

ABB.07/07

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE JIJEL



FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

## *Mémoire*

DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETUDES  
UNIVERSITAIRES APPLIQUEES

OPTION : *Analyse Biochimique et Biologique*

## *Thème*



Le rôle protecteur de la vitamine E dans  
le diabète sucré

**Membres du Jury :**

- ◆ ENCADREUR : M<sup>lle</sup>. Derai H
- ◆ EXAMINATEUR : Mr. Alyane M

**Présenté par :**

- ◆ Lourghi Meriem
- ◆ Belatreche Hayet

Promotion : *juin 2007*

# Remerciements

Merci à dieu tout puissant de nous avoir donné beaucoup de force et de volonté pour achever ce modeste travail.

Nous tenons à remercier vivement notre encadreur M<sup>elle</sup> Derai pour son indulgence et sa précieuse aide.

Nous remercions également :

Le membre de jury qui a accepté de juger notre travail.

En fin, nous sommes très reconnaissant à tous ceux qui ont apporté une aide de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.

# Dédicace

Je dédie ce mémoire aux être les plus chers a:

Ma chère mère: la fleur de ma vie et la clairance de mes yeux, le symbole de tendresse et de gentillesse ; qui s'est sacrifiée pour mon bonheur.

Mon père : symbole de courage, ta confiance m'a permis de surmonter les difficultés et m'a donné le courage et l'espoir pour mes projets d'avenir, ton aide, les idées qui m'ont éclairé, merci pour tout.

A mes très chers frères : Mohamed, Ali.

Ames adorables soeurs : Fouzia, Souad, Fatima

Ames chères amis : Nibila, Nahla, Manel ; Naima, Saida, Leila.

Amon amie intime Bassma.

A ma copine Hayet qui a partagé avec moi les meilleurs moments de réalisation de ce mémoire et à toutes personnes qui m'aiment.

# MERCIEM

# Dédicace

Je dédie ce mémoire aux être les plus chers a :

Ma chère mère: la fleur de ma vie et la clairance de mes yeux, le symbole de tendresse et de gentillesse ; qui s'est sacrifiée pour mon bonheur.

Mon père : symbole de courage, ta confiance m'a permis de surmonter les difficultés et m'a donné le courage et l'espoir pour mes projets d'avenir, ton aide, les idées qui m'ont éclairé, merci pour tout

A mes très chers frères : Mohamed, Abed Alkawi , Nour Addine, Khiraddine, Mouad, Yacine, Fouad, Zino.

Ames adorables soeurs : Chafia, Noura.

Ames chères amis : Leila, Soumia, Hiba, Nawel.

Amon amie intime saida.

A ma copine Meriem qui a partage avec moi les meilleurs moments de réalisation de ce mémoire et à toutes personnes qui m'aiment.

# HAYET

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre I: Diabète sucré</b>	
<b>I-1- Définition</b> .....	2
<b>I-2- Classification du diabète</b> .....	2
<b>I-2-1- Diabète insulino-dépendant (DID)</b> .....	2
<b>I-2-1-1- Définition</b> .....	2
<b>I-2-1-2- Symptômes du diabète type I</b> .....	2
<b>I-2-2- Diabète non insulino-dépendant (DNID)</b> .....	3
<b>I-2-2-1- définition</b> .....	3
<b>I-2-2-2- Symptômes du diabète type II</b> .....	3
<b>I-3- Autres types du diabète</b> .....	3
<b>I-3-1-Diabète insipide</b> .....	3
<b>I-3-2-Diabète rénal</b> .....	3
<b>I-3-3-Diabète Mody</b> .....	3
<b>I-3-4-Diabète gestationnel</b> .....	3
<b>I-4- Diagnostique</b> .....	5
<b>I-5- Les complications du diabète sucré</b> .....	6
<b>I-5-1- Les complications aiguës</b> .....	6
<b>I-5-2- Les complications chroniques</b> .....	7
<b>I-5-3- Les infections</b> .....	8
<b>I-6- Traitement du diabète</b> .....	9
<b>Chapitre II : Insuline</b>	
<b>II-1-Structure de l'insuline</b> .....	10
<b>II-1-1-La pro insuline</b> .....	10
<b>II-1-2-Insuline</b> .....	10
<b>II-1-3-Récepteur de l'insuline</b> .....	11
<b>II-2-Biosynthèse de l'insuline</b> .....	11
<b>II-3- Sécrétion de l'insuline</b> .....	11
<b>II-4-Effets de l'insuline</b> .....	12

## **Chapitre III: La vitamine E**

<b>III-1- Historique</b> .....	<b>13</b>
<b>III-2- Structure chimique</b> .....	<b>13</b>
<b>III-3-Localisation de la vitamine E</b> .....	<b>13</b>
<b>III-4- Propriétés physicochimiques</b> .....	<b>15</b>
<b>III-5- La biosynthèse de la vitamine E</b> .....	<b>15</b>
<b>III-6- Les besoins en vitamine E</b> .....	<b>17</b>
<b>III-7- Les sources alimentaires de la vitamine E</b> .....	<b>18</b>
<b>III-8- Métabolisme</b> .....	<b>20</b>
<b>III-9- Les effets biochimiques et physiologiques de la vitamine E</b> .....	<b>20</b>
<b>III-9-1- Effet anti-oxydant</b> .....	<b>20</b>
<b>III-9-2- Stabilisation des membranes cellulaires</b> .....	<b>21</b>
<b>III-9-3-Action sur l'agrégation plaquettaire</b> .....	<b>21</b>
<b>III-9-4- Action sur le métabolisme du globule rouge</b> .....	<b>21</b>
<b>III-10- Carence en vitamine E.</b> .....	<b>21</b>
<b>III-10-1-Carence en vitamine E chez l'animal</b> .....	<b>21</b>
<b>III-10-2- Carence en vitamine E chez l'homme</b> .....	<b>21</b>
<b>III-11-Toxicologie de la vitamine E</b> .....	<b>22</b>
<b>Discussion</b>	
<b>L'effet bénéfique de la vitamine E dans le diabète sucré</b> .....	<b>23</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>26</b>
<b>Résumé</b>	

# Liste des Tableaux

<b>Tableau I:</b> Caractéristiques du diabète de type I et II.....	4
<b>Tableau II:</b> Les effets de l'insuline .....	12
<b>Tableau III:</b> Apports quotidiens conseillés en vitamine E.....	17
<b>Tableau IV:</b> Teneurs en tocophérols et tocotriénols. des produits d'origine végétale .....	19
<b>Tableau V:</b> Teneurs en tocophérols et tocotriénols dans des huiles ou corps gras.....	19

# *Liste des figures*

<b>Figure 1:</b> Schéma du diagnostique.....	6
<b>Figure2:</b> Structure de l'insuline.....	10
<b>Figure 3:</b> Sécrétion d'insuline par les îlots de langerhans isolés, en fonction de la concentration en glucose du milieu .....	12
<b>Figure4:</b> Structure chimique de base des tocophérols.....	14
<b>Figure 5:</b> Structure chimique des 4 tocophérols.....	14
<b>Figure 6:</b> Structure chimique de base des tocotriénols.....	14
<b>Figure 7:</b> Structure chimique des 4 tocotriénols.....	14
<b>Figure 8:</b> Les Principales étapes de la biosynthèse de la vitamine E.....	16
<b>Figure 9:</b> Hyperglycémie, augmentation du stress oxydant et conséquences.....	24
<b>Figure 10:</b> Effet bénéfique de la vitamine E sur le développement des complications du diabète sucré .....	25



# Liste des abréviations

- **ADO:** Anti- Diabétiques Oraux.
- **AJR:** Apport Journalier Recommandé.
- **DID:** Diabète InsulinoDépendant.
- **DNID:** Diabète Non InsulinoDépendant.
- **HGPO:** Hyperglycémie Provoqué par voie Orale.
- **HLA :** Humain Lymphocyt Antigen.
- **IFG:** Impaired Fasting Glucose.
- **IV:** Intraveineuse.
- **LDL :** Low Density Lipoproteines.
- **MAI:** Maladies Auto Immunes.
- **Mody:** Maturity Onset Diabete of the Young.
- **T:** Tocophérol.
- **T<sub>3</sub>:** Tocotrienol.
- **UT:** Unité Internationale.

