (1/200) à 3000 rpm pendant 10min.
- Préparer un tube EDTA pour le blanc avec 200ml d'eau distillé.
- Prendre deux tubes EDTA de 180ul pour le sérum, et trois autres tubes de 180ul pour le culot qui seront dilués dans 20ml d'eau distillé.
- Prendre 500ul d'eau distillée et 125ul de solution de TCA.
- Incuber les échantillons au réfrigérateur à une température de 0°C pendant 2 heures.

- Centrifuger à 3000 rpm pendant 10min.
- Prendre 600ul du surnagent ajoutés de 70ul de solution TBA et 20 ul de la solution d'EDTA.
- Incuber les échantillons dans un bain marin à une température de 96°C pendant 15 min.
- Arrêter les réactions en plongeant les échantillons dans l'eau froid.
- Lecture des absorbances à 532nm.

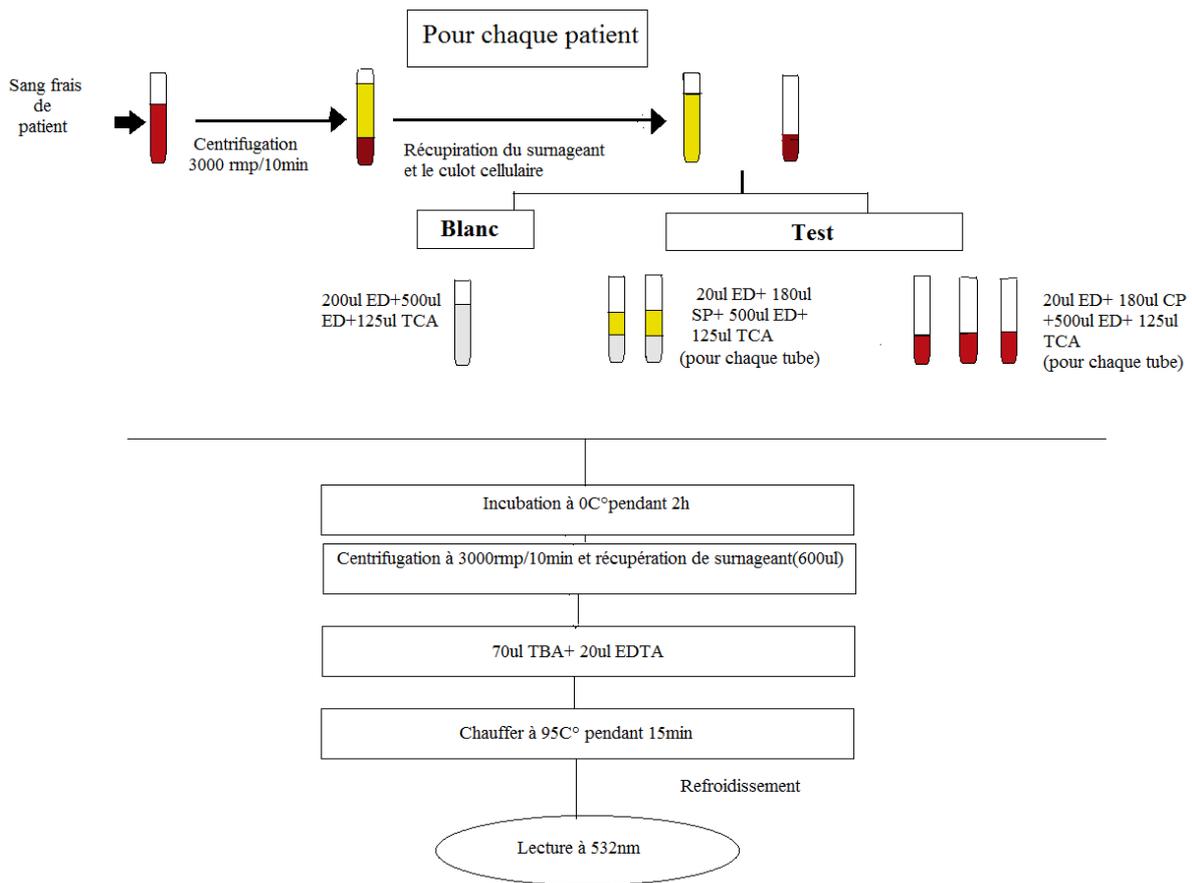


Figure 7 : Protocole d'évaluation de la peroxydation lipidique MDA

6. Mesure de l'hémoglobine :

La mesure a été effectuée en diluant le culot à 1/200 et 1/5 pour le sérum et la lecture de l'absorbance est réalisée à 412 nm par un spectrophotomètre.

