

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE JIJEL



FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Mémoire

DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETUDES
SUPERIEURS

OPTION : **BIOCHIMIE**

Thème

Etude de la relation : Zinc- diabète.

Membres du Jury :

- ◆ ENCADREUR : M^{lle}. DERAÏ
- ◆ EXAMINATEUR : Mr. BOUHOUS

Présenté par :

- ◆ TORCHI ADEL
- ◆ BERREH ABDELHAKIM



Promotion : *juin 2007*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Nous aimerions tout d'abord remercier notre dieu pour nous avoir ouvert les portes à réaliser ce travail.

Nous aimerions souligner l'importante contribution de M^{me}. *DERAI*. Sans leur aide et leur support, ce projet n'aurait jamais pu être mené à terme. Nous tenons donc à les remercier pour leur contribution, leur présence, les nombreuses discussions enrichissantes ayant fait avancer et évoluer notre projet.

Nous remercions également notre examinateur, Mr. *BOUHOUS*, prof à l'université de JIJEL de juger ce travail.

Nous remercions tous les professeurs du département de la Biologie Moléculaire et Cellulaire.

Finalement, nous aimerions remercier tout spécialement nos familles qui nous ont encouragé tout au long de nos études. Merci pour votre écoute, votre support, vos conseils et surtout, merci pour l'intérêt constant porté à tout ce que nous avons réalisé au long de ces années d'études.

ADEL & HAKIM

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction01

CHAPITRE I

I.1. Définition de diabète.....02

I.2. Les formes de diabète02

I.2.1. Le diabète de type I (diabète insulino-dépendant).....02

I.2.1.1. Causes de DID02

I.2.1.2. Les symptômes de DID.....03

I.2.2. Le diabète de type II (diabète non insulino- dépendant).....05

I.2.2.1. Les anomalies du diabète type II.....05

I.2.2.2. Les symptômes de DNID.....06

I.3. Autres types de diabète.....06

I.3.1. Le diabète gestationnel.....06

I.3.2. Le diabète insipide.....06

I.3.3. Les diabètes MODY.....07

I.3.4. Le diabète rénal.....07

I.4. Diagnostique de diabète sucré.....07

I.4.1. Les tests statiques.....07

I.4.2. Tests dynamiques.....08

I.5. Les complications du diabète sucré.....09

I.5.1. Les complications vasculaires.....09

I.5.2. Les complications métaboliques.....10

I.5.3. Les complications infectieuses.....	10
I.6. Le traitement.....	11
I.6.1. Traitement médicamenteux.....	11
I.6.2. Traitement nutritionnel.....	11
I.6.3. Traitement par activité physique.....	11
CHAPITRE II	
II.1. Définition.....	13
II.2. Structure de l'insuline.....	13
II.2.1. La proinsuline.....	13
II.2.2. Insuline.....	13
II.2.3. Le récepteur de l'insuline.....	13
II.3. Biosynthèse de l'insuline.....	15
II.4. La sécrétion d'insuline.....	16
II.4.1. Les favorisants de la sécrétion.....	16
II.4.2. Les inhibiteurs de la sécrétion.....	16
II.5. Les effets de l'insuline.....	17
II.5.1. Métabolisme des glucides.....	19
II.5.2. Métabolisme des lipides.....	21
II.5.3. Métabolisme des protéines.....	22
CHAPITRE III	
III.1. Propriétés physicochimiques de l'atome de zinc.....	23
III.2. Sources et Apports alimentaires du Zn.....	23
III.2.1. Sources.....	23
III.2.2. Apports.....	24
III.3. Métabolisme.....	24
III.3. 1. Répartition du zinc dans l'organisme.....	24

III.3.2. L'absorption digestive.....	25
III.3.3. Transport.....	25
III.3.4. Rôle du foie dans le métabolisme du zinc.....	26
III.3.5. Excrétion du zinc.....	26
III.4. Fonctions du zinc.....	26
III.5. Carences en zinc.....	28
III.5.1. Signes cliniques de la carence en zinc.....	28
III.5.2. Les pathologies associées à une carence en zinc.....	28
III.6. L'effet toxique de zinc.....	30
Discussion	31
Conclusion	33

Références bibliographiques

Résumé

Abstract

المخلص

Liste des tableaux

Tableau I : Les effets de l'insuline.....	17
Tableau II : L'apport journalier recommandé	24
Tableau III : La Concentration de zinc dans différents organes et tissus de l'adulte sain de 70 kg.....	25
Tableau IV : Origine des carences en zinc.....	29

Liste des figures

Figure 1 : (B) Immunoréactives vis-à-vis d'un anticorps anti-insuline occupant la plus grande partie d'un îlot de Langerhans. (I) avec un marquage plus important à la périphérie de l'îlot. (X300).....	04
Figure 2 : Schéma représente le contrôle médicamenteux chez les diabétiques NID.....	12
Figure 3 : Représente la structure de proinsuline et l'insuline	14
Figure 4 : L'organisation cellulaire de la biosynthèse de l'insuline dans la cellule B	15
Figure 5 : Sécrétion de l'insuline par les îlots de Langerhans isolés, en fonction de la concentration en glucose du milieu.....	16
Figure 6 : L'action cellulaire de l'insuline.....	18
Figure 7 : Métabolisme des glucides dans le foie.....	19
Figure 8 : Métabolisme des glucides dans les adipocytes et les muscles	20
Figure 9 : Métabolisme lipidique.....	21
Figure 10 : Fixation au niveau d'un gène d'un facteur de transcription de l'ADN.....	27
Figure11 : Structure de l'anhydrase carbonique montrant l'atome de zinc au centre de la molécule protéique (bille noire).....	27

Liste des abréviations

A	Carence d'Apport
Å	Angstrom
ADH	Hormone Antidiurétique
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AGL	Acide Gras Libre
AJR	Apport Journalière Recommandé
AMPc	Adénosine Mono Phosphore cyclique
ARN	Acide Ribonucléique
ATP	Adénosine Triphosphate
ac.	Acide
B	Augmentation des Besoins
CC	Centimètre Cube
DID	Diabète Insulino-Dépendant
DNID	Diabète Non Insulino-Dépendant
DS	Diabète Sucré
G	Origine Génétique
GDP	Guanosine Di Phosphore
GK	Glucokinase
GLU T	Glucose Transporter
GTP	Guanosine Tri-phosphate
g	Gramme
Hb A1-C	Hémoglobine glycosylée
HDL	Height Density Lipoprotein
HLA-DR	Determinant Region of the Human Leucocyte Antigen
HPGO	Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
Inh.	Inhibition

IRS-1	Insulin Receptor Substrate-1
IV	Intraveineuse
KDa	Kilo Dalton
Kg	kilo gramme
L	Litre
L.C.R.	Liquide Céphalo-Rachidien
LDL	Low Density Lipoprotein
M	Carence par Malabsorption
Mg	Magnesium
MODY	Maturity Onset Diabetes in the Yong
mg	Milligramme
min.	Minute
ml	Millilitre
NGF	Facteur de Croissance des Nerfs
ng	nano gramme
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P	Augmentation des Pertes
PI 3-kinase	Phosphatidylinositol 3-kinase
PKB	Protein Kinase B
PKC	Protein Kinase C
R	Diminution des Réserves
RER	Réticulum Endoplasmique Rugueux
Slim.	Stimulation
SUR	Sulfonylurea Receptor
T	Modification du Transport
V	Volt
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
Zn T	Zinc Transporters

Introduction :

Le diabète sucré (DS) est une affection chronique causée par l'incapacité du corps de produire suffisamment d'insuline ou de l'utiliser comme il se doit, il touche environ 80 millions de personnes dans le monde [1]. Cette maladie se caractérise par de l'hyperglycémie chronique et, à long terme, par des complications micro-angiopathiques affectant les yeux et les reins, par la neuropathie des systèmes nerveux périphérique et autonome et par des complications macro angiopathiques touchant le coeur et les vaisseaux sanguins périphériques. Ces complications sont en grandes parties responsables de la morbidité et de la mortalité associées au diabète. Cependant, diagnostiquée précocement et traitée convenablement, cette maladie et ses complications pourraient être contrôlées adéquatement [2, 3].

L'insuline joue un rôle vital dans le corps humain en permettant la mise en réserve - dans le foie et les muscles - du sucre apporté par les aliments.

Le zinc, au sein du pancréas, joue un rôle décisif dans la synthèse, le stockage et la sécrétion de l'insuline. L'apport de ces ions métalliques est donc nécessaire à une bonne disponibilité de l'insuline. ZnT-8 est une protéine qui joue un rôle primordial dans la gestion cellulaire du stock de zinc. Le bon fonctionnement de cette protéine pourrait donc être un paramètre important dans les pathologies diabétiques [1, 2].

L'ensemble de ce projet, que représente ce mémoire, a donc pour but d'éclairer la relation entre le zinc et la sécrétion de l'insuline qui est, sans doute, une conséquence directe à l'apparition du diabète.

Chapitre I

Le diabète Sucré

I.1. Définition du diabète

Le diabète sucré est une maladie très fréquente, et potentiellement grave, pouvant mettre en jeu, le pronostic vital ou fonctionnel. Il est connu dès l'antiquité égyptienne et gréco-romaine, le diabète doit son nom à la perte urinaire excessive qui le caractérise sur le plan clinique, celle-ci étant accompagnée d'une soif intense, d'où son autre appellation initiale de maladie de la soif.

Actuellement, Il est défini comme étant un syndrome hétérogène caractérisé par un taux élevé de sucre (glucose) dans le sang (hyperglycémie chronique, à jeun plus 1.4 g/l et en période post-prandiale plus 2 g/l) en raison d'un déficit absolu ou relatif en insuline ou d'une diminution de son activité. Ce syndrome provoque des perturbations au niveau du métabolisme des glucides, des protéines et des lipides et entraîne à long terme des complications vasculaires et neurologiques [3, 4].

I.2. Les formes de diabète

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré qu'il existe deux grands types de diabète sucré :

I.2.1. Le diabète de type I (diabète insulino-dépendant, DID)

Appelé communément diabète maigre ou juvénile, c'est la forme la plus rare et la plus grave. Touche environ 10 à 20% des individus diabétiques [5]. Il se manifeste avant l'âge de 30 ans mais peut aussi survenir chez l'adulte plus âgé [3]. Il se caractérise par insuffisance puis une absence totale de sécrétion d'insuline.

Il est lié à la destruction des cellules β :

- **Type 1a** : origine auto-immune, diabète du jeune âge avec une dégradation rapide de la sécrétion d'insuline.
- **Type 1b** : idiopathique, associée avec endocrinopathies auto immunes, il est plus fréquent chez la femme [7].

Le diabète juvénile n'a pas systématiquement un pronostic sévère : si le diabète est bien équilibré par une insulinothérapie [6].

I.2.1.1. Causes du DID

Les personnes avec ce type de diabète, ces cellules β du pancréas sont détruites par un mécanisme auto-immun médié par les lymphocytes T, ces dernières stimulent les lymphocytes B pour produire des anticorps anti-insuline et des anticorps anti-îlots pancréatiques qui détruisent les cellules la produisant (insuline) et une déficience insulinaire s'installe [3] (Figure : 1). Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'apparition de la maladie : les groupes HLA-DR3 et DR4 semblent prédisposer à une agression extérieure :

- **Les agressions toxiques**

Certains toxiques ou médicaments jouent un rôle dans le diabète, exemple : alloxane, le diazoxide et le thionique.

- **Les agressions virales**

Chez l'homme par exemple le virus des oreillons, le virus coxsackies et cytomegalovirus, ont un rôle dans le déclenchement de diabète.

- **L'hyperglycémie**

La glycémie élevée en permanence peut participer à l'épuisement des cellules insulino-sécrétrices par stimulation excessive directe et indirecte.

- **Stress**

Aussi le stress est un facteur qui conduit au diabète [8].

I.2.1.2. Les symptômes du DID

Les symptômes de diabète de type I apparaissent généralement de façon soudaine. La maladie se traduit par une soif très intense, par l'émission de grandes quantités d'urine, par un amaigrissement brutal. Le patient maigrit souffre de trouble digestifs, une perte de poids subite et une sensation de fatigue inhabituelle. Chez certains patients, l'affection n'est découverte qu'à l'occasion d'une des complications aiguës du diabète, telle que l'acidocétose qui peut conduire au coma [3,8].