# Introduction

## Introduction

*Le diabète sucré correspond à un état d'hyperglycémie chronique lié à une insuffisance de sécrétion et/ou d'action d'insuline qui est essentielle à l'assimilation, l'utilisation et la mise en réserve du glucose.*

*L'instabilité chronique des niveaux du sucre dans le sang étant corrélée à une augmentation du stress oxydant défini comme un déséquilibre de la balance entre les prooxydants et antioxydants, cette augmentation du stress oxydant contribue au développement des complications diabétiques comme les lésions sur les gros et petits vaisseaux (macro et micro-angiopathie), cela peut avoir des graves conséquences pour des organes cibles tels que les nerfs, les yeux, et les reins, donc la supplémentation en antioxydants, comme thérapeutique d'appoint, pourrait se révéler d'un grand intérêt, elle permettrait de retarder la survenue de ces complications ou d'en ralentir l'évaluation de la maladie.*

*L'objectif de notre travail est d'étudier les effets bénéfiques d'un traitement à base d'antioxydants comme la vitamine E d'une part, et de montrer le rôle protecteur de cette vitamine dans le développement du diabète sucré d'une part.*

# CHAPITRE I

## *Diabète sucré*

**I-1- Définition**

Le diabète est une maladie métabolique chronique, qui se définit par une hyperglycémie, soit une glycémie à jeûn supérieure à 1.26 g/l (7 mmol/l) à 2 reprises ou une glycémie supérieure à 2 g/l à n'importe quel moment de la journée [1].

L'hyperglycémie chronique est la cause principale de la survenue des complications dégénératives de la maladie, mais celles-ci sont néanmoins susceptibles d'être évitées ou tout au moins retardées par un traitement adéquat [2].

**I-2- Classification du diabète**

On distingue deux types principaux de diabète:

**I-2-1- Diabète insulino-dépendant (DID)****I-2-1-1- Définition**

Encore appelé diabète Juvénile ou diabète sucré de type I [3], ce type est défini par la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans conduisant habituellement à une carence complète en insuline, il est subdivisé en type I auto-immun et type I idiopathique [4]. Son apparition se fait principalement chez l'enfant ou les jeunes adultes, il représente moins de 10% des patients diabétiques [5].

**I-2-1-2- Les symptômes de diabète de type I**

Le début en est rapide voire brutal, survenant le plus souvent chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans, mais il peut se rencontrer chez l'enfant ou le sujet plus âgé. Les signes cliniques sont nets :

- polyurie: pouvant atteindre 3 à 4 litres par jour.
- Polydipsie: conséquence d'une soif vive liée à la polyurie.
- Amaigrissement (souvent de plusieurs kilos), portant à la fois sur le tissu adipeux et musculaire.
- Polyphagie inconstante mais de valeur quand elle existe par son association à l'amaigrissement.

L'évolution spontanée se fait en quelques jours ou semaines vers l'acidocétose et la mort.

Si le diabète est traité, l'évolution est transformée avec la disparition des symptômes et le retour à une vie normale [6].

## **I-2-2- Diabète non insulino-dépendant (DNID)**

### **I-2-2-1- définition**

Encore appelé diabète gras, diabète de la maturité ou diabète sucré de type II [3]. Ce type est défini par l'hyperglycémie et par la présence d'un défaut de sécrétion et d'action d'insuline [4]. Il est associé le plus souvent à une obésité, apparaît à l'âge adulte et représente presque les 90% restants des patients diabétiques [5].

### **I-2-2-2 Les symptômes de diabète de type II**

Le DNID a un début beaucoup plus insidieux que le DID. L'élévation glycémique est progressive, elle demeure souvent très longtemps modérée, ce qui explique l'absence fréquente de tout symptôme clinique pendant des mois ou des années.

Actuellement le DNID est très souvent découvert grâce à un examen systématique: examen de santé de la sécurité sociale, examen médicale de médecine du travail ou avant de contracter une assurance.

Souvent aussi le diabète se révèle lors d'une infection en particulier génitale (vulvo-vaginite, balanite), cutanée, lors d'une complication cardiovasculaire ou Nerveuse [6].

## **I-3- Autres types de diabète**

### **I-3-1- Diabète insipide**

Trouble fonctionnel caractérisé par une incapacité des reins à concentrer les urines, se traduisant par une polyurie (émission d'une quantité d'urines très importante et diluée) et par une polydipsie [7].

### **I-3-2-Diabète rénal**

Présence excessive de sucre dans les urines alors que le taux de glucose dans le sang est normal, c'est un trouble fonctionnel découlant d'une maladie congénitale des tubules rénaux, caractérisée par un défaut de réabsorption du glucose [7].

### **I-3-3- Diabète Mody (Maturity Onset Diabetes of the Young)**

Est une hyperglycémie à jeûn diagnostiquée avant l'âge de 25 ans et qui peut être traité sans insuline pendant plus de deux ans. Il est dû à des mutations de la glucokinase ou des facteurs de transcription qui entraînent un dysfonctionnement de la cellule bêta-pancréatique [8].

### **I-3-4- Diabète gestationnel**

Le diabète gestationnel survient uniquement au cours de grossesse touche 2 à 5 % des femmes enceintes il n'inclut donc pas les femmes diabétiques qui deviennent enceinte. Habituellement , après l'accouchement, cette forme de diabète disparaît mais peut réapparaître lors de prochaines grossesses. Le risque pour la femme de développer le diabète après l'accouchement est de 25 à 30 % [9].

Tableau I: Caractéristiques du diabète de type I et II [2].

	<b>Diabète de type I</b>	<b>Diabète de type II</b>
<b>Fréquence relative</b>	10-15%	85 -90 %
<b>Age de début</b>	Avant 30 ans	Après 40 ans
<b>Mode de début</b>	Brutal	Progressif
<b>Surpoids</b>	Absent	Présent
<b>Symptômes</b>	+++	-
<b>Insulinosécrétion</b>	Néant	Persistante
<b>Cétose</b>	Fréquente	Absente
<b>MAI associées**</b>	Oui	Non
<b>Auto anticorps</b>	Présents	Absente
<b>Groupe HLA</b>	Oui	Non
<b>traitement</b>	Insuline	Régime,exercice, ADO***

\*\*MAI: maladies auto- immunes.