7. Mesure de la méthémoglobine :

La préparation des échantillons a été effectuée en suivant le protocole décrit ci-dessus pour l'hémoglobine. Cependant la mesure des absorbances a été effectuée à 540 nm.

8. Analyse statistique :

Les résultats bruts ont été traités par le logiciel STATVIEW pour tracer les graphes des différentes variables mesurées.

Notre travail s'intéresse à l'étude des complications du diabète et leur relation avec la méthémoglobine, et la relation de cette dernière avec le stress oxydatif et l'hémoglobine glyquée. Nous avons ainsi effectué des mesures des taux de l'hémoglobine glyquée (l'HbA1c) de la méthémoglobine (Meth) et du malondialdéhyde (MDA) en relation avec des complications microangiopathiques qui sont :

- Insuffisance rénale chronique (IRC)
- Rétinopathie diabétique (RD)
- Neuropathies (ND)
- Néphropathie (NDII)

Résultats de la méthémoglobine

Le graphe a1 représente le taux de la méthémoglobine en fonction de la présence ou non de complications microangiopathiques chez les patients atteints de diabète de manière générale. Quant au graphe a2, il représente ces complications de manière plus détaillée.

On observe que les valeurs les plus élevées de la méthémoglobine se retrouvent chez les patients qui présentent plus de deux types de complications, à savoir IRC+RDPIV+ND et RDNPI+ND. On constate également des valeurs intermédiaires chez les patients atteints de complications RDNP et RDNPI. Les valeurs les plus faibles de méthémoglobine sont observées chez les patients atteints de complications ND, NDII+IRI, RDPIV+ND, ainsi que chez les patients sans complications. Ceci indique que la méthémoglobine est directement liée au développement des complications chez les patients diabétiques.

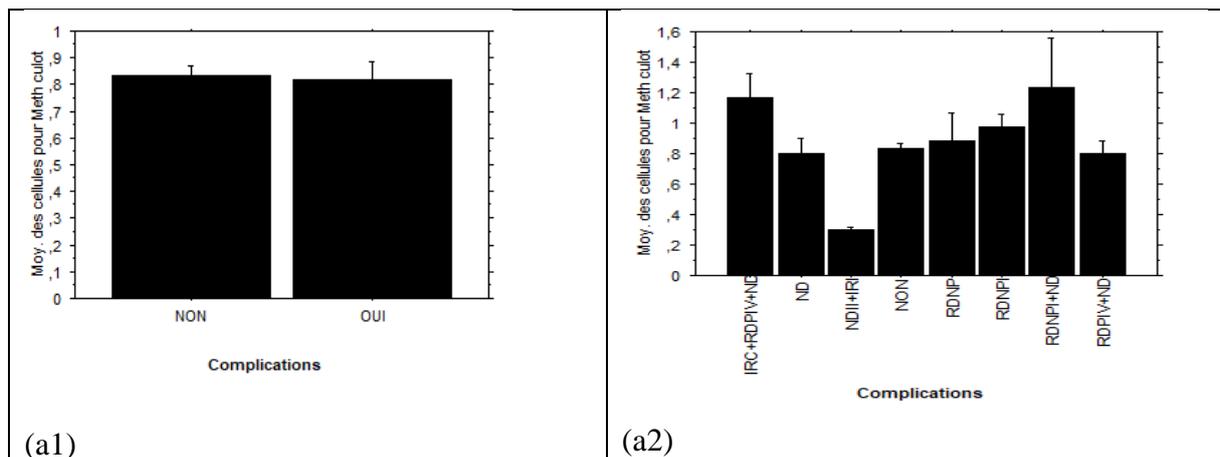


Figure 8 : Histogrammes montrant la présence ou non des complications diabétiques (graphe à gauche) et des différentes complications (graphe à droite) en fonction de la méthémoglobine (Meth) chez les patientes diabétiques masculins.