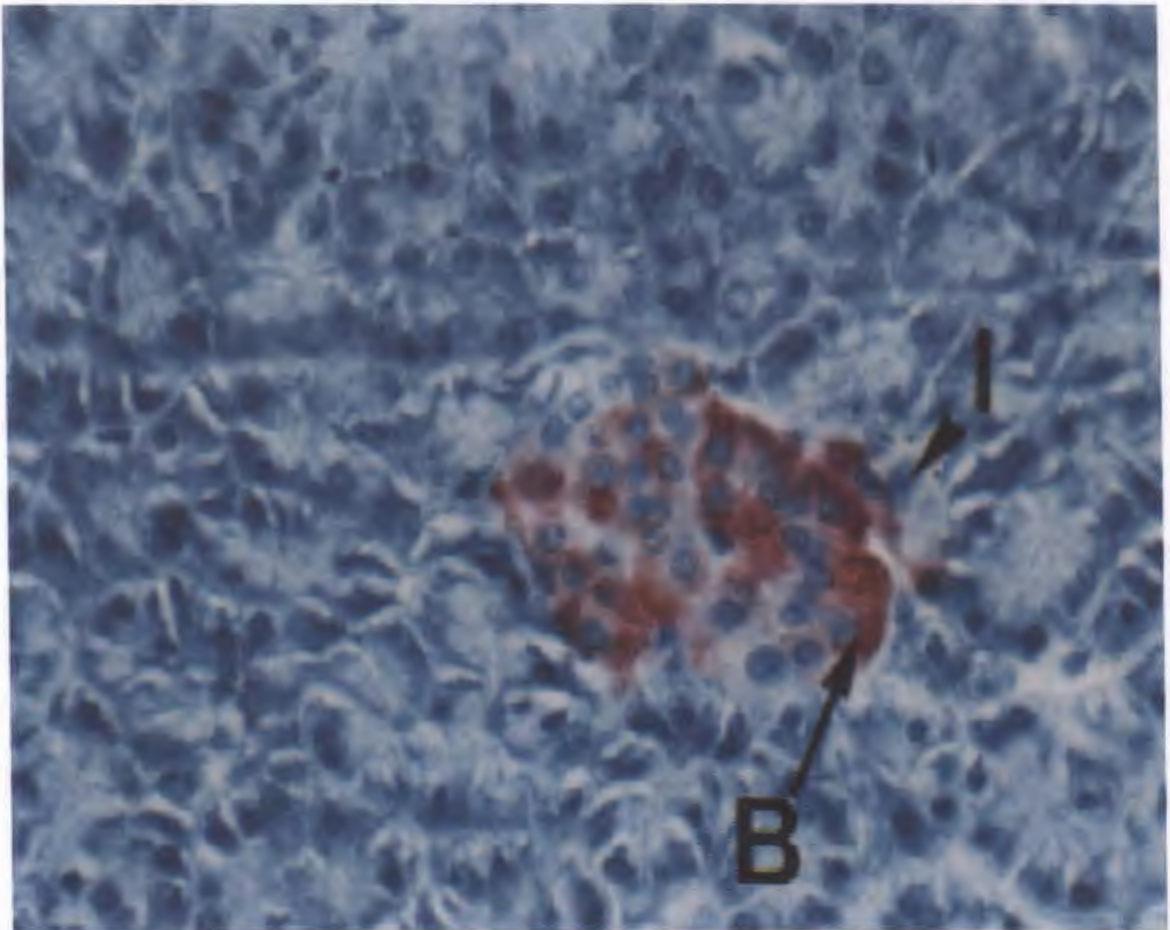


Figure 1 : (B) Immunoréactives vis-à-vis d'un anticorps anti-insuline occupant la plus grande partie d'un îlot de Langerhans. (I) avec un marquage plus important à la périphérie de l'îlot. (X300).

I.2.2. Le diabète de type II (diabète non insulino-dépendant DNID)

Ce type de diabète communément appelé diabète gras, c'est la forme la plus fréquente (85% des diabètes sucrés), sa révélation est tardive souvent après 40 ans ; la latence clinique (période asymptomatique) est longue, 5 à 10 ans après le début réel [6].

Le diabète sucré non insulino-dépendant qui survient le plus souvent chez les personnes obèses ou ayant été obèses. Au début de la maladie la production de l'insuline est normale, mais celle-ci ne peut assurer une régulation du sucre dans le sang, le patient étant en partie, insensible à l'action de cette hormone. Le taux de sucre dans le sang est alors trop élevé (hyperglycémie), ce qui traduit par la présence anormale du sucre dans les urines. La sécrétion d'insuline peut ensuite diminuer progressivement, jusqu'à aboutir à un déficit total de cette hormone, ce qui conduit au diabète ID [7].

I.2.2.1. Les anomalies du diabète type II

Le DNID se caractérise par :

a) Les anomalies de l'insulino-sécrétion

Plusieurs de ces anomalies apparaissent tôt dans l'histoire naturelle du diabète type 2, dès l'affaiblissement de la tolérance glucosée, avant l'installation de l'hyperglycémie permanente :

- **la cellule β perd sa pulsativité sécrétoire** : l'insuline sous le mode pulsativité est plus efficace sur les cellules cibles, l'absence de cette pulsativité est cause d'insulino-résistance.
- **les deux pics insulino-sécrétion sont perturbés** : dans le DNID le pic d'insulino-sécrétion est retardé on attribue à cette anomalie une insensibilité de la cellule β au glucose.
- **la cellule β secrète trop de précurseur d'insuline** : de type proinsuline 10 fois moins active que l'insuline métaboliquement, favorisant l'intolérance au glucose.
- **les cellules β secrète moins d'insuline en réponse de glucose** : l'anomalie s'accuse avec le temps et provoque une insulino-pénie authentique chez le DNID obèse ou non obèse [9].

b) L'insulino-résistance du DNID

La moindre sensibilité des cellules périphériques à l'action de l'insuline est une composante majeure de DNID :

- Elle est précoce dès le stade de l'intolérance au glucose et existe chez les apparentés du premier degré,
- Elle s'aggrave avec l'évolution du diabète,
- Elle est sélective et concerne la captation du glucose dans son ensemble, mais n'atteint pas la captation des lipides et du potassium normalement régulée par l'insuline [7,9].

I.2.2.2. Les symptômes du DNID

Les symptômes associés au diabète de type II apparaissent habituellement plus lentement. Le diabétique de type II éprouve les mêmes symptômes que le diabétique de type I, à l'exception de la perte du poids subite qui se manifeste seulement chez le diabétique de type I.

De plus, chez le diabétique de type II, il peut se manifester des démangeaisons, une guérison lente des coupures ou des plaies, une vision brouillée, des douleurs abdominales des nausées, une haleine sucrée et des fourmillements dans les bras et les jambes et de l'impuissance (troubles sexuels). Bien que ces symptômes soient très courants il ne se manifeste pas toujours. De nombreux diabétiques de type II n'ont que des symptômes très légers ou sont même exempts de tout symptôme [5,8].

I.3. Autres types du diabète

I.3.1. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel survient uniquement en cours de grossesse et touche 2 à 5% des femmes enceintes .Il n'inclut donc pas les femmes diabétiques qui deviennent enceinte. Habituellement, après l'accouchement, cette forme de diabète disparaît, mais peut réapparaître lors de prochaines grossesses .Le risque pour la femme de développer le diabète après l'accouchement est de 25 à 30% [3].

I.3.2. Le diabète insipide

Ce type du diabète est provoqué par une production insuffisante d'ADH (hormone antidiurétique) par les noyaux hypothalamiques. La polyurie est le symptôme fondamental de ce diabète [6].

I.3.3. Les diabètes MODY

Le MODY (**M**aturity **O**nset **D**iabetes in the **Y**oung), c'est une maladie autosomique dominante : trois générations atteintes au moins, 50 % des membres de la famille atteints. Il constitue de 2,5 à 10 % des diabétiques de type 2 non cétosique [5, 10].

I.3.4. Le diabète rénal

Il est sans rapport avec le diabète pancréatique, il est défini par la présence de sucre dans les urines, sans augmentation du sucre sanguin, il s'agit d'une atteinte génétique familiale qui entraîne l'impossibilité pour le rein de réabsorber normalement le glucose. Le diabète rénal est parfois associé à des lésions du rein et peut être d'origine toxique [11].

I.4. Diagnostique du diabète sucré

Le diabète insulino-dépendant est facilement évoqué devant l'apparition de ses symptômes. En revanche pour le diabète DNID, il est toujours difficile d'établir la date du début. Le diagnostic se fait au cours d'un dépistage systématique : contrôle obligatoire (service militaire, médecine du travail, médecine scolaire..) [12,6].

L'évaluation de la glycémie suffit au médecin pour affirmer le diagnostic, les examens biologiques sont classés en deux groupes principaux :

I.4.1. Les tests statiques

- **glycémie**

On parle de diabète si la glycémie à jeun est supérieure à 1.4 g/l (7.7mmole/l) le diabète est affirmé également quand la glycémie dosée 120 min après le début d'un repas est supérieure ou égale à 2 g/l (11.1 mmole/l) [13].

- **glycosurie**

Le seuil rénal du glucose est de 1.8 g/l. Quand la glycémie dépasse cette valeur, les capacités de réabsorption rénale sont débordées et le glucose en excès passe dans les urines [13].

- **Cétonurie**

La présence des deux acides cétoniques (acide acéto-acétique, acide bêta-hydroxybutyrique) et l'acétone dans les urines est le signe d'une augmentation du catabolisme des graisses en cas de carence insulinaire [6].

- **Dosage de l'insuline**

La diminution de taux normale d'insuline dans le sang indique une déficience pancréatique dans la sécrétion d'insuline, il faut savoir que la valeur normale d'insuline est 5-15 micromole/l [6].

- **Peptide C**

Le dosage des peptides C est extrêmement utile chez les sujets diabétiques sous insuline car l'évaluation de concentration de cette dernière est confirmée par la présence d'anticorps anti-insuline dans la circulation sanguine [6].

- **Hémoglobine glycosylée**

HbA_{1c} : elle constitue de 4 % de l'hémoglobine d'un individu sain, elle est anormale si elle devient supérieur à 7% et atteint parfois des valeurs 3 à 4 fois supérieures chez les diabétiques [6].

- **Test de fructosamine**

Cette méthode donne le reflet de la glycémie moyenne des deux semaines qui précèdent le prélèvement [6].

I.4.2. Tests dynamiques

- **Hyperglycémie provoquée orale (HGPO)**

Le glucose est administré par voie orale selon les conditions suivantes :

- pour les adultes, on utilise une charge de glucose de 75g diluée dans 200 à 300 CC d'eau et administré en moins de 5 min,
- pour les enfants la dose est de 1.75/kg de poids sans dépasser 75g au total,
- pour les femmes enceintes on recommande 100g.

La prise orale du glucose doit se faire chez les sujets sains, au repos, à jeun depuis 10 heures mais ayant mangé depuis en moins de 16 heures et après 3 jours de régime apportant en moins de 300 g de glucide par jour. On prélève du sang veineux immédiatement avant l'ingestion du sucre, juste après, puis toutes les demi-heures. Les analyses sont ensuite effectuées sur le plasma. Au cours de l'épreuve :

- chez les diabétiques de type I, la réaction est nulle (l'absence de l'insuline),
- chez les diabétiques de type II, il se produit un retard de la sécrétion de l'insuline et une absence de normalisation de la glycémie [6].

- **Administration du glucose par intraveineuse**

Le test repose sur l'injection IV de 0.5 g/kg en solution à 33% et en 30 min. les prélèvements sont effectués avant l'injection, juste après, puis à la 3, 10, 20, 30, 40, 50 et 60 min après l'injection.

- **Test de tolérance au tolbutamide (sulfamide stimulant les cellules du pancréas)**

La dose injectée égale 1g de tolbutamide par IV pondent 3 min. Les prélèvements pour la détermination de la glycémie ont lieu à 3^{ème}, 5^{ème}, 20^{ème}, 30^{ème} et 60^{ème} min. Normalement, vers la 20^{ème} min, la glycémie baisse de 80% par rapport à la valeur de base, indépendamment de la glycémie à 30^{ème} min ; si la glycémie à la 20^{ème} et la 30^{ème} min est respectivement supérieur à 80% et à 77% ; le sujet est diabétique [6].