\*\*\*ADO: anti- diabétiques oraux.

#### I-4- Diagnostique

L'exploration pour un diabétique est déterminé selon des critères cliniques et biologiques. Pour ce dernier les examens biochimiques restent le seul révélateur de la maladie et ses complications aussi pour une bonne surveillance du malade. Le diagnostique biochimique consiste en plusieurs examens qui sont nécessaires, car l'hyperglycémie à jeûn seul ne suffit pas pour la détection du diabète [7].

##### -Examens biochimiques

###### ➤ Dosage du glucose

Une glycémie à jeûn (de puis au moins 8 heures)  $> 7 \text{ m mol/l}$  ( $> 1.26\text{g/l}$ ) ou glycémie postprandiale : 90 min après petit déjeuner  $> 11 \text{ m mol/l}$  ( $2\text{g/l}$ ) avec signes cliniques ou glycémie  $> 11 \text{ m mol/l}$  à 2 heures de HGPO (Hyperglycémie Provoqué par voie Orale) (figure 01) [7].

###### ➤ La recherche de glucose dans les urines ou glycosurie

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].

###### ➤ 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 :  $5 - 15 \text{ m m/l}$  [7].

###### ➤ Test d'insulino- sécrétion

Capacité résiduelle de sécrétion de pancréas.

###### ➤ Dosage de l'hémoglobine glycosylé

Constitue de 4% de l'hémoglobine d'un individu sein, elle est normale si elle devient supérieure a 7%, le médecin demande ce type de teste pour la détermination du type du diabète [7].

###### ➤ Dosage fructosamine

Aussi pour la détermination du type du diabète.

###### ➤ Dosage de corps cétoniques

Acide acido acétique et  $\beta$ - hydroxybutyrique.

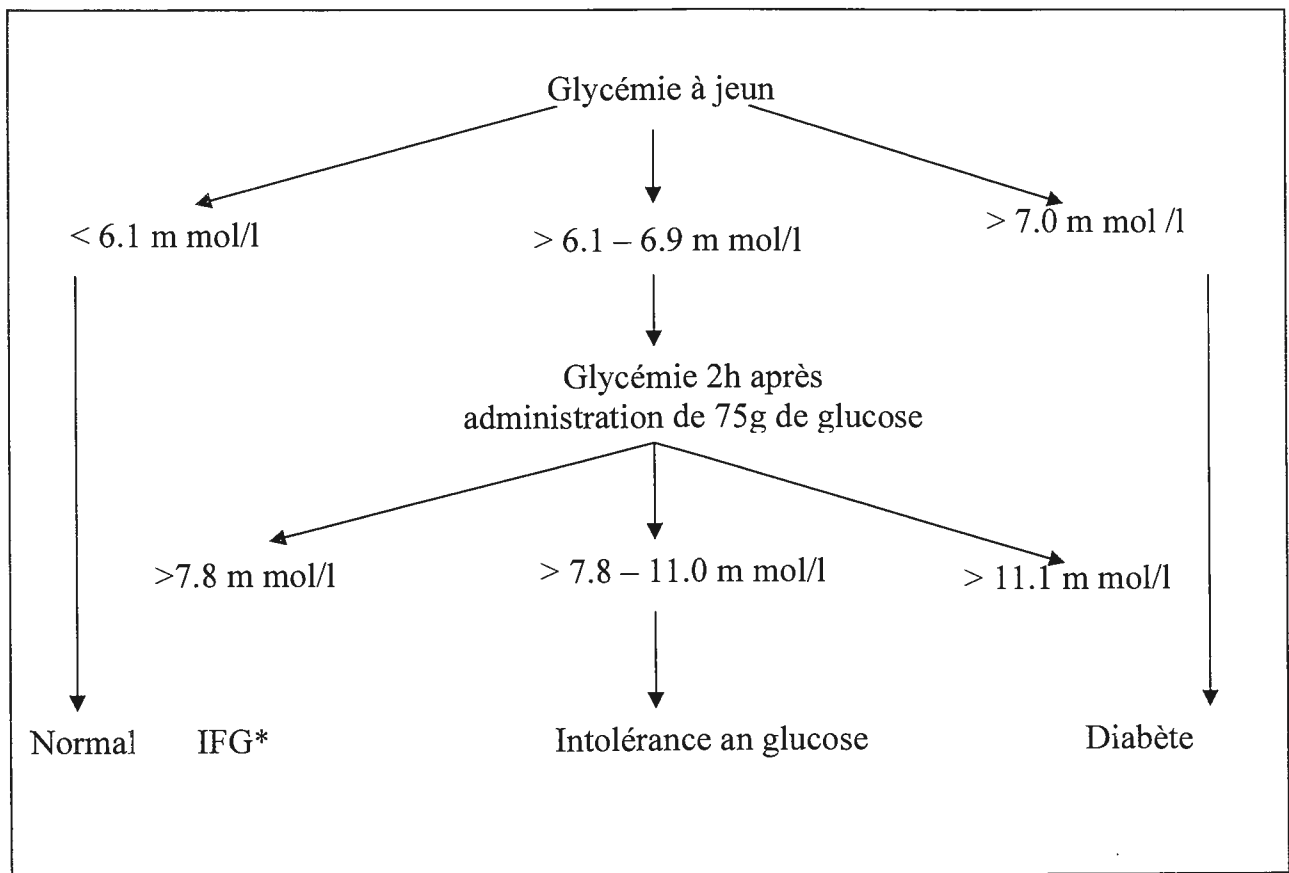
- Sang: cétonémie.

- urines: cétonurie [7].

###### ➤ Détermination de l'hyperglycémie

Par voie intraveineuse par injection de  $0.33$  de glucose par kg de poids en IV (Intra Veineuse) et mesure de la glycémie et de l'insulinémie très fréquent pendant 60 mn [10].





**IFG\***: Impaired Fasting Glucose

**Figure 1:** schéma de diagnostique [5].

### I-5- Les complications du diabète sucré

Elles concernent les patients insulino-dépendants et non insulino-dépendants mais sont plus fréquentes, plus précoces et plus graves chez les insulino-dépendants.

#### I-5-1- Les complications aiguës

##### - L'acidocétose

Accumulation excessive de corps cétoniques dans l'organisme, constitue l'aboutissement du diabète insulino-dépendant non traité. Cette accumulation dans le sang entraînant une acidose: le malade maigrit rapidement souffre de vertiges, de troubles digestifs, d'une grande lassitude, un seul de ces signes doit alerter: en l'absence de traitement, l'évolution se fait vers le coma [7].

**- Le coma hyperosmolaire**

Hyperglycémie très importante avec déshydratation, est une complication rare du diabète non insulino-dépendant chez le sujet âgé. Acidocétose et coma hyperosmolaire imposent une hospitalisation d'urgence en centre spécialisé et sont traités par injection massive d'insuline [7].

**- L'hypoglycémie (glycémie très basse par manque de sucre).**

Est une conséquence du traitement lui-même ou de son excès par rapport au régime alimentaire ou à l'exercice physique. Elle se traduit par une fatigue soudaine, une sensation de faim, des vertiges et des sueurs et est traitée par administration de sucres "rapides" par voie orale si le malade est conscient ou par injection sous cutanée de glucagon [7].