Résultats de l'hémoglobine glyquée

Les graphes b1 et b2 représentent le taux de l'HbA1c en pourcentage en fonction des complications microangiopathiques. On observe une augmentation similaire du taux de HbA1c, qui se présente de manière presque identique à celle de la méthémoglobine. Les deux graphiques montrent des taux élevés chez les patients présentant des complications de type IRC+RDPIV+ND et RDNPI+ND, des taux intermédiaires pour les complications ND et RDNP, et des valeurs faibles pour les complications NDII+IRI, RDNPI, RDNOIV+ND, ainsi que chez

les patients sans complications. Ceci indique une relation entre la méthémoglobine, le taux de HbA1c et les complications chez les patients.

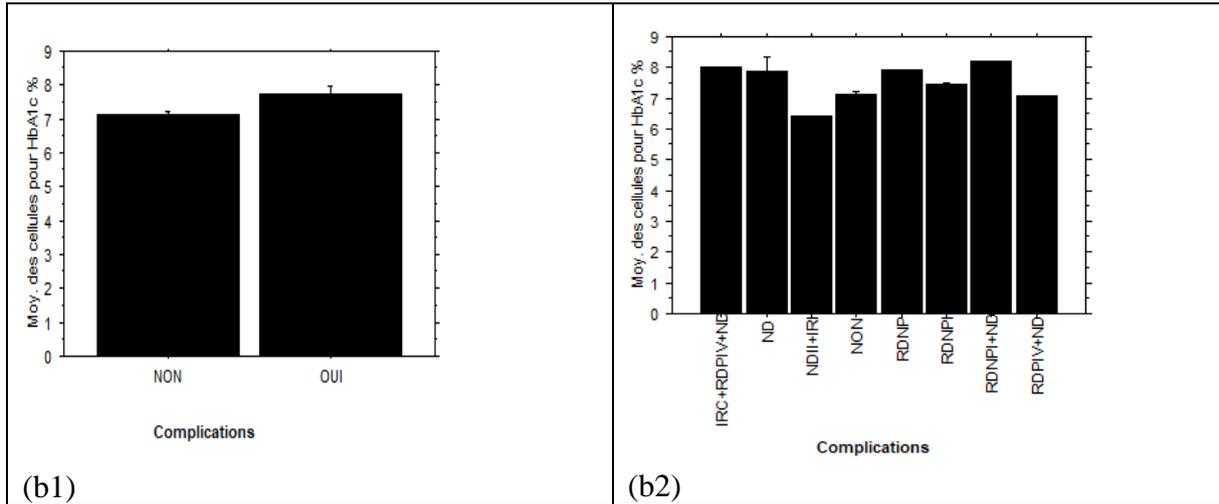


Figure 9 : Histogrammes montrant la présence ou non des complications diabétiques (graphe à gauche) et des différentes complications (graphe à droite) en fonction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients diabétiques masculins.

Résultats du statut antioxydant total

Les figures c1 et c2 représentent le taux du SAT en fonction des complications. On observe que les taux du SAT semblent être inversés par rapport à ceux de la méthémoglobine. Les valeurs les plus élevées de SAT se retrouvent chez les patients présentant les complications RDNP et NDII+IRI. Les valeurs intermédiaires de SAT sont observées chez les patients atteints de complications ND, tandis que les taux sont faibles pour les complications IRC+RDPIV+ND, RDNPI+RDNPI+ND, RDPIV+ND, ce qui reste pratiquement l'opposé des taux de méthémoglobine. Ceci s'explique par le fait que plus le SAT est élevé, moins est l'oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine indiquant ainsi un stress oxydatif faible.

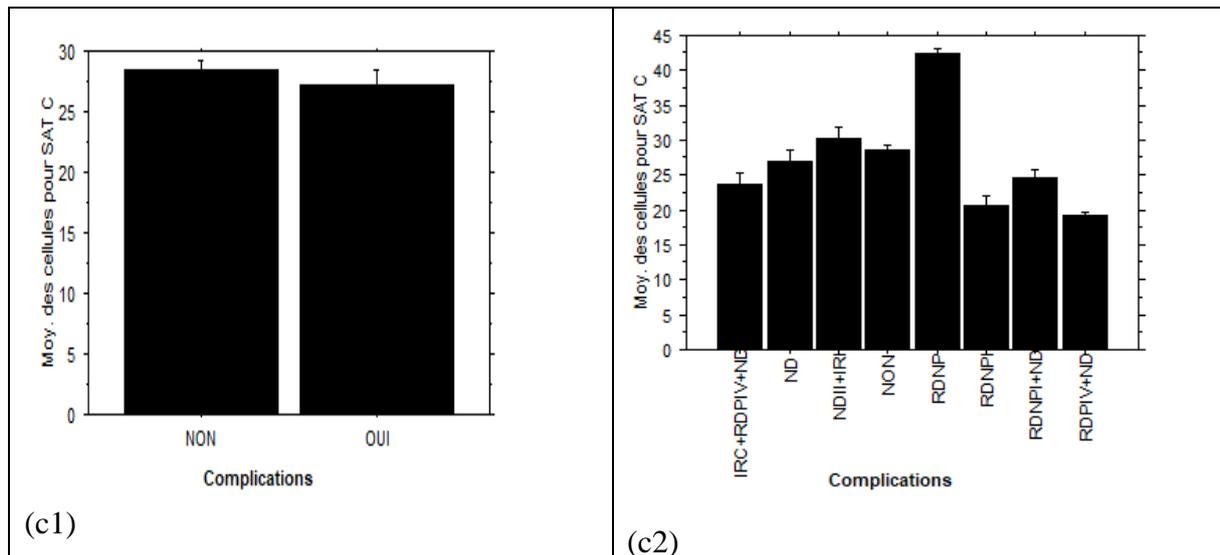


Figure 10 : Histogrammes montrant la présence ou non des complications diabétiques (graphe à gauche) et des différentes complications (graphe à droite) en fonction du statut antioxydant total (SAT) chez les patientes diabétiques masculins.

Résultats de malondialdéhyde

Les graphes d1 et d2 représentent les taux des MDA de culot en fonctions des complications en comparaison avec les taux de la Meth toujours comme il est montré sur les graphes précédents. Ou on remarque que les valeurs des complications au niveau des MDA appaître inversement de celle du la Meth.

Les graphes d1 et d2 représentent les taux de MDA (malondialdéhyde) en fonction des complications. On remarque que les valeurs des complications au niveau des MDA semblent appaître de manière inverse par rapport à celles de la méthémoglobine. Ceci reste contraire à ce qui est décrit dans la littérature, cependant comme il s'agit de patients masculins, la consommation du tabac et peut être même de l'alcool pourraient être des facteurs qui masquent la peroxidation lipidique liée exclusivement au diabète.

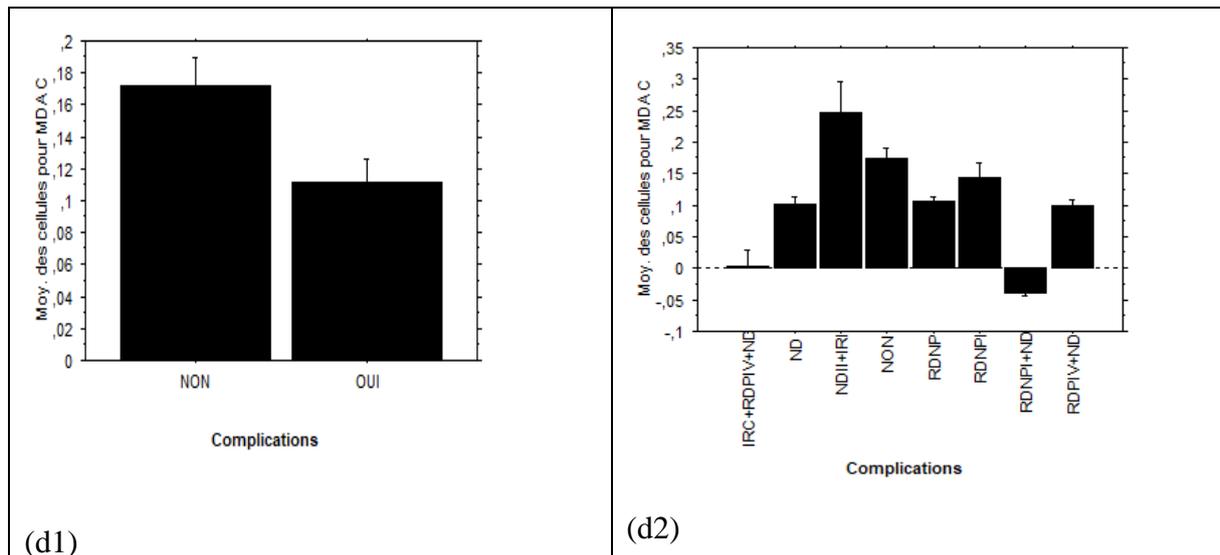


Figure 11 : Histogrammes montrant la présence ou non des complications diabétiques (graphe à gauche) et des différentes complications (graphe à droite) en fonction de du MDA chez les patientes diabétiques masculins.