I.5. Les complications du diabète sucré

Diverses complications peuvent apparaître chez un diabétique dont la maladie est mal soignée :

I.5.1. Les complications vasculaires

a) Rétinopathies

Dans le DID, la rétinopathie proliférative se développe rarement avant 10 ans mais présente une prévalence d'au moins 50% à 20 ans de pathologie et dans le cas de DNID, il s'agit de maculopathie dont la prévalence totale est de 10% avec la moitié après 10 ans de la maladie diagnostiquée.

La rétinopathie se caractérise par exsudat, micro-anévrysme, hémorragies et décollement rétinien associées ou non à la cataracte peuvent conduire à la perte de la vision. [5, 8]

b) Néphropathies

C'est une atteinte des unités de filtration du rein (néphrons), la lésion primitive est un épaissement de la membrane basale glomérulaire et une altération des artéioles et des capillaires glomérulaire. Les lésions de ces structures en progressant, laissant s'installer une protéinurie d'importance progressive. L'évolution conduit à l'insuffisance rénale chronique [5].

c) Neuropathies

Les lésions neurologiques constituent les plus fréquentes du diabète, pour cela deux types de lésions sont rencontrés :

- **les mono névrites** : se traduisent par des douleurs et des déficits moteurs partiels (parésies) ou complets (paralysies). Elles atteignent surtout les membres inférieurs et les nerfs oculaires.
- **Les polynévrites** : les plus fréquentes, correspondent à des lésions sensibles et à une abolition des réflexes. Elles prédominent aux membres inférieurs [6].

I.5.2. Les complications métaboliques

Ces sont dominées par des comas induits par le diabète sucré :

- Coma acédo cétosique** : à cause de production massive des corps cétoniques, elle se traduit par : amaigrissement rapide, souffrance de nausée voire vomissement et une grande fatigue.
- Coma hypoglycémique** : provoquée par un surdosage de médicaments oraux mais surtout l'insuline.
- Coma acédose lactique** : contre indication des biguanides en cas d'insuffisance rénale.
- Coma hyperosmolaire** : une décompensation brutale du diabète.
- Hypertriglycéridémie, Hypercholestérolémie, Athérosclérose** : peuvent aussi être la conséquence d'un mauvais contrôle métabolique de l'affection (augmentation de la production hépatique des VLDL et insistance de la captation tissulaires des LDL et les chylomicrons) [7, 13].

I.5.3. Les complications infectieuses

L'état diabétique favorise l'éclosion d'infection bactériennes ou mycosiques : Staphylococcies cutanées, infections urinaires à *E.coli*, tuberculose pulmonaire, vulvovaginite à *Candida albicans*. L'infection par ailleurs une cause aggravant le déséquilibre métabolique. Il semble que se soit sur toute la voie effectrice de défense qui soit lésée par le trouble métabolique ; activité et efficacité des macrophages et des leucocytes polymorphonucléaires [7].

I.6. Le traitement

Le traitement vise à maintenir une glycémie normale. Les personnes diabétiques peuvent ainsi mener une vie normale et échapper aux éventuelles complications à long terme.

I.6.1. Traitement médicamenteux

Dans les cas où la production d'insuline est faible ou nulle, le traitement consiste à injecter de l'insuline et à suivre un régime alimentaire adapté. Il faut alors prendre des repas et des collations tout au long de la journée afin de ne pas « noyer » l'apport d'insuline et consommer des aliments contenant des polysaccharides (qui augmentent la glycémie plus lentement) plutôt que des sucres simples comme le saccharose, le fructose et le lactose, petites molécules rapidement disponibles pour l'organisme, qui augmentent rapidement la glycémie [6].

Deux grandes classes des produits utilisés : des médicaments hypoglycémiantes ou antidiabétiques comme les biguanides et les sulfamides hypoglycémiantes permettant d'abaisser le taux de sucre (Figure : 2) [3, 5].

Pour les sujets NID non équilibrés par le régime et les antidiabétiques oraux, le traitement se fait par l'insuline.

I.6.2. Traitement nutritionnel

L'alimentation d'un sujet atteint de diabète insulino-dépendant est celle d'un individu normal. Elle doit être adaptée au poids de l'individu (25 à 30 kcal/kg de poids idéal pour la ration de base, dont 15 kcal sous forme de glucides en évitant les sucres rapides) et elle doit permettre un apport régulier de glucides (il faut éviter les repas glucidiques au cours de la journée). Elle doit aussi tenir compte de l'activité de sujet [14].

Dans le diabète de type II, il s'avère primordial que le patient comprenne toute l'importance qu'il faut accorder à un régime alimentaire nutritif et sain, qu'il reçoive les explications sur la composition et la valeur énergétique des aliments afin qu'il puisse faire un choix éclairé.

Les recommandations alimentaires suggèrent que 10 à 20% de l'apport énergétique total provienne des protéines de sources diverses [3].

I.6.3. Traitement par activité physique

L'activité physique joue un rôle important dans le contrôle efficace du diabète. Elle favorise :

- Le contrôle du poids,
- Réduit le niveau de sucre sanguin,
- Améliore la circulation et procure au diabétique une sensation de bien être [4].

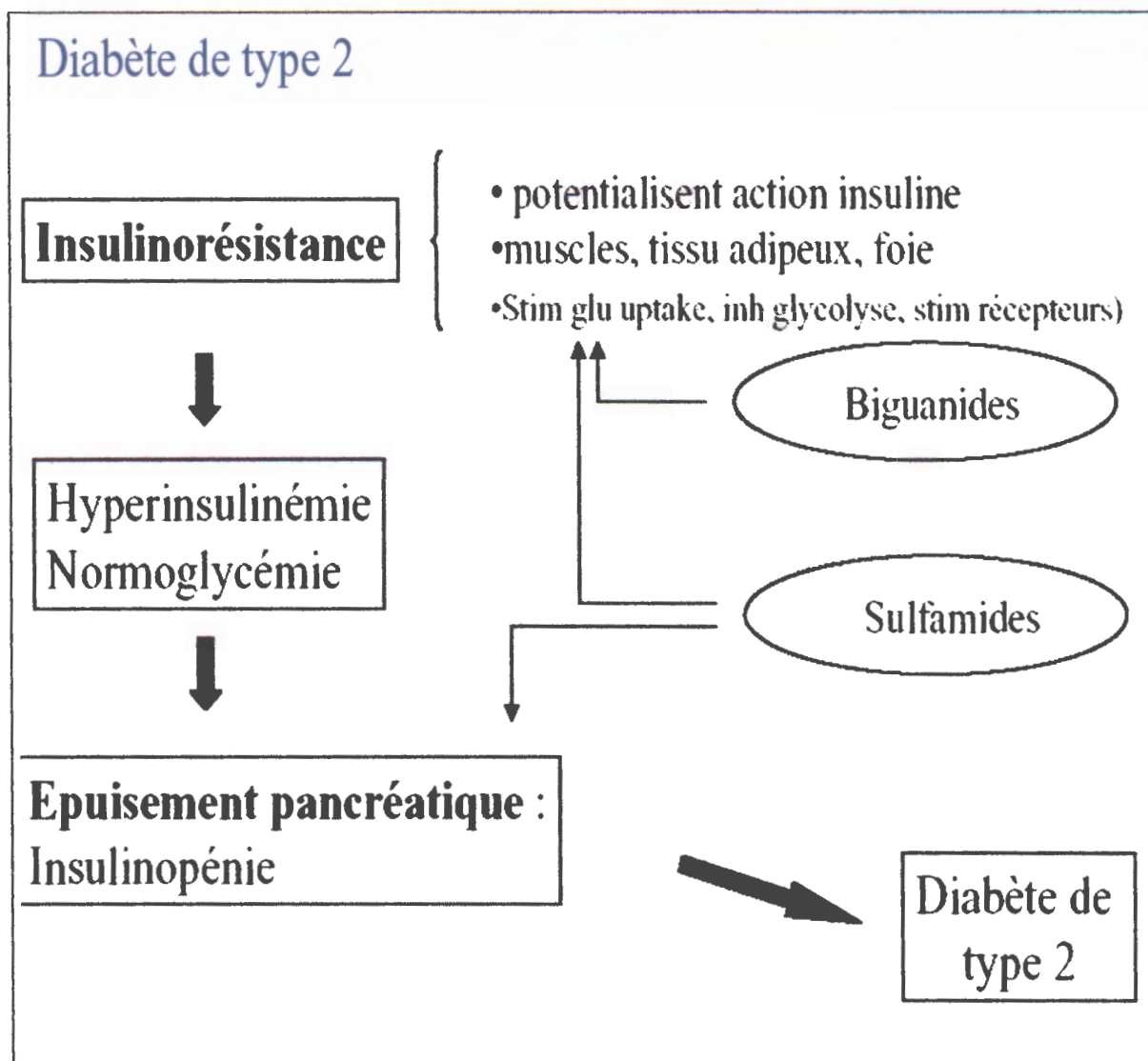


Figure 2 : Schéma représente le contrôle médicamenteux chez les diabétiques NID [15].

Chapitre II

L'insuline

L'insuline est la clé qui ouvre la porte des cellules, Grâce à cette hormone, le foie, les muscles, les reins et d'autres cellules de différents organes de l'organisme peuvent capter le glucose qui se trouve dans le sang. L'insuline contrôle donc la captation du glucose par les cellules et le niveau de sucre dans le sang [3].

II.1. Définition

L'insuline est une hormone, synthétisée par les cellules β des îlots de Langerhans. Elle est sécrétée en réponse à une élévation de la glycémie. La concentration de l'insuline à jeun est de : 0.4 ng/ml, mais cette valeur sera fois 10, si la glycémie augmente, sa demi-vie est de 5 min, elle est dégradée par le foie (50% insuline sécrétée), le rein et les tissus cibles (reflet insuline libérée = peptide C) [4.14].

II.2. Structure de l'insuline

II.2.1. La proinsuline

La proinsuline est une protéine de poids moléculaire d'environ 9 KDa, elle ne comporte qu'une seule chaîne, commençant à l'extrémité C-terminale de la chaîne A, avec un segment polypeptidique (peptide C) intercalé entre les extrémités C-terminale de la chaîne B et N-terminale de la chaîne A [16] (Figure : 3).

II.2.2. Insuline

L'insuline est un polypeptide de 51 acides aminés d'environ 6 kDa composé de deux chaînes d'acides aminés, soit la chaîne A, laquelle comporte 21 acides aminés, et la chaîne B qui comporte 30 acides aminés. Chacune des chaînes est reliée entre elles par deux ponts disulfures. La chaîne A comporte en plus un pont disulfure intr chaîne. La rupture des ponts disulfures entraîne la perte d'activité de l'hormone [17].

II.2.3. Le récepteur de l'insuline

Le récepteur de l'insuline est composé de deux sous unités, la sous unité α (régulatrice) et la sous unité β (catalytique). Les sous unités α sont glycosylées et arrangées en un complexe hétérotétramérique $\alpha - \beta - \beta - \alpha$. Une seule molécule d'insuline se fixe par récepteur. Les sous unités α contiennent des sites de liaison à haute affinité pour l'insuline (domaine riche en cystéine), tandis que les sous unités β contiennent l'activité tyrosine kinase du récepteur [17].

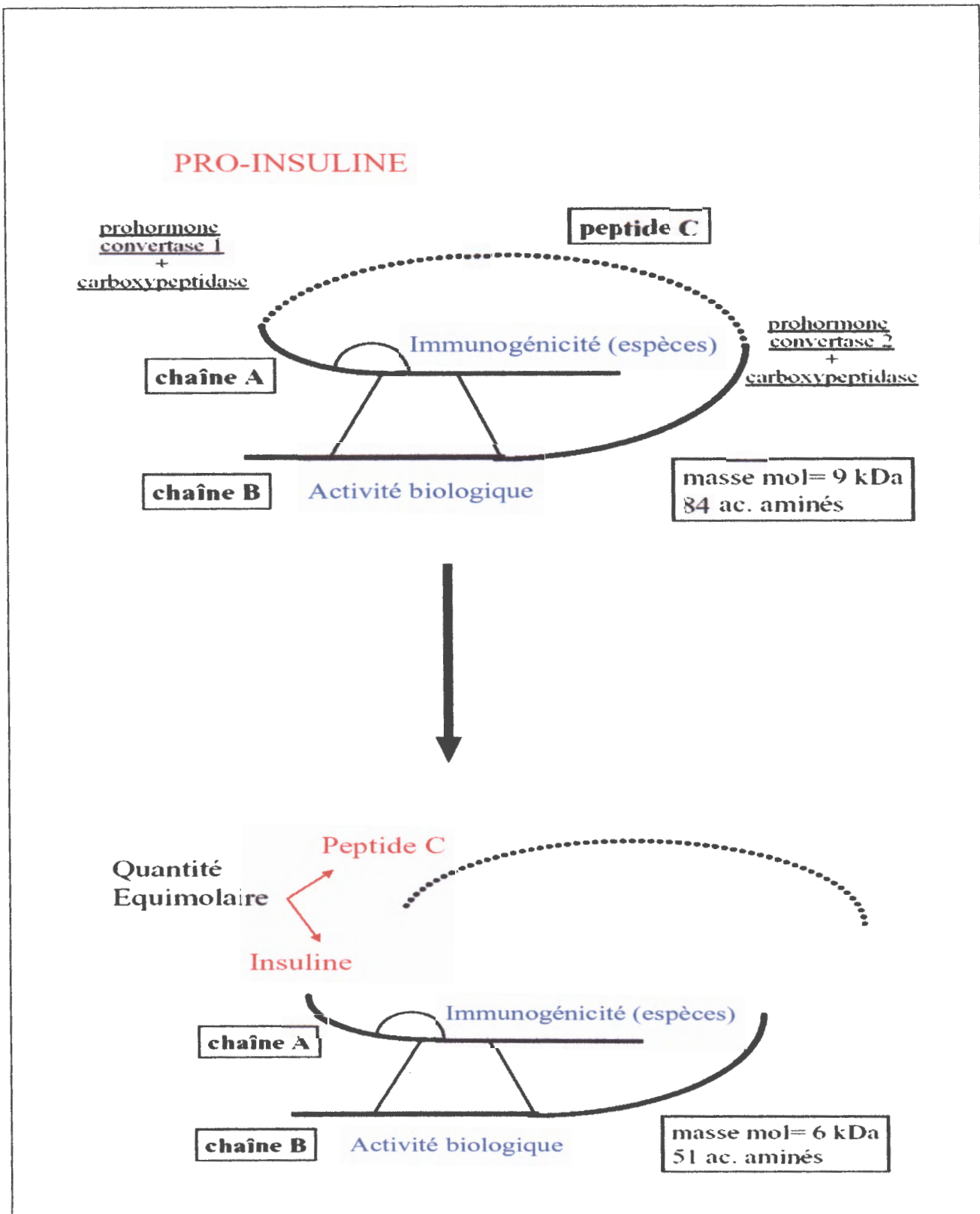


Figure 3 : représente la structure de proinsuline et l'insuline [15].

II.3. Biosynthèse de l'insuline

La biosynthèse de l'insuline se fait via deux intermédiaires, la préproinsuline et la proinsuline, et implique plusieurs organelles de la cellule bêta (RER, appareil de Golgi...).

La molécule d'ARN messenger, une fois transcrite, traduite, engendre la préproinsuline, cette dernière est intégrée dans l'espace du réticulum endoplasmique, est rapidement transformée en proinsuline (insuline-peptide C). Une fois arrivée à l'appareil de Golgi, la proinsuline est stockée dans des vésicules trans de Golgi, est entourée d'une membrane et produit des granules de sécrétions immatures.

A l'intérieur de ces granules de sécrétion, il y a une conversion continue de la proinsuline vers l'insuline avec la libération du peptide C, grâce à des protéases. Ce clivage du peptide C diminue la solubilité de l'insuline et celle-ci précipite avec des ions de zinc (Zn^{++}) pour former des microcristaux (Figure : 4) [18.19].

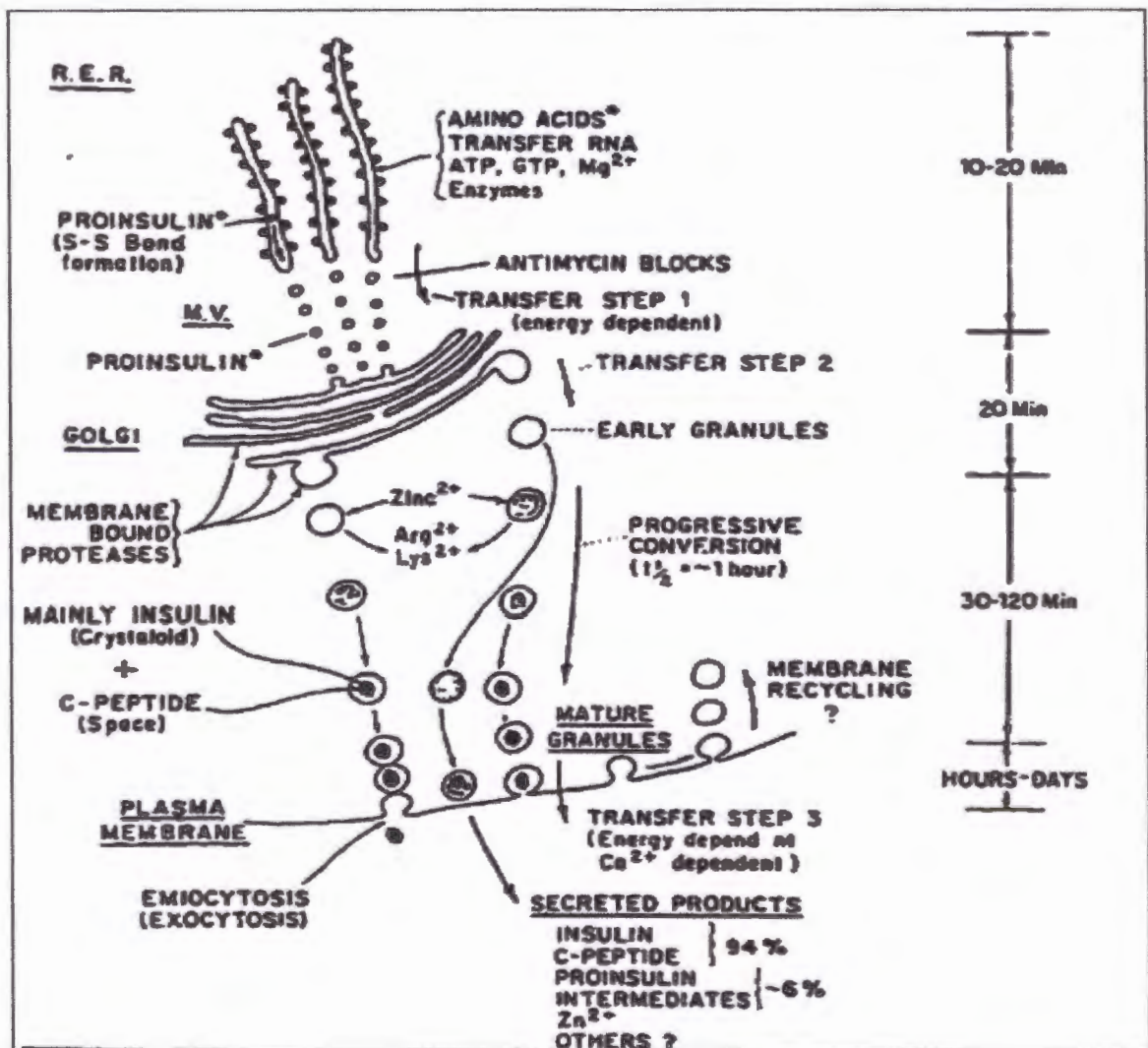


Figure 4 : l'organisation cellulaire de la biosynthèse de l'insuline dans la cellule B. Howell et Bird (1989) [18].

II.4. La sécrétion d'insuline

II.4.1. Les favorisants de la sécrétion

Le signal qui déclenche la sécrétion de l'insuline est la concentration du glucose plasmatique, donc une faible variation de la glycémie provoque des variations importantes d'insuline, et une forte insulinémie (taux d'insuline dans le sang 0,4 à 0,6 ng/ml en permanente) (Figure : 5).

Aussi, des acides aminés (comme la leucine, l'arginine, la lysine), les acides gras et les corps cétoniques stimulent également la sécrétion d'insuline. Il en est de même pour les hormones gastro-intestinales (gastrines, sécrétines,...) [20].

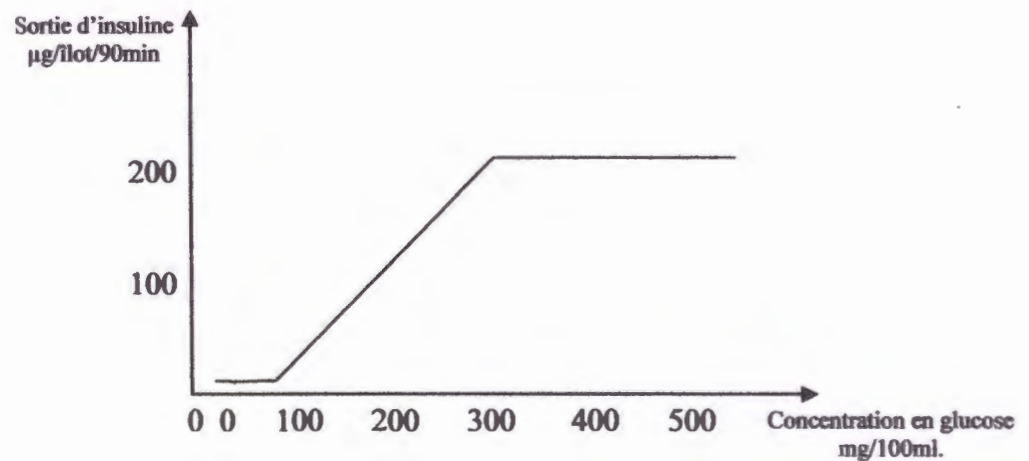


Figure 5 : sécrétion de l'insuline par les îlots de Langerhans isolés, en fonction de la concentration en glucose du milieu [14].

II.4.2. Les inhibiteurs de la sécrétion

L'adrénaline, noradrénaline et la somatostatine inhibent la sécrétion d'insuline, en cas d'énervation du pancréas [14].

II.5. Les effets de l'insuline

Les cellules de l'organisme, leurs membranes plasmiques se comportent comme une barrière imperméable aux oses (sauf les hépatocytes, les neurones, les cellules sanguines et les cellules β des îlots.). Mais quand l'insuline est présente, elle permet les perméabilités. Il facilite le transport du glucose du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire. Le transport du glucose dans la cellule constitue l'étape limitante de son métabolisme. Une diminution de l'habileté de l'insuline à stimuler le transport du glucose pourrait être l'expression prédominante de la résistance à l'insuline. Afin d'exercer son action glucorégulatrice, l'insuline doit tout d'abord se lier à son récepteur membranaire, ce qui a pour effet d'activer certaines voies de signalisation. Lorsque l'insuline se lie à son récepteur membranaire, ce dernier subit un changement conformationnel qui provoque l'autophosphorylation de certains résidus tyrosine de la sous unité β , et stimule ainsi l'activité tyrosine kinase. Cette première étape de phosphorylation entraîne ensuite la phosphorylation de son substrat intracellulaire (IRS-1) qui à son tour induit l'activation de la PI 3-kinase. Cette suite de phosphorylation provoque l'activation de deux autres enzymes cytosoliques, PKB (protéine kinase B) et PKC (protéine kinase C), qui permettront la translocation de transporteurs du glucose, les GLUT, à partir d'un pool intracellulaire vers la surface membranaire, ce qui permet ainsi l'entrée du glucose dans la cellule et par conséquent, la réduction de la glycémie (Figure : 6). Et les différentes voies métaboliques sont alors stimulées [17] (Tableau : I).

Tableau I : les effets de l'insuline [14].

Site d'action	Les voies métaboliques
Foie	stim. glycogénogenèse, inh. glycogénolyse
Muscles	stim. glycogénogenèse, stim. glycolyse, inh. protéolyse, inh. lipolyse
Tissus adipeux	stim. lipogenèse, inh. glycogénolyse, inh. protéolyse
Cellules (sauf les neurones)	pénétration et utilisation du glucose

stim. Stimulation.

inh. Inhibition.

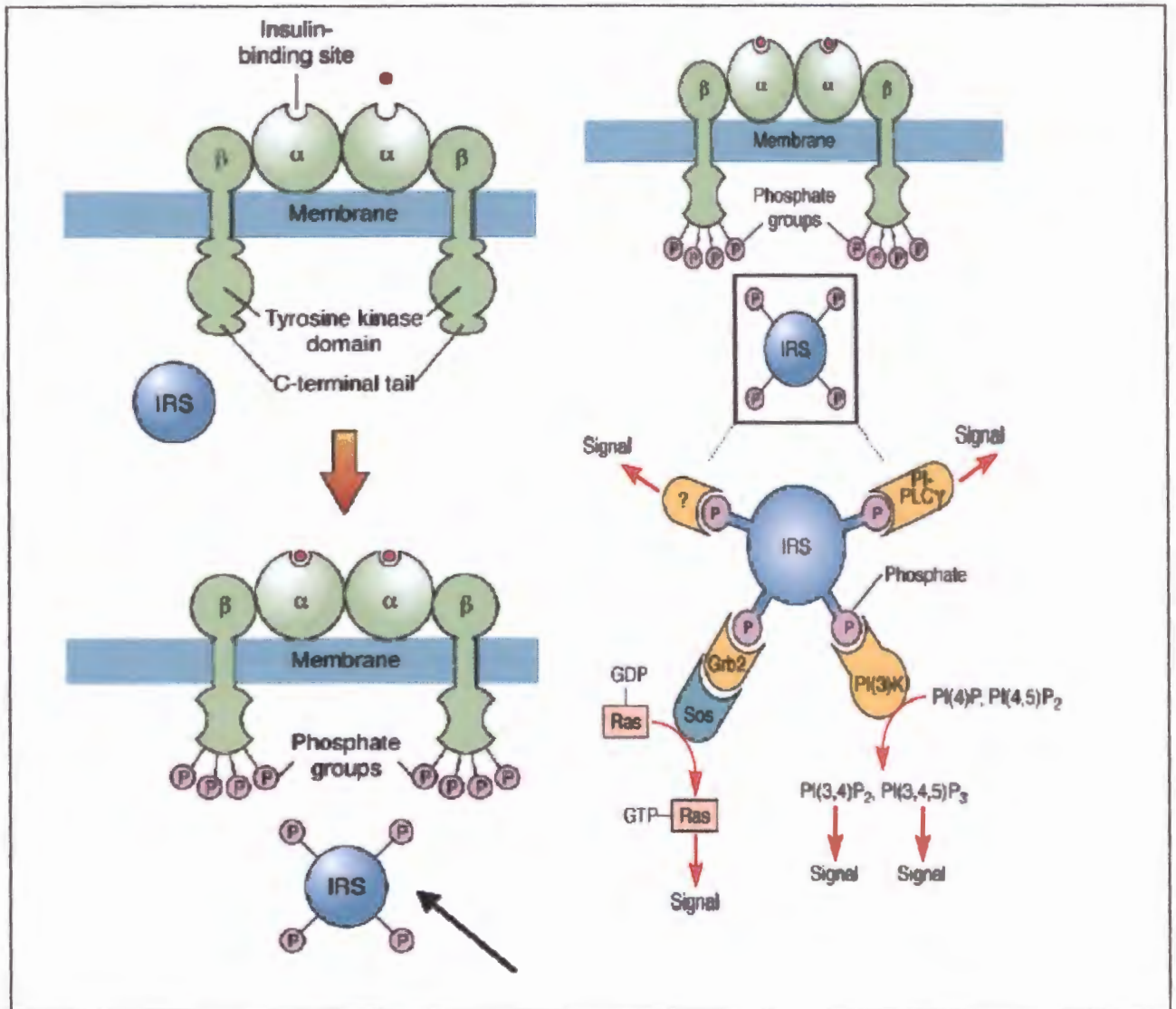


Figure 6 : l'action cellulaire de l'insuline [15].

L'insuline module donc le métabolisme des nutriments absorbés :

II.5.1. Métabolisme des glucides

Au niveau des cellules hépatiques, l'insuline stimule la glycogénèse c'est-à-dire le stockage du glucose sous forme de glycogène dont elle inhibe la dégradation par stimulation de l'activité glycogène synthétase.

L'insuline stimule l'utilisation du glucose par la glycolyse ou son oxydation par la voie des pentoses phosphate et s'oppose à la fabrication de glucose à partir d'acides aminés glucoformateurs (néoglucogénèse) et à la sortie du glucose du foie. Cette hormone inhibe la production du glucose en diminuant la glycogénolyse par inhibition du glycogène phosphorylase.

Dans les cellules musculaires, l'insuline favorise le transport membranaire et la conversion du glucose en glycogène par activation du glucose 1 phosphate transférase, de la voie des pentoses et du cycle de Krebs. La stimulation de la sécrétion d'insuline est sous le contrôle principal des enzymes glucokinase (GK) et glucose 1,6 diphosphatase métabolisant les hexoses (Figures : 7 et 8).

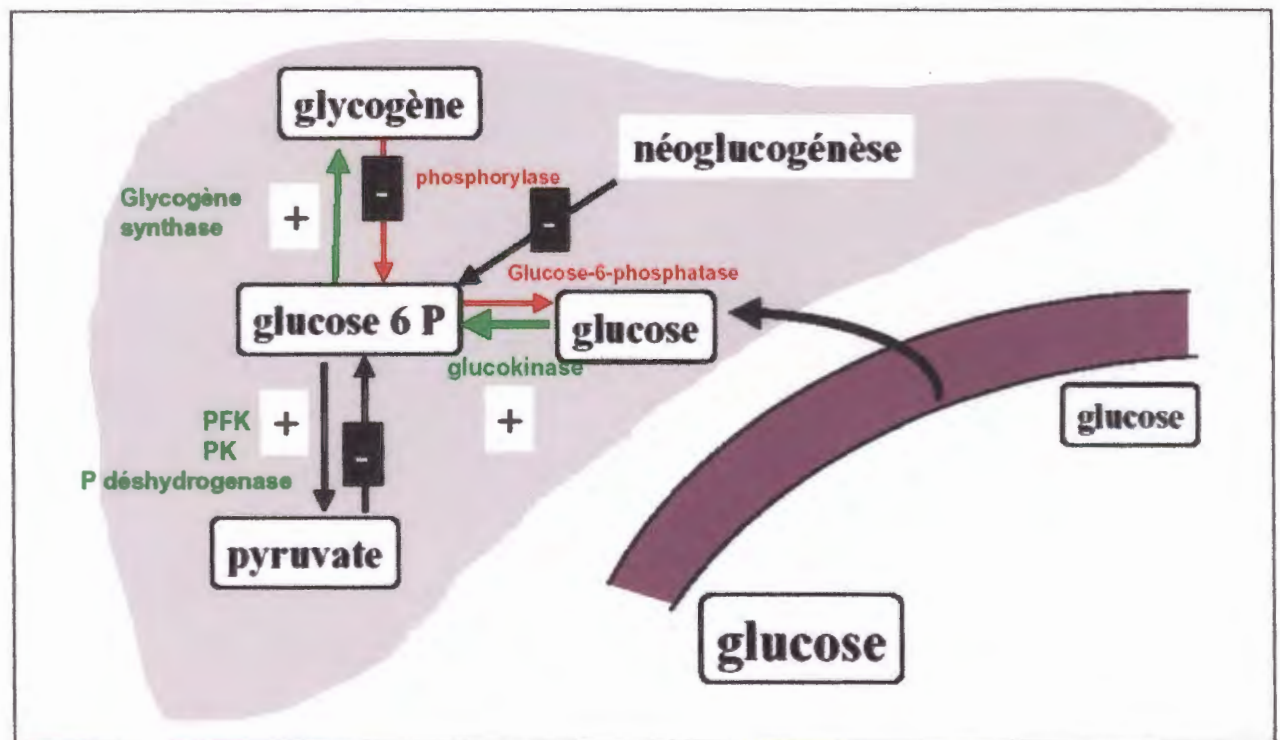


Figure 7 : métabolisme des glucides dans le foie [15].

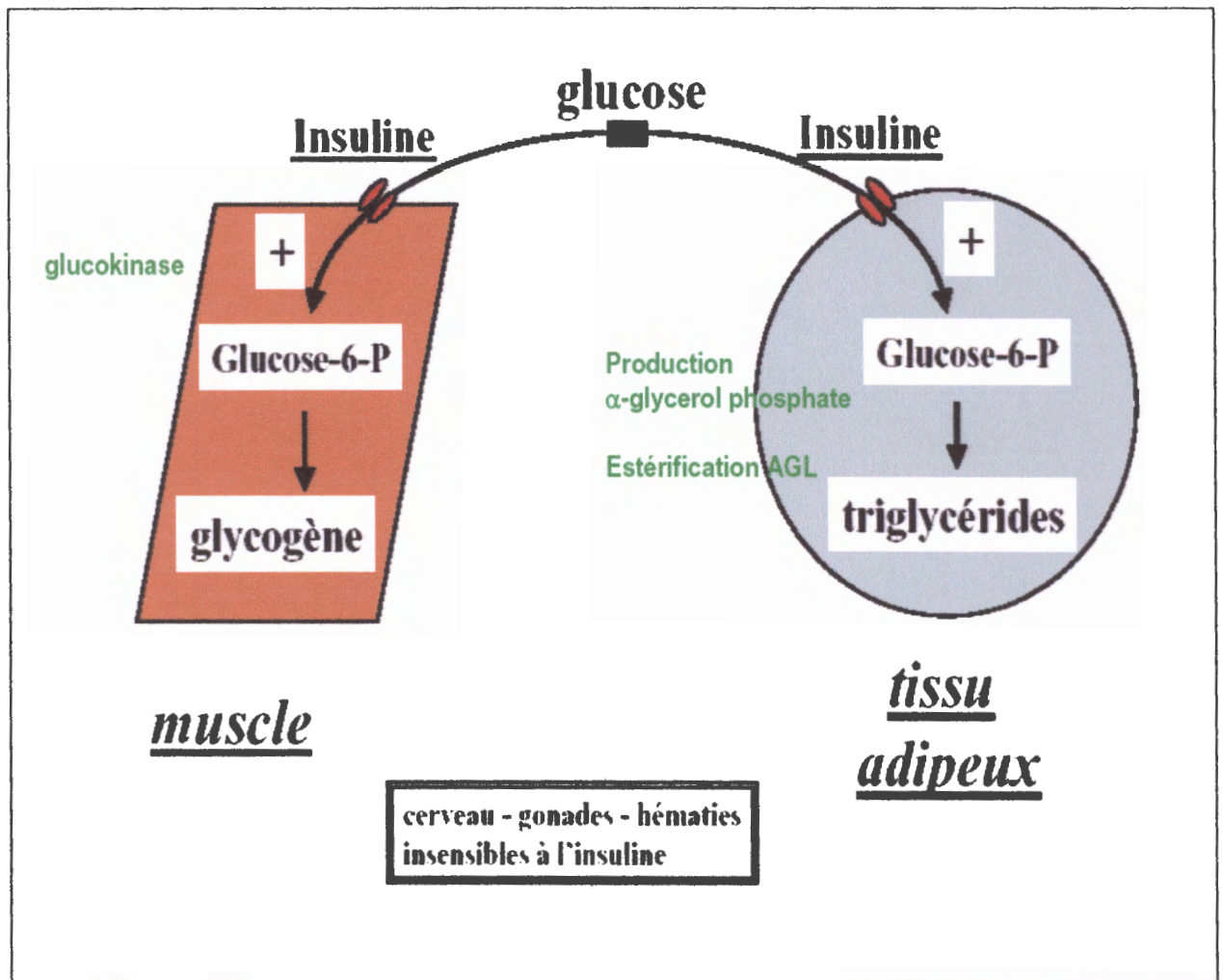


Figure 8 : métabolisme des glucides dans les adipocytes et les muscles [15].

II.5.2. Métabolisme des lipides

L'insuline exerce une action anti-lipolytique en diminuant la libération des acides gras libres et du glycérol du tissu adipeux. Ce tissu se révèle particulièrement sensible à l'action de cette hormone, qui y exerce ces effets avec des concentrations plasmatiques de 7 à 10 fois inférieures à celles nécessaires à ses autres actions.

Dans les adipocytes, elle favorise la captation des triglycérides en augmentant l'activité de la lipoprotéine lipase et augmente la synthèse de ces derniers à partir du glucose ou de l'acétate. L'entrée des lipoprotéines sériques dans ces cellules est également stimulée par l'insuline.

Cette hormone favorise, au niveau hépatique, la synthèse des acides gras libres et l'estérification des triglycérides. Enfin, elle agit comme régulateur de la concentration des corps cétoniques circulant en diminuant leur libération par le tissu adipeux et l'oxydation des acides gras libres et de l'acétyl CoA et en augmentant la consommation des corps cétoniques au niveau musculaire (Figure : 9).

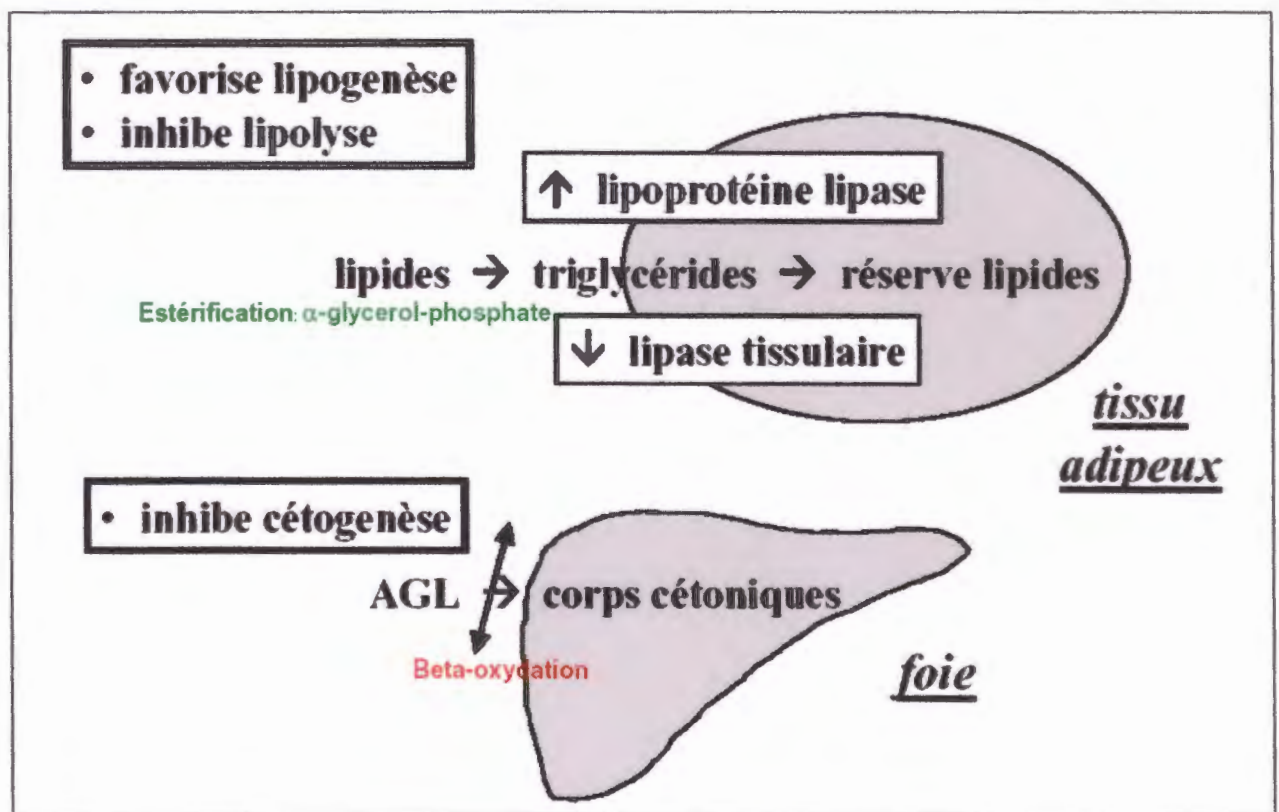


Figure 9 : métabolisme lipidique [15].

II.5.3. Métabolisme des protéines

Au niveau protidique, L'insuline est responsable de maintien de la balance azotée. Elle exerce son action anabolique au niveau musculaire et hépatique selon deux voies:

- Stimulation de la synthèse protéique à partir d'acides aminés plasmatiques (effets dépendant de l'AMP cyclique),
- Inhibition du catabolisme protéique (diminution de la synthèse d'urée) et de la gluconéogenèse à partir d'acides aminés glucoformateurs.

En plus de ces effets anaboliques, cette hormone est nécessaire à la croissance de l'organisme [21].

Chapitre III

Le zinc

Les oligoéléments ont été reconnus comme indispensables à la croissance et au développement des micro-organismes, des plantes et des animaux ; d'autres le seront probablement dans l'avenir. Ces éléments essentiels entrent dans la composition de molécules organiques nécessaires à des réactions fondamentales du métabolisme cellulaire. D'autres sont indispensables à l'accomplissement d'une fonction particulière.

Des maladies de carence affectent les plantes, les animaux et l'homme lorsque les besoins en oligoéléments des organismes ne sont pas satisfaits. Leur absorption en quantités excessives est nuisible, en raison de phénomènes toxiques [4].

Le zinc est l'un des oligo-éléments dit essentiel car son retrait provoque dans l'organisme des anomalies structurelles et physiologiques voisines chez plusieurs espèces et son seul apport prévient ou guérit ces troubles [22].

III.1. Propriétés physicochimiques de l'atome du zinc

Le zinc est un métal caractérisé par leur conductivité de la chaleur et leur pouvoir de refléter la lumière sans la modifier [23], il fait partie du groupe 2b de la classification de Mendeleïev avec le cadmium et le mercure. Il possède le numéro atomique 30 et une masse moléculaire de 65.37, le rayon de l'ion Zn^{+2} est de 0.93 \AA .

Le potentiel redox de Zn/Zn^{++} est de 0.763 V. le zinc possède un seul degré d'oxydation 2. Le Zn donne facilement des complexes avec les groupes chargés négativement. Les complexes du Zn sont généralement de coordination 4, tétraédriques, mais peuvent aussi être octaédriques et pentaédriques [24.25], ces complexes sont moins stables que ce formés avec le cobalt, le cuivre ou le nickel.

Les principaux ligands donnant des liaisons de covalences avec le Zn sont les groupes thiol, amine ou amidazole des acides aminés ou des protéines. La formation de complexe est indispensable pour comprendre le rôle biochimique ou le métabolisme du Zn. Il n'existe pratiquement pas de Zn libre dans l'organisme, donc pas de phénomène de diffusion, mais des échanges entre molécules complexant de nature et de force variables selon les tissus ou des mouvements du Zn suivant le sort de son vecteur protéique [26].

III.2. Sources et Apports alimentaires du Zn

III.2.1. Sources alimentaires

Le Zn se trouve à des concentrations élevées dans les viandes et les poissons (0.03 mg/g), ainsi que dans les fruits de mer, les serials et les légumes sec. Les viandes rouges sont toute fois plus riches en Zn que les viandes blanches, la volaille et les poissons. Les huîtres constituent les aliments les plus riches, 1 mg/g.

Les légumes verts, les fruits, les sucres, les matières grasses et les boissons sont assez pauvres en Zn (0.0003 à 0.0005 mg/g). La concentration en Zn de l'eau est variable. Les eaux de source sont plus pauvres en Zn (0.005 à 0.177 mg/l) que les eaux de distribution. La concentration en Zn du lait varies en fonction de l'espèce animale et de la durée de la lactation [26.27].

III.2.2. Apports alimentaires

L'apport journalier recommandé (AJR) est le niveau de consommation nécessaire et suffisant pour pratiquement chaque individu (97-98%) en bonne santé. (Tableau : II) [28].

Tableau II : représente l'apport journalier recommandé (mg) [29].

Période	Age	Hommes	Femmes
Nourrissons et Enfants	7 mois à 3ans	3	3
Enfants	4 à 8 ans	5	5
	9 à 13 ans	8	8
Adolescents	14 à 18 ans	11	9
Adultes	19 et plus	11	8
Grossesse	18 ans	—	13
	19 et plus	—	11
Allaitement	18 ans	—	14
	19 et plus	—	12

III.3. Métabolisme

III.3.1. Répartition du zinc dans l'organisme

Le corps contient environ 2.5g de zinc dont 30% dans les os et 60% dans les muscles (Tableau III). Les concentrations tissulaires varient en fonction de l'âge. Chez le nouveau-né, le foie et les os sont plus riches en zinc que chez l'adulte et le muscle en contient des quantités moindres. Les liquides de l'organismes ne représentent en quantité qu'une faible part du zinc total, les éléments figurés du sang étant bien plus riches que le plasma. Le zinc étant lié en grande partie aux protéines, il se retrouve à des concentrations beaucoup plus élevées dans les liquides riches en protéines tels le plasma, que dans les exsudats tels L.C.R [26].

Tableau III : concentration de zinc dans différents organes et tissus de l'adulte sain de 70 kg [26].

Tissu	Zinc (g/organe)	Zinc (% zinc total de l'organisme)
Muscle	1.53	57
Os	0.77	29
peau	0.16	6
Foie	0.13	5
Cerveau	0.04	1.5
Rien	0.02	0.7
Cœur	0.01	0.4
Cheveux	<0.01	0.1
Plasma	<0.01	0.1

III.3.2. L'absorption digestive

Le site principal d'absorption du zinc semble être l'intestin grêle, bien que toutes les parties de l'intestin puissent y participer. La captation du zinc par la bordure en brosse de l'intestin s'effectue selon plusieurs processus dont l'implication dépend de la concentration du zinc dans le chyme intestinal. Lorsque celle-ci est faible, le zinc est capté par la bordure en brosse selon un processus actif, spécifique et saturable, mettant en jeu un transporteur. A l'inverse, lorsqu'elle est élevée, le zinc traverserait la paroi de l'intestin selon un processus passif, non spécifique et non saturable. La diffusion paracellulaire représente la principale composante non saturable de l'absorption du zinc, car les ions zinc sont hydrophiles et ne peuvent traverser la membrane par diffusion passive [22].

III.3.3. Transport

La principale fraction du zinc plasmatique (environ 65 %) est faiblement liée à l'albumine et l'autre fraction (environ 30 %) est fortement liée à l' α_2 -macroglobuline. D'autres protéines, telles que la transferrine, la glycoprotéine riche en histidine, et peut-être les métallothionéines ainsi que des acides aminés forment des liaisons avec le zinc dans le plasma [22].

III.3.4. Rôle du foie dans le métabolisme du zinc

Le foie, qui contient moins de 5 % du zinc total, joue un rôle central dans le transfert et la distribution du zinc. Selon Rucker et al (1994), environ 30 à 40 % du zinc nouvellement absorbé sont captés par le foie dont une fraction significative retourne dans le plasma. Le zinc lié à l'albumine est supposé représenter la source principale de zinc pour les tissus autres que le foie, bien que les mécanismes de captation ne soient pas bien connus. La captation du zinc par les tissus semble être liée à leur besoin et aux rôles de stockage des différents organes. Le zinc qui reste dans le foie peut être associé à la membrane des cellules hépatiques, à des métalloenzymes, être stocké au niveau des métallothionéines ou être excrété via la bile [26].

III.3.5. Excrétion du zinc

Le zinc est principalement excrété par voie fécale selon deux composantes : le zinc alimentaire non absorbé et le zinc endogène (endogène ; provient de l'excrétion par la mucine, la salive, les sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques qui est évaluée à 5 μ mole/jour). L'excrétion urinaire constitue une voie mineure d'élimination du zinc, de 1 à 2 % de l'excrétion totale [22, 30].

Aussi, le zinc est éliminé par la sueur en quantité représente environ 0.5 mg/j. la quantité éliminée par cette voie est diminuée en cas d'apports fiable. Elle ne joue pas de rôle appréciable dans la régulation de l'homéostasie [26].

III.4. Fonctions du zinc

Le zinc joue un rôle dans l'expression des gènes (Figure : 10), la stabilisation de la structure des protéines, la réplication cellulaire, dans le fonctionnement de système immunitaire [31] et la stabilisation de la membrane et du cytosquelette. Il intervient dans la plupart des métabolismes biologiques fondamentaux (synthèse et dégradation des glucides, lipides, protéines et acides nucléiques) par l'intermédiaire de plus de 300 enzymes dans les 6 classes : oxydoréductases, transférases, hydrolases, lyases, isomérases et ligases [22]. Dans ces métalloenzymes, son rôle peut être structural, catalytique, régulateur ou mixte (structural/catalytique, régulateur/catalytique). Parmi ces enzymes l'anhydrase carbonique intervient dans l'élimination du dioxyde de carbone (Figure : 11). Son rôle est essentiel pour la vie et un changement de statut en zinc est sans effet sur son activité. Le zinc stabilise également la structure tertiaire d'hormones peptidiques (insuline, NGF : facteur de croissance des nerfs, gustine, thymuline), leur conférant une forme active ou une plus grande stabilité [32, 33].

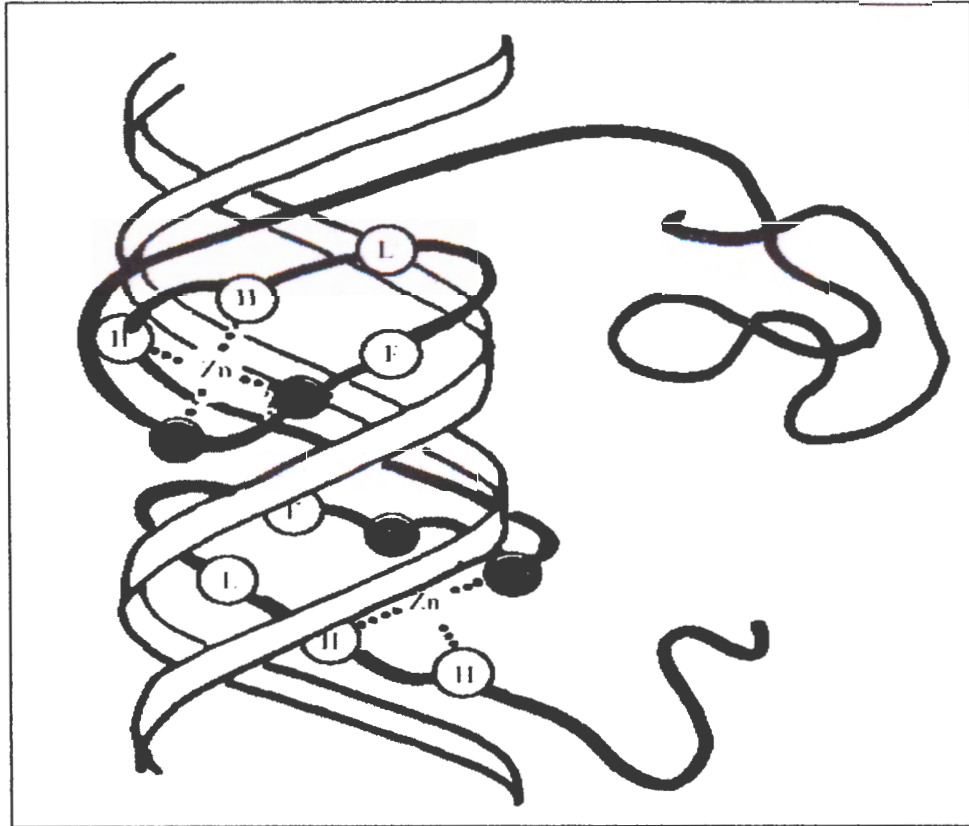


Figure 10 : Fixation au niveau d'un gène d'un facteur de transcription de l'ADN [34].

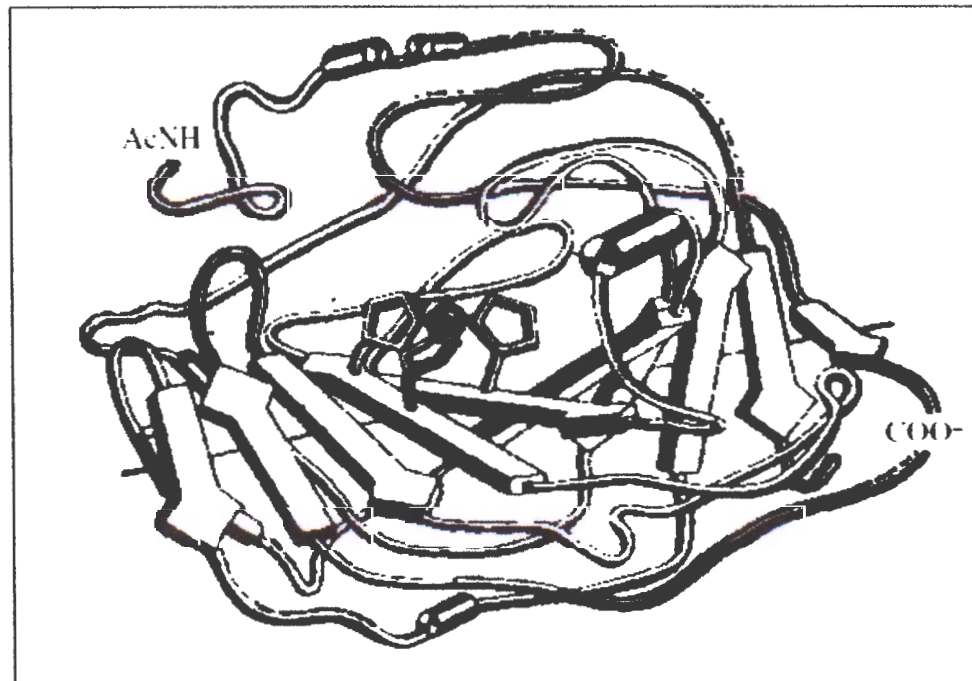


Figure 11 : Structure de l'anhydrase carbonique montrant l'atome de zinc au centre de la molécule protéique (bille noire) [34].

III.5. Carences en zinc

Les carences en zinc se traduisent par un certain nombre de signes cliniques, fonction de la gravité de la maladie. Les carences sont d'origines variables (diminution des apports, augmentation des besoins, malabsorption ou augmentation des pertes). Certains de ces signes cliniques se trouvent dans des nombreuses pathologies [26].

III.5.1. Signes cliniques de la carence en zinc

- **Des lésions cutanées** : siégeant préférentiellement autour des yeux, de la bouche, du nez, au niveau périanal, des parties génitales ou des extrémités.
 - **Une difficulté de cicatrisation** des plaies.
 - **Une anorexie** associée à des troubles des goûts et de l'odorat.
 - **Les troubles de la vision nocturne** sont les plus fréquents mais des troubles de la vision des couleurs, des troubles de regard.
 - **Retard de croissance** et perte de poids.
 - **Trouble osseux** notamment de la calcification.
 - **Retard de la maturation sexuelle**, impuissance, surtout chez le sujet masculin, associés à une diminution de la libido.
 - **Immunodépression** : principalement de l'immunité à médiation cellulaire, chez le jeune enfant la carence en zinc induit une atrophie de thymus, de la rate et des organes lymphoïdes avec accumulation de lymphocytes immatures au niveau de la rate.
- Troubles neuropsychiatriques** : trouble des comportements et du sommeil, dépressions, convulsion, réduction de faculté intellectuelles, perte de mémoire [26].
-

III.5.2. Les pathologies associées à une carence en zinc

Le tableau : IV mentionne les principales maladies pour lesquelles une carence en zinc est évoquée et leurs causes, souvent multiples [26].

Tableau IV: Origine des carences en zinc [26].

Maladies	Origine
acrodermatite entéropathique	G, M
enfants (croissance, puberté)	B
diarrhées chroniques	M, P
diverticule intestinal	M
obstruction biliaire	M
entéropathies	P
insuffisance pancréatique	M
cancers	R, B, A, M
brûlures étendues	P, R, B
dermatoses exfoliatrices	P
diabète type 1	P, M
protéinuries	P
insuffisance rénale	R, B, A, P, M

G : origine génétique,
M : carence par malabsorption,
B : augmentation des besoins,
T : modification du transport.

A : carence d'apport,
P : augmentation des pertes,
R : diminution des réserves,

III.6. L'effet toxique du zinc

Le zinc est très peu toxique et rares sont les cas d'intoxications aiguës ou chroniques décrits.

L'administration du zinc par voie orale peut entraîner même à dose relativement faible un certain inconfort pour le patient. Le goût est amer et métallique. Des troubles gastriques (nausées, vomissements, dyspepsie, brûlures gastriques, parfois des diarrhées) peuvent survenir. Ces troubles sont plus fréquents lorsque le zinc est administré sous forme de sels que lors de l'administration d'un chélate.

Selon Underwood et Suttle, 1999, la susceptibilité de l'animal dépend principalement des teneurs en calcium, fer, cuivre et cadmium de l'aliment. Au-delà de 1000 mg/kg, le zinc peut induire une déficience en fer et en cuivre et conduire à une anémie [22] et une perturbation de l'érythropoïèse. Sur le plan biologique, les HDL sont abaissées et les LDL et la glycémie peuvent être augmentée [26,35].

Discussion :

La relation zinc, insuline et diabète

Dans l'organisme, l'insuline est produite par des cellules spécialisées, dites cellules bêta, se trouvant dans le pancréas. L'insuline y est stockée, à l'état solide, dans des vésicules sous forme de complexes cristallins avec des ions du zinc (Zn^{+2}). L'apport de ces ions métalliques est donc nécessaire à une bonne disponibilité de l'insuline [36].

Une fois, le zinc d'origine alimentaire est arrivé au sang grâce à l'absorption intestinale. Il existe également des protéines sériques responsables de transfert du zinc vers les différents tissus de l'organisme (notamment l'albumine et la transferrine). La captation cellulaire du zinc sérique nécessite la présence des molécules clés appelées les transporteurs du zinc (Zn T).

Huit molécules transporteurs du zinc ont été identifiées aux quatre coins du monde. Baptisées ZnT-1, ZnT-2 etc., elles ont toutefois l'inconvénient d'être présentés dans de nombreux tissus, donc inadaptées à une action thérapeutique spécifique d'un type cellulaire. Favier et Sève, 2005, ont montré que le ZnT-8 est spécifique du pancréas. Elle constitue une cible idéale pour faciliter le transport du zinc et accroître le stock d'insuline disponible des cellules β , tout en exerçant un rôle protecteur sur l'organe (effet anti-oxydant et anti-apoptotique du zinc) [1].

Le zinc joue un rôle important dans le stockage et la sécrétion de l'insuline [37]. La molécule du glucose traverse la membrane plasmique de la cellule bêta par une diffusion facilitée à l'aide d'un transporteur de glucose, le GLUT-2. L'étape limitante pour le métabolisme de glucose est sa phosphorylation en glucose-6-phosphate via l'enzyme glucokinase. Lorsque la concentration extracellulaire du glucose est élevée, il se produit une augmentation rapide du métabolisme du glucose, qui amène une augmentation rapide du ratio cytoplasmique ATP/ADP. Cette réaction engendre la fermeture des canaux potassiques situés dans la membrane plasmique de la cellule bêta qui sont contrôlés par le niveau intracellulaire d'ATP. Lorsqu'il y a fermeture des canaux de K^+ , la cellule bêta se dépolarise, des canaux calciques s'ouvrent. Dès lors, la concentration de Ca^{++} intracellulaire augmente et induit une cascade de réactions, impliquant des protéines qui sont contrôlées par le calcium (protéine qui joue le rôle de récepteur intracellulaire du calcium). Ceci provoque, en toute fin, la sécrétion par exocytose de granules sécrétoires d'insuline [18]. Des études montrent que le zinc intervient dans l'activation du canal K ATP pancréatique en liant avec deux résidus de l'histidine (326 et 332) dans la sous unité SUR (sulfonyleurea receptor) qui active le canal K ATP [38].

Chez l'animal, la carence en zinc induit une diminution de la concentration de zinc du pancréas et du chélate insuline-zinc stocké dans les cellules bêta des îlots de langerhans, de la sécrétion d'insuline et augmenterait soit la dégradation de l'insuline, soit la résistance des tissus périphériques à l'insuline. La baisse de la sécrétion insulinaire pourrait être secondaire à la perte d'appétence provoquée par la carence en zinc.

Le zinc pourrait également jouer un rôle dans la synthèse de l'insuline car cet élément intervient dans l'activité des enzymes clés de la synthèse (notamment l'ARN et l'ADN polymérase). Il participe à la polymérisation de l'insuline au niveau des cellules bêta. La carence induirait des modifications structurales de l'insuline et entraînerait une augmentation de la synthèse de molécules à activité de type insuline. La sécrétion de proinsuline ne semble pas modifiée par la carence en zinc.

Le zinc intervient aussi dans la traduction et la synthèse de récepteurs d'insuline. Cet élément interviendrait enfin dans la fixation de l'insuline à son récepteur [39].

Les études sont très contradictoires chez le diabétique. Probablement en raison de la mauvaise définition des populations étudiées et de la complexités de la maladie. Il semble que la zincémie soit abaissée et le zinc urinaire augmenté dans le diabète de type I.

Le zinc leucocytaire et par contre normal. L'absorption du zinc semble diminuée. C'est même modifications sont inconstantes dans le diabète de type 2. Les régimes riches en fibre ou la situation d'hypercatabolisme serait une des causes de la carence en zinc, celle-ci favoriserait les complications oculaires, cutanées et immunitaires [26].

Conclusion

Conclusion générale :

Le zinc joue un rôle clé dans l'apparition du diabète car cet élément est indispensable dans la régulation de la production de l'insuline par les cellules bêta des îlots du pancréas et l'utilisation du glucose par les muscles et les autres tissus de l'organisme. Donc, la capacité de la synthèse, la sécrétion de l'insuline et l'utilisation du glucose sont affaiblis dans l'état de la carence du zinc. D'autre part le zinc intervient dans la régulation, la traduction et la synthèse de récepteurs de l'insuline.

On peut conclure que la mauvaise absorption et/ou répartition du zinc dans l'organisme conduisent à l'apparition :

Soit du diabète de type 1: quand le zinc est absent dans la cellule bêta, ces dernières deviennent incapables de produire de l'insuline et une hyperglycémie s'installe.

Soit du diabète de type 2 : quand le zinc est absent dans les tissus cibles insulino-sensibles, ces derniers deviennent incapables de synthétiser les récepteurs spécifiques à l'insuline, donc cette hormone ne se fixerait pas. D'autre part cette absence provoque une insulino-résistance car le zinc facilite la fixation de l'insuline à son récepteur et une hyperglycémie s'installe.

Résumé

Le zinc est un oligo-élément qui entre dans la production de l'insuline et la composition de certains enzymes qui catalysent un nombre illimité de réactions biochimiques. On sait que le diabète sucré est caractérisé par de multiples dérèglements biochimiques et métaboliques en raison d'un déficit absolu ou relatif en insuline ou diminution de son activité. D'après notre recherche bibliographique, on a pu bien montrer la relation entre zinc, insuline et la survenue du diabète sucré. Et toute carence en zinc peut avoir un impact sur le développement du diabète sucré.

Mots clés : Zinc, Insuline, Diabète sucré.

Abstract

Zinc is a trace element that enters in the production of the insulin and the composition of some enzymes that catalyse an unlimited number of biochemical reactions. We know that in the diabetes mellitus there is a lack of insulin production or resistance to the effects of insulin are predominant. According to our bibliographic research, we could really show the relation between zinc, insulin in the diabetes mellitus apparition. And all zinc deficiency made, can have an impact on the development of the diabetes mellitus.

Key words: Zinc, Insulin, Diabetes mellitus.

الخلاصة

يعتبر معدن الزنك من العناصر الضرورية للجسم، حيث يدخل في عملية تخليق هرمون الأنسولين و في بنية تركيبية بعض الإنزيمات المحفزة لعدد غير محدود من التفاعلات الحيوية. وبما أن الداء السكري يتميز باضطرابات أيضية بسبب نقص في تخليق أو إفراز الأنسولين وكذلك انخفاض في نشاط هذا الأخير. فإنه وانطلاقاً من الدراسة النظرية التي قمنا بها، يتضح الارتباط الوثيق بين عنصر الزنك و ميتابوليزم الأنسولين، أي أن التغير في مستوى عنصر الزنك بالجسم يؤثر على عملية تخليق، تخزين و إفراز هذا الهرمون، إذ أن النقص في عنصر الزنك يلعب دوراً هاماً في تطور الداء السكري و بعض مضاعفاته.

كلمات مفتاحية: الزنك، الأنسولين، الداء السكري.

Références Bibliographiques

- [1] : **A. FAVIER et M. SEVE** In : **RICHARD GARDATTE**. (2005). Diabète. Zn T 8, Une nouvelle cible thérapeutique. CEA TECHNOLOGIES. pp. 2 et 3.
- [2] : **CLARENCE CLOTTEY, GEOFFROY SCOTT, FRANK MO, REBECCA STUART, GLENN ROBINS et BERNARD CHOI**. (2002). le diabète au Canada. deuxième édition, Canada. pp. 21-33
- [3] : **CEDEE ANNE LECIAIR**. (1998). Incidence et Prévalence du Diabète au Nouveau-Brunswick. Thèse présentée pour répondre aux exigences partielles de la Maîtrise ès sciences (nutrition). pp. 3-12
- [4] : **ENCYCLOPAEDIA UNIVERSALIS**. (2004). Hyperglycémie, Insuline et Oligoélément.
- [5] : **J. HUET**. (1995). Médicaments en relation avec des systèmes hormonaux. (Ed.). Association Française des Enseignants de Chimie Thérapie. pp.51-58
- [6] : **HACHETTE ENCYCLOPEDIE**. (1996). La santé de A à Z. (Ed.). N. 9323. France. pp.189-198.
- [7] : **GEORGES HENNEN**, (1996). Biochimie Humaine. Introduction Biochimique à la Médecine Interne. (Ed). De Boeck. pp.459-475
- [8] : **ETIENNE ALEXANDRE**. (1995). Encyclopédie la rousse de la santé. pp.283-284, 461-466
- [9] : **F. SEKKAL, BELHANI M., BENOTMANE A., BOUZID K., HAFIZ S., HADDAM H., CHABANI S., AZOUANI Y.** (2005). Cahiers de la Santé. (Ed.). R.S.M. communication, Alger, N 23. pp.73-75
- [10] : **P.Y. BENNHAMOU**. (2005). Diagnostique Positif et Etiologique du Diabète. (Ed.). Corpus Médical. pp.5-6
- [11] : **HAROLD FREIDMAN**. (1997). Manuel de diagnostic médical, symptômes, étiologie et amant. pp. 113
- [12] : **M. PHILBERT**. (1985). Médecine de Travail. (Ed.). France. pp.285
- [13] : **PHILIPPE ARTET**. (1994). Dictionnaire Pratique des Anomalie Biologiques. (Ed.). MARRE Editeur. Pp .191-197

- [14]: **Anonyme.** (1979). Encyclopédie, Les phénomènes régulateurs. pp. 434-436
- [15]: **JOHN WILEY and SONS.** (1999). Pancréas Endocrine. Inc. pp. 1-35
- [16]: **E.E. BAULIEU., CORVOL P., FREYCHET P., DESBUQUOIS B., HANOUNE J., JARD S., LABRIE F., MENARD J., ROYER P. et LISSITZKY S.** (1978). Hormones. Aspects Fondamentaux et Physio-Pathologiques (Ed.). Hermann. pp. 362-365
- [17]: **FREDERIC BOURGOIN.** (2006). Caractérisation de l'Association entre les Effets Vasculaires et Métaboliques de l'Insuline chez des rats Insulino-résistants et ayant un Surplus de Poids. (Mémoire pour l'obtention de grade de maître ès sciences). pp. 7-9
- [18]: **LUCIE LAFRANCE.** (1996). l'Insulinothérapie Intensive et son Application Clinique chez les Adultes et les Adolescents Diabétiques Insulinodépendants. (thèse en vue de l'obtention du grade de Philosophie Doctor en nutrition). pp.1-26
- [19]: **MASAYUKI KAJI.** (2001). Zinc in endocrinology. International Paediatrics , 16 (3),1-7
- [20]: **J.P. DUPOWY,** (1992). Hormones et Grandes Fonctions, Tom.1. (Ed.). Paris. ISBN 2-7298-9282-6. pp. 205-206
- [21]: **J.P. DUPOWY et Y. DODEY.** (1993). Hormones et Grandes Fonctions, Tom. 2. (Ed.). Paris. ISBN 2- 7298-9318-0. pp.143-145
- [22]: **P.S. REVEY C. JONDERVILLE, J.Y. DOURMAD, Y. NYS.** (2003). le Zinc dans l'Alimentation du Porc : Oligoélément Essentiel et Risque Potentiel pour l'Environnement. INRA Production Animal. 16(1),3-18.
- [23]: **J. Le COARER,** (1994). Chimie le Minimum Vital. (Ed.). ISBN2 7061-3426. pp.19
- [24]: **P.W. ATKINS.** (1996). Elément de Chimie Physique. (Ed.). ISBN 2-7298-9318. pp. 404
- [25]: **M. GRUYMONT.** (2003). Structure de la Matière. (Ed.). Cedex. 06. pp. 385
- [26]: **J. ARNAUD et A. FAVIER. In : P. CHAPUIS.** (1998). les Oligoéléments en Médecine et Biologie. (Ed.) Cachan Cedex. pp.347-387

- [27]: **A. GOUDOT et D. BERTRAND**, (1970). les Oligoéléments. Presses Université de France. 29 771, pp.13-14
- [28]: **Corpus de Gériatrie**, (2000). Nutrition du Sujet Agé. pp. 55-68
- [29]: **Food and Nutrition Board, Institute of Medicine**, (2001). Zn. Dietary reference intake for Vitamin A, Vitamin K, Boron, Chromium, Vanadium and Zinc. National Academy Press. Pp. 472-501
- [30]: **MERYL E. WASTENEY, ANGLUS A., RAMON M. B., and KOLINJAVADI N. SIVA SUBRAMANIAN**. (1999). Zinc Absorption, Distribution, Excretion, and Retention by Healthy Preterm Infant. International Paediatrics research foundation. Inc, 45(2): 191-195
- [31]: **Y. NYS**. (2001). Oligoéléments, croissance et santé du poulet de chair. INRA Productions Animales.14 (3) : 171-180.
- [33]: **MICHAEL HAMBIDGE**. (2000). Zinc and Health: Current Status and Future Direction. J. Nutr. 130: 1344s-1349s.
- [34]: **ALAIN FAVIER**. (1994). Physiologie. Tom.1. (Ed.). CORLER, Imprimeur, S.A.14110 CONDÉ sur Noireau (France). pp.160-162
- [35]: **SIMMER K., PUNCHARD N.A., MURPHY G., THOMPSON R.P.H.** (1985). Prostaglandin production and zinc depletion in human pregnancy. *Pediatr. Res.*, 19. pp. 697-700.
- [36]: **MICHEL SEVE**. (2004). Zinc et l'Insuline. Direction des Sciences de la Matière. CEA-GRENOBLE. pp. 1
- [37]: **ARTHER B. CHAUSMER**. (1998). Zinc, Insulin and Diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*, 17(2): 109 115.
- [38]: **CARLAG. TAYLOR**. (2005). Zinc, the pancreas, and diabetes: Insights from rodent studies and future directions. *BioMetals*. 18: pp. 305-312.
- [39]: **LEWIS MEHL-MADRONA**. (2004). Zinc and Diabetes. *HAMM*. NO. 016. pp. 01

Site web:

[32]: http://www.pepub_webmaster@nih.gov

Etude de la relation : zinc- diabète

Résumé :

Le zinc est un oligo-élément qui entre dans la production de l'insuline et la composition de certains enzymes qui catalysent un nombre illimité de réactions biochimiques. On sait que le diabète sucré est caractérisé par de multiples dérèglements biochimiques et métaboliques en raison d'un déficit absolu ou relatif en insuline ou diminution de son activité. D'après notre recherche bibliographique, on a pu bien montrer la relation entre zinc, insuline et la survenue du diabète sucré. Et toute carence en zinc peut avoir un impact sur le développement du diabète sucré.

Mots clés: Zinc, Insuline, Diabète sucré.

Abstract :

Zinc is a trace element that enters in the production of the insulin and the composition of some enzymes that catalyse an unlimited number of biochemical reactions. We know that in the diabetes mellitus there is a lack of insulin production or resistance to the effects of insulin are predominant. According to our bibliographic research, we could really show the relation between zinc, insulin in the diabetes mellitus apparition. And all zinc deficiency made, can have an impact on the development of the diabetes mellitus.

Key words: Zinc, Insulin, Diabetes mellitus.

المخلص:

يعتبر معدن الزنك من العناصر الضرورية للجسم، حيث يدخل في عملية تخليق هرمون الأنسولين و في بنية تركيبية بعض الإنزيمات المحفزة لعدد غير محدود من التفاعلات الحيوية. وبما أن الداء السكري يتميز باضطرابات أيضية بسبب نقص في تخليق أو إفراز الأنسولين وكذلك انخفاض في نشاط هذا الأخير. فإتته وانطلاقا من الدراسة النظرية التي قمنا بها، يتضح الارتباط الوثيق بين عنصر الزنك و ميتابوليزم الأنسولين، أي أن التغير في مستوى عنصر الزنك بالجسم يؤثر على عملية تخليق، تخزين و إفراز هذا الهرمون، إذ أن النقص في عنصر الزنك يلعب دورا هاما في تطور الداء السكري و بعض مضاعفاته.

كلمات مفتاحيه: الزنك، الأنسولين، الداء السكري.