**I-5-2- Les complications chroniques**

Elles sont toutes sous-entendues la micro-angiopathie et font toute la gravité évolutive du diabète sucré à long terme.

**-Les Complications artérielles**

Elles sont suivant les statistiques, entre 2 et 4 fois plus fréquentes chez les diabétiques que chez les non diabétiques, et ceci quelque soit le mode d'enquête.

L'hypertension artérielle atteint également 55 % des diabétiques après 40 ans, toutefois la gravité des atteintes artérielles réside dans la fréquence des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux précoces [11].

**- Les complications rénales**

La néphropathie diabétique est responsable d'environ 30% des malades pris en charge dans les programmes d'insuffisance rénale terminale. Après 20 ans ou plus de diabète, elle se voit chez 40 à 50 % des diabétiques de type 2. Une fois la protéinurie macroscopique apparue, la progression vers l'insuffisance rénale est inéluctable [12].

La baisse de la fonction rénale résulte de l'association fréquente de plusieurs mécanismes différents: Hypertension artérielle, glomérulosclérose diabétique, infections urinaires ascendantes et vieillissement [13].

**- Les complications neurologiques**

Leur fréquence est très difficile à apprécier car les critères retenus par les auteurs ne sont pas les mêmes:

Elles sont d'autant plus fréquentes que le diabète est ancien et mal contrôlé. Il faut toutefois distinguer 2 ordres de manifestations: des accidents aigus, se traduisent essentiellement par des paralysies des nerfs périphériques et survenant lors des épisodes de décompensation du diabète.

Des accidents au long cours, liés à l'atteinte directe des fibres nerveuses et peuvent donc revêtir tous les types qu' il n' a pas en effet de lésion sélective, et toutes les fibres peuvent être lésées de façon isolée ou associée, localisée ou diffuse [11].

### **- Les complications oculaires**

Le diabète peut conduire à une détérioration progressive de la vision. Il s'agit de la complication la plus fréquente.

Pratiquement toutes les personnes souffrant du diabète de type I développent des troubles oculaires, tandis qu'elle touche 60% des diabétiques de type II, on appelle "rétinopathies" ces troubles aux yeux, même si d'autres parties de l'œil que la rétine peuvent être touchées (comme le nerf optique, par exemple).

Cette détérioration peut mener à la formation de cataractes et au glaucome, voire à la perte de la vue [13].

### **I-5-3- Les infections**

Le diabétique est particulièrement sensible aux infections tout bactériennes que fongiques.

L'infection est par ailleurs une cause aggravant le déséquilibre métabolique et provoque fréquemment la crise acido- cétosique. Il semble que ce soit surtout la voie effectrice de défense qui soit lésée par le trouble métabolique: activité et efficacité des macrophages et des leucocytes polymorphonucléaires [14].

**1-6- Traitement de diabète**

Les traitements de diabète comprennent :

- a) le régime.
- b) l'insuline sous toutes ses formes.
- c) les sulfamides hypoglycémiantes.
- d) les biguanides.

Il n'y a pas de traitement applicable à tous les cas de diabète. Chaque malade doit bénéficier d'un traitement adapté à sa propre maladie.

**Le régime**

Doit éviter une trop grande restriction de glucides sous peine d'accroître le risque de cétose en laissant l'amaigrissement progresser. Les sucres doivent donc être maintenus à 200 ou 250 g par jour.

**L'insuline**

Est donnée soit sous forme d'insuline ordinaire, qui nécessite trois injections quotidiennes, soit sous forme d'insuline retard ou semi-lente.

**Les sulfamides et les biguanides :**

Antidiabétiques pris par voie orale.

**• Les biguanides**

- Ils doivent être pris au cours des repas
- Ils sont volontiers utilisés en première intention, notamment en cas de sur poids.
- Ils n'ont pas d'action insulinosécrétoire et n'entraînent pas d'hypoglycémie.

**• Les sulfamides**

- Ils doivent être pris un quart d'heure avant le repas
- Ils stimulent l'insulinosécrétion pancréatique [15].

# CHAPITRE II

## *L'insuline*

La partie majeure du métabolisme lipidique, protéique ou glucidique ; est régulée par l'intermédiaire de la sécrétion de l'insuline, hormone antidiabétique sécrétée par les cellules bêta des îlots de langerhans du pancréas.

## II-1- Structure de l'insuline

### II-1-1- La proinsuline

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

### II-1-2- L'insuline

L'insuline est une hormone de nature protéique, il s'agit d'un polypeptide formé de 51 acides aminés répartis en deux chaînes: 21 pour la chaîne A et 30 pour la chaîne B. Les deux chaînes sont reliées par des ponts disulfure (figure 02).

La partie spécifique (caractéristique de l'espèce) porte sur quelques acides aminés seulement. Malgré sa spécificité, l'insuline reste active chez tous les animaux, ce qui indique que la séquence active a été conservée au cours de l'évolution [17].

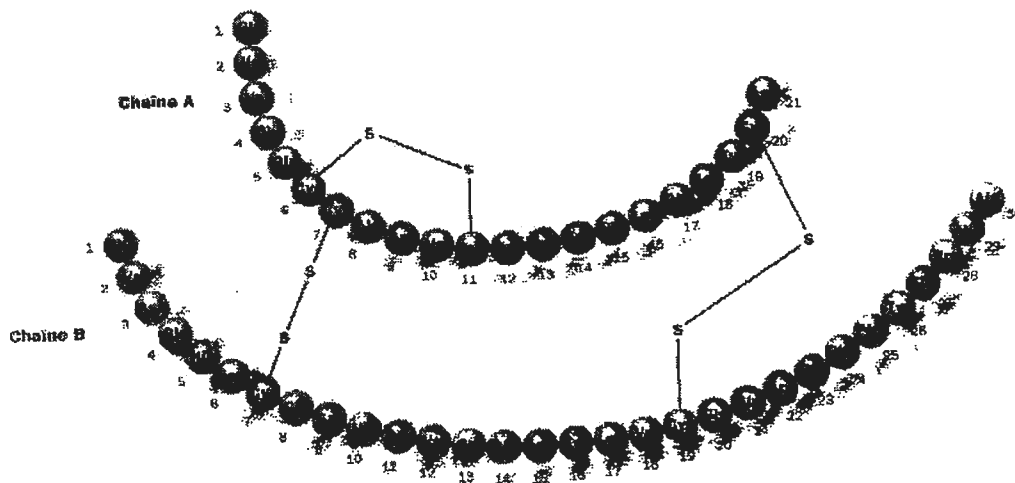


Figure (02) : Structure de l'insuline [18]

### II-1-3- Le récepteur de l'insuline

Le récepteur de l'insuline est composé de deux sous unités, la sous unité  $\alpha$  (régulatrice) et la sous unité  $\beta$  (catalytique). Les sous unités  $\alpha$  sont glycosylées et arrangées en un complexe hétérotéramérique  $\alpha - \beta - \gamma$ . Une seule molécule d'insuline se fixe par récepteur. Les sous unités  $\alpha$  contiennent des sites de liaison à haute affinité pour l'insuline (domaine riche en cystéine), tandis que les sous unités  $\beta$  contiennent l'activité tyrosine kinase du récepteur [19].

### II-2- La biosynthèse de l'insuline

L'insuline est synthétisée au niveau du ribosome de réticulum endoplasmique rugueux sous forme d'un précurseur, la pro insuline dont les chaînes A et B sont reliées par un peptide connecteur C, chaîne peptidique de 31 acides aminés. Le passage de la forme primaire de proinsuline à l'insuline fait intervenir une protéolyse par la carboxypeptidase des liaisons basiques au niveau des granules de l'appareil de golgi, cette protéolyse libère le peptide C et l'insuline à concentration égale dans le sang [20].

### II-3- sécrétion de l'insuline

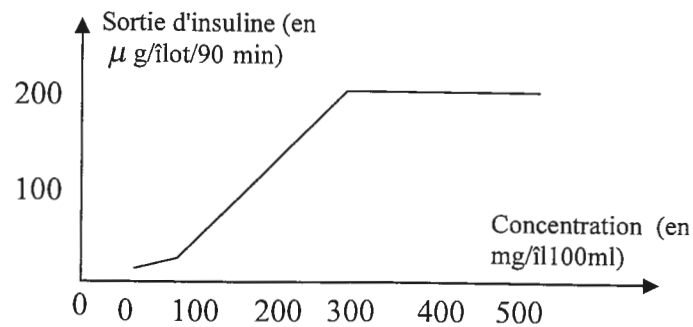
Les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans sont directement sensible au taux de glucose circulant. Pour une glycémie inférieure à  $0.6 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ , la sécrétion est quasiment nulle. A partir de  $0.6 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ , elle croit en même temps que la glycémie. Pour une glycémie normale de  $0.8$  à  $1 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ , les cellules  $\beta$  effectuent une sécrétion d'insuline, dite sécrétion de base, c'est-à-dire une sécrétion permanente ( $0.4$  à  $0.6 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ).

Le signal qui déclenche la sécrétion d'insuline est donc essentiellement la concentration du glucose plasmatique. De faibles variations de la glycémie provoquent des variations importantes de la sécrétion d'insuline, donc une forte insulinémie (taux d'insuline dans le sang) (figure 03).

Le glucose qui pénètre dans les cellules  $\beta$  donne du glucose- 6- phosphate qui sert à la synthèse d'ATP. Cet ATP stimulerait la production d'AMPC, entraînant une augmentation de la production et de la sécrétion d'insuline. Les cellules  $\beta$  stimulées peuvent libérer rapidement l'insuline (en moins d'une minute), à partir des granules de stockage. La demi-vie de l'insuline est d'environ 5 minutes, ce qui autorise des variations rapides de l'insulinémie.

La plupart des acides aminés (comme la leucine, l'arginine, la lysine) mais aussi les acides gras, les corps cétoniques stimulent également la sécrétion d'insuline. Il en est de même pour les hormones gastro-intestinales (gastrine, sécrétine...). En outre, ces hormones stimulent l'effet insulinosécréteur du glucose ou des acides aminés, par exemple. Si bien qu'une ingestion de glucose ou des acides aminés stimule plus fortement la sécrétion d'insuline qu'une injection intraveineuse d'une même quantité de ces nutriments.

Par contre, l'adrénaline et la somatostatine inhibent la sécrétion d'insuline[17].



**Figure03** : Sécrétion d'insuline par les îlots de langerhans isolés, en fonction de la concentration en glucose du milieu [17].

#### II-4- Les effets de l'insuline

D'une façon générale, l'insuline provoque une augmentation de l'utilisation du glucose. Quand la glycémie est normale, en l'absence d'insuline, la membrane cellulaire se comporte comme une barrière imperméable aux oses (sauf pour la cellule hépatique, les cellules sanguines, les cellules nerveuses et les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans). Mais quand l'insuline est présente, elle permet la perméabilité, les différentes voies métaboliques du glucose sont alors stimulées.

Au niveau du foie, l'insuline stimule la synthèse de glucokinase, enzyme favorisant la glycogénogenèse ou la glycolyse. Elle stimule aussi la lipogenèse. En stimulant l'hexokinase de la cellule musculaire (striée et cardiaque), l'insuline favorise la glycogénogenèse, mais surtout la glycolyse. Protéolyse et lipolyse sont inhibées. Dans le tissu adipeux, la lipogenèse est stimulée, tandis que glycogénolyse et protéolyse sont inhibées.

Ainsi, en favorisant l'utilisation du glucose prélevé sur le milieu intérieur et en inhibant les mécanismes susceptibles de produire du glucose, l'insuline joue bien un rôle hypoglycémiant [17].

**Tableau II**: les effets de l'insuline [17].

<b>Foie</b>	<b>Stim</b> glycogénogenèse, <b>inh</b> glycogénolyse
<b>Muscles</b>	<b>Stim</b> glycogénogenèse, <b>Stim</b> glycolyse <b>Inh</b> protéolyse <b>inh</b> lipolyse
<b>Tissu adipeux</b>	<b>Stim</b> lipogenèse, <b>inh</b> glycogénolyse, <b>inh</b> protéolyse
<b>Cellules(sauf cellules Nerveuses)</b>	Pénétration et utilisation du glucose

( **stim**: stimulation; **inh**: inhibition).



# CHAPITRE III

## *La vitamine E*

### III-1- Historique

En 1922, deux chercheurs de l'université de Californie, Evans et Bishop découvrent dans la laitue et le germe de blé un facteur alimentaire soluble dans les graisses qui semble essentiel à la reproduction des rats.

Evans et Bishop donnent à cette substance le nom de « facteur X ». Six ans plus tard, le docteur Sure convaincu qu'il s'agit d'une nouvelle vitamine, la baptise « vitamine E ».

En 1936, Evans parvient à isoler des cristaux de la vitamine E et la nomme « tocophérol » du grec **tokos** : progéniture et **pherein** : porter.

En 1938, un chimiste suisse Karrer parvient à synthétiser la vitamine E [21].

### III-2- Structure chimique

La vitamine E fait partie de la famille des tocophérols, cette famille comprend 4 substances: l'  $\alpha$ - tocophérol, qui est la vitamine E proprement dite, le  $\beta$ - tocophérol,  $\gamma$ - tocophérol et le  $\delta$ -tocophérol.

Ces composés ont, par ailleurs, beaucoup de similitudes structurelles avec 4 autres molécules appartenant à la famille des tocotrienols: l'  $\alpha$ - tocotriénol, le  $\beta$ - tocotrienol  $\gamma$ - tocotrienol et le  $\delta$ -tocotrienol. [22].

La structure chimique des tocophérols se compose d'un cycle chromanol mono-, di-, ou tri-méthylé auquel se trouve rattachée une chaîne carbonée latérale (chaîne phytyl) saturée de 16 carbones. Les tocophérols diffèrent entre eux seulement par le nombre et l'arrangement des groupements méthyles autour du cycle benzène du noyau chromanol (figure 4 et 5)

La structure chimique des tocotriénols se compose également d'un cycle chromanol mono-, di-, ou tri- méthyle avec chaîne carbonée latérale, mais celle-ci contient 3 doubles liaisons en position 3', 7' et 11' ( figures 6 et 7) [22].

### III-3- Localisation de la vitamine E

Au niveau membranaire, la vitamine E est située dans la bicouche lipidique, la tête chromanole est orientée vers la surface intérieure ou extérieure et la chaîne phytyle insérée dans la zone hydrophobe des chaînes hydrocarbonées des phospholipides [23].

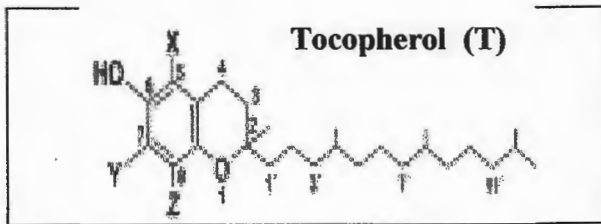


Figure 4 : Structure chimique de base des tocophérols.  
X, Y et Z = H ou CH<sub>3</sub> [22].

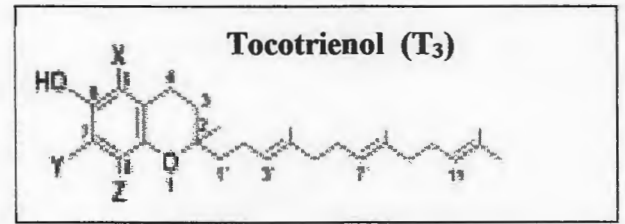


Figure 6 : Structure chimique de base des tocotriénols X, Y et Z = H ou CH<sub>3</sub> [22].

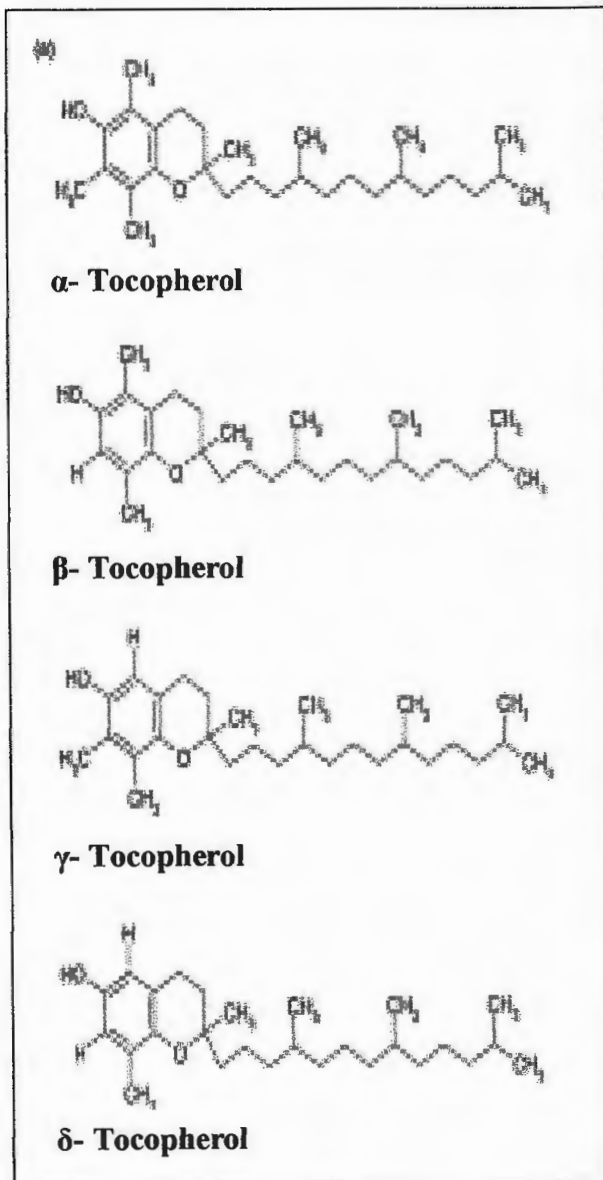


Figure 5 : Structure chimique des 4 Tocophérols [22].

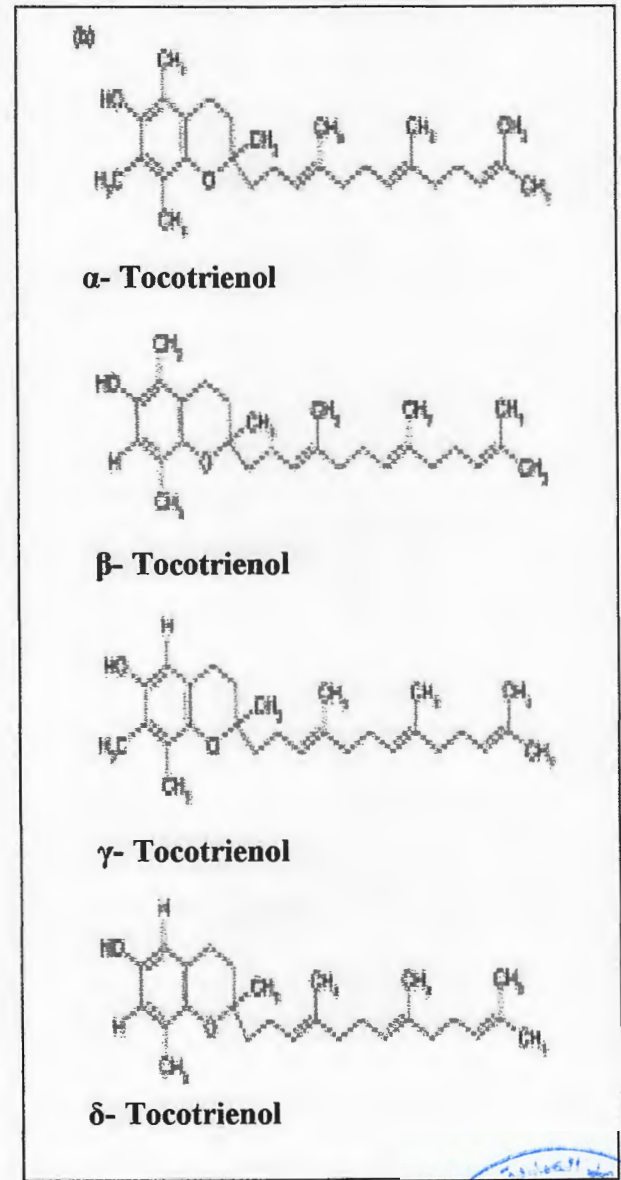
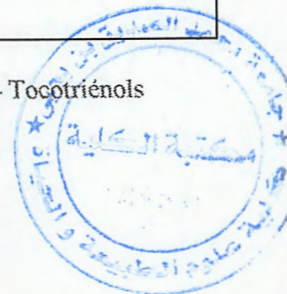


Figure 7 : Structure chimique des 4 Tocotriénols [22].



**III-4- Propriétés physicochimiques**

Tous les tocophérols se présentent à la température ambiante sous la forme d'une huile visqueuse de coloration jaune pâle.

Ils sont insolubles dans l'eau, solubles dans les graisses, les huiles et les solvants organiques (éther, acétone, chloroforme).

Ils sont peu sensibles à la chaleur, la lumière et les acides, mais très sensibles à l'oxydation et aux bases [24].

**III-5- La biosynthèse de la vitamine E**

La biosynthèse de la vitamine E s'effectue dans les plantes, les algues et certaines plantes non photosynthétiques telles que les champignons mais pas chez les animaux.

Ils existe vraisemblablement 2 voies de synthèse conduisant à la formation de la vitamine E, la voie des tocotriénols et la voie des tocophérols [22] (figure 08).

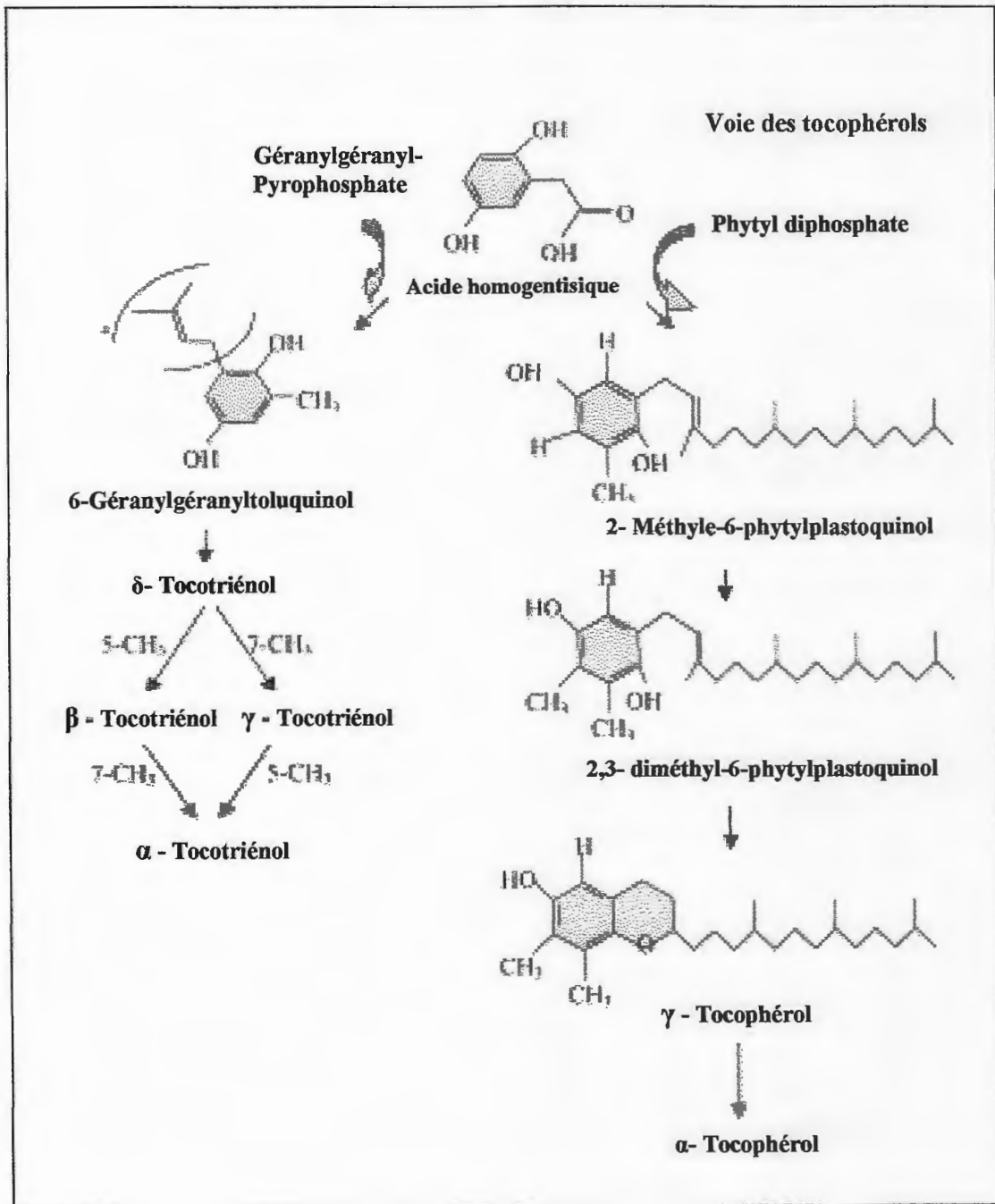


Figure 08 : Les principales étapes de la biosynthèse de la vitamine E [22].

## III-6- Les besoins en vitamine E

Les besoins vitaminiques journaliers sont compris entre 3 et 15 milligrammes par jour [21,25,26], ils sont largement assurés par une alimentation normale et plus élevés chez les femmes enceintes ou qui allaitent (15 mg par jour). Ces besoins sont d'autant plus élevés que l'alimentation est plus riche en graisses polyinsaturées (graisses d'origine végétale), car la vitamine E a un rôle protecteur contre l'oxydation de ces graisses (Tableau III) [21].

**Tableau III** : Apports quotidiens conseillés en vitamine E en mg/jour [21].

période	Age	Concentration en mg	
		Homme	femme
Nourrissons	< 6 mois	3- 4 mg	3- 4 mg
Enfants	6 à 12 mois	3- 4 mg	3- 4 mg
	1 à 3 ans	5-7 mg	5-7 mg
	4 à 9 ans	10-15 mg	10-15 mg
	10 à 12 ans	10-15 mg	10-15 mg
Adolescents	14- 18 ans	10-15 mg	10-15 mg
adultes	19 et plus	12 – 15 mg	12 – 15 mg
grossesse	/	/	15 mg
Allaitement	/	/	15mg

1 milligramme d'acétate d'alpha- tocophérol=1 unité internationale (UI) de vitamine E  
 1 milligramme d'alpha- tocophérol =1.49 UI.

### III-7- Les sources alimentaires de la vitamine E

Les sources alimentaires de la vitamine E sont soit d'origine végétale, soit d'origine animale [22].

Les produits d'origine végétale constituent la source majeure de la vitamine E, les éléments les plus riches étant les céréales et les huiles:

- les céréales contiennent généralement les 4 formes de tocophérol et très souvent aussi des tocotriénols. Les teneurs en tocophérols et tocotriénols de quelques céréales, ainsi que celles de la fève de soja sont présentées dans le (tableau IV).

- les huiles végétales constituent la meilleure source de tocophérols / tocotriénols. Dans les huiles végétales (tableau V), les formes de vitamines E les plus fréquemment rencontrées à ce niveau sont l'  $\alpha$ - tocophérol et le  $\gamma$ -tocophérol

- Les fruits et les légumes sont également des sources de vitamine E, mais dans une moindre mesure.

- Au niveau des produits d'origine animale, il faut signaler que la vitamine E est présente essentiellement sous forme d'  $\alpha$  tocophérol mais en quantité assez restreinte dans les tissus animaux (muscles et organes). Dans le lait de vache, la forme  $\alpha$ - tocophérol est largement prédominante. La richesse en vitamine E du lait et des produits qui en dérivent dépend de l'alimentation des vaches [22].

**Tableau IV:** Teneurs en tocophérols et tocotriénols de produits d'origine végétale en mg/kg, [22].

Aliment	Tocophérols			Tocotriénols	
	$\alpha$ tocophérol	$\beta$ -tocophérol	$\delta$ -tocophérol	$\alpha$ tocotriénol	$\beta$ et $\gamma$ tocotriénol
Blé	9.0	7.7	0.3	4.2	41.9
Orge	5.7	3.9	0.3	19.5	16.9
Mais	13.7	46.1	-	-	-
Avoine	3.4	1.8	0.4	8.1	1.9
Fève de soja	4.1	19.5	4.7	0.3	0.8

**Tableau V :** Teneurs en tocophérols et tocotriénols dans des huiles ou corps gras en  $\mu\text{g/ml}$  [22].

Aliment	Tocophérols			Tocotriénols		
	$\alpha$	$\beta$	$\delta$	$\alpha$	$\beta$	$\delta$
Huile de palme	198	-	11	210	408	87
Huile de tournesol	176	-	-	-	-	-
Beurre de cacao	14	225	37	9	-	-
Huile de noix	12	517	61	-	-	-
Huile de noix de coco	3	-	13	8	32	-
Huile de noisette	425	68	17	-	-	-
Huile de maïs	263	1365	88	-	-	-



### III-8- Métabolisme

Présente dans l'alimentation sous forme d'esters de tocophérol, la vitamine E est hydrolysée dans l'intestin grêle et résorbée comme les autres vitamines liposoluble au niveau de la muqueuse intestinale en présence de sels biliaires, 35% environ de la vitamine ingérée passent ainsi dans la circulation générale par le canal lymphatique, le reste étant éliminé dans les fèces.

La vitamine E circule dans le plasma d'abord sous forme libre, puis liée à la fraction  $\beta$  des lipoprotéines, les taux plasmatiques compris généralement entre 0.7 et 1.6 mg /100ml sont très variables chez l'individu normal, diminuant nettement dans le cas d'un approvisionnement insuffisant ou de catabolisme accru.

L' $\alpha$ - tocophérol est distribué dans tous les tissus et particulièrement dans le foie où l'on estime à plusieurs grammes chez l'homme les quantités mises en réserve. On trouve également des concentrations importantes dans le tissu adipeux, l'hypophyse, les surrénales, l'utérus et les testicules.

Une étude effectuée avec une vitamine E marquée, administrée par voie veineuse, a montré qu'une grande partie (80%) était éliminée par voie biliaire pendant la semaine qui suit l'injection, le reste étant excrété dans l'urine [27].

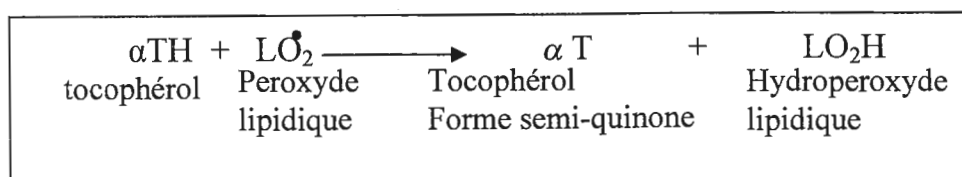
### III-9- Les effets biochimiques et physiologiques de la vitamine E

#### III-9-1- Effet anti-oxydant

La vitamine E est reconnue comme antioxydant, grâce à sa capacité à inhiber les peroxydations lipidiques [22]

Joue ainsi un rôle clef dans la protection des acides gras polyinsaturés membranaires. Sa structure moléculaire en rend compte. Alors que la longue chaîne lipophile, ancre la molécule dans la bicouche lipidique, son noyau est responsable de son activité antioxydante.

Le radical OH, en position 6 est un donneur d'H et donc un "piégeur" radicalaire en particulier de peroxydes lipidiques: il permet la formation d'hydroperoxyde et bloque le processus de peroxydation [28].



### III-9-2- Stabilisation des membranes cellulaires

La vitamine E participe à la formation et 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].

### III-9-3- Action sur l'agrégation plaquettaire

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

### III-9-4- Action sur le métabolisme du globule rouge

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 désaturés, Elle exerce un effet régulateur sur la synthèse de l'hème et des enzymes héminiques comme les cytochromes et les catalases [29].

## III-10 - La carence en vitamine E

### III-10 -1 -Carence en vitamine E chez l'animal

L'étude expérimentale de la carence a révélé des symptômes très divers, variable selon les espèces animales et la composition du régime alimentaire. L'apparition des signes de carence soit plus rapide lorsqu'il existe une insuffisance d'apport en sélénium et un excès alimentaire d'acides gras non saturés.

Chez tous les animaux domestiques, les lésions les plus précoces et les plus fréquentes se manifestant sous la forme d'une dystrophie musculaire qui survient chez l'animal adulte après une longue période de carence.

#### Appareil reproducteur

Chez le rat mâle, la carence détermine une altération de l'épithélium séminifère avec troubles importants de la spermatogénèse (diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes et même azoospermie).

Chez la femelle aucune altération de la lignée germinale constatée, mais au cours de la gestation des anomalies de développement des tissus fœtoplacentaires aboutissant à la résorption des fœtus. [27].

### III-10 -2- Carence en vitamine E chez l'homme

Chez les nouveaux nés et surtout les prématurés, des carences en vitamine E se manifestent par une anémie hémolytique. Ces carences sont d'autant plus fréquentes que les réserves en vitamine E sont pratiquement inexistantes à cette période de la vie.

Il y a peu de vitamine E dans le sang du cordon et les taux sanguins chez les nouveaux nés sont 3 à 5 fois inférieurs aux taux sanguin maternel

Chez l'adulte, il ya des troubles à type de dystrophie musculaire avec atrophie et présence de lipopigments rappelant les manifestations de la carence observée chez l'animal mais même sur le plan thérapeutique, la preuve de la carence en tocophérols n'a pu être apportée.

L'accumulation de peroxydes lipidiques, la diminution de la résistance osmotique, l'anémie hémolytique avec diminution de la longévité des érythrocytes font également partie des symptômes classiques de la carence [27].

### III-11- Toxicologie de la vitamine E

L'apport journalier recommandé (AJR) pour la vitamine E est de l'ordre de 10 mg par jour. Plusieurs études chez l'homme ont montré une absence totale de toxicité lorsque la vitamine E est prise à des doses pouvant aller jusqu'à 666 mg par jour.

À des mégadose (plusieurs grammes par jour) des effets indésirables (maux de tête, nausées, fatigue, vertiges, troubles de la vision) peuvent se manifester et sont attribués au fait que la vitamine E, à ces doses, s'oppose à l'action de la vitamine A. D'autres effets secondaires comme une perturbation du fonctionnement de la thyroïde ou une chute de l'hématocrite ont également été décrits. La vitamine E peut aussi interférer avec le métabolisme de la vitamine K ce qui entraîne des anomalies au niveau de la prothrombine [30].

# Discussion

## **Mode d'action de la vitamine**

### **Effets bénéfiques de la vitamine E sur le développement des complications du diabète sucré**

Le diabète sucré est une affection chronique très fréquente dans le monde entier, caractérisée par une élévation anormale de la concentration plasmatique du glucose (hyperglycémie), cette hyperglycémie peut induire une production accrue de radicaux libres selon plusieurs mécanismes: auto oxydation du glucose, glycation des protéines et des enzymes antioxydantes.

Les radicaux libres non détoxifiés peuvent attaquer différentes macromolécules cibles comme les lipides les protéines et les acides nucléiques, et engendrer de nombreux dommages cellulaires [31]. Dans le diabète, il a été observé à la fois une diminution des défenses antioxydantes et une augmentation des marqueurs du stress oxydant (figure 09).

Des études sur animaux et sur l'homme montrent que les patients diabétiques ont une protection antioxydante significativement déficiente susceptible d'augmenter leur vulnérabilité aux dommages oxydatifs et de favoriser le développement des complications diabétiques.