Discussion :

Dans le cas du diabète, le stress oxydatif est considéré comme un facteur clé dans le développement des complications microangiopathiques telles que la neuropathie diabétique, la néphropathie diabétique et la rétinopathie diabétique. Des études ont montré que le stress oxydatif contribue à l'activation de voies de signalisation inflammatoires et à la dysfonction endothéliale, qui sont des caractéristiques communes de ces complications (Ceriello, 2019).

En effet des études rapportent une relation entre le stress oxydatif et la rétinopathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2. Les résultats montrent que les niveaux de stress oxydatif étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de rétinopathie diabétique par rapport aux patients sans cette complication (Sami et al., 2021).

De même, il est rapporté une relation directe entre le stress oxydatif et la néphropathie diabétique. Les résultats montrent que les niveaux du stress oxydatif sont significativement plus élevés chez les patients atteints de néphropathie diabétique par rapport aux patients sans cette complication (Tashio et al., 2020). Ces études sont cohérentes avec notre étude, car elles soulignent que les complications du diabète sont liées au stress oxydatif

Les globules rouges subissent des dommages oxydatifs en raison de leur rôle de transporteurs d'oxygène, mais qui peuvent être exacerbés en présence du diabète. C'est pourquoi les tests que nous avons réalisés, tels que l'HbA1c, la SAT, le MDA et la méthémoglobine, sont tous d'une manière ou d'une autre lié au stress oxydatif et aux complications développées par les patients. Ces paramètres peuvent cependant être influencés par l'hygiène de vie, comme le tabagisme.

L'objectif de notre travail était principalement de mettre en relation la méthémoglobine avec les complications du diabète. Les résultats suggèrent de manière prometteuse que la méthémoglobine peut être considérée comme un marqueur potentiel des complications liées au stress oxydatif chez les patients diabétiques. En effet, nous avons observé des niveaux plus élevés de méthémoglobine chez les patients présentant des complications microangiopathiques.

Conclusion

Il est important d'étudier la relation entre le stress oxydatif et les complications du diabète chez les hommes, en utilisant des mesures comme le test de statut antioxydant total (ABTS), la peroxydation lipidique MDA, la mesure de l'hémoglobine et finalement la méthémoglobine qu'on voulait la suggérer dans le bilan des patients diabétique pour s'avoir à travers celle-ci l'état d'évolution des complications chez eux.

Il est intéressant de noter que le stress oxydatif peut causer des dommages aux cellules et aux tissus du corps, ce qui peut aggraver les complications liées au diabète chez les hommes. Les facteurs de risque tels que le tabagisme et l'alcool peuvent également contribuer à augmenter le stress dans le corps.

En analysant les résultats des mesures de stress oxydatif et en les comparant aux complications liées au diabète masculin, nous pouvons mieux comprendre la relation entre stress oxydatif et les complications liées au diabète chez les hommes. Ces informations peuvent aider à développer des stratégies de prévention et de traitement plus efficaces pour les patients diabétiques masculins, afin de réduire les risques de complications associées au diabète.

Les résultats du présent travail ont montré cette relation intime qui existe entre les complications diabétiques et l'équilibre glycémique d'une part et le stress oxydatif d'autre part. Ils montrent aussi l'intérêt que pourrait avoir la méthémoglobine comme un biomarqueur de ces perturbations. Cependant ces résultats ne sont que préliminaires, de plus, le nombre de patients étudié reste relativement faible, avec uniquement cinquante patients. Ceci ne permet pas d'arriver à des conclusions définitives, mais ouvre des perspectives intéressantes, notamment en incluant un nombre plus important de patient dans les études à venir.

A

Adilijiang A et al. (2021). Effets des antioxydants sur les complications rénales chez les patients atteints de diabète : une revue systématique et une méta-analyse. *Jornal of Diabetes Research*, 67(4) :245-253.

Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., & Lomri, A. (2007). Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue Du Rhumatisme (Edition Francaise)*, 74(7), 636–643.
<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2006.12.009>

Ahmadi Z., A. Moradabadi, D. Abdollahdokht, M. Mehrabani and M. H. Nematollahi (2019). "Association of environmental exposure with hematological and oxidative stress alteration in gasoline station attendants." *Environ Sci Pollut Res Int* **26**(20) : 20411-20417.

B

Baccetti B, La Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F & De Leo V (2002). Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Human Reproduction*, 17(10):2672-2677.

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

Belhadj M, Malek R, Boudjba A, Lezzar E, Roula D, Sekkal F & Zinai S (2011). *DiabCare Algérie. Médecine des maladies Métaboliques*, 5(4) :24-28

Belkhiri F., Bahgiani A. (2017). *Plantes médicinales : Activités antioxydantes et antibactériennes. Edition universitaire européen*, p128.

Beverly Balkau. Discussion épidémiologique des nouveaux critères de diabète. *Médecine thérapeutique/Endocrinologie*. 2000 ;(3) :229-34.

Bordier L., Sollier M, Dolz M, Garcia C, Allain J & Bauduceau B (2019). L'amélioration de l'équilibre glycémique permet-elle de réduire les complications macroangiopathiques du diabète. *Médecine des maladies Métaboliques*, 13(1) :36-41.

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

Braillard O., Gastaldi G., Favrod-Coune T., Dos Santos Bragança A. (2017). Le diabète de type 2. *Service de médecine de premier recours-DMCPRU-HUG*. p3.

Britannica T (2023). Editors of Encyclopaedia hemoglobin. *Encyclopedia Britannica*.

Brownlee M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414, 813-20

Buonocore, G., Perrone, S., & Tataranno, M.L. (2010). Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 15 :186–190.

Burg M,B. (1996).Molecular basis of osmotic regulation. *Am J Physiol* 268, p983-96

C

Ceriello A. (2019). Hyperglycemia and oxidative stress at play in metabolic and cardiovascular disorders. *Journal Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2019. 35(4) : e3101. doi :10.1002/dmrr.3101.

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

Christen,Y. (2000).Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutr.*,71: 621 -629.

Curtin JF, Donovan M, Cotter TG. (2002). Régulation and measurement of oxidative stress in apoptosis. *J Immunol Methods*. Jul 1;265(1-2):49-72.

D

Deshpande A.D, Harris-Hayes M& Schootman M(2008).Epidemiology of diabetes and diabetes-related complication. *Physical therapy*, 88(11) ,S1254-S1264.

Desmier T. (2016). Les antioxydants de nos jours : definition et applications. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Limoges. P 14.

Ding G.L ,Liu Y,Liu M.E, Pan J.X ,Guo M.X, Sheng J.Z &Huang H.F(2015).The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian journal of andrology*,17(6),948.

Duh E.J, Sun J.K &Stitt A.W(2017).Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies.*JCI insight*,2(14)

Dumont I(2010).Le pied diabétique :la Cendrillon des complications. *Revue médicale de Bruxelles*,31(4) :391

E

Esterbauer H, et Cheeseman K H, (1990). Determination of aldehydic lipid peroxidation products :malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods in enzymology*, 186, 407-421.

F

Favier A. (2003). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualite Chimique*, 108–115.

Florence B (2016) stress oxydant et pathologie diabétique. Thèse de Doctorat, Université de la Réunion. Faculté de Biochimie, européenne, 230p.

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

Fourlanos S, Dotta F, Greenbaun C.J, Palmer J.P, Rolandsson O, Colman P.G &Harrison L.C(2005).Latent autoimmune diabetes in adults(LADA)should be less latent.Diabetologia.48:2206-2212.

G

George T, Brady M.F(2022).Ethylenediaminetetraacetic Acid(EDTA), StatPearls [Internet].

Giacco F, Brownlee M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. Circulation Research, 107(9), pp. 147-153.

Girardin C. et Schwitzgebel V. (2007). Diabète de type 2 en pédiatrie : diagnostic et prise en charge. Edition Rev Med Suisse ; Volume 3 :1001-1005p.

Griendling R, Kathy K, Wayne A, Thomas W, Elizabeth J, (2000). Reactive oxygen species in the cardiovascular system. Nature, 408(6814), pp. 147-153.

H

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

Halvorsen N.E &Kvernenes O.H(2020).A Fast and Simple Method for the Determination of TBA in F-Labeled Raiopharmaceuticals(Basel,Switzerland),13(2),27.

Hamma S (2021) Explorations biochimiques du stress oxydatif. Cours de 3eme année médecine, Université Salah Boubnider constntine 3. Faculté de médecine, constantine,1-10.

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

I

Ighodaro, O. M. (2018). "Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus." Biomed Pharmacother 108: 656-662.

J

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

K

Kadiiska M, Ronald P, Neil E, Dean J, Costa G, Bruce D, David S, Richard P. (2005). Biomarkers of oxidative stress study II : are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markres of CCl4 poisoning ? Free Radical Biology and Medicine, 38(6), pp.698-710.

Kemer W, Bruckel J(2014).German Diabetes Association. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus,Exp.Clin.Endocrinol.Diatetes,122:384-386.

King H, Aubert R.E & Herman W.H.(1998).Global burden of diabetes,1995-2025:prevalence,numerical estimates and projection. Diabetes care,21(9):1414-1431.

Koye D.N, Magliano D.J, Nelson R.G & Pavkov M.E(2018).The global epidemiology and kidney disease, Advances in chronic kidney disease.25(2):121-132.

L

Langlois A. (2008). Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation, approche génétique ou pharmacologique ? Thèse Doctorat en sciences de la vie et santé. Université Louis Pasteur. Strasbourg. France, 85(8) :122-128

Legrand L, Le Feuvre C(2021)Angiopathie diabétique Traité EMC Angéiologie, 25(1) :1-14.

Lucas-Amichi A, & Andronikof M(2015).Coma hyperosmolaire .LES URGENCES ENDOCRINIENNE, 58(4) :852-860

Lupu,S.. del Campo, F.J. et Munoz, F.X. (2010). Development of microelectrode arrays modified with inorganic-organic composite materials for dopamine electroanalysis. *J. Electroanal.Chem*, 639:147-153.

M

Makhlouf S. et Chahboub S. (2015). Evaluation des facteurs de risque chez les diabétiques au niveau d'Ain defla. Mémoire de Master en biologie. Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre. Université El Djilali Bounaama de Khemis Miliana. Algérie:76p.

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

Mertz E, Vernez L, Dagmar K(2019) FICHE TECHNIQUE Sérum ou Plasma, 5(1) :34-37

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

Mouri M & Badireddy M. Hyperglycemia. [Update 2022 Apr 28]. In:StatPearls [Internet]

N

Nakai K, Tsuruta D (2021). what are reactive oxygen species, free radicals and oxidative stress in skin diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 22: 10799.

O

Organisation mondiale de la Santé ;Rapport mondiale sur le diabète. Catalogage à la source :Bibliothèque de l’OMS(Organisation mondiale de la Santé)2016 ;88 :11.

Oates PJ(2002), Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol.*50:325-92.

Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete Santos A, Grune T, Simm A. (2014), Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol.* 2 :411-429.

P

Piconi, L., L. Quagliario and A. Ceriello (2003). "Oxidative Stress in Diabetes." *Clin Chem Lab Med* 41: 1144–1149.

R

Rahal A., Kumar A., Singh V., Yadav B., Tiwari R., Chakraborty S., Dhama K. (2014). Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay. *BioMed Research International.* P 1

Rehman, K. and M. S. H. Akash (2017). "Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked?" *J Cell Biochem* 118(11): 3577-3585.

S

Sami A, Alghamdi A, Ahmed M. (2021). Oxidative Stress and Diabetic Retinopathy :Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Frontiers in Endocrinology.*36(30) :1014-1017.

Sekli-belaidi, F. (2011). Fonctionnalisation de surfaces d’électrodes par un film de poly (3,4-éthylènedioxythiophène) pedot pour l’élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l’étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin. Thèse En vue de l'obtention du diplôme de doctorat. Spécialité : Génie des Procédés et de l’Environnement. Université de Toulouse,99(22) :1352-1560.

Seyidoglu, S.N., Aydin, C. (2020). Stress, Natural Antioxidants and Future Perspectives. In *The Health Benefits of Foods-Current Knowledge and Further Development.* IntechOpen.1-35.

Sharma, P., Jha, A.B., Dubey, R. S., Pessarakli, M. (2012). Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions. *Journal of Botany,* 1-26.

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

Stumvoll M, Goldstein B.J & Van Haeften T.W(2005).Type 2diabetes:principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet,*365(9467):1333-1346.

T

Tashio M, Masakazu K, Takao S, Shinchu N, Hiroyasu Y, Kazuhiko T. (2020). Oxidative stress in Diabetic nephropathy :Basic and clinical information. Redox biologie 2020.

Tenoutasse S, Mouraux T & Dorchy H(2010).L'acidocétose diabétique :diagnostic, prise en charge ,prévention .Rev Med Brux,31 :71-6

Thomas C.C & Philipson L.H(2015).Update on diabetes classification.The Medical clinics of North America,99(1):1-16.

Thorel Fabrizio, Herrera Pedro L,(2010).Génération de cellules b-pancréatiques par conversion spontanée de cellules a chez des souris diabétiques. médecine et science.26:906-909.

V

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

Vieira Andhira ,Druelle Noémie, Courtner Monica, Avolio Fabio, Ben-Othman Nouha, Pffeifer Anja, Gjernes Elisabet, Fauritr Biljana,Collombat Patrick,(2013).Diabète :approche thérapeutiques émergentes Reprogrammation des cellules pancréatiques en cellule B. Médecine et science.29 :749-55

W

Wautier J-L. (2013) Le sens de la médecine ou la révolution culturelle dans le système de santé, 1-25

X

Xavier Gamé, Sébastien Fontaine(2007),La neuropathie urogénitale du sujet diabétique. Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition(XI),n°5.

Y

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

Z

Zekri N, Khlifi S S, Ayadi F, Aluoi M, Kallel S, Bahlous A. (2019). Effet d'une supplémentation en Vitamines C et E sur le statut oxydatif et le stress inflammatoire chez les femmes enceintes atteintes de diabète gestationnel. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research,26 :95-105.

Résumé

Le diabète est une maladie chronique qui peut causer des complications graves chez les patients. Le stress oxydatif qui résulte de l'exposition à des taux élevés de glycémie peut endommager les cellules et jouer un rôle crucial dans le développement de plusieurs complications. Dans ce travail, nous avons examiné l'intérêt de la méthémoglobine comme marqueur du stress oxydatif d'une part, mais aussi des différentes complications chez les patients masculins. Les résultats ont montré une relation à un certain degré des valeurs de la méthémoglobine avec les complications du diabète, mais aussi du stress oxydatif soulignant le rôle potentiel de cette molécule dans le suivi de la maladie diabétique.

Mots clés : Diabète, Complications de diabète, Stress oxydatif, Méthémoglobine

Abstract

Diabetes is a chronic disease that can cause serious complications in patients. The oxidative stress that results from exposure to high levels of blood sugar can damage cells and play a crucial role in the development of several complications. In this work, we examined the interest of methemoglobin as a marker of oxidative stress on the one hand, but also of the various complications in male patients. The results showed a relationship to some degree of methemoglobin values with diabetes complications, but also oxidative stress underlining the potential role of this molecule in the monitoring of diabetic disease.

Key words : Diabetes, Diabète complications, Oxidative stress, merhemoglobin

ملخص

مرض السكري مرض مزمن يمكن أن يسبب مضاعفات خطيرة للمرضى. الإجهاد التأكسدي الناتج عن التعرض لمستويات عالية من السكر في الدم يمكن أن يدمر الخلايا ويلعب دورًا مهمًا في تطور العديد من المضاعفات. في هذا العمل ، درسنا فائدة الميثيموغلوبين كعلامة على الإجهاد التأكسدي من ناحية ، ولكن أيضًا للمضاعفات المختلفة لدى المرضى الذكور. أظهرت النتائج وجود علاقة بدرجة معينة من قيم الميثيموغلوبين مع مضاعفات مرض السكري ، ولكن أيضًا مع الإجهاد التأكسدي الذي يؤكد الدور المحتمل لهذا الجزيء في مراقبة مرض السكري.

الكلمات المفتاحية: السكري ، مضاعفات مرض السكري ، الإجهاد التأكسدي ، الميثيموغلوبين