

REPUBLIQUE ALGERINNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université de JIJEL – Faculté des sciences  
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire



BC. 17/08

## Mémoire

*De fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme d'Etude Supérieure (D.E.S)*

Option : **Biochimie**

### Effet de quelques vitamines et oligoéléments antioxydants sur le diabète sucré

*Membre de jury :*

- ❖ Encadreur : M<sup>elle</sup> DERAÏ. E
- ❖ Examineur : M<sup>r</sup> LAÏB. E

*Réalisé par :*

- ❖ BOUSSAYOUD Iman
- ❖ BOUTAOUI Sabah
- ❖ DEFFAS Saadia



Promotion : juin 2008



## Remerciements

B.C.

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu, le Tout- Puissant, qui nous a aidé à réaliser ce travail.*

*Nous remercions très sincèrement M<sup>elle</sup> DERAI, assistante à l'Université de Jijel, d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous sommes très reconnaissantes envers elle pour son aide, ses conseils, sa compétence et sa présence en tout moment.*



*Nous remercions vigoureusement M<sup>r</sup> LAIB, maître assistant à l'université de Jijel, d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Nous remercions vivement toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

*Enfin, nous remercions profondément nos précieuses familles et nos chères amies à la fois pour leur soutien infatigable, leur patience admirable et leur affection continuelle.*

# sommaire

Liste des tableaux.

Liste des figures.

Liste des abréviations.

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>01</b>
 <b>CHAPITRE I : LE DIABETE SUCRE.</b>	
<b>1. Définition</b> .....	<b>02</b>
<b>2. Les causes</b> .....	<b>02</b>
<b>3. La classification</b> .....	<b>03</b>
<b>3.1. Diabète de type 1</b> .....	<b>03</b>
<b>3.2. Diabète de type 2</b> .....	<b>03</b>
<b>3.3. Les autres types</b> .....	<b>03</b>
<b>4. Diagnostic</b> .....	<b>05</b>
<b>5. Les complications</b> .....	<b>06</b>
<b>5.1. Les complications métaboliques</b> .....	<b>06</b>
<b>5.2. Les complications infectieuses</b> .....	<b>07</b>
<b>5.3. Les complications dégénératives</b> .....	<b>07</b>
<b>5.4. Les complications cardio-vasculaires</b> .....	<b>08</b>
<b>5.5. La mortalité</b> .....	<b>08</b>
<b>6. Le traitement</b> .....	<b>09</b>
 <b>CHAPITRE II : LES ANTIOXYDANTS</b>	
<b>► Le diabète sucré et le stress oxydant</b> .....	<b>10</b>
<b>► La lutte contre le stress oxydant.</b> .....	<b>15</b>

## CHAPITRE III : LES VITAMINES ANTIOXYDANTS.

<b>1. La vitamine E</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1. La structure chimique</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2. Les sources alimentaires</b> .....	<b>18</b>
<b>1.3. Apports nutritionnels conseillés</b> .....	<b>18</b>
<b>1.4. Le métabolisme</b> .....	<b>19</b>
<b>1.5. Les fonctions</b> .....	<b>19</b>
<b>1.6. La carence</b> .....	<b>20</b>
<b>1.7. L'hypervitaminose de vitamine E</b> .....	<b>20</b>
<b>2. La vitamine C</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1. La structure chimique</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2. Les sources alimentaires</b> .....	<b>22</b>
<b>2.3. Apports nutritionnels conseillés</b> .....	<b>22</b>
<b>2.4. Le métabolisme</b> .....	<b>23</b>
<b>2.5. Les fonctions</b> .....	<b>23</b>
<b>2.6. La carence</b> .....	<b>24</b>
<b>2.7. L'hypervitaminose de vitamine C</b> .....	<b>24</b>
<b>2.8. La synergie entre la vitamine E et la vitamine C</b> .....	<b>25</b>
<b>2.9. La régénération de la vitamine E via l'action de la vitamine C</b> .....	<b>25</b>
<b>3. La vitamine A (β-carotène)</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1. La structure chimique</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2. Les sources alimentaires</b> .....	<b>28</b>
<b>3.3. Apports nutritionnels conseillés</b> .....	<b>28</b>
<b>3.5. Le métabolisme</b> .....	<b>29</b>
<b>3.6. Les fonctions</b> .....	<b>29</b>
<b>3.7. La carence</b> .....	<b>30</b>
<b>3.8. L'hypervitaminose de vitamine A</b> .....	<b>30</b>

## CHAPITRE IV : LES OLIGO-ELEMENTS ANTIOXYDANTS.

<b>1. Le Zinc</b> .....	<b>31</b>
1.2. Les sources alimentaires.....	31
1.3. Apports nutritionnels conseillés .....	32
1.4. Le métabolisme .....	32
1.5. Les fonctions .....	34
1.6. La carence.....	36
1.7. La toxicité .....	36
<b>2. Le Sélénium</b> .....	<b>37</b>
2.1. Les sources alimentaires.....	37
2.2. Apports nutritionnels conseillés .....	37
2.3. Le métabolisme .....	38
2.4. Les fonctions .....	40
2.5. La carence.....	41
2.6. La toxicité .....	41
<b>3. Le cuivre</b> .....	<b>42</b>
3.1. Les sources alimentaires.....	42
3.2. Apports nutritionnels conseillés .....	42
3.3. Le métabolisme .....	43
3.4. Les fonctions .....	45
3.5. La carence.....	47
3.6. La toxicité .....	47
<b>4. Le manganèse</b> .....	<b>48</b>
4.1. Les sources alimentaires.....	48
4.2. Apports nutritionnels conseillés .....	48
4.3. Le métabolisme .....	49
4.4. Les fonctions .....	49
4.5. La carence.....	50
4.6. La toxicité .....	50

**Aspects préventifs des vitamines et des oligoéléments ..... 55**  
**antioxydants.**

**CONCLUSION..... 60**

**Références bibliographiques**

---

## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1 : Teneur de quelques aliments en <math>\alpha</math>-tocophérol</b> .....	<b>18</b>
<b>Tableau 2 : Teneur des aliments crus en vitamine C</b> .....	<b>22</b>
<b>Tableau 3 : Teneur en vitamine A de quelques aliments</b> .....	<b>28</b>
<b>Tableau 4 : Concentration en Zinc des principales catégories d'aliments</b> .....	<b>29</b>
<b>Tableau 5 : La concentration en sélénium de divers groupes d'aliments</b> .....	<b>37</b>
<b>Tableau 6 : Les concentrations de cuivre dans divers produits alimentaires</b> .....	<b>42</b>
<b>Tableau 7 : Teneur de quelques aliments en manganèse</b> .....	<b>49</b>

---







---

## Les abréviations :

- **AGPI** : Acide Gras Poly Insaturé.
  - **AIDS** : Acquired ImmunoDeficiency Syndrome.
  - **µg** : microgramme.
  - **ADN** : Acide Désoxyribonucléique.
  - **ARN** : Acide Ribonucléique.
  - **ARN<sub>m</sub>** : Acide Ribonucléique Message.
  - **BCG** : Bacille de Calmette et Guerin.
  - **Bi** : Birelium.
  - **Cu** : Le Cuivre.
  - **DNID** : Diabete Non Insulino Dépendant
  - **ERO** : Espèce Radicalaire Oxygéné.
  - **ET** : Élément Trace.
  - **Fe<sup>3+</sup>** : Fer Oxydé.
  - **Fe<sup>2+</sup>** : Fer Réduit.
  - **g** : gramme.
  - **GABA** : Acide γ-Amino-Butyrique.
  - **GP<sub>x</sub>** : La Glutathion Peroxydase.
  - **GSHP<sub>x</sub>** : Glutathion Peroxydase.
  - **H<sub>2</sub>O** : Eau.
  - **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde D'hydrogène.
  - **HbA1c** : Hémoglobine Glyqué.
  - **HDL** : Hight Density Lipoprotein.
  - **HGPO** : Hyperglycemie Provoqué par voie Orale.
  - **J** : Jour.
  - **Kcal** : Kilo kalori.
  - **Kg** : Kilo gramme.
  - **L** : Litre.
  - **LDL** : Lipoproteines de Densité Légère.
  - **m mol** : mili mol.
  - **min** : minute.
  - **Mn** : Le Manganese.
  - **MODY** : Mayurity Onset Diabètes of the Young.
  - **NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucleotide Phosphate.
  - **ng** : nanogramme.
-

- 
- **O<sup>o</sup>** : Anion Superoxyde.
  - **O<sub>2</sub>** : Oxygène.
  - **O<sub>2</sub><sup>-</sup>** : Ion Superoxyde.
  - **OH<sup>o</sup>** : Radical Hydroxyle.
  - **S** : Soufre.
  - **Se** : Le Sélénium.
  - **SH** : Groupement SulfHydrique.
  - **SOD** : La SuperOxyde Dismutase.
  - **T** : Thymocyte.
  - **Te** : Tetium.
  - **VLDL** : Verry Low Density Lipoprotein.
  - **Zn** : Le Zinc.
-

---

# Introduction

---

## ***Introduction :***

*Le diabète est la première épidémie non infectieuse qui touche l'humanité. Il décrit une perturbation métabolique caractérisée par l'augmentation du taux de glucose dans le sang.*

*L'instabilité chronique des niveaux de sucre dans le sang étant corrélée à une augmentation du stress oxydant, définit comme un déséquilibre profond de la balance entre les pro oxydants et les antioxydants en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles qui sont impliqués dans la survenue, le développement et la progression des complications du diabète comme les micro angiopathie affectant les yeux et les reins, la neuropathie des systèmes nerveux périphériques et autonomes et les complications macro-angiopathiques touchant le cœur et les vaisseaux sanguins périphériques. ( complications cardiovasculaires ) qui représentent la première cause de mortalité chez les patients souffrant d'un diabète.*

*Pour limiter au maximum les effets nocifs du stress oxydant, une alimentation saine et équilibrée doit théoriquement apporter à notre organisme les antioxydants et les oligoéléments suffisants..*

*L'ensemble de notre travail consiste à démontrer l'effet bénéfique possible de quelques vitamines (E, C et A sous forme de  $\beta$ -carotène) et oligoéléments (Se, Zn, Cu et Mn) antioxydants dans la prévention des complications du diabète.*



---

# CHAPITRE I

## Le diabète sucré

## 1. Définition :

Diabète, du grec « qui traverse », est un terme englobant diverses affections ayant en commun l'association d'une polyurie et d'une polydipsie. On utilise le terme *diabète* (sans épithète) pour les *diabètes sucrés*.

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît quand le pancréas ne secrète pas assez d'insuline ou quand l'organisme utilise mal l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang. En l'absence de traitement, les diabètes entraînent des symptômes généraux aigus. Les complications dégénératives chroniques en font sa gravité [1].

## 2. Les causes du diabète :

### 2.1. La déshydratation :

La déshydratation entraîne une hyperglycémie qui peut être modérée, surtout chez l'adulte en bonne santé par ailleurs, ou très spectaculaire. Ainsi un nourrisson qui a perdu 10% de son poids, soit 0,5 à 1 litre d'eau, au cours d'une fièvre ou d'une diarrhée, peut avoir une glycémie oscillant entre 4g et 5g par litre. Une personne âgée déshydratée a une glycémie spontanée autour de 4g par litre. La réhydratation par une perfusion de sérum salé ou même glucose normalise ces glycémies [2].

### 2.2. L'état de choc :

L'état de choc, ou collapsus, est un effondrement de la tension artérielle qui peut survenir après des fractures graves, un empoisonnement, une hémorragie interne, une brûlure étendue, un infarctus comme dans la déshydratation. La glycémie s'élève brusquement pour assurer un apport suffisant de glucose au cerveau menacé par la baisse du débit de sang. Le rétablissement d'une circulation normale corrige la glycémie [2].

### 2.3. L'accident vasculaire cérébrale :

Toute accident vasculaire cérébrale peut donner une hyperglycémie surtout si les lésions intéressent la base du cerveau. Le pronostic chez un sujet souvent en coma profond, est alors réservé [2].

### 2.4. La fièvre :

Une hyperglycémie s'observe au cours des fièvres élevées, indépendamment d'une éventuellement déshydratation associée. Il peut s'agir aussi bien d'une infection que d'un coup de chaleur ou d'une insolation [2].

## 2.5. Les stress aigu :

Le stress aigu est une réaction de survie de l'organisme fondée sur la libération intense d'adrénaline. L'un des effets de cette hormone est d'élever la glycémie pour assurer aux muscles l'apport énergétique nécessaire à une fuite rapide, un souvenir biologique de notre passé primitif [2].

## 2.6. La malnutrition :

Paradoxalement, la malnutrition sévère telle qu'on la voit dans le tiers-monde, mais aussi au cours d'une amoxie, d'un cancer évolué ou d'un SIDA, peut provoquer une hyperglycémie. La correction du régime et du poids corrige le taux de sucre [2].

## 3. Classification : Il existe deux classes principales de diabète :

### 3.1. Diabète de type 1 :

C'est une maladie auto-immune qui survient le plus souvent chez des sujets jeunes, et qui représente 10 à 15% des diabètes. Ce type de diabète est la conséquence d'une destruction des îlots de Langerhans (insulte). La diminution, puis le tarissement hormonal empêche l'entrée du glucose dans les cellules et modifie très tôt le métabolisme lipidique et celui des acides aminés (catabolisme) [1].

\*les symptômes sont notamment une sécrétion excessive d'urine (polyurie), une soif excessive (polydipsie) une faim permanente (polyphagie), une perte de poids, une altération de la vision et la fatigue. Ces symptômes peuvent apparaître subitement [3].

### 3.2. Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 représente 80 à 90% de l'ensemble des diabètes sucrés sa pathogénie est encore plus mal connue que celle du diabète de type 1. Des agrégations familiales, régionales, ethnique ont été prouvées (facteurs de susceptibilité génétique) fortement lié à la quantité de tissu adipeux (excès ou surtout répartition viscérale), on ne peut cependant pas assimiler le diabète à l'obésité). Il est associé à des états d'insulinorésistance fréquents tels que le syndrome de Stein-Leventhal (ovaires poly kystiques) ou le Syndrome métabolique (ou syndrome X).

Son mode d'apparition est variable (le plus souvent asymptomatique durant des années), mais ses complications semblent toujours précoces [1].

\* Les symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1, mais ils sont souvent moins prononcés. De ce fait, il arrive que la maladie ne soit diagnostiquée que plusieurs années après son apparition, alors qu'il a déjà des complications [3].

### 3.3. Les autres types spécifiques :

#### ➤ Diabète rénal :

Présence excessive de sucre dans les urines alors que le taux de glucose dans le sang est normal.

Le diabète rénal se différencie du diabète sucré, où le sucre présent dans les urines est dû à une hyperglycémie. C'est un trouble fonctionnel découlant d'une maladie congénitale des tubules rénaux, caractérisée par un défaut de réabsorption du glucose [4].

#### ➤ Diabète insipide :

Trouble fonctionnel caractérisé par une incapacité des reins à concentrer les urines, se traduisant par une polyurie et par une polydipsie.

Dans le diabète insipide, l'hormone antidiurétique peut faire défaut ou ne pas être déversée dans la circulation (diabète insipide central), ou bien, étant normalement sécrétée, elle ne peut agir sur les cellules du tube collecteur (diabète insipide néphrogénique) [4].

#### ➤ Diabète de grossesse :

Il faut distinguer diabète de grossesse une grossesse chez une patiente diabétique. Par définition le terme « diabète de grossesse » implique qu'il n'y a pas le diabète préexistant et la glycémie revient à la normale six semaines après l'accouchement. Cette définition n'exclut pas la possibilité qu'une intolérance au glucose non détecté ait pu exister avant la grossesse [5].

- Les symptômes sont similaires à ceux du diabète de type 2. Le diabète de grossesse est le plus souvent diagnostiqué par dépistage prénatal plutôt que par ses symptômes [5].

#### ➤ Défauts génétiques de la cellule bêta:

“Maturity onset diabetes of the young: **MODY**”. C'est une forme particulière de diabète de type 2 qui commence à un âge relativement jeune (25 ans) et qui est transmis comme un caractère autosomique dominant. Cette maladie représente environ 1 % des diabétiques de type 2. Dans certaines familles on est parvenu à identifier le gène responsable. Le régime à lui seul parvient souvent à contrôler la glycémie. Ce diabète est parfois détecté comme un diabète de grossesse, mais la glycémie (ou la tolérance au glucose) ne se normalise pas après l'accouchement [5].



## 4. Diagnostic :

L'exploration pour un diabétique est déterminée selon des critères clinique et biologique. Pour ce dernier les examens biochimiques restent la seule révélation de la maladie et ses complications. Aussi pour une bonne surveillance du malade le diagnostic biochimique consiste en plusieurs examens qui sont nécessaires, car l'hyperglycémie à jeun seul ne se fait pas pour la détection du diabète [6].

### - Examens biochimiques

#### 1. Dosage du glucose :

Une glycémie à jeun (depuis au moins 8 heures)  $> 7\text{mmol / l}$  ( $>1,26\text{g/l}$ ) ou glycémie postprandiale : 90min après petit de jeun  $> 11\text{ mmol / l}$  ( $2\text{g/l}$  avec signes cliniques ou glycémie  $> 11\text{mmol / l}$  à 2 heures de HGPO (Hyperglycémie Provoqué par voie Orale. [7].

#### 2. La recherche de glucose dans les urines ou glucosurie :

Si la concentration du glucose dépasse  $1,80\text{g/l}$  le tube contourné proximal n'arrive pas à réabsorber tout le glucose donc il reste dans la lumière puis passe dans les urines. [7].

#### 3. Dosage d'insuline :

La diminution du taux normal d'insuline dans le sang indique une déficience pancréatique dans la sécrétion d'insuline. Il faut savoir que la valeur normale d'insuline est :  $5\text{-}15\text{ mmol/l}$ . [7].

#### 4. Dosage de l'hémoglobine glycolysé :

Constitué de 4% de l'hémoglobine d'un individu sein. Elle est normale si elle devient supérieure à 7%, le médecin demande ce type de test pour la détermination du type de diabète. [8].

#### 5. Détermination de l'hyperglycémie :

Par voie intraveineuse, une injection de  $0,33$  de glucose par kg de poids et mesure de la glycémie et de l'insulinémie très fréquent pendant 60min. [7].

## 5. les complications du diabète :

### 5.1. Complications métaboliques :

#### ➤ L'Acidocétose :

Complicque surtout le diabète insulino-dépendant, qu'elle peut révéler, mais dans 15% des cas environ, elle survient lors d'un diabète non insulino-dépendant traité à l'occasion d'une agression (infection sévère, infarctus du myocarde, stress chirurgical important) responsable d'une insulino-résistance majeure et d'une carence transitoire en insuline. Néanmoins, la fréquence de l'acidocétose s'est considérablement réduite et la mortalité est aujourd'hui inférieure à 5% [8].

#### ➤ Le COMA hyperosmolaire :

Complicque électivement le diabète insulino-dépendant des personnes âgées. Il s'agit souvent d'un diabète méconnu. Il survient à l'occasion d'une hyperglycémie suffisante pour entraîner une déshydratation et une insuffisance rénale fonctionnelle. Il reste grave puisque sa mortalité se situe entre 15 et 30% des cas [8].

#### ➤ L'Acidose lactique :

Est le prix du non respect des contre-indications formelles des Biguanides, en particulier l'insuffisance rénale, les tares viscérales et l'alcoolisme. Elle entraîne la mort une fois sur deux [8].

#### ➤ Les hypoglycémies :

Sont la conséquence inévitable de l'insulinothérapie. Elles peuvent être redoutables lorsqu'elles surviennent chez les diabétiques ne percevant plus les symptômes adrénergiques d'alerte et seraient responsables du décès de 0,5 à 4% des diabétiques [8].

## 5.2. Complications infectieuses :

Le déséquilibre du diabète favorise l'infection qui est une des principales causes de déséquilibre du diabète par l'insulino-résistance qu'elle induit. La tuberculose reste plus fréquente chez les diabétiques et justifie la vaccination systématique du diabétique par BCG ainsi qu'une surveillance régulière. La mucoracée rhinocérébrale, l'otite maligne externe et la pyélonéphrite sont des complications rares mais graves et caractéristiques du diabète.

Plus fréquentes sont les infections cutanées et génitales en particulier mycosiques qui amènent parfois à découvrir le diabète. L'infection urinaire est favorisée par une vessie neurogène qui se vide mal. Toutefois, les progrès de l'antibiothérapie ont limité la gravité de ces infections urinaires qui favorisaient autrefois la nécrose papillaire chez les diabétiques atteints de microangiopathie.

Les infections des plaies des pieds restent un problème essentiel. Elle justifient une antibiothérapie systématique couvrant la staphylocoque, le streptocoque, les Gram négatifs en cas d'arthrite anaérobies [8].

## 5.3. Complications dégénératives :

Bien qu'elles soient communes au diabète insulino-dépendant et au diabète non insulino-dépendant, il existe toutefois des différences, fonction d'une part de l'âge des patients, d'autre part de leur statut insulino-sécrétoire (carence insulinaire chez les diabétiques insulino-dépendant, insulino-résistance responsable d'un hyperinsulinisme prolongé, puis d'une insulino-carence relative chez les diabétiques non insulino-dépendants) [8].

### ➤ Rétinopathie :

Dans la région des yeux, hémorragie et cicatrisations engendrent une dégradation progressive de l'acuité visuelle, un décollement de la rétine et éventuellement une cécité complète [9].

### ➤ Néphropathie :

Les altérations dans la région des reins provoquent une perte fonctionnelle insidieuse de l'organe concerné, pouvant conduire dans un premier temps à une déficience rénale puis éventuellement à une insuffisance rénale totale [9].

### ➤ Neuropathie :

Le développement d'une neuropathie est vraisemblablement lié à des troubles de l'irrigation sanguine des fibres nerveuses et à un trouble direct du métabolisme des tissus nerveux. Elle peut concerner aussi bien les tissus sensibles (perte de la sensibilité), moteurs (faiblesse musculaire) que les parties autonomes (conduction des stimulations cardiaques) du tissu nerveux. L'infarctus du myocarde du diabétique constitue à cet égard une affection caractéristique du diabétique. Du fait de la détérioration des fibres sensibles du coeur, l'infarctus, normalement ressenti comme une sensation douloureuse, n'est souvent pas perçu par le sujet concerné, qui consulte alors le médecin trop tardivement [9].

### 5.4. Complications cardio-vasculaire :

L'incidence et la sévérité des complications liées au diabète ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Un certain nombre de ces complications et, en particulier, les maladies cardio-vasculaires pourraient résulter de niveaux élevés de radicaux libre et de stress oxydant alliés à une consommation insuffisante d'antioxydants comme les vitamines C et E, les caroténoïdes ou l'acide alpha-lipoïque [10].

20% des DNID souffrent de complications cardio-vasculaires qui représentent, chez eux, une cause majeure de décès. Le risque de décès d'origine cardio-vasculaire est en effet multiplié par trois chez l'homme diabétique d'âge moyen. Cette surmortalité se retrouve chez les patients âgés de 65 à 75 ans et est encore plus marquée chez les femmes diabétiques [10].

Des niveaux de lipides sanguins élevés, une augmentation de l'oxydabilité des LDL et de l'agrégation plaquettaire sont associés à une élévation de l'incidence des complications cardio-vasculaires. [10].

### 5.5. Mortalité :

Pour les diabétiques de type 2, globalement, la mortalité est le double de celle des non diabétiques. Toutefois, cette différence disparaît chez les patients dont le diabète s'élevé après 70ans. Ainsi l'espérance de vie est diminuée de 5 à 10 ans chez les patients diabétiques âgés de 50 ans. Enfin, il s'agit plutôt d'une réduction de 10 ans pour les femmes. Le risque de mortalité est multiplié 1,5 à 2 chez l'homme et par 3 à 4 chez les femmes, ce qui démontre la gravité particulière du DNID chez la femme [8].



## 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 [11].

### 6.1. Traitements médicamenteux :

Deux grandes classes des produits utilisés : des médicaments hypoglycémiants ou antidiabétiques comme les biguanides et les sulfamides hypoglycémiants permettant d'abaisser le taux de sucre pour les sujets DNID non équilibrés par le régime et les antidiabétiques oraux. Pour les DID, le traitement se fait par l'insuline. [11].

### 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 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. Dans le diabète de type 2 , il s'avère primordiale 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[11].

### 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.
- Réduire le niveau de sucre sanguin.
- Améliore la circulation et procure au diabétique une sensation de bien être [11].

---

# CHAPITRE II

>Le diabète Sucré  
et Le stress oxydant

>La lutte contre  
le stress oxydant

---

## Diabète sucré et stress oxydant : Comment lutter contre l'effet néfaste du stress oxydant?

Il est maintenant admis que des concentrations élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires (hyperglycémie) induisent un stress oxydant défini comme un déséquilibre de la balance entre la production d'ERO et les systèmes de défenses antioxydants. Plusieurs mécanismes semblent impliquer dans la genèse de ce stress oxydant (auto oxydation du glucose, glycation des protéine et la voie de polyols). En faisant appel aux marqueurs classiques, un stress oxydant a été mis en évidence dans le diabète expérimental chez l'animal et chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 [12, 13,14]. (Figure 1)

- **Auto oxydation du glucose :** Le glucose, sous sa forme éne-diol, en présence de métaux de transition, donne naissance à un radical anionique éne-diol ; celui-ci, en réduisant l'oxygène moléculaire, libère des anions superoxydes ( $O_2^{\cdot-}$ ) ; au cours de cette réaction, il y a formation concomitante d'un composé carbonyle. L'anion superoxyde peut se dismuter en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de métaux de transition, produit des radicaux hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ ) qui sont extrêmement réactifs [15,16].
- **Glycation des protéines :** La glycation des protéines résulte de la formation d'une liaison covalente entre la fonction aldéhydique de glucose et les groupements aminés libres des protéines. Cette liaison donne naissance à des produits dits d'Amadori qui présentent la particularité de posséder un groupement cétole. Cette fonction cétole peut, en présence de métaux de transition, céder un électron à l'oxygène moléculaire, conduisant à la formation d'anions superoxyde [17].
- **Voie de polyols :** De nombreuses études ont montré que le glucose, lorsque sa concentration intracellulaire est anormalement élevée, emprunte préférentiellement la voie des polyols. Sous l'action de l'aldose réductase, il est réduit en sorbitol qui est alors oxydé en fructose par le sorbitol déshydrogénase. L'aldose réductase requiert, comme cofacteur, le NADPH. De ce fait, un flux anormalement élevé de la voie des polyols entraîne une déplétion intracellulaire de NADPH [18, 19].

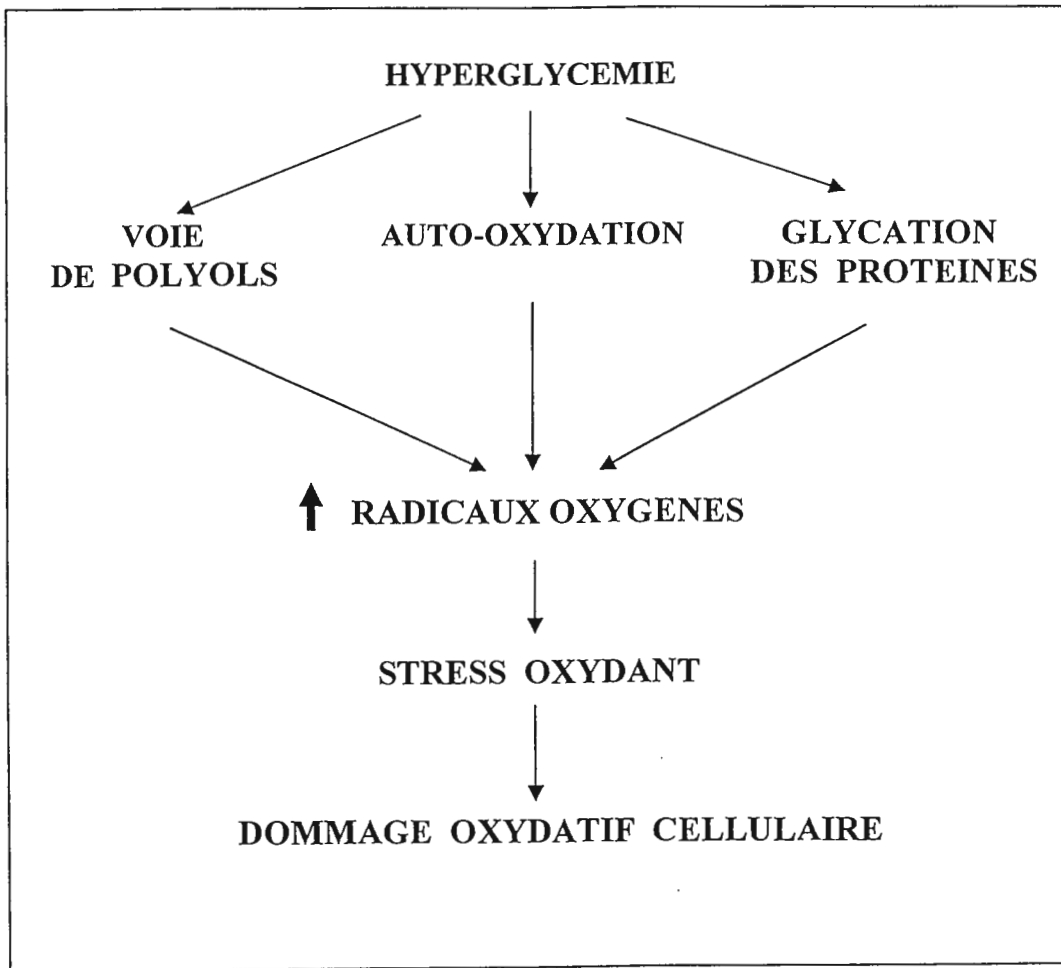


Figure 1 : Les mécanismes des dommages oxydatifs cellulaires dans Le diabète. [20]





Les macromolécules, comme les lipides, l'acide désoxyribonucléique et les protéines, subissent également des dommages dus aux radicaux libres dans le diabète sucré [12].

Les lipides et principalement leurs acides gras poly insaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. Cette réaction appelée « **péroxydation lipidique** ».

Cette attaque des lipides peut concerner les lipoprotéines circulantes ou les phospholipides membranaires. Les conséquences seront différentes : l'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation de LDL (Lipoprotéines de Densité Légère) oxydées qui, captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires, l'attaque des phospholipides membranaires modifiant la fluidité de la membrane et donc le fonctionnement de nombreux récepteurs (les récepteurs d'insuline dans le cas d'insulino-résistances) et transporteurs et la transduction des signaux [21]

• **L'oxydation de l'acide désoxyribonucléique** : bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène qui agissent directement sur l'ADN et s'oxydent certaines bases comme la guanine, cela provoque des lésions qui auront des conséquences sur le contrôle du cycle cellulaire et sur l'expression génique [22].

• **L'oxydation des protéines** : les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées, c'est-à-dire perdent leurs propriétés biologiques (enzyme, anti-enzyme, récepteur) et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases. Donc une supplémentation en antioxydants a été envisagée comme thérapie d'appoint [22].

Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou d'inhiber l'oxydation de ce substrat. Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques, mais aussi de petites molécules hydro- ou liposolubles. Cette grande variété physico-chimique autorise la présence d'antioxydants dans tous les compartiments de l'organisme, qu'ils soient intracellulaires, membranaires ou extracellulaires. Indépendamment de leur localisation, les antioxydants peuvent agir à deux niveaux : en prévenant la formation de radicaux libres oxygénés (antioxydants primaires) ou en épurant les radicaux libres oxygénés (antioxydants secondaires). En complément de cette double ligne de défense, l'organisme est en outre capable de réparer ou d'éliminer les molécules endommagées par l'attaque radicalaire [23]. (Figure 2)

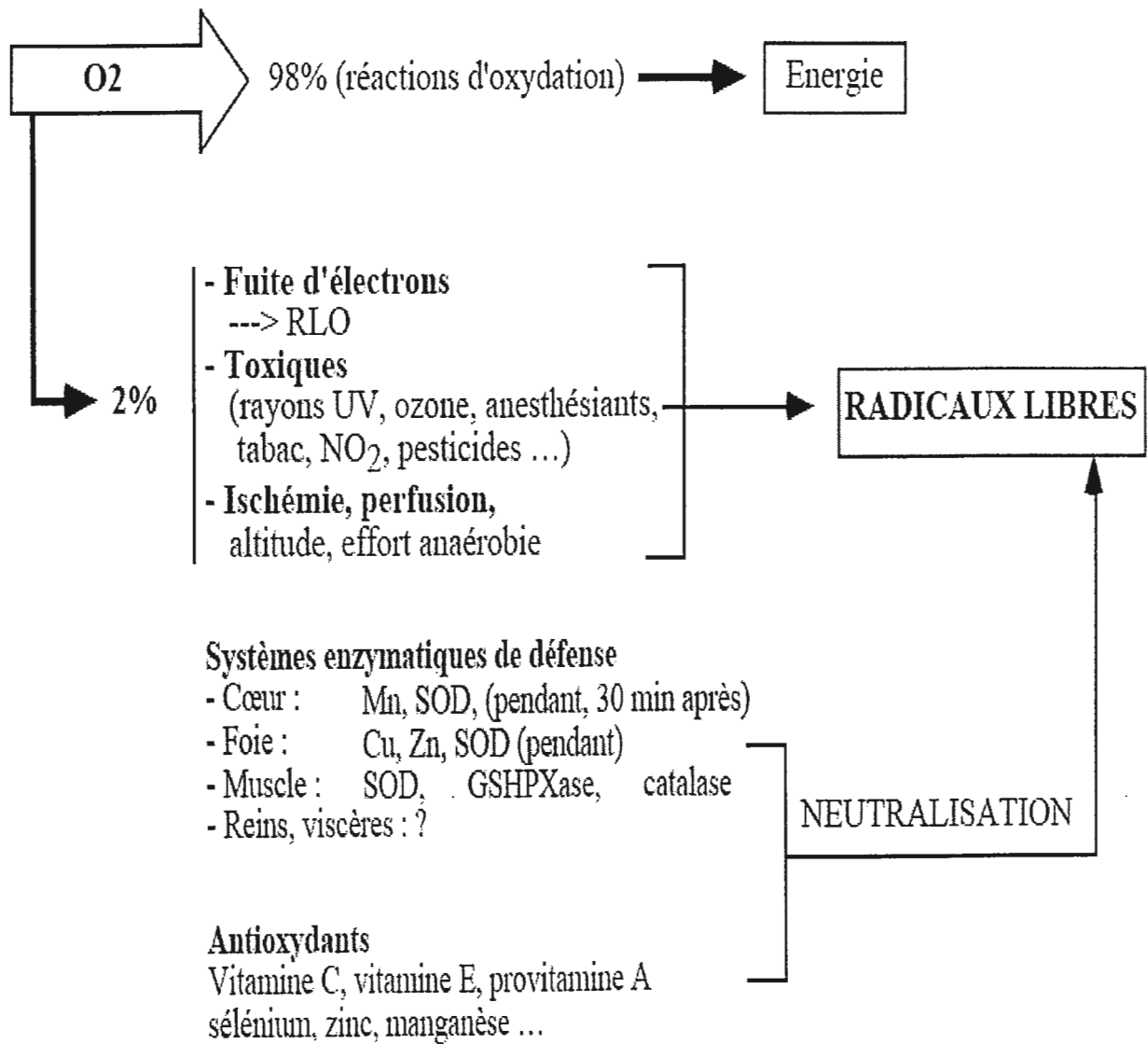


Figure 2 : Formation et Neutralisation des Radicaux Libres. [24]

La protection contre les effets délétères induit par les radicaux oxygénés s'effectue à l'aide de trois types d'antioxydants différents. (Figure 3)

- Les protéines non enzymatiques (albumine, haptoglobine et transferrine) jouent un rôle antioxydant par Chélation des ions.
- Les enzymes tels que les superoxydes-dismutases, les glutathion-peroxydases et les catalases transforment des radicaux très pros oxydant en substance inoffensives.
- En troisième, les antioxydants d'origine nutritionnelle, les vitamines et les oligo-éléments qui sont des antioxydants essentiels pour l'homme dont les apports peuvent prévenir et même aider au traitement des maladies liées au stress oxydant.

Il existe de nombreux autres antioxydants, parmi ces substances, certaines sont regroupées dans le grand groupe des polyphénols, composé principalement de trois familles : les flavonoïdes, les anthocyanes et les tamins. Bien que non essentielles, ces substances jouent pourtant un rôle majeur dans la lutte contre le stress oxydant [25].

Le rôle des antioxydants ne se limite pas qu'à la régulation de la production des dérivés toxiques de l'oxygène. L'avènement de la biologie moléculaire montre qu'ils jouent aussi un rôle important dans les mécanismes de régulation de l'expression des gènes impliqués ou non dans le stress oxydant [13].

Les vitamines et oligoéléments antioxydants participent à l'activation du système de défense contre les dommages cellulaires causés par les radicaux libres et par conséquence à la prévention des complications du diabète, soit en agissant comme coenzymes ou cofacteurs dans les réactions métaboliques, soit par l'amélioration du control de la glycémie [26].

## QUELQUES ANTIOXYDANTS

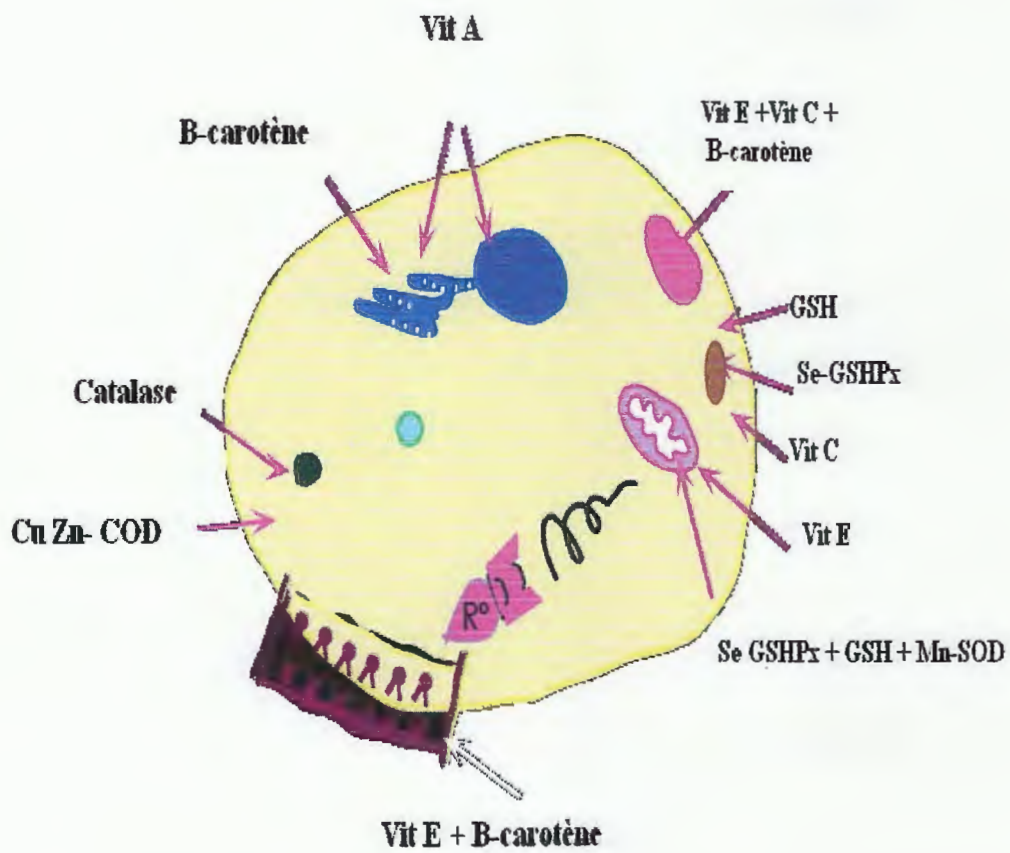


Figure 3 : Quelques antioxydants et leur localisation. [27]

---

# CHAPITRE III

## Les vitamines antioxydants

---

Les vitamines sont des substances indispensables à la vie et à la croissance, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent donc être fournies par l'alimentation.

Treize substances répondent à cette définition. Parmi ces vitamines il existe des vitamines antioxydants tel que le tocophérol (**Vit E**), l'acide ascorbique (**Vit C**) et la vitamine A (sous forme de  $\beta$ -carotène)[28].

## 1. La vitamine E :

La vitamine E a été découverte en 1923 par EVANS dans l'huile de germe de blé. Elle fait partie de la famille des tocophérols nom proposé pour la première fois en 1936 par EVANS et collaborateurs. Ce nom provient du grec TOKOS pour progéniture et Pherien pour porter [29, 30].

### 1.1. La structure chimique :

La vitamine E est le terme générique utilisé habituellement pour désigner les différents tocophérols, c'est Karrer (1938) qui a établi la structure de l'alpha-tocopherol et réalisé sa synthèse.

La molécule de tocol constitue la structure de base des tocophérols. Elle est constituée d'un noyau hydroxychromane sur lequel est fixée une chaîne phytyle entièrement saturée. Les différents tocophérols se distinguent entre eux par le nombre et la situation des groupements méthyles fixés sur le noyau (**Figure 4, 5, 6,7**).

L'alpha-tocopherol est celui que l'on rencontre le plus fréquemment dans la nature et celui qui présente l'activité biologique la plus élevée. Les  $\beta$  et  $\gamma$ - tocophérols ont une activité vitaminique réduite (respectivement 40 et 50% environ de l'activité de la forme alpha), alors que le gama-tocopherol est pratiquement inactif.

Les tocophérols ont par ailleurs, beaucoup de similitudes structurelles avec 04 autre molécules appartenant à la famille des tocotriénols : l'alpha, bêta Linda et Gama tocotriénol [30,31, 32].



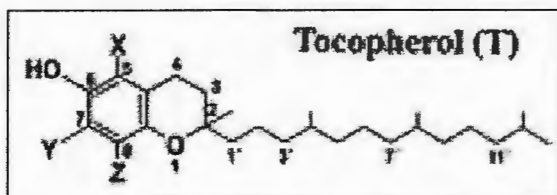


Figure 4 : structure chimique de base des tocophérols X, Y et Z = H ou CH<sub>3</sub>.

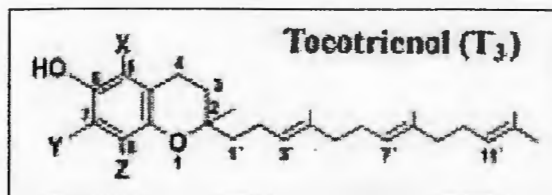


Figure 5 : structure chimique de base des tocotriénols X, Y et Z = H ou CH<sub>3</sub>.

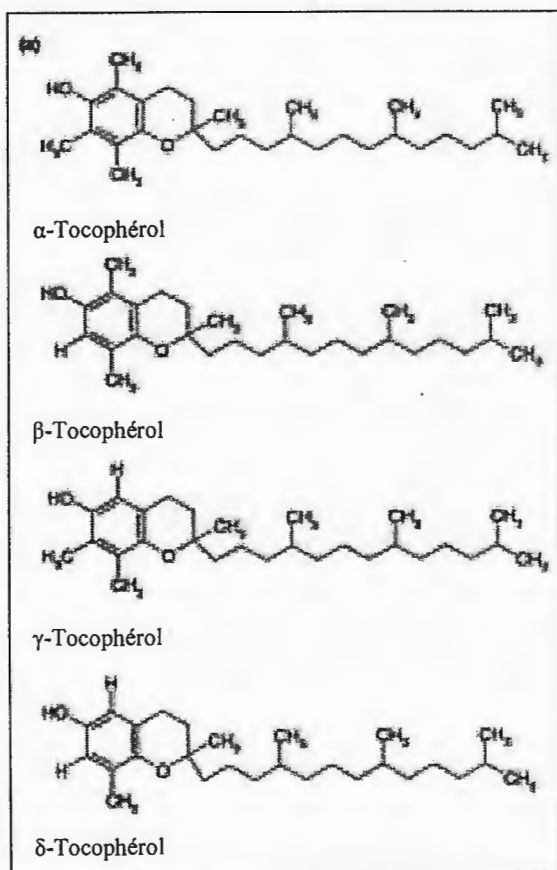


Figure 6 : structure chimique des 4 tocophérols. [30]

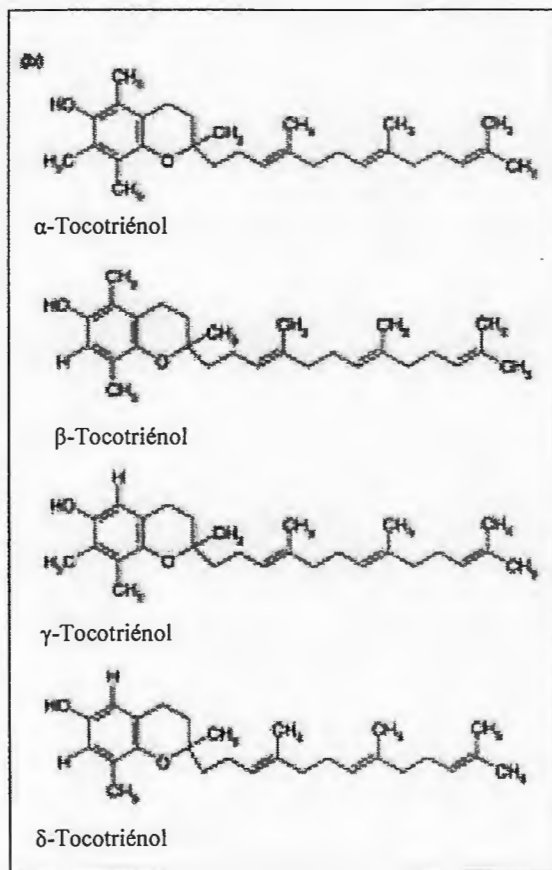


Figure 7 : structure chimique des 4 tocotriénols. [30]

### 1.2. Les sources alimentaires :

Il existe plusieurs tocophérols largement répartis dans les produits naturels d'origine végétale ou animale.

Les sources naturelles les plus importantes de vitamine E sont végétales en très grande quantité dans l'huile de blé, les huiles végétales vierges comme le tournesol oléique l'huile d'olive, les graines germées, arachide, pépin de raisin, colza, maïs et soja, les fruits secs oléagineux et les céréales complètes, les légumes verts tels que : céleri, salade, cresson, épinards, choux, asperges, avocats. On en trouve en moindre quantité dans les fractions lipidiques de certains produits d'origine animale : foie, œuf, produits laitiers ainsi que les viandes [30, 33].

**Tableau 1 : Teneur de quelques aliments en  $\alpha$ -tocophérol. [34]**

Aliment	Teneurs (mg/100g)	Aliments	Teneur (mg/100g)
<b>*Graines :</b>		<b>*Fruits et légumes :</b>	
Amandes.	26	Mûres.	2,7 à 16,5
Arachides.	12 à 30	Haricots secs.	0,51
Riz entier.	4,5	Carottes.	0,4 à 1,2
Blé	3,2	Asperges.	0,3 à 2,1
Orge.	3 à 5,2	Légumes verts.	0,2 à 6
Avoine	2,1 à 5	Fruits divers.	0,1 à 1
Maïs.	0,9 à 11	Pomme de terre.	0,06 à 0,12
<b>*Huiles :</b>		<b>*Autres aliments :</b>	
Germe de blé.	280	Margarine.	13 à 35
Coton.	65 à 100	Beurre.	1,8 à 2,6
Maïs.	65 à 100	Bœuf.	1,12
Tournesol.	50 à 83	Œuf.	0,5 à 1,5
Palme.	35 à 70	Foie.	0,4 à 1,8
Arachide.	16 à 59	Chips.	0,36
Olive.	13,7	Pain.	0,2 à 2,4
Foie de morue.	3,3	Lait de vache.	0,04 à 0,1

### 1.3. Apports nutritionnels conseillés en vitamine E :

Les besoins vitaminique journaliers sont de 15 à 18 U.I. de vitamine E (1 U.I. = 1  $\mu$ g d'acétate de dl tocophérol, forme de vitamine E reproduite par synthèse). Ils sont liés à l'apport en acides gras poly insaturés : on admet que l'ingestion d'un gramme d'acide gras insaturés doit s'accompagner d'au moins 1 mg de vitamine E. Une alimentation équilibrée apportant 30 à 35 % des apports énergétique sous forme de lipides d'origine végétale couvre les besoins en vitamine E [33].

#### 1.4. Le métabolisme de la vitamine E :

Les esters de tocophérol contenus dans l'alimentation sont hydrolysés dans l'intestin, après être solubilisé par les sels biliaires. Ils sont ensuite absorbés sous forme libre, par l'interaction moléculaire, et incorporés dans l'enterocyte aux chylomicrons. Ils rejoignent la circulation générale par le canal lymphatique.

Le tocophérol est essentiellement véhiculé par les LDL (environ 50%) et par les HDL (35%). Son taux plasmatique (5 à 15mg/L) est corrélé avec celui des lipides totaux et du cholestérol. La vitamine E est stockée dans le foie, les surrénales, les tissus adipeux (réserve illimitée) et les cellules du sang. Elle est éliminée en majeure partie dans la bile et le reste dans les urines [28, 29, 34].

#### 1.5. Les fonctions :

La vitamine E présente plusieurs actions

➤ **Stabilisation des membranes cellulaires :**

La vitamine E participe à la structure des phospholipides membranaires. Elle s'encastre dans les poches des doubles liaisons cis de l'acide arachidonique et se lie à l'ester d'acide gras[29].

➤ **Action sur les enzymes :**

La carence en vitamine E déprime la respiration cellulaire, l'oxydation par le cytochrome P450. Elle augmente la libération des hydroxylases lysosomiales [29].

➤ **Action sur l'agrégation plaquettaire :**

Les plaquettes sont particulièrement riches en vitamine E, un déficit induit des micro thromboses, la vitamine E diminuerait l'activité de la lipoxigénase des plaquettes [29].

➤ **Action sur le métabolisme des globules rouges :**

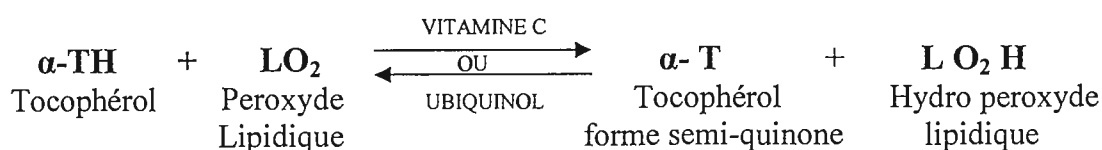
Les érythrocytes de sujets carencés en vitamine E développent une hémolyse. La vitamine E protège la membrane érythrocytaire contre l'action peroxydasique de l'hémoglobine sur les acides gras des autres. Elle exerce un effet régulateur sur la synthèse de l'hème et des enzymes hémiques comme les cytochromes et les catalases [29].

➤ Effets antioxydants :

Les tocophérols sont de puissants agents antioxygènes naturels : grâce à leur réaction radicalaire avec les oxydants et les peroxydes, ils peuvent désamorcer les réactions en chaîne initiées par ces composés et qui aboutissent, à la peroxydation des lipides insaturés (acides gras essentiels, carotènes, vitamine A...) au cours de leur digestion, de leur résorption et de leur utilisation.

La protection contre la peroxydation agit probablement à plusieurs niveaux en épargnant les acides gras insaturés, en évitant la formation de lipoperoxydes des inhibiteurs de nombreuses réactions enzymatiques, et aussi en maintenant intacte la structure des membranes riches en lipides insaturés, ainsi que sur la protection des groupement -SH- des enzymes.

Ce système antioxydant est très efficace, une molécule de tocophérol protège 100 molécules d'AGPI [29, 32].



### 1.6. La carence en vitamine E :

Chez l'homme adulte, la carence est improbable sauf dans des situations particulières réalisant des carences sévères. Les organes cibles sont les globules rouges et le système nerveux. La pathologie concerne surtout les organismes en voie de développement, c'est-à-dire les enfants.

La carence vitaminique peut donner une anémie hémolytique aggravée par une thérapeutique martiale (apport de fer). Ceci concerne surtout le prématuré dont les réserves hépatiques en vitamine E sont faibles.

Chez l'enfant atteint de malabsorption lipidique, on observe un syndrome neurodégénératif touchant les nerfs périphériques, le système nerveux central et une atteinte rétinienne [29,35, 36].

### 1.7. L'hypervitaminose de vitamine E :

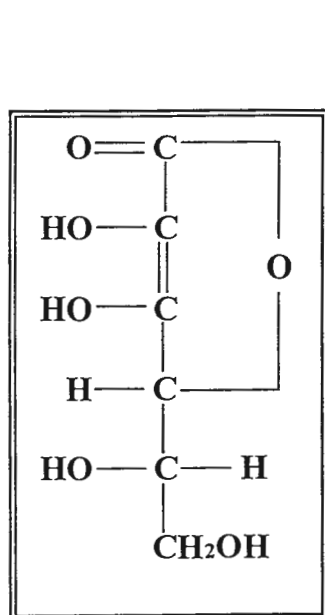
L'hypervitaminose se manifeste par une activité antivitamine K, mais uniquement pour des surdosages considérables (plusieurs grammes par jour pendant deux à trois mois) [28,35, 36].

## 2. vitamine C :

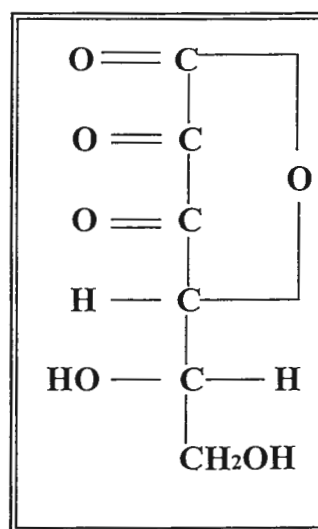
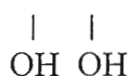
La vitamine C est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme humain, pour ce là c'est la plus étudié [35]

### 2.1. La structure chimique :

La vitamine C ou acide ascorbique à une structure apparentée à celle des sucres à 6 atomes de carbones. Elle est constituée d'un cycle lactone portant une fonction éne-diol, et de deux fonctions alcools (C = C) [31]

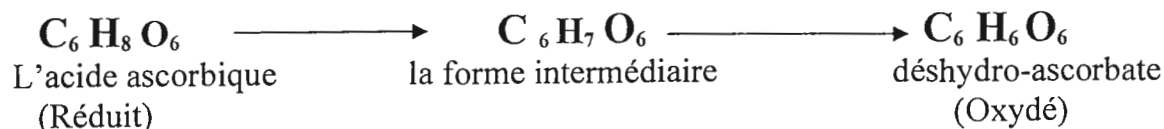


Acide ascorbique [31]



Acide déshydroascorbique [31]

Il existe 2 formes lévogyres (L) et desctrogyre (D). Seule la forme lévogyre ou acide Ascorbique est active. L'élément fonctionnel important est la fonction éne-diol qui, par oxydation, donne naissance à l'acide déshydroascorbique (31).



La vitamine C est un corps cristallisé, très soluble dans l'eau, et elle est détruite par la chaleur au dessus de 190°C [37].

## 2.2. Les sources alimentaires :

La vitamine C est un nutriment essentiel, ce qui signifie que les êtres humains sont incapables de synthétiser et qu'elle doit donc être obtenue à partir de l'alimentation.

D'une façon générale, les produits les plus riches en vitamine C sont :

- Les fruits, en particulier les fruits rouges (cassis, groseilles, fraises, framboises), la plus part des fruits exotiques (kiwi, papaye).
- les légumes riches en vitamine C sont les légumes verts à feuilles (Chou-fleur, Epinards, les pommes de terre surtout nouvelles).
- Si les fruits et les légumes représentent les  $\frac{3}{4}$  des apports en Vitamine C, elle se trouve aussi dans le lait et surtout le lait de la femme en contient suffisamment pour nourrir les besoins du nourrisson, le lait de vache et les fromages. [28, 37, 38]

**Tableau 2 : Teneur des aliments crus en vitamine C [33].**

Aliments	Teneur ( $\mu\text{g}$ / 100g)	Aliments	Teneur ( $\mu\text{g}$ / 100g)
<b>Fruits :</b>		<b>Légume :</b>	
Cassis.	140	Persil.	200
Kiwi.	50 à 100	Raifort.	120
Fraise.	60	Gresson.	75
Orange.	50	Chou-fleur.	70
Pamplemousse.	40	Tomate.	60
Groseille.	30	Epinards.	30
Banane.	4 à 15	Pomme de terre.	17
Pêche.	4 à 15	Lait de femme.	5
Pomme.	4 à 15	Lait de vache.	1

## 2.3. Apports nutritionnels conseillés en vitamine C :

Les apports nutritionnels conseillés de vitamine C permettant d'obtenir des valeurs plasmatiques conformes aux besoins physiologiques sont de : 110mg/j chez l'adulte. Les besoins sont augmentés de 10 à 20 mg/j dans diverses situations : grossesse, allaitement, âge supérieure 75 ans, tabagisme... [29].

## 2.4. Le métabolisme :

L'absorption de la vitamine C se fait au niveau de l'iléon proximal par un système de transport actif. Elle se diffuse dans le sang, ensuite dans les tissus mais y est inégalement répartie.

L'organisme stocke la vitamine C à des concentrations plus importantes dans l'hypophyse, les corticosurrénales, et à raison de 20 à 50 mg/kg essentiellement dans les globules blanc, leucocytes, le foie, la rate et les tissus périodentaires.

La vitamine C est éliminée dans les urines sous forme de métabolites. [34, 37]

## 2.5. Les fonctions :

La vitamine C existe sous 2 formes, l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique. Elle participe en différents domaines :

### ➤ Métabolisme glucidique :

La carence provoque des troubles du métabolisme glucidique tel que : l'hyperglycémie, diminution de la tolérance au glucose, diminution du taux de la concentration de glycogène hépatique et la résistance à l'insuline. [28]

### ➤ Au niveau du tissu conjonctif :

La vitamine C est nécessaire comme protecteur des systèmes enzymatique assurant la synthèse de l'acide alpha cétonique précurseur de l'hydroxyperoline et donc elle est indispensable à la synthèse du collagène de réparation. [33]

### ➤ La vitamine C et l'immunité :

Elle augmente la mobilité des leucocytes et la transformation des lymphocytes ; elle protège leur membrane, participe à l'augmentation de la synthèse de l'interféron et joue un rôle important dans le fractionnement des cellules phagocytaires. [33]

### ➤ Action contre le stress :

En favorisant la synthèse des catécholamines, des hormones surrénaliennes qui jouent un rôle essentiel en cas de stress, ainsi que la stimulation par l'ACTH provoque une chute de la teneur en vitamine C des corticosurrénales, mais chez les cobayes et chez l'homme l'ascorbique, le fonctionnement cortico-surrénalien demeure non modifié. [33,37]



➤ **Effet antioxydant :**

Au cours des oxydations cellulaires par l'oxygène « oxygénation », il peut se former le radical- anion superoxyde,  $\cdot\text{O}^2-$ . En raison de sa réactivité, ce radical libre provoque des lésions dans les tissus. L'enzyme superoxyde-dismutase (SOD) a pour fonction de détruire l'ion superoxyde. L'acide ascorbique facilite cette action, soit comme effecteur agoniste de la SOD, soit en réduisant directement une partie des ions superoxyde. [34]

## **2.6. La carence en vitamine C :**

Les taux habituels de vitamine C sont compris entre 6,5 et 14mg/l. Un taux inférieur à 2,5 mg/l correspond à un état de carence, et le scorbut est la forme grave de cette carence.

Actuellement une telle carence est exceptionnelle. Elle peut affecter discrètement des nourrissons recevant des laits artificiels, sans apport en vitamine C. Par contre des subcarences sont à craindre chez les fumeurs, les femmes sous contraceptifs oraux, les sujets traités à l'aspirine à long terme. [29,33]

## **2.7. L'hypervitaminose de vitamine C :**

Il ne faut pas négliger la possibilité d'effet toxique de la vitamine C à très hautes doses. Certains auteurs critiquent l'administration de hautes doses de vitamine C, prétextant que cela peut occasionner un risque fréquent de calculs rénaux du fait de l'excrétion accrue d'oxalate, ou que la vitamine C interfère avec le métabolisme de la vitamine B12, ou que l'arrêt brusque du traitement peut provoquer un scorbut de réponde. Donc, si la vitamine C présente très peu de dangers pour la majorité des gens, il existe tout de même des individus qui y sont particulièrement sensibles. [34,35, 36]

## 2.8. La synergie entre la vitamine E et la vitamine C :

Il existe une synergie entre les actions antioxydantes de l' $\alpha$ - tocophérol et de l'acide ascorbique. Celui-ci transfère un électron et un proton sur le radical tocophérol mentionné en régénérant le tocophérol et en s'oxydant mono électroniquement en acide radical monodéhydroascorbique (Figure 8).

Celui-ci se stabilise par dismutation en acides ascorbique et déhydroascorbique.

L'action combinée des vitamines E et C dans la destruction des radicaux libres peut se résumer comme suit :

XH est un intermédiaire entre la phase lipidique (membranes), où se trouvent les substrats oxydables et le tocophérol, dans lequel la vitamine C est soluble [35].

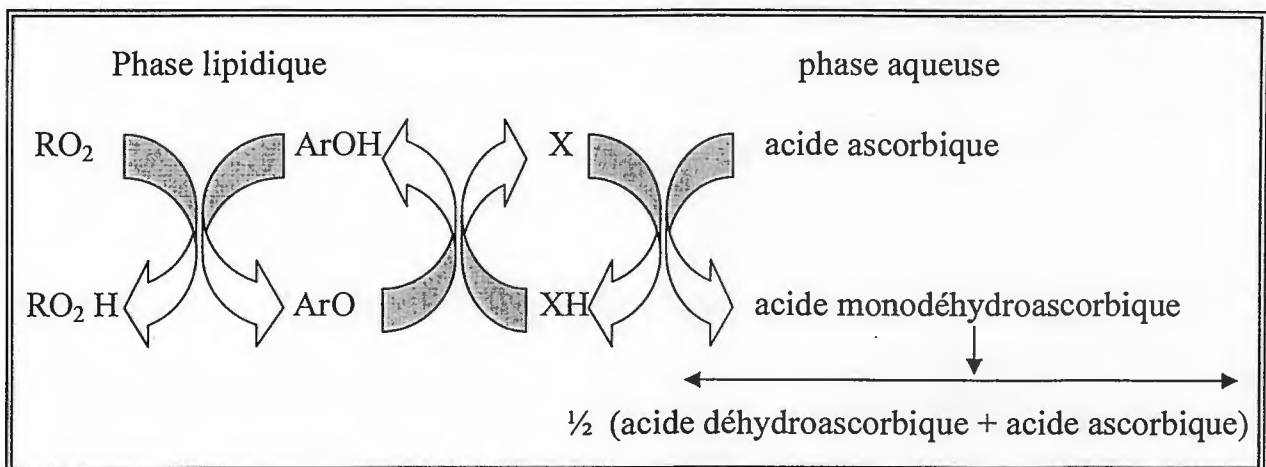
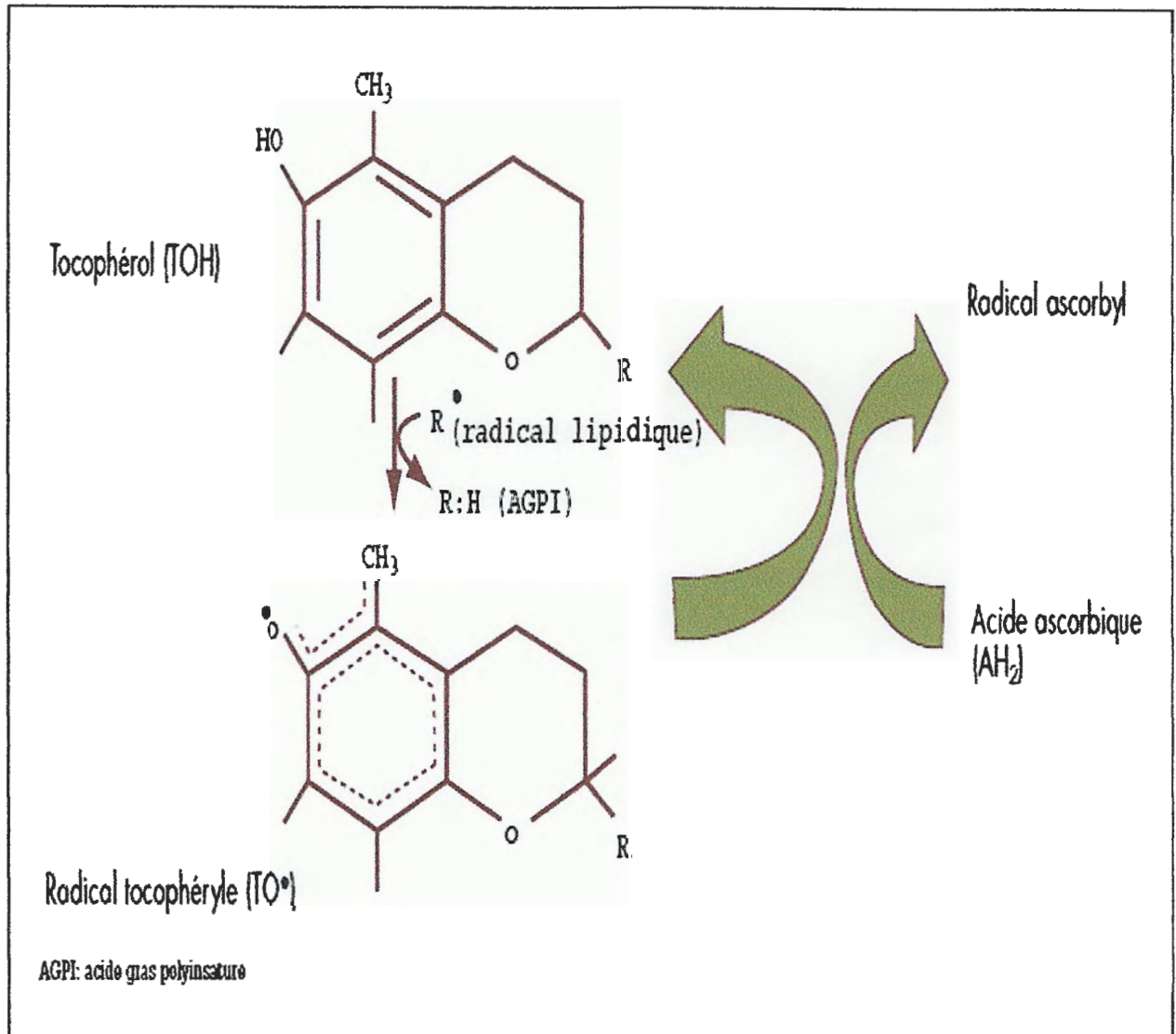


Figure 8 : La synergie entre la vitamine E et la vitamine C. [35]

## 2.9. La régénération de la vitamine E via l'action de la vitamine C :

Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein de la membrane biologique riche en acides gras polyinsaturés (RH) où elle joue un rôle protecteur efficace en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par les espèces oxygénées activées. Au cours de ces réactions, la vitamine E (TOH) passe par un stade radicalaire en devenant le radical tocophéryle ( $TO^\circ$ ). Ce dernier est pris en charge par d'autres antioxydants, dont plus particulièrement la vitamine C ( $AH_2$ ), qui le régénère en vitamine E. [36] (Figure 9).



**Figure 9 : Régénération de la vitamine E via l'action de la vitamine C  
Dans la peroxydation lipidique [36].**

### 3. la vitamine A : (sous forme de Bêta-carotène)

#### 3.1. La structure chimique :

La vitamine A ou rétinol se présente sous forme d'un polyène alcool alicyclique à 20 atomes de carbone dérivé du carotène. Le rétinol existe sous 16 formes isomères et le trans-rétinol est la forme la plus active :  $C_{20}H_{30}O$ , son poids moléculaire est de 286g/mol [33, 39].

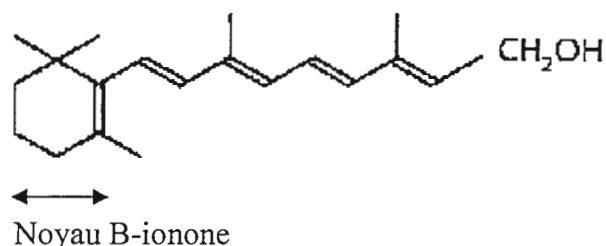


Figure 10 : La formule développée de la vitamine A : [33].

Les provitamines A sont des caroténoïdes ayant une activité biologique comparable à celle de la vitamine A. Le plus important est le trans-  $\beta$ - Carotène. Il est composé de deux noyaux B- ionone reliés par une longue chaîne insaturée [31].

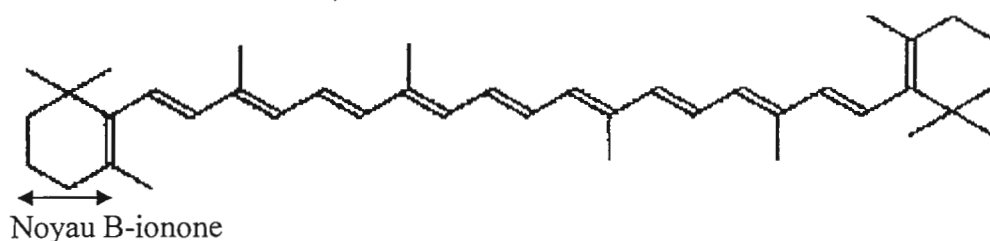


Figure 11 : La structure du bêta carotène : [33]

Le  $\beta$ - carotène pourrait théoriquement fournir 2 molécules de vitamine A mais en réalité la coupure initiale ne se fait pas au milieu de la molécule de sorte qu'une  $\beta$ - carotène ne donne également qu'une molécule de vitamine A.

Le trans-rétinol se présente sous formes de cristaux jaune pâle prismatiques ou en aiguilles. Le trans-rétinol et ses esters (acétate et palmitate) sont insoluble dans l'eau mais facilement soluble dans l'éther, le chloroforme, l'acétone, les graisses et les huiles. Il s'agit d'une vitamine liposoluble. Il est rapidement dégradé par la lumière, l'oxygène et les acides [28, 31, 40].

### 3.2. Les Sources alimentaire :

Les principales sources de vitamine A sont les viandes et les œufs (27% de l'apport journalier moyen) les laits et dérivés (23%), et les huiles d'origine Animale (huile de foie).

Cependant, les produits animaux ne sont pas la source unique, les produits végétaux en sont des sources non négligeables alors que chez les animaux, la vitamine A se trouve sous forme de rétinol dans les végétaux, elle se trouve sous forme de caroténoïdes est plus particulièrement de  $\beta$ - carotène qui se trouve dans les fruits et les légumes fortement pigmentés ; dans les carottes les épinards, le melon, la mangue, les abricots et la tomate [29, 34].

**Tableau 3 : Teneur en vitamine A de quelques aliments. [34]**

Aliments	Teneur ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )	Aliments	Teneur ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )
<b>*Sources riches :</b>		<b>*Sources moyennes :</b>	
Huile de palme	56500	Fromage (cheddar)	390, 300*
Huile : foie de morue	30000	Œufs	220
Foie de poulet	11600	Tomates	822
Carottes	12000*	Saumon	66
Foie de mouton	9500	Hareng	38
Epinards	4200 *	Sardine	20
Foie de veau	3920	Lait	30, 18*
Beurre	590, 380*		

\* : sous forme de  $\beta$ -carotène.

### 3.3. Apports nutritionnels conseillés en vitamine A :

Autrefois exprimés en U.I. (unité internationale), les apports conseillés s'expriment maintenant en  $\mu\text{g}$  ( $1\mu\text{g}$  rétinol= 3,3 U.I.) ou E.R. carotinol (équivalent rétinol), cette dernière présentant l'avantage d'inclure les caroténoïdes précurseurs de vitamine A.

Les taux recommandés ont été calculés à partir de la quantité assurant la meilleure adaptation à la vision nocturne. Cette quantité a été triplée pour tenir compte des susceptibilités individuelles : Nourrisson (jusqu'à 3 ans 400 E.R. /j, 4 ans à 9 ans 600 E.R.), Adolescent (800 à 1 000 E.R.), homme 1 000 E.R., femme 800 E.R., femme enceinte, allaitante (1 200 à 1 400 E.R.).

Les besoins sont augmentés chez la femme prenant des contraceptifs oraux, chez le fumeur et en cas de forte pollution de l'environnement. [33]

### 3.4. Le Métabolisme :

Le rétinol (vitamine A) est absorbé au niveau de l'intestin grêle en présence de sels biliaires, selon un mécanisme de transport actif. Ensuite, il est incorporé aux chylomicrons, excrété dans la lymphe et rejoint la circulation générale par le canal thoracique (les concentrations plasmatiques de rétinol sont de l'ordre de 500ug/l).

90% de rétinol sont stockés dans le foie puis se distribuent au tissu adipeux à la peau et à la rétine par l'intermédiaire d'une protéine de transport plasmatique « le rétinol binding protein » d'origine hépatique.

Le rétinol est partiellement glycuconjugué et éliminé par la bile dans l'intestin ou il subit un cycle enterohépatique [28, 29, 34].

### 3.5. Les fonctions :

La vitamine A comme de nombreuses substances joue des rôles fondamentaux chez les êtres humains [33]. La vitamine A présente plusieurs fonctions :

➤ **La vitamine A et la vision :**

C'est essentiellement la vitamine de protection de la vision par la régénération de la Rhodopsine composée par la lumière dans les bâtonnets de la rétine [28].

➤ **La vitamine et la peau :**

La vitamine A est nécessaire au maintien de l'intégrité des épithéliomes (bien entendu cutané, mais aussi de la cornée) par la synthèse des mucopolysaccharides et la sécrétion des mucus, elle freine la division cellulaire des kératinocytes en retardant la disparition du noyau des cellules de Malpighi [39].

➤ **Action antioxydant :**

Les caroténoïdes sont les précurseurs de la vitamine A. Ils sont majoritairement des propriétés antioxydants à dose physiologique. Le bêta-carotène est un puissant antioxydant (supérieur à la vitamine A), il intervient dans l'inactivation des radicaux libres comme l'oxygène singulet et diminue la peroxydation lipidique [34, 39].

### **3.6. La carence en vitamine A :**

Dans certains pays peu industrialisés, la malnutrition s'accompagne d'un déficit en vitamine A, surtout chez l'enfant.

Dans les pays occidentaux, les carences proviennent de troubles hépatiques (diminution des réserves) ou de maladies digestives chroniques avec malabsorption.

L'avitaminose se répercute au niveau de l'œil et de la peau.

Au niveau de l'œil, la cornée est touchée : kératite, opacification = xérophtalmie et cécité. La vision crépusculaire est affaiblie par atteinte de la rétine.

Au niveau de la peau, on observe un dessèchement, une atrophie des glandes sébacées et sudoripares. Avec hyperkératose.

L'état général est affecté avec perte de poids et diminution de la croissance chez l'enfant [29].

### **3.7. L'hypervitaminose :**

L'hypervitaminose apparaît avec des doses de 20 à 50 fois l'apport conseillé. Elle se manifeste par des vomissements, des céphalées et des troubles de la coordination des mouvements. Comme l'acide rétinoïque, métabolite de la vitamine induit des malformations sur le fœtus il faut fixer des limites de sécurité [29].



---

# CHAPITRE IV

## Les oligoéléments antioxydants

---

Les éléments traces sont des nutriments sans valeur énergétique propre, mais essentiels au métabolisme. Ils constituent moins de 0.01% du poids corporel. Douze (ET) sont considérés comme essentiels identifiés chez les mammifères. Il s'agit de métaux de métalloïdes : le bore, le chrome, le cobalt, le cuivre, le fer, le fluor, l'iode, le molybdène, le manganèse, le sélénium et le zinc.

Les oligoéléments sont essentiels car constitutifs des enzymes antioxydants principales : SOD (Cui, Zn, Mn), GSHPx (Se), catalase (Cui, Fe) [41].

## 1. Le Zinc :

Depuis la plus haute antiquité, l'oxyde de zinc est utilisé dans le traitement des plaies et des brûlures. La découverte du rôle essentiel du zinc pour les êtres vivants est plus récente. RAULIN, en 1869, montre la nécessité du zinc pour la croissance d'*Aspergillus niger*. BERTRAND, en 1934, met en évidence le caractère essentiel de cet élément pour l'animal. La découverte du rôle du zinc en pathologie humaine date de 1961 (PRASAD). Les carences en zinc sont fréquemment mises en évidence chez l'homme [42].

### 1.1. Les sources alimentaires du Zinc :

Les aliments les plus riches en Zinc sont les mollusques, les crustacés, le bœuf et d'autres viandes, Les haricots, les lentilles, les noix. Mais le pourcentage du Zinc absorbé est toujours plus grand pour les protéines d'origine animale. Le pain blanc, les graisses, et les sucres raffinés sont pratiquement dépourvus de Zinc [28,43].

**Tableau 4 : concentration en Zinc des principales catégories d'aliments [28].**

Aliments	[Zinc] (en mg/100g)
Huîtres.	75
Cacao.	5,5
Lait.	5
Fromage.	4
Viandes.	3,5 à 4,5
Poissons.	3 à 6
Œuf.	3
Maïs.	2
Riz.	1,5
Lentilles.	1
Fruits.	0,2 à 0,5
Pomme de terre.	0,3

## 1.2. Apports nutritionnels conseillés en zinc :

Le besoin en zinc de l'homme adulte est évalué autour de 15mg / 24 heures. Pendant la croissance de 10 à 12 mg / j, la grossesse et la lactation de 12 à 19 mg / j, alors que pour les personnes âgées 12 mg / j [33].

## 1.3. Métabolisme du Zinc :

Chez les humains, le Zinc est absorbé dans l'intestin grêle par un mécanisme à médiation par le vecteur. La fraction du Zinc absorbée est difficile à déterminer, car, cet élément est aussi sécrété dans l'intestin.

Le Zinc absorbé à partir de l'intestin est véhiculé dans le plasma soit sous forme liée (95%) à des protéines (2/3 à l'albumine, 1/3 à l' $\alpha$ -2-Macroglobuline), cette dernière fraction n'étant pas échangeable, soit sous forme libre. Moins de 1% du Zinc (1mg/100ml) est lié aux acides aminés libres.

Sa valeur plasmatique est d'environ 100mg/100ml. Les tissus organiques ayant une forte teneur en Zinc, sont entre autres : les os, le foie, les reins, le pancréas, la rétine et la prostate. La majeure partie du Zinc est excrétée dans les selles (10 mg/24h). Cette valeur correspond au Zinc alimentaire non absorbé et au Zinc contenue dans les sécrétions digestives. L'autre partie est excrétée dans la sueur (0,5 à 1 mg/l) [28, 44].

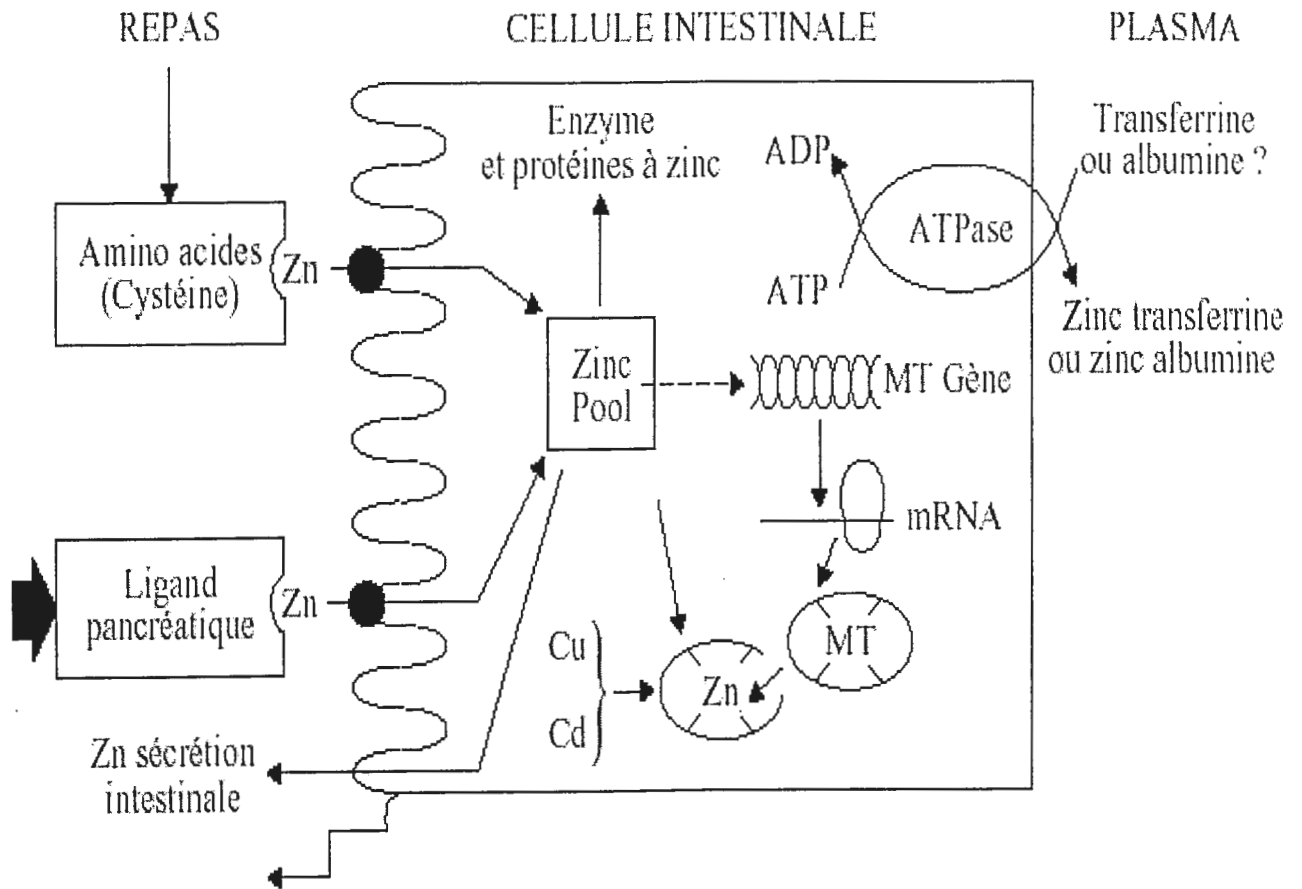


Figure 12 : Régulation du métabolisme du zinc au sein de l'hépatocyte[45].

#### 1.4. Les fonctions :

Cet oligoélément remplit plusieurs fonctions biochimiques et physiologiques importantes dans le métabolisme humain.

➤ **Le zinc et les enzymes :**

Les métalloenzymes à zinc appartiennent aux 6 classes d'enzymes. Le rôle du zinc au niveau de ces enzymes peut être structurel (alpha amylase), régulateur (fructose 1-6 biphosphatase) ou catalytique. Son rôle peut être mixte : structure / catalyse comme avec l'alcool déshydrogénase ou les phosphatases alcalines ou régulation / catalyse comme c'est le cas pour l'aminopeptidase du cristallin. Le zinc intervient ainsi dans la plupart des métabolismes (synthèse et dégradation des glucides, lipides, protéines et acides nucléiques). L'effet du zinc est variable en fonction de son affinité pour l'enzyme et du turn-over de celui-ci. La perte de zinc induit une inactivation de l'enzyme lorsque son rôle est catalytique ou régulateur. Par contre, le zinc peut être remplacé par un autre métal sans perte d'activité lorsqu'il joue un rôle structurel [32, 42].

➤ **Action antioxydant du Zinc :**

Le Zinc est utilisé dans l'organisme comme cofacteur de plus de 200 enzymes, il joue un rôle dans l'activité et le maintien de la structure de la superoxyde dismutase qui est un « piègeur » capital des ions super oxydes précurseurs de la chaîne des radicaux libres. Le Zinc inhibe le NADPH oxydase des microsomes hépatiques et des macrophages. Mais son action protectrice essentielle semble plutôt se situer au niveau de la génération du radical hydroxyle. Le Zinc stabilise les membranes en se couplant aux groupes thiols et leur évite de réagir avec le fer. Il permet de maintenir une concentration élevée de métallothionéines en fonction SH. Ce qui équivaut à une fonction piègeur et donc intervient dans la protection et la réparation vis-à-vis des radicaux libres [28, 42].

➤ **le Zinc et l'insuline :**

Le zinc joue un rôle important dans le stockage et la sécrétion de l'insuline chez l'animal, une 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 à la dégradation de l'insuline circulante, 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. Il participe à la polymérisation de l'insuline au niveau des cellules bêta. La carence induirait des modifications structurelles de l'insuline et entraînerait une augmentation de la synthèse de molécules à activité de type insuline. Le Zinc interviendrait enfin dans la fixation de l'insuline à son récepteur [42].

- Le Zinc est nécessaire à la synthèse des immunoglobulines, des acides nucléiques en jouant un rôle dans les enzymes clés de la réplication des ADN et des ARN, il favorise le transport de la vitamine A, influence la reconnaissance des hormones de la croissance par leurs récepteurs, favorise la multiplication cellulaire et la cicatrisation, il est

indispensable au développement des organes de la reproduction et il maintient nos capacités visuelles, gustatives et olfactives [29, 42].

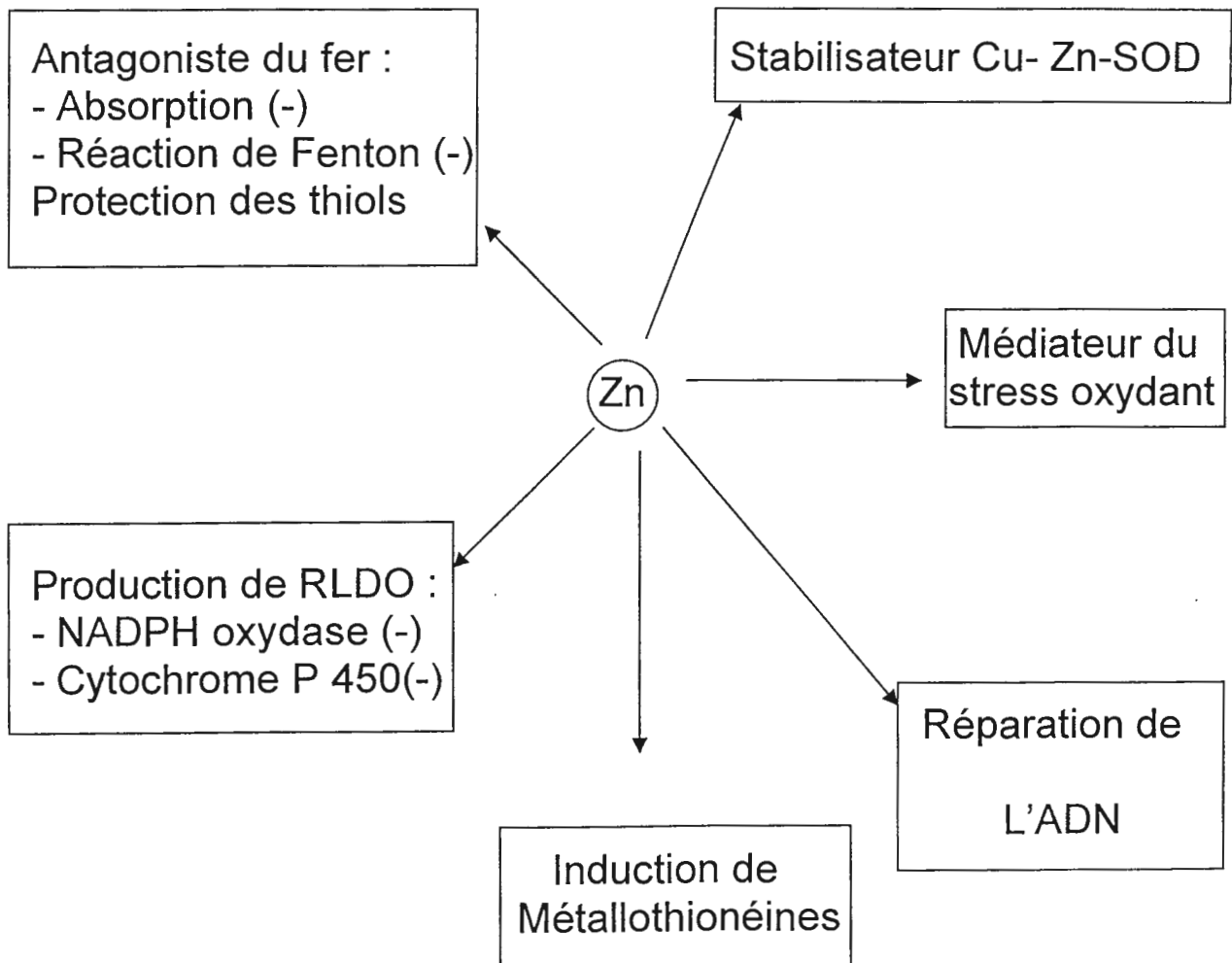


Figure 13 : Rôle antioxydant du Zn [27].

### 1.5. La carence en zinc :

Les carences en zinc se traduisent par un certain nombre de signes cliniques tel que: la diarrhée, des lésions cutanées, la difficulté de cicatrisation, les troubles de la vision nocturne, le retard de croissance et perte de poids et l'immunodépression. certains de ces signes cliniques se trouvent dans de nombreuses pathologies comme le diabète, l'inflammation et les syndromes infectieux.

Une déficience en zinc peut apparaître lorsque l'ingestion est insuffisante pendant des périodes prolongées, ou lorsque le régime contient un excès d'inhibiteurs de l'absorption du zinc. Une carence en zinc peut également être due à une consommation excessive d'alcool. La nécessité d'une supplémentation en zinc est inutile [34, 42].

### 1.6. La toxicité :

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

Des doses élevées (de l'ordre du gramme) ou un traitement prolongé à des doses supérieures à 100 mg/j peuvent conduire à des symptômes variés (neurologiques, rénaux, fatigue, dyspnée) et une perturbation de l'érythropoïèse par carence en cuivre. Sur le plan biologique, les HDL sont abaissées et les LDL parfois augmentées, la glycémie peut être augmentée, le cuivre et la céruloplasmine abaissés [42].



## 1. Le Sélénium :

Le sélénium fut découvert en 1817 par le chimiste suédois « Berzelius » dans les boues de chambres de plomb [47]. L'élément appartient au groupe VIB de la classification périodique, C'est-à-dire à la famille de l'oxygène : O, S, Se, Te, Bi. De nombre atomique 34 et de masse atomique 78,96 [42].

Le sélénium est un oligoélément qui doit être apporté par l'alimentation essentiel jouant un rôle clé pour la santé de l'organisme [34]. Sa carence est à l'origine d'une dégénérescence fibrillaire cardiaque et musculaire (maladie de Kshan) [28].

Le sélénium joue un rôle majeur dans le système de défense antioxydant, il aide l'organisme à vaincre le stress oxydatif [38].

### 2.1. Les Sources alimentaires :

Dans l'alimentation, le sélénium se trouve exclusivement sous forme de composés organiques. Il est présent dans les végétaux et les tissus animaux. Il provient essentiellement des céréales, des graines, du poisson et de la viande ; les fruits et légumes n'apportent que des quantités négligeables [28, 33].

**Tableau 5 : La concentration en sélénium de divers groupes d'aliments [33].**

Aliments	[Se] (en ng/g)	Aliments	[Sé] (en ng/g)
Sole	380 à 460	Beurre	8 à 25
Moule	250 à 400	Crè	8 à 10
Saumon	180 à 220	Foie de boeuf	70 à 7
Œuf	140 à 160	Pâtes	40 à 160
Porc	100	Riz	25 à 35
Pain	70 à 90	Beurre	8 à 25
Veau	80	Lait	10 à 15
Foie de boeuf	70 à 7	Crè	8 à 10
Beurre	8 à 25	Légumes vert	< 10

### 2.2. Apports nutritionnels conseillés en sélénium :

Le besoin en sélénium de l'homme adulte est évalué autour de 70µg /24 heures. Pendant la croissance de 20 à 40 µg / 24 heures, la grossesse et la lactation de 65µg/24heures et 75µg / 24 heures respectivement, alors que pour les personnes âgées et de 70 µg /24heures [34].

### 2.3. Le Métabolisme :

Il est absorbé par voie orale ou par inhalation. Les différentes formes du sélénium (sélénate, sélénite, sélénoglutathion, méthyle séléniure, séléniure, sélénotrisulfures ...), sont facilement absorbées chez l'homme.

Après libération enzymologique des protéines, l'absorption est réalisée au niveau du duodénum et de la première partie de l'intestin grêle par des mécanismes différents.

Après son absorption duodénale, le sélénium est inclus dans les hématies pour y être réduit, avant de repasser dans le plasma où il est transporté par les VLDL et les LDL puis, dans un second temps, par les alpha- 1 et 2- globulines.

Le sélénium peut être directement incorporé au tissu protéique soufré (sélénothiamine), ou incorporé sous forme de sélénocystéine dans la glutathion à la place d'une cystéine dans la protéine.

Le sélénium est essentiellement éliminé dans les urines (60%) et dans les selles (35%).l'élimination sudorale représente moins de 1% du total excrété journallement [28,48].

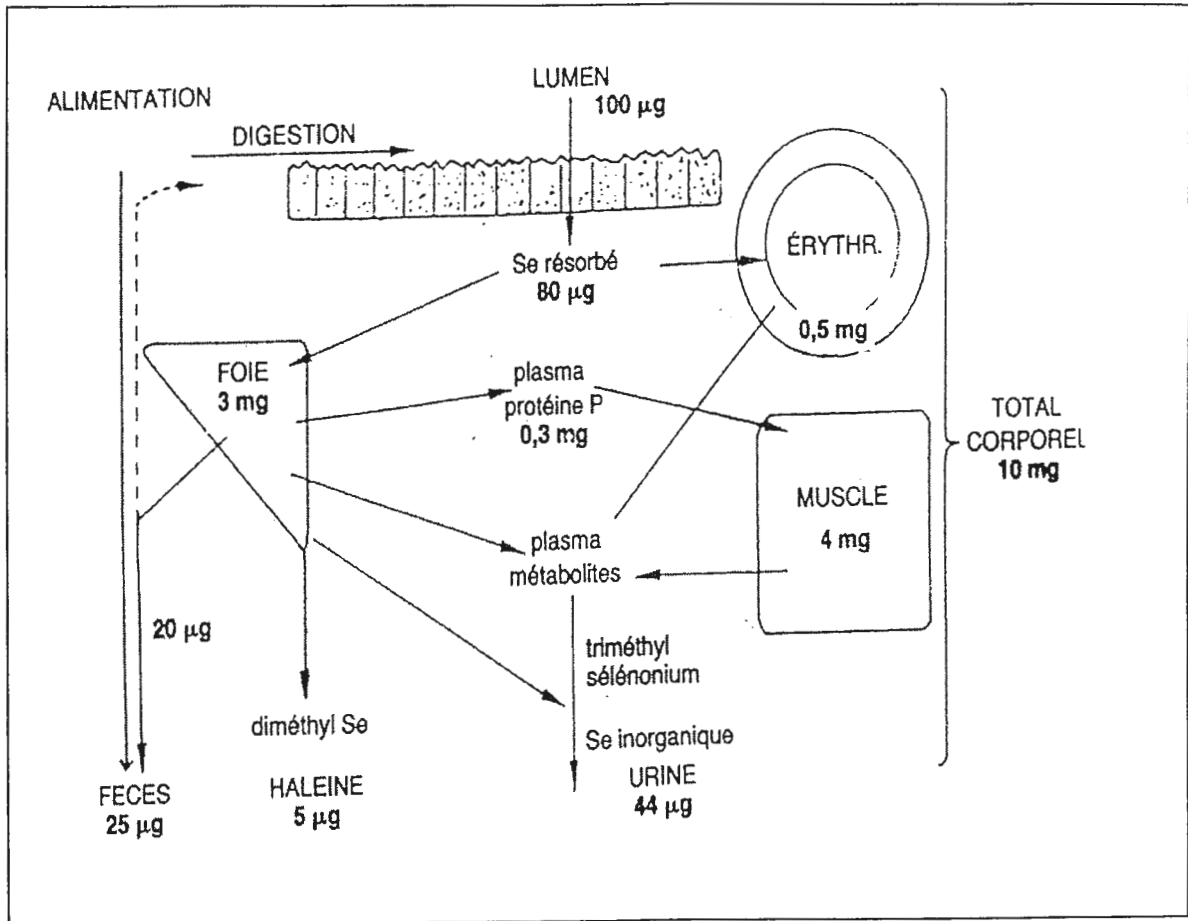


Figure 14 : Métabolisme du sélénium [42].

## 2.4. Les fonctions :

### ➤ Action antioxydant du Sélénium :

En tant que tel, le sélénium n'est pas antioxydant, il est en effet incapable d'interagir avec des espèces oxygénées actives comme le font les vitamines C et E ou le  $\beta$ - carotène comme l'a montré Rotruch en 1973, son activité est liée à la glutathion peroxydase (GPx) dont il en est le centre actif sous la forme d'un résidu sélénocystéine. La GPx est un métallo enzyme importante, sa fonction essentielle est de protéger l'hémoglobine et la peroxydation des lipides par  $H_2O_2$ . Cette fonction, est assurée par seulement 2% du sélénium contenu dans l'organisme.

Cette action permet d'éviter une incorporation trop importante d'acides gras poly-insaturés dans les structures membranaire et de protéger les prostaglandines. Le sélénium agit en synergie avec les vitamines C et E [28,47]. (Figure 13)

\* En plus de son activité antioxydant, le sélénium est nécessaire au fonctionnement du renouvellement des cellules. Sous le contrôle de l'ADN, et aurait même le pouvoir de nous protéger contre les effets toxiques de la pollution [34].

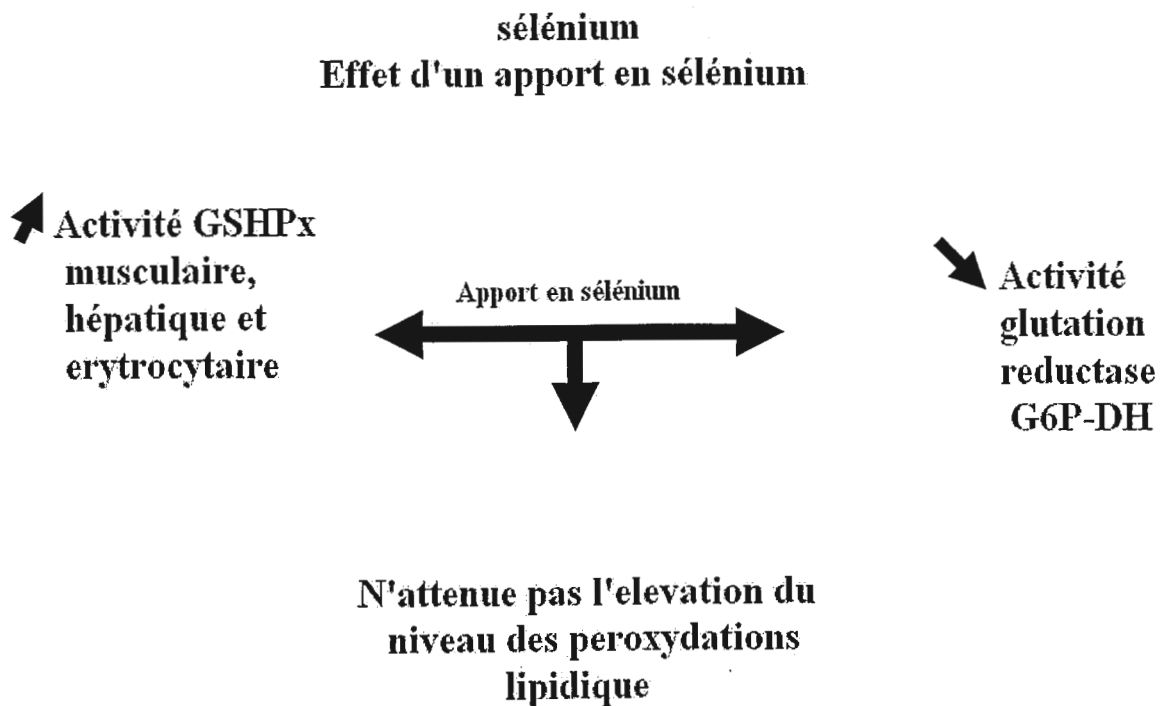


Figure 15 : l'effet d'un apport en sélénium [27].

### **2.5. La carence en sélénium :**

La maladie de Keshan, cardiomyopathie fatale touchant plusieurs millions de chinois vivant dans une zone très pauvre en sélénium, a permis de cerner l'essentialité du sélénium. La maladie a disparu dès qu'une supplémentation en sélénium a été introduite. Il prévient les affections cardiovasculaires dégénératives, consécutives à l'accumulation de radicaux libres.

Le sélénium pourrait prévenir certains cancers comme celui du sein, de la peau, du foie et du côlon [29].

### **2.6. La toxicité :**

A forte dose, le sélénium est toxique. Le sujet devient dépressif, perd la force musculaire. Il émet une odeur caractéristique d'ail. Il perd cheveux et ongles.

Donc la limite de sécurité est de 150µg/j [29].

### 3. Le Cuivre :

Le cuivre est le premier métal que l'humanité ait connu et su travailler. Il a trouvé son origine dans plusieurs sites, et notamment à Chypre, qui lui a donné son nom : Aes Cyprium.

Le cuivre est un élément chimique de symbole Cu et des numérop atomique 29. métal rougeâtre. Il est essentiel à l'alimentation des mammifères et il est nécessaire à de nombreuses réactions enzymatiques [34, 42].

#### 3.1. Les sources alimentaires :

Certains organismes présentent la capacité de capter le cuivre pendant leur croissance, c'est le cas du foie des mammifères très riches en cuivre. Il est également contenu en quantité appréciable dans les aliments, comme les mollusques (particulièrement les huîtres), les abats, la vigne séchée, les pommes de terre et les fruits à noyau. Les concentrations de cuivre les plus élevées peuvent se retrouver dans les noix des arbres, dans certains condiments et dans des épices comme le poivre noir, dans des fines herbes comme le thym, ainsi que dans la levure. Les aliments pratiquement dépourvus de cuivre sont le lait, les œufs, les céréales, et les viandes [28, 48].

**Tableau 6 : Les concentrations de cuivre dans divers produits alimentaires [48].**

Type d'aliment	Concentration (µg/kg)
Noix	14,82
Condiments et épices	6,76
Huiles et graisses	4,63
Viande (volaille, porc, boeuf, agneau)	3,92
Graines et céréales	2,02
Oeufs et produits laitiers (lait, beurre)	1,76
Fruits de mer (poissons, crustacés )	1,49
Légumes (à feuilles alimentaires, fèves)	1,17
Fruits (arbres fruitiers)	0,82
Boissons (y compris vin, bière et spiritueux)	0,44

#### 3.2. Apports nutritionnels conseillés en cuivre :

Les apports recommandés en cuivre ont été définis par « The Food and Nutrition Board of the National Research Council » de Etats-Unis (1980) et vont de 0,6 mg /j pour un nouveau-né à 2-3 mg /j pour un adulte.

En France, le groupe C. TRA. MOL (1986) les modulent en fonction de l'âge : 1-1,5 mg/j chez les enfants de 1 à 3 ans, 1,5-2,5 mg / j de 4 à 9 ans et 2-3mg / j à partir de 10 ans [41].

### 3.3. Le métabolisme :

D'après des études réalisées avec des isotopes radioactifs du cuivre, la majeure partie du cuivre est absorbée à partir de l'estomac et du duodénum [48] par voie active et saturable, au moyen de transporteurs membranaires[49], et le site principal d'absorption est l'intestin grêle [50].

Une fois absorbé, le Cu est transporté vers le foie, majoritairement par les albumines, mais également par la transcupréine et les acides aminés libres, notamment l'histidine [51]. Dans le foie, le Cu est, selon le statut de l'animal, lié aux métallothionéines pour être stocké, incorporé à la céruloplasmine puis transporté vers d'autres organes, ou sécrété dans l'intestin grêle via la bile. Dans ce cas, le Cu est lié à un nombre important de composés comme des protéines, des sels biliaires, des peptides et des acides aminés [51].

L'élimination urinaire ne joue qu'un rôle mineur dans la clairance du cuivre et la principale voie d'excrétion est la bile. Parmi les autres voies mineures d'excrétion, on compte la salive, la sueur, l'écoulement menstruel et l'excrétion dans l'intestin à partir du sang [52].

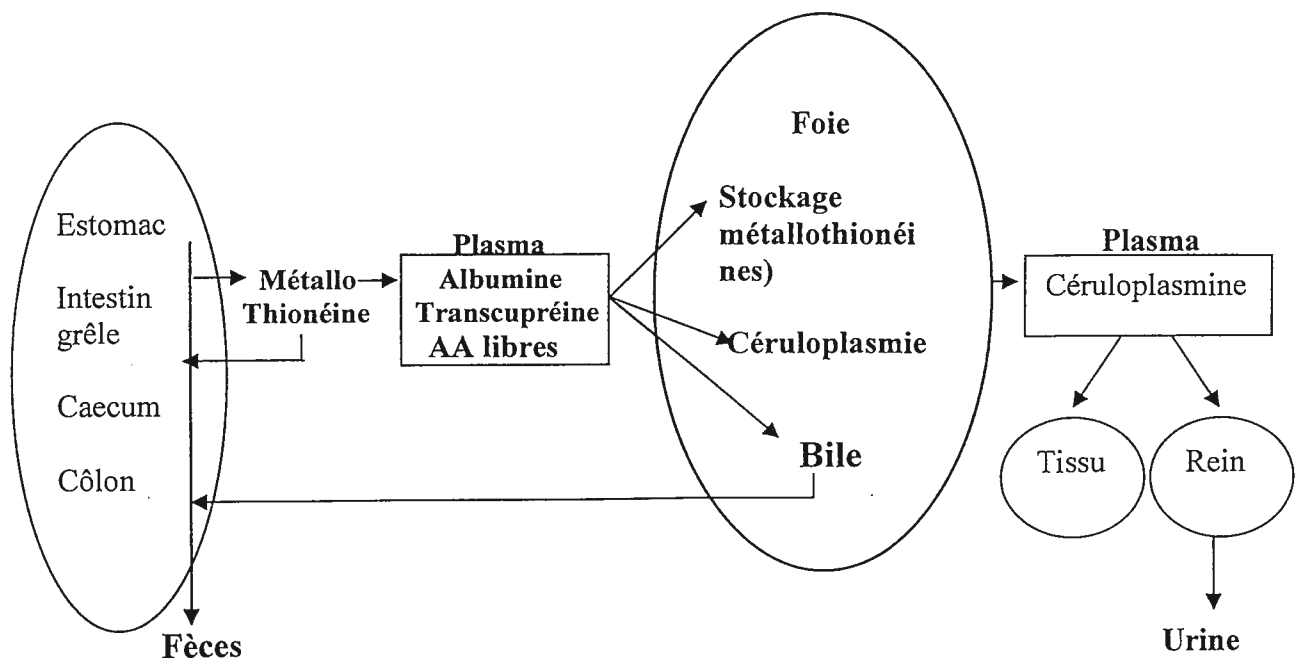


Figure 16 : Métabolisme du cuivre chez les mammifères [51].



### 3.4. Les fonctions :

Le cuivre est un élément essentiel de l'alimentation des mammifères et il est nécessaire à de plusieurs réactions enzymatiques. Il participe à de nombreuses fonctions physiologiques dont la protection contre les stress oxydants, le métabolisme du Fer et la fonction immunitaire [49].

#### ➤ Effet antioxydant :

Le cuivre à l'état ionique est capable de catalyser la formation de dérivés réduits de l'oxygène, ion superoxyde ( $O_2^-$ ), peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et radicaux hydroxyle ( $OH^\bullet$ ). Ces dérivés de l'oxygène sont très toxiques pour la cellule, puisqu'ils peuvent provoquer l'induction et la propagation de la peroxydation des lipides, en particulier celle des acides gras poly insaturés des membranes cellulaires [53,54]. In vivo, la forme ionique du Cu est très largement minoritaire et le Cu est majoritairement lié à des cuproprotéines. Sous cette forme, le Cu exprime ses fonctions, dont celle de défense de l'organisme contre les stress oxydants [49]. La superoxyde dismutase (SOD), cytoplasmique ou extra cellulaire, est une enzyme contenant à la fois du Cu et du Zn (Figure 15). Elle contribue à la protection des cellules contre l'ion superoxyde en catalysant sa dismutation en peroxyde d'hydrogène [55, 49].

#### ➤ Métabolisme de fer :

La céruloplasmine, globuline contenant 8 atomes de Cu, représente plus de 90% du Cu circulant dans le plasma. Elle joue un rôle dans l'érythropoïèse en assurant la catalyse de l'oxydation de  $Fe^{2+}$ , tel qu'il est présent dans les hépatocytes, en  $Fe^{3+}$ , préalable indispensable à son intégration dans la transferrine. Elle favoriserait également l'incorporation de Fe dans une protéine de réserve, la ferritine [51, 55].

#### ➤ Action immunitaire :

Le cuivre agirait également directement sur le maintien des fonctions immunitaires tant naturelles qu'acquises. Même si la plupart des études portent sur le rat semble qu'une carence en Cu induise une diminution du nombre de lymphocytes T. Concernant l'immunité naturelle, la carence en Cu se manifeste non seulement par une diminution du nombre de neutrophiles, mais également par la diminution de leur capacité à produire l'ion superoxyde nécessaire à l'élimination des microorganismes lors du processus de phagocytose [56].

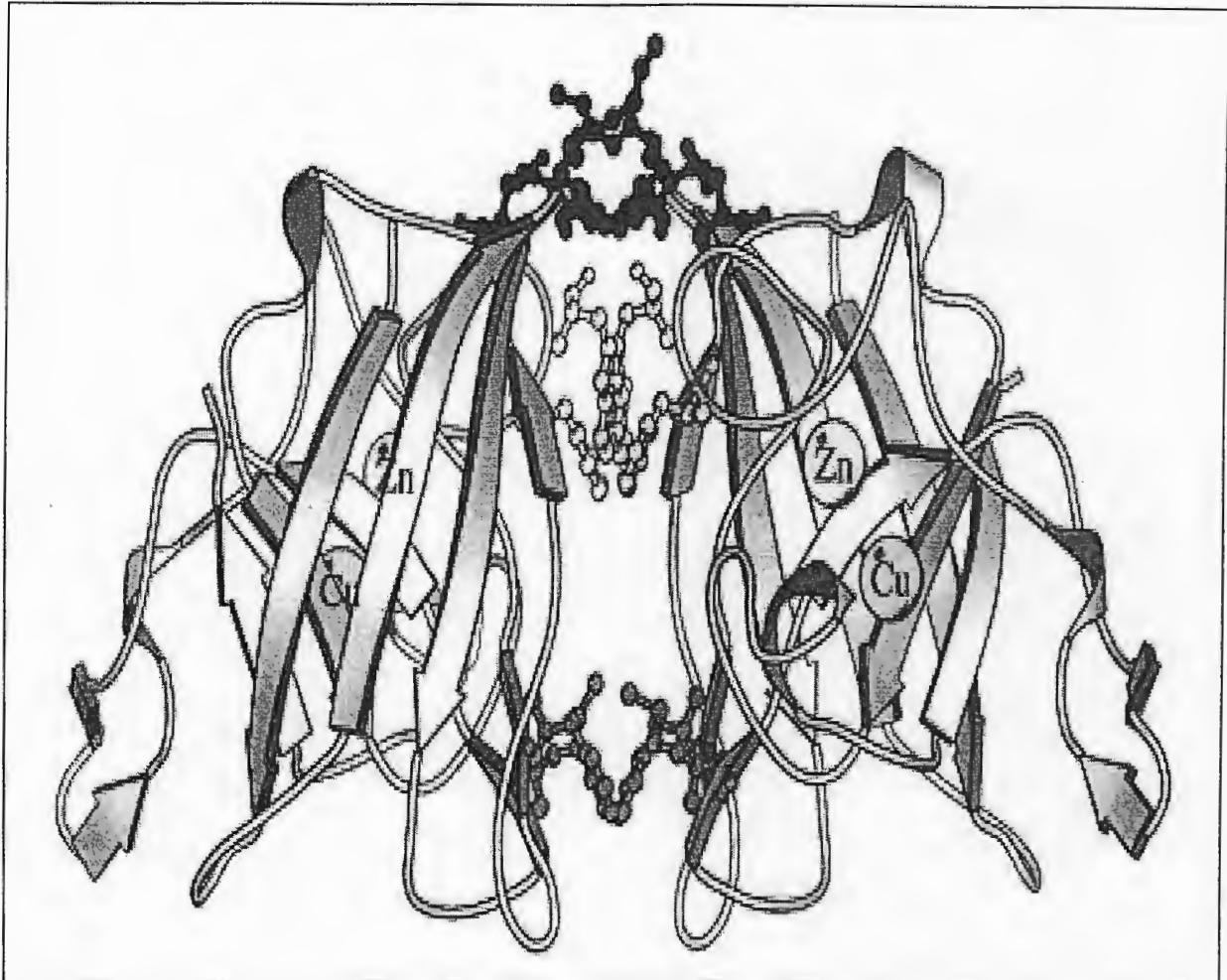


Figure 17 : Site actif du Zn et Cu dans la superoxyde dismutase [57].

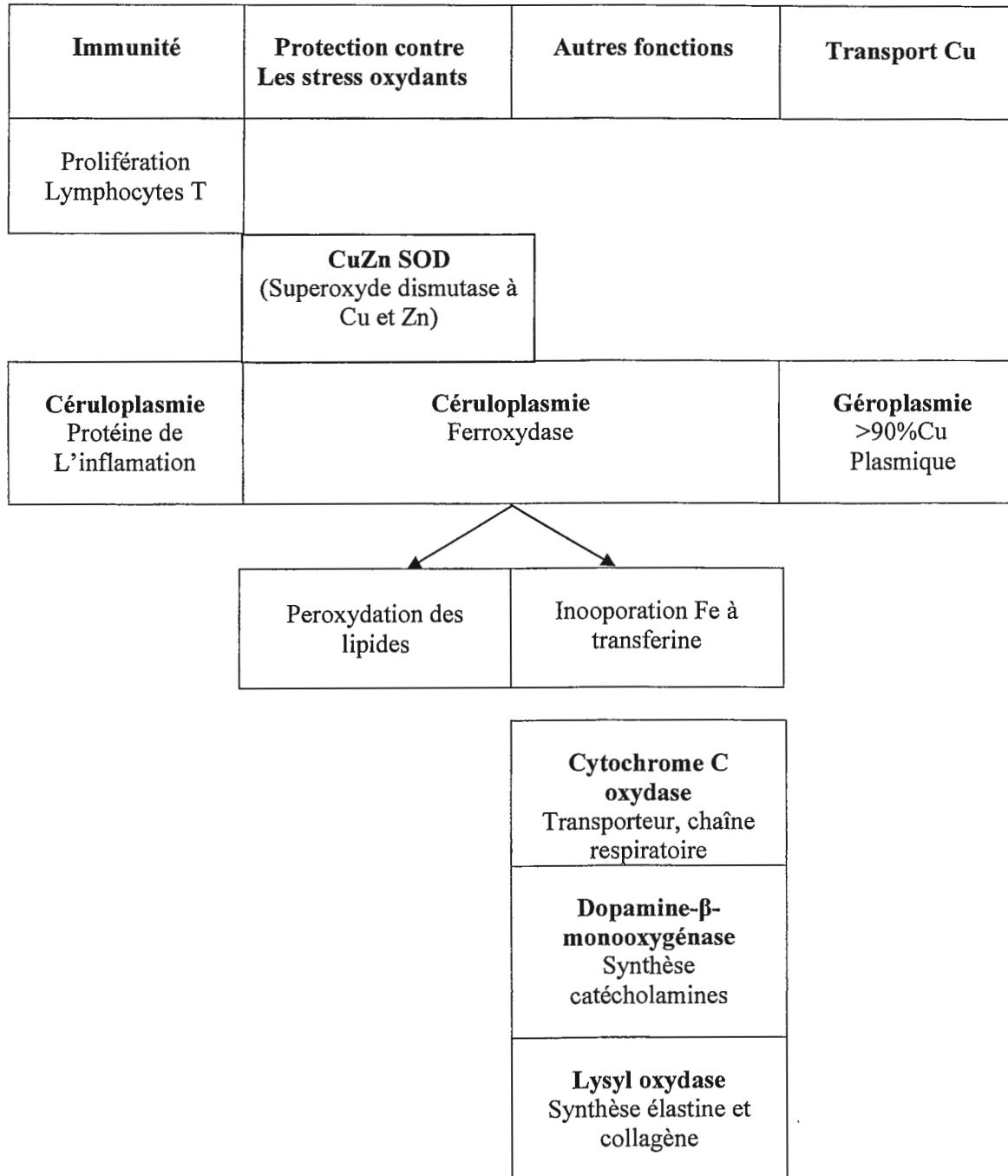


Figure 18 : Transport et principales fonctions physiologiques du cuivre [51].

### **3.5. La carence :**

La carence en cuivre (moins de 2 mg/jour) s'accompagne d'anémie résultant de l'incapacité des réticulocytes à obtenir le fer de la transferrine et à synthétiser l'hème à partir du fer (III) et de la protoporphyrine à un rythme normal [58]. Des cas graves de carence en cuivre ont été observés chez des enfants souffrant de malnutrition au Pérou.

Parmi les symptômes observés, citons l'anémie, la neutropénie et des perturbations de la formation des os, qui répondent bien à l'administration d'un supplément de cuivre [59]. De même, une alimentation ne renfermant que 1 mg de cuivre par jour administré à 29 hommes volontaires a provoqué des perturbations cardio-vasculaires, y compris une crise cardiaque [52, 58, 59].

### **3.6. La toxicité :**

Les animaux, dont l'être humain, ont besoin d'une certaine quantité de cuivre dans leur régime alimentaire, mais une concentration de cuivre peut être toxique et entraîner des effets délétères.

La détérioration des globules rouges, des poumons, du foie et des fonctions pancréatiques est la plus courante d'un empoisonnement par le cuivre [34].

## 4. Le manganèse :

Le manganèse est un métal très répandu à la surface de la croûte terrestre, les plantes en contiennent des quantités importantes contrairement aux animaux où ce métal ne se trouve qu'à l'état de trace. Il appartient au groupe VII de Mendeleïff, son nombre atomique est 25, et son poids atomique est 54,93 [42].

### 4.1. Les sources alimentaires :

Le manganèse est surtout présent dans les végétaux et notamment dans les céréales et les légumes secs. Le thé est une source très importante de manganèse. On le trouve également dans le foie. Le lait, les œufs et la viande sont relativement pauvres en cet oligoélément [28].

Tableau 7 : Teneur de quelques aliments en manganèse [28].

Aliments	Teneur ( $\mu\text{g/l}$ )
Laits artificiels	70 à 1289
Lait de vache	25 à 26
Les noix	17
Les graines	7
Lait humain	3,5 à 6,6
Les légumes	2,5
Les fruits	1
Les viandes	0,2
Les poissons	0,05

### 4-2- L'apport nutritionnel conseillé en manganèse :

Pour l'adulte, il semble que 2,5 à 5 mg par jour de manganèse soient une dose adéquate. Pour l'enfant âgé de 1 à 3 ans, la dose journalière se situe autour de 1 à 1,5 mg. Le corps ne retient que 30  $\mu\text{g}$  de manganèse par jour [34].

### 4-3- Le métabolisme :

Le manganèse est absorbé dans l'intestin grêle grâce à un mécanisme actif de transport de haute affinité. Chez le nourrisson, le taux d'absorption du manganèse est extrêmement élevé : à la naissance, il approche les 99 %. Ce taux diminue peu à peu avec l'âge pour se stabiliser chez l'adulte autour de 5,5 %. On sait que plusieurs ions métalliques en particulier ceux du fer, du magnésium et du calcium réduisent l'absorption et la rétention du manganèse [60, 61].

Chez l'être humain adulte, la charge totale de manganèse se situe entre 10 et 20 mg. Ce sont les os qui en retiennent le plus, soit environ 25 % du total corporel. Le manganèse s'accumule également dans les tissus riches en mitochondries et en réticule endoplasmique; à part le squelette, les principaux sites d'accumulation du manganèse sont le foie, les muscles du squelette, le tissu conjonctif et l'intestin. Pour ce qui est de la concentration ( $\mu\text{g Mn/g}$  de tissu), le manganèse s'accumule surtout dans les testicules, le foie, le pancréas et les reins.

La régulation de l'excrétion du manganèse semble être le principal mécanisme homéostatique du manganèse, même s'il semble parfois exister une certaine régulation de l'absorption. Le manganèse endogène est excrété dans la bile par l'intermédiaire du foie pour être éliminé dans les fèces; lorsque le système biliaire est surchargé, les sécrétions pancréatiques et les autres sécrétions intestinales prennent le relais [62, 63, 64].

### 4-4- Les fonctions :

Le manganèse joue un rôle de métalloenzyme auprès de nombreuses enzymes, dont beaucoup utilisent également le magnésium : [28]

**La superoxyde dismutase:** le manganèse, sous forme trivalent, entre dans la composition d'une des SOD présentes chez les mammifères et les oiseaux. Elles interviennent dans les mécanismes de protection contre les radicaux oxygénés. La SOD à manganèse (MnSOD) est composée de quatre sous unités d'un poids moléculaire voisin de 86000 et contient deux atomes de manganèse par molécule. Son activité, faible à la naissance, n'atteint celle de l'adulte que vers le vingtième jour de vie [42] (Figure 17)

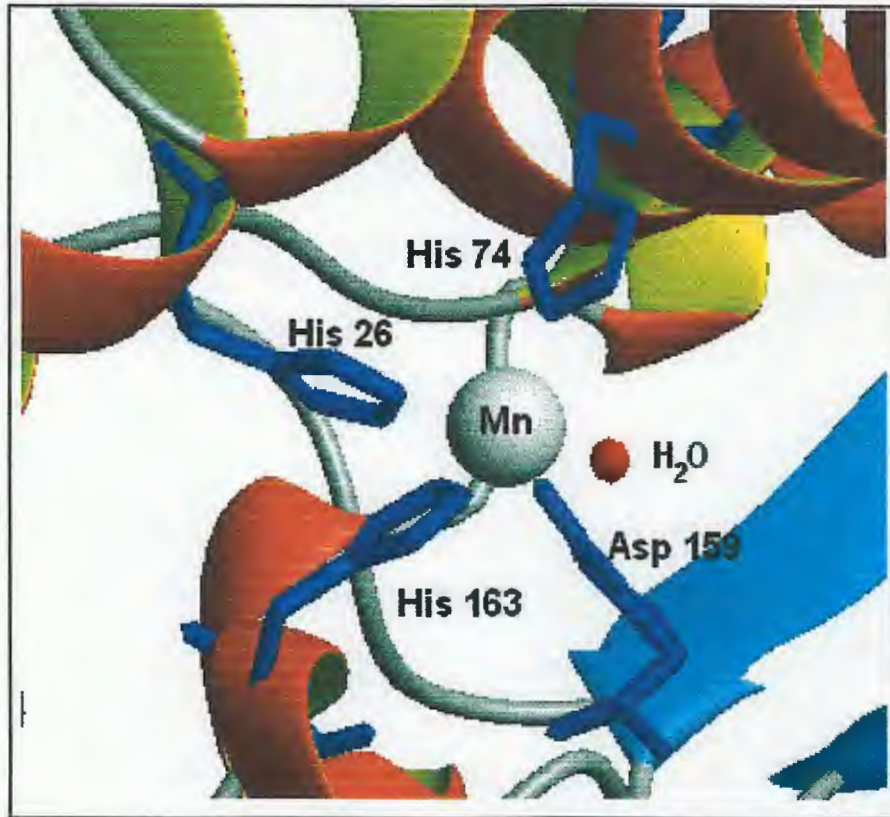


Figure 19 : Structure du site actif de la Mn-SOD mitochondriale humaine [65]

- Du métabolisme des hydrates de carbone : Décarboxylase, synthèse des glycoprotéines et de protéoglycanes ;
- Du métabolisme des protéines : Arginase, Glutamine synthétase
- Du métabolisme des lipides : Malonyl-COA synthétase.

Le manganèse est impliqué dans la régulation de la glycémie, c'est un effet hypoglycémiant [42].

Le manganèse agirait sur la capacité de synthèse de l'insuline, et sur sa libération des granules de stockages [42].

Le manganèse participe de plus aux synthèses du cartilage (synthèse de la chondroïtine sulfate) et de la prothrombine, il joue un rôle important dans le fonctionnement cérébral et il freine l'activation de l'hormone antidiurétique par inhibition de l'adényl cyclase au niveau du métabolisme de l'eau [28].

#### **4-5- La carence en manganèse :**

On ne connaît pas de carence pure chez l'homme. Les carences associées à celles d'autres minéraux diminuent la croissance, entraînent des troubles nerveux et la perte de l'instinct maternel. Son insuffisance agirait aussi sur la densité osseuse et perturberait la coagulation [28].

#### **4-6- La toxicité :**

Le manganèse est un métal peu toxique et le risque d'intoxication n'est réel que dans certaines situations bien particulières.

L'intoxication aiguë n'a été décrite que dans de très rares situations, elle entraîne des vomissements, de nausées, de douleurs et d'une élévation de la tension artérielle.

Par contre l'intoxication chronique est plus courante, elle touche beaucoup plus le cerveau et provoque une diminution importante de la dopamine et une élévation de la concentration en acide  $\gamma$  amino butyrique (GABA) [42].



## Le control des radicaux libres par la cellule :

Les cellules utilisent de nombreuses stratégies antioxydantes et consomment beaucoup d'énergie pour contrôler leur niveau d'espèces réactives de l'oxygène. Certains composés antioxydants comme les vitamines E (tocophérol), C (ascorbate), ou les caroténoïdes apportés par les aliments, agissent en piégeant les radicaux et en captant l'électron célibataire, les transformant en molécules ou ions stables [5]. La vitamine piégeuse va devenir un radical, puis sera soit détruite, soit régénérée par un autre système. Ainsi, la vitamine E est régénérée par la vitamine C.

+L'autre stratégie utilisée est de nature enzymatique, visant à détruire les superoxydes et peroxydes. Ainsi, les superoxydes dismutases sont capables d'éliminer l'anion superoxyde par une réaction de dismutation, formant avec deux superoxydes une molécule d'oxygène et une molécule de peroxyde d'hydrogène.

Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au cœur de l'enzyme dont la nature permettra de distinguer les superoxydes dismutases à manganèse (MnSOD) protégeant la mitochondrie, des superoxydes dismutases à cuivre-zinc protégeant le cytosol (cCu-ZnSOD), la face externe de la membrane des cellules endothéliales (ecCu-ZnSOD) ou le plasma sanguin (pCu-ZnSOD). Les principales enzymes capables de détruire le peroxyde d'hydrogène sont les catalases à cofacteur fer, présentes dans les hématies et les peroxysomes hépatiques, et les glutathions peroxydases à cofacteur sélénium [9]. Des glutathions peroxydases à sélénium existent dans le cytosol (cGPX) dans le plasma (pGPx), au niveau de la membrane cellulaire (HPGPx), et une isoenzyme est spécifique des cellules digestives (GIGPx).

Ces enzymes sont sans doute le principal système de protection car elles détruisent non seulement H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mais aussi les peroxydes organiques toxiques formés par oxydation des acides gras ou du cholestérol. L'activité de ces enzymes est très dépendante de l'apport nutritionnel en sélénium.

Le rôle des SOD et des peroxydases est complémentaire car une bonne protection ne peut être obtenue par les superoxydes dismutases seules [21]. (Figure : 18)

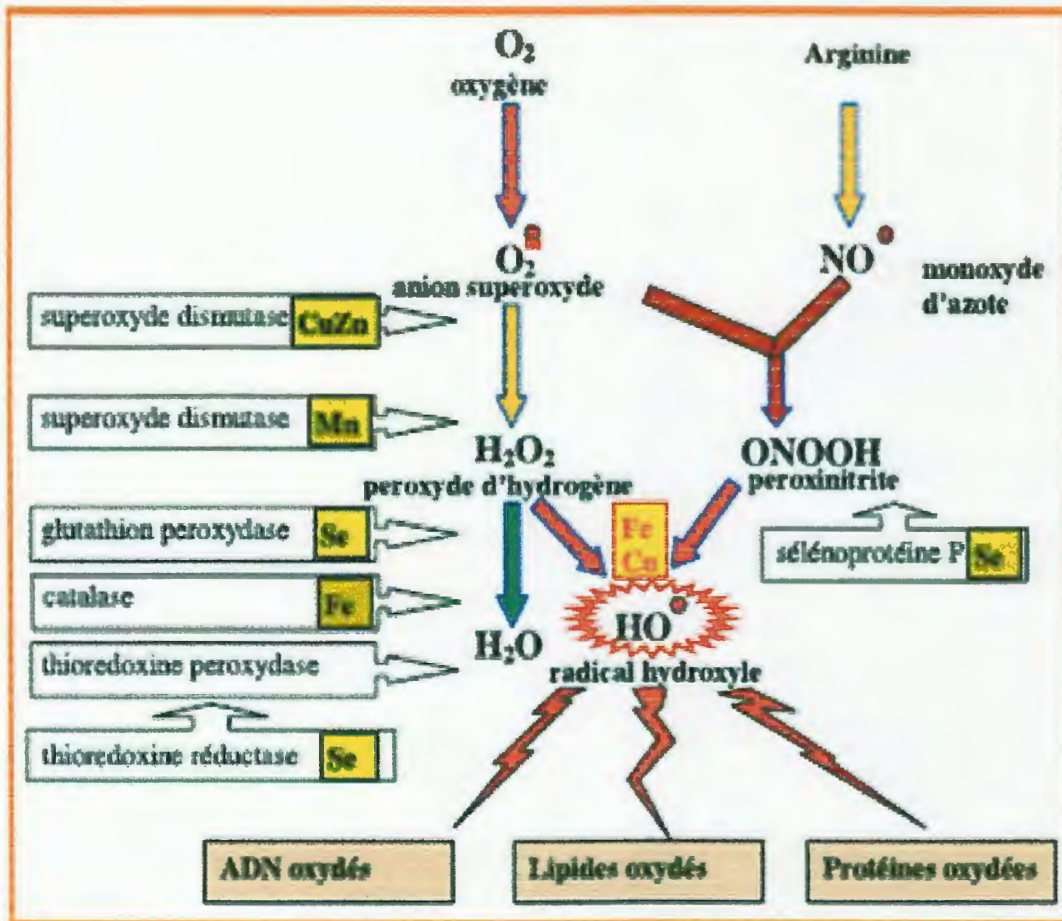


Figure 20: Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques [21].

---

## Aspects préventifs des vitamines et oligoéléments :

Dans plus en plus des études expérimentales chez l'homme et l'animal suggèrent que les lipoprotéines oxydées résultant d'un stress oxydatif provoqué par une production excessive d'espèces oxygénées activées peuvent jouer un rôle prépondérant dans le développement des complications de diabète comme l'athérosclérose et des diverses maladies cardiovasculaires qui peuvent en résulter. L'utilisation d'une thérapie antioxydant devrait jouer un rôle significatif dans la prévention de ces maladies [36].

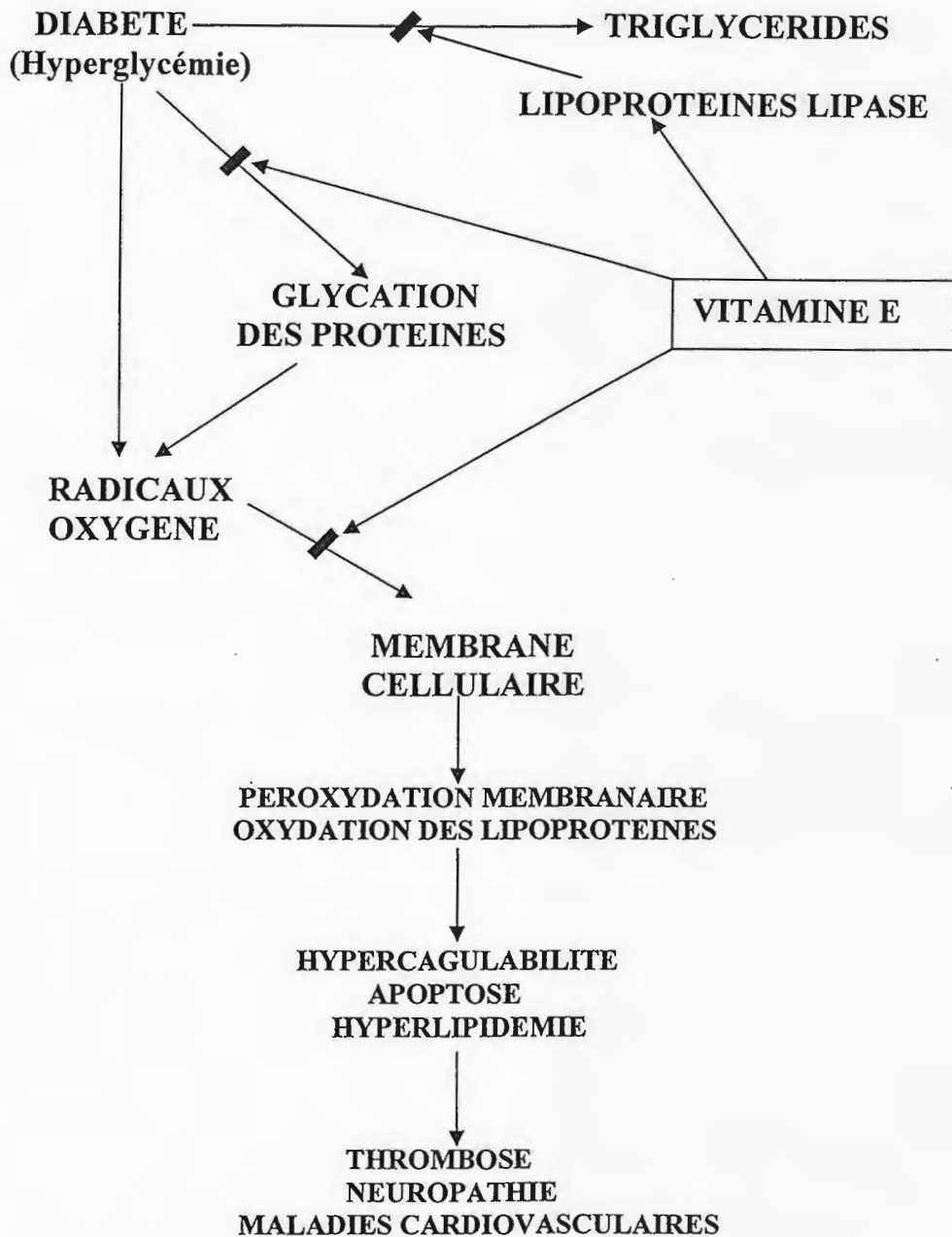
### Vitamine E et diabète :

La vitamine E est une vitamine lipophile avec des propriétés antioxydantes. Il réagit essentiellement avec les radicaux peroxylibres et protège les membranes et les lipoprotéines. En général les sujets diabétiques, ayant une faible teneur en vitamine E, représente un facteur de risque de développer le diabète sucré. La supplémentation de la vitamine E chez des rats diabétiques (un modèle de diabète de type 2) améliore de manière significative le contrôle de la glycémie, peut être protégeant les cellules  $\beta$  pancréatiques contre les dommages de radicaux libres. La supplémentation en tocophérol pourrait jouer un rôle bénéfique chez des hommes diabétiques à différents niveaux du contrôle de la glycémie, à glycation des protéines et des complications macro et microvasculaires. Cette vitamine a été proposée pour la prévention des complications vasculaire du diabète (la neuropathie, la néphropathie et la rétinopathie), et amélioré le contrôle de la glycémie et une résistance à l'insuline [66].

Dans l'étude SPACE (*Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular Disease in End state Renal Disease.*), les chercheurs ont testé les effets de suppléments de 800 UI de vitamine E par jour sur des patients diabétiques atteints d'affections cardiovasculaires. A La fin de cette étude, les supplémentations de la vitamine E et des placebos ont été administrés à un nombre approximatif de 200 patients. Les sujets traités avaient été protégés de façon marquée contre l'issue fatale des maladies cardiovasculaires et les infarctus du myocarde (crises cardiaques) sans décès [67].

Donc, la supplémentation en vitamine E :

- Améliore l'efficacité de l'insulinothérapie dans les cas de diabète
- Réduit les risques de complications médicales occasionnées par le diabète de type II chez les personnes atteintes.
- Réduit les risques de maladies cardiovasculaires chez les diabétiques.



**Figure 21: Effet de la vitamine E dans le développement des complications du diabète [20].**

---

### **Vitamine C et diabète :**

Les maladies cardiovasculaires constituent la principale cause de décès des patients diabétiques. Un facteur potentiel du dysfonctionnement endothélial dans le diabète de type 2 pourrait être les faibles concentrations d'ascorbate, qui apparaissent même lorsque les apports alimentaires en vitamine C sont suffisants. Afin d'évaluer les effets hémodynamiques d'une supplémentation orale en vitamine C, Mullan et al. ont traité quotidiennement, durant quatre semaines, 30 patients diabétiques (âgés de 45 à 70 ans) avec 500 mg de vitamine C ou un placebo. La supplémentation en vitamine C a réduit de manière significative la pression artérielle et amélioré la rigidité artérielle (autre facteur de risque important de la maladie cardiovasculaire). Un contrôle strict de la pression artérielle réduit le risque cardiovasculaire dans le diabète ; une supplémentation en vitamine C pourrait compléter de manière intéressante un traitement antidiabétique [68].

### **Zinc et diabète :**

La carence en zinc a été communément décrite chez les patients hospitalisés atteints de diabète, bien que cette constatation n'a pas été signalée dans toutes les études. Le zinc joue un rôle majeur dans la stabilité de l'enzyme antioxydant (le cuivre, le zinc-superoxyde dismutase (Cu, Zn-SOD) qui contrôle le radical superoxyde. En outre, il existe des relations étroites entre le zinc, le métabolisme du glucose, l'insuline et la physiologie. Néanmoins, la supplémentation en zinc chez les sujets ayant un diabète de type 2 a été montrée à aggraver l'intolérance au glucose et de n'avoir aucun effet sur l'oxydabilité des lipoprotéines de basse densité (LDL). En revanche, la supplémentation en zinc semble être plus efficace dans le diabète de type 1, dans la mesure où il corrige la diminution de la carence en zinc et la peroxydation des lipides [66].

### **Sélénium et diabète :**

La concentration du sélénium dans le sérum ou le plasma est significativement plus faible chez les patients avec diabète que chez les sujets sains. Une corrélation négative a été signalée entre le plasma et les niveaux de sélénium dans l'HbA1c. L'administration de sélénate de sodium chez les rats diabétiques a abouti à une amélioration de la tolérance au glucose et une normalisation de la fonction cardiaque. En outre, la supplémentation en sélénium ou (le sélénium + tocophérol) pourrait jouer un rôle bénéfique dans le diabète expérimental dans la lutte contre le stress oxydatif. Un niveau suffisant de sélénium est nécessaire pour assurer la bonne activité de la séléno-hydroperoxydes générés par la peroxydation des lipides et contient au site actif de la sélénocystéine. Il est à noter que le sélénium, tocophérol agissent en synergie [69].

---

## **Cuivre et diabète :**

Le cuivre est un élément très important pour l'activité de Cu, Zn-SOD :  
Chez les rats : la carence en cuivre est associée à des valeurs d'HbA1c, probablement liée à une augmentation de la peroxydation des lipides.  
La carence en cuivre chez des hommes diabétiques détériore la tolérance au glucose et augmente les niveaux d'insuline [66].  
La supplémentation de sulfate de cuivre dans les souris diabétiques provoque :  
-Une préservation de la fonction des cellules  $\beta$  des îlots de langerhans.  
-Une diminution de la glycémie.  
-Une diminution de la peroxydation des lipides. [66]

## **Manganèse et diabète :**

Le manganèse a une fonction antioxydante importante pour l'activité de la superoxyde dismutase à manganèse (Mn-SOD), enzyme qui protège les mitochondries. Donc, la privation de manganèse dans le diabète expérimental a été montré à induire une diminution de l'activité de Mn-SOD dans le rein et le coeur, associée à une augmentation de la peroxydation des lipides dans les érythrocytes [70,71].

Chez l'animal on constata que l'activité hépatique de cette enzyme est corrélée avec le taux de manganèse. Les souris nouveau-nées carencées présentent d'abord une baisse de l'activité MnSOD dans de nombreux tissus. Celle-ci ne se normalise qu'au bout de 9 mois. Les anomalies mitochondriales constatées chez ces animaux seraient dues à une augmentation de la lipopéroxydation. Les situations favorisant les stress oxydatifs entraîne une augmentation de l'activité MnSOD [42].

Des cobayes carencés présentent une aplasie ou des hypoplasies des cellules du pancréas. Ceux nés de mères carencées, et recevant une alimentation pauvre en manganèse, présente une diminution d'utilisation du glucose. Le pancréas de ces animaux présente des anomalies des îlots, voisines de celles que l'on retrouve chez les enfants nés de mère diabétique (SHRADER, 1968). Chez l'homme, le cas d'un malade diabétique insulino-résistant dont un traitement à base de manganèse a entraîné une baisse de sa glycémie [72].

Les rats carencés ont une réponse de type diabétique à une surcharge de glucose. Le pancréas isolé, provenant de rats carencés, présente une libération d'insuline moindre que celui des rats témoins, lorsqu'il est soumis à une surcharge glucosée. Le manganèse agirait donc sur la libération et la capacité de synthèse de l'insuline, car, à la fois, la sécrétions primaires (libération des granules) et secondaires (synthèse d'insuline) sont effectuées.

D'autres observations aboutissent à des conclusions en parties différentes :  
Dans un pancréas perfusé, le manganèse inhiberait, par son antagonisme vis-à-vis du calcium, la libération serait ensuite levée, entraînant une libération d'insuline plus importante [73].

---

Un autre point d'impact de l'action du manganèse se situe au niveau des enzymes de la néoglucogénèse, qui débute par une carboxylation du pyruvate en oxaloacétate. La pyruvate est une enzyme qui intègre le manganèse dans sa structure. L'étape suivante est une enzyme de décarboxylation oxydative aboutissant à la formation du phosphoénolpyruvate. L'enzyme contrôlant cette réaction, la phosphoénolpyruvate kinase, est une enzyme activée par le manganèse. Mais l'hypothèse avancée, selon laquelle les animaux nés de mère carencées pendant la gestation mourraient à cause de leur déficience de ces enzymes, ne semble pas vérifiée, car la carence n'a pas de conséquence sur l'activité de ces enzymes [74].

Une énorme étude clinique a suivi durant cinq ans 20 000 Britanniques (dont 5 000 femmes) souffrant de maladie cardiovasculaire, d'hypertension ou de diabète (Heart Protection Study Collaborative Group). La moitié des participants ont pris chaque jour un supplément de 600 mg de vitamine E, 250 mg de vitamine C et 20 mg de bêta-carotène, l'autre moitié, un placebo. Bien que le taux sanguin de vitamine E, C et A des sujets traités ait effectivement augmenté, la fréquence des maladies cardiovasculaires ou de la mortalité par maladie cardiovasculaire a été semblable dans les deux groupes [75].



---

# Conclusion

---



## Conclusion :

L'efficacité du système de défense antioxydant dépend d'une consommation alimentaire adéquate d'aliments contenant des antioxydants tels que les vitamines (E, C, A et  $\beta$ -carotène), et plusieurs oligoéléments essentiels. Le sélénium, le cuivre et le zinc sont impliqués dans la structure ou dans l'activité catalytique des enzymes protectrices.

L'augmentation de l'apport nutritionnel en antioxydants visera donc essentiellement à prévenir le diabète et ses complications.

En dehors de la prévention primaire, l'apport d'antioxydants pourra être utile pour éviter les récurrences. Il permettra aussi de stabiliser la tolérance à l'insuline.

Notre étude nous permet de conclure que les vitamines antioxydants (C, E et  $\beta$ -carotène) sont capables de neutraliser de façon directe les radicaux libres :

- La vitamine E et A jouent un rôle protecteur efficace en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par les espèces oxygénées activées.
- La vitamine C participe principalement à la régénération de la vitamine E. Par contre les oligoéléments (Se, Zn, Cu et Mn) agissent d'une façon indirecte comme cofacteur des enzymes car :
- Le Zn, Cu et Mn entrent dans la structure du site actif de la superoxyde dismutase et contribuent à la protection des cellules contre l'ion superoxyde. En plus, le Zn et le Mn jouent un rôle dans la synthèse, le stockage et la libération de l'insuline.
- Le Se est le centre actif de la glutathion peroxydase qui diminue la peroxydation lipidique.

Enfin, les études réalisées jusqu'à ce jour s'appuient sur l'hypothèse d'une participation majeure du stress oxydatif dans le développement de la résistance à l'insuline. Il est possible d'imaginer que le développement futur de nouvelles stratégies thérapeutiques antioxydantes des complications du diabète chez l'homme.

# Références Bibliographiques

- [1] **M MARRE, H HOWLETT , P LEHERT , T ALLAVOINE . (2002).** Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy Glucovance® in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin *Diabetic medicine*. Vol.19; 673-680.
- [2] **R GENTILS. (2002).** les diabètes. Edition Mango-pratique. pp 10-11.
- [4] **F CAPET, R DEBAILLE, J TOFFEREAU, H VAN OYEN. (1999).** Diabète « état de connaissance en Belgique et apport d'élément pour l'élaboration d'une politique de santé ». N° 19. pp 9-10.
- [5] **Y MORIN. (2002).** Petit Larousse de la médecine. Paris cedex. pp 255-256.
- [6] **G DESCH. (2001).** Aspect biochimiques et analytique du diagnostic et de la surveillance du diabète. *Médecine Nucléaire* N°2. vol 25. pp 61.
- [7] **L PERLEMUTER, G GOLLINDELHORTER, J L SELAM. (2000).** Diabète et maladie métabolique. MASSON 3<sup>ème</sup> édition. pp 79-84.
- [8] **J ASSAL. (1995).** Les diabètes « comprendre pour traiter. Editions Lavoisier- Paris cedex . pp 18-20.
- [9] **N BOURCIGAUX, B CHARBONNEL. (2000).** Maladie et soins, Médecine interne. CHRU cedex. pp 4-6.
- [10] **P VALENSI, D FEUVRAY, R SACHS. (1999).** Cœur et diabète « prise en charge et suivi des patient diabétiques ». Editions Frison Roche. Paris. pp 116-117.
- [11] **B MAUNAN. (2003).** Diabito « l'infermiere en diabetologie ». 2<sup>ème</sup> éditions France. pp 161-171.
- [12] **D GIUGLIANO , A CERIELLO. (1996).** Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* ; 19 :257-67.
- [13] **J PINCEMAIL. (2004).** Les antioxydants « un vaste réseau de défenses pour lutter contre les effets toxiques de l'oxygène ». pp 03.
- [14] **J DELATTRE, D BONNEFONT-ROUSSELOT, M BORDAS-FONFREDRE, M C JAUDON. (1998).** Diabète sucré et stress oxydant. Paris cedex 06. 4 ;pp 01.
- [15] **J V HUNT, RT DEAN, SP WOLFF. (1988).** Hydroxyl radical production an autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation a the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. *Biochem J.* 256:205-12

- [16] **J V HUNT, CCT SMITH, SP WOLFF. (1990).** Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radical in LDL modification by glucose. *Diabetes*. 39:1420-4.
- [17] **P GILLERY, JC MONBOISSE, FX MAQUART, JP BOREL. (1988).** Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes Metab*; 14:25-30.
- [18] **B TEFAMARIAM. (1994).** Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med*. 271:9982-6.
- [19] **D A GREENE, MJ STEVENS. (1996).** The sorbitol-omotic and sorbitolreox hypotheses. *Diabetes Mellittus*. Eds, Lippincott. 09:142-163.
- [20] **S K JAIN. (1999).** The mechanism(s) of complications and benefits of Vitamin E supplementation in diabetic patients. *Diabitoogy Croatica*. 29 :133-145.
- [21] **A FAVIER. (2003).** Le stress oxydant « Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique ». *Mécanisme Biochimique*. pp 110-111.
- [22] **J BORG, A REERER. (2004).** Biochimie métabolique. Ellipses édition. p 228.
- [23] **GR BUETINER, BA JURKIE WICZ. (1999).** Catalytic metals, ascorbate and free radicals. *Radiat Res*. 145: 532-541.
- [24] **J P GOUSSARD. (1999).** Stress oxydant et antioxydants. Guide nutritionnel des sports d'endurance. pp 04.
- [25] **J CURTAY, J ROBIN. (2000).** Intérêt des complexes antioxydants. Centre D'étude et de Developpement de la Nutrithérapie. pp 01-02.
- [26] **EC OPARA. (2002).** Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications. *Diabetes Care* ; 25 :148-98.
- [27] **J-P GOUSSARD. (1999).** Les radicaux libres et antioxydants. Denis RICHE in Guide nutritionnel des sports d'endurance. pp 04.
- [28] **P PILARDEAU. (1995).** Biochimie et Nutrition des activités physiques et sportives. Editions MASSON. Paris cedex . pp 1- 491.
- [29] **M FRENOT, E VIERLING. (2002).** Biochimie des aliments Diététique du sujet bien portant. Editeur doin. 2<sup>ème</sup> édition. pp 163-187.
- [30] **C CUVELIER , O DOTREPPE , ISTASSEL. (2003).** Chimie, sources alimentaires et dosage de la vitamine E. *Ann, Med, Vit* .147 : 315-324.
- [31] **C BOURGOIS. (2003).** Les vitamines dans les industries agroalimentaires. Edition Lavoisier- Paris. Pp 6- 22.

- [32] **R AZERAD, E LEDERER. (1974).** Biochimie des Lipides. EDISCIENCE. *Mc Graw-Hill*. pp 212- 215.
- [33] **M APFELBAUM, C FORRAT, P NILIUS. (1995).** Diététique et Nutrition. Edition MASSON. 3<sup>ème</sup> édition MASSON. pp 71- 116.
- [34] **A DILMI-BOURAS. (1998).** Les constituants alimentaires et leur rapport avec la santé. Office des publications universitaires. 03<sup>ème</sup> édition. pp 142- 256.
- [35] **M VILKAS. (1994).** Vitamines Mécanismes d'action chimiques. 1<sup>ère</sup> Edition pp 124-152.
- [36] **PINCEMAIL, J DEFRAIGNE, MEURISSE, R TIMET. (1998).** Antioxydants et prévention des maladies cardiovasculaires 2<sup>ème</sup> partie :la vitamine E. *Medi Sphere*. pp 1-3.
- [38] **K PELLI, M LYLTY.(2003).** Les antioxydants dans l'alimentation. Paris cedex .pp :10.
- [39] **C DEGOURSAC. (2008).** La vitamine A et le  $\beta$ -carotène Pas si Anodins. *Alimentation et Santé*. pp 1- 7.
- [40] **J H NEIL. (1995).** Biochimie Générale. Edition MASSON-Paris. 2<sup>ème</sup> édition. pp :85.
- [41] **M BERGER. (2003).** Les oligoéléments « Quoi de neuf ». *Forum Med Suisse* N°31. pp: 720.
- [42] **PH GHAPPUIS. (1998).** Les oligoéléments en Médecine et Biologie Editions LAVOISIER .pp 363-367
- [43] **AS PRASARD, JA HALSTED, M NADIMI. (1961).** Syndrom of ion deficiency anemia, Hepatosplenomegaly, Hypogonadism, Dwarfism, and Geophagia. *Am J Med* .31:532.
- [44] **U BROWING. (1969).** Toxicity of industrials. 2<sup>ème</sup> édition. Bullerworth. Londres. pp348.
- [45] **JF BACH, JM PLEAU, W SAVINO, JM LAUSSAC, MT CUNG. (1988).** The role of zinc in the biological activity of thymulin, a thymic metalloptide hormone. *Current Topics in Nutrition and Disease*. 18. pp 319-328.
- [46] **J PINCEMAIL, J NÉVE, JO DEFRAIGNE, M MEURISSE, LIMET. (1999).** Antioxydants et prévention des maladies cardiovasculaires 4<sup>ème</sup> partie : le Sélénium. *MS*.93. pp 1-3.
- [47] **N BONNARD, M T BRONDEAU, F PILLIÈRE, J C PORTOIS, O S CHNEIDER, P SERRE. (2002).** Sélénium et composés. Edition l'INRS. pp 1-8.
- [48] **HA SCHROEDER, AP NASONN, IH TIPTON, JJ BALASSAB. (1966).** Essential trace elements in man. Copper. *J.Chronic Dis*. 19:1007.

- [49] **EJ UNDERWOOD, NF SUTTLE. (1999)** Copper in the mineral nutrition of livestock 3<sup>ème</sup> édition CABI Publishing pp 283-342
- [50] **JP BOWLAND, R BRAUDE, AG CHAMBERLAIN, RF GLASCOCK, KG MITCHELL. (1961).** The absorption, distribution and excretion of labelled copper in young pigs given different quantities, as sulphate or sulphide, orally or intravenously. *Br. J. Nutr.* 15: 59-72.
- [51] **WT BUCKLEY. (2000).** Trace elements dynamics. In: Farm Animal Metabolism and Nutrition. J.P.F. D'Mello (eds), CABI Publishing. Edinburgh, UK. pp: 161-182.
- [52] **GK DAVIS, WMERTZ. (1987).** Copper. Dans : Trace elements in human and animal nutrition. 5<sup>ème</sup> édition.. Academic Press, New York, NY. Vol. 1.
- [53] **J J STRAIN. (1994).** Newer aspects of micronutrients disease: copper. *Proc. Nutr Soc.* 53: 583-598.
- [54] **P EVANS, B HALLIWELL. ( 2001).** Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Br. J. Nutr.* 85, S67-S74.
- [55] **J R PROHASKA. (1990).** Biochemical changes in copper deficiency. *J. Nutr. Biochem.* 1, 452-461.
- [57] **R J COUSINS. (1985).** Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and Zinc : special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol. Rev.* 65: 238-309.
- [58] **S S PERCIVAL. (1998).** Copper and immunity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 67:1064-1068.
- [59] **T L WARD, K L WATKINS, L L SOUTHERN, P G HOYT, D D FRENCH. (1991).** Interactive effects of sodium zeolite-A and copper in growing swine: growth, and bone and tissue mineral concentrations. *J. Anim. Sci.*, 69, 726-733.
- [60] **D M WILLIAMS, G R LEE, G E CARTWRIGHT. (1973).** Mitochondrial iron metabolism. *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 32: 9
- [61] **J A GARCIA ARANDA, R A WAPNIR, F LIFSHITZ. (1983).** In vivo intestinal absorption of manganese in the rat. *J. Nutr.* pp 113- 2601
- [62] **ZIDENBERG-CHERR, S KEENK. (1987).** Enhanced tissue lipid peroxidation mechanism underlying pathologies associated with dietary manganese deficiency.in Nutritional bioavailability of manganese. pp 56.
- [63] **L S HURLEYU, CL KEEN. (1987).** Manganese “Trace elements in human and animal nutrition. *Mertz.* 4(1) :354-450.
- [66] **A J BERTINCHAMPS, S T MILLAR, G C COTZIAS. (1966).** Interdependence of routes excreting manganese. *Am. J. Physiol.* 211: 217.

- [67] **DOMINIQUE, BONNEFONT, ROUSSELOT. (2004).** The role of antioxydant Micronutrients in the Prevention of Diabetic Complications. *Treat Endocrinol*; 3 (1): 45-46.
- [68] **B A MULLULLAN, I S YOUNG, H FEE, MC CANCE. (2002).** Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Hypertension*. 40: 804-809.
- [69] **M BOAZ, et al. (2000).** "Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial," *Lancet*, 7;356(9237):1213-8.
- [70] **M L BATTELL, H L DELGATTY, M C NEILL. (1998).** Sodium selenate Corrects glucose tolerance and heart function in STZ diabetic rats. *Mol Cell Biochem*; 179:27-34.
- [71] **L A MACMILLAN-CROW, D L CRUTHIRDS. (2001).** Invited review: Manganese superoxide dismutase in disease. *Free radic Res* ; 34:325-36.
- [72] **A H RUBENSTEIN, N W LEVIN, G AELLIOTT. ( 1962) :** Manganese induced hypoglycemia. *Lancet*//1348-1851.
- [73] **D L BALY, D L CURREY, L S HERLEY. (1984).** Effect of manganese deficiency on insulin secretion and carbohydrate homeostasis. *J Nutr*. 114:1438-1446.
- [74] **C L KEEN, B LONNERDAL, LS HERLY. (1984).** Manganese in biochemistry of the essential ultratrace elements. Frieden E Plenum Press New York. pp 89-132
- [75] **J F Pract. (2002).** Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet. J Fam Pract* ;51(10):810.

#### **AUTRES REFERENCES:**

- [3] **Anonyme. Organisation Mondiale de la Santé. 2004**
- [37] **LE JOURNAL DE LA SANTÉ. (2008).** Santé et vitamines : La vitamine C. pp 11.
- [56] **www. biochemsoctrans. org.**
- [64] **fr.wikipedia.org/wiki/Superoxyde\_dismutase.**
- [65] **Anonyme. Pergamon Press. (1984).** Oxford Commission internationale de protection radiologique. Report N<sup>o</sup> 23. pp 411.



## EFFET DE QUELQUES VITAMINES ET OLIGOELEMENTS ANTIOXYDANTS SUR LE DIABETE SUCRE

### Résumé:

Le diabète est une maladie métabolique hétérogène caractérisée par une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline, d'un manque d'action de l'insuline ou des deux. Il est associé à une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène et une réduction des défenses antioxydants. Cela se traduit par le stress oxydatif, qui est le responsable des complications du diabète. Le contrôle de la glycémie est le moyen le plus efficace pour prévenir ou diminuer ces complications.

Toutefois, les micronutriments antioxydants peuvent être proposés comme une thérapie complémentaire pour les diabétiques. En plus certains minéraux et vitamines sont capables de participer indirectement à la réduction du stress oxydatif chez les patients diabétiques en améliorant le contrôle de la glycémie et en exerçant une activité antioxydante.

Dans notre étude bibliographique, on a bien démontré les effets bénéfiques de certains minéraux (Zinc, Sélénium, Cuivre et Manganèse), et vitamines (vitamine E, vitamine C et vitamine A) dans la prévention des complications du diabète.

**Mots clés :** Diabète, oligoéléments, vitamines antioxydants.

### Abstract :

Diabetes mellitus is a heterogeneous metabolic disorder characterized by hyperglycaemia resulting from defective insulin secretion, resistance to insulin action or both. It is associated with an increased production of reactive oxygen species and a reduction in antioxidant defenses. This leads to oxidative stress, which is partly responsible for diabetic complications. Tight glycaemia control is the most effective way of preventing or decreasing these complications. Nevertheless, antioxidant micronutrients can be proposed as adjunctive therapy in patient with diabetes. Indeed, some minerals and vitamins are able to indirectly participate in the reduction of oxidative stress in diabetic patients by improving glycaemia control and are able to exert antioxidant activity.

In this study we clearly demonstrate the benefic effects of some minerals (zinc, selenium, copper, manganese) and vitamins (vitamin E, vitamin C, vitamin A) in the prevention of diabetic complications.

**Key words:** Diabetes, vitamins, trace elements antioxidants.

### المخلص :

مرض السكري هو مرض أيضي غير متجانس يتسم بارتفاع نسبة السكر في الدم الناتج عن خلل في إفراز هرمون الأنسولين أو مقاومة عمل هذا الأخير أو كليهما. و هو مرتبط بزيادة في إنتاج الأنواع الأكسجينية النشطة و انخفاض في مستوى النظام الدفاعي المضاد للأكسدة و هذا يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي المسؤول عن مضاعفات مرض السكري، إن مراقبة نسبة السكر في الدم هي أكثر السبل فعالية لمنع أو تقليل هذه المضاعفات، إذن المغذيات الصغرى المضادة للأكسدة يمكن أن تقترح كعلاج تكميلي لداء السكري، فبعض المعادن و الفيتامينات قادرة على المشاركة مباشرة في الحد من الإجهاد التأكسدي عند مرضى السكري عن طريق تحسين مراقبة نسبة السكر أو ممارسة نشاط مضاد للأكسدة أو في دراستنا النظرية أظهرنا جيدا التأثيرات الإيجابية لبعض المعادن (الزنك، السيلينيوم، النحاس و المنغنيز) و الفيتامينات (الفيتامين ه، الفيتامين سي، الفيتامين ا) في الوقاية من مضاعفات الداء السكري.

الكلمات المفتاحية : الداء السكري، الفيتامينات، العناصر المعدنية الصغرى المضادة للأكسدة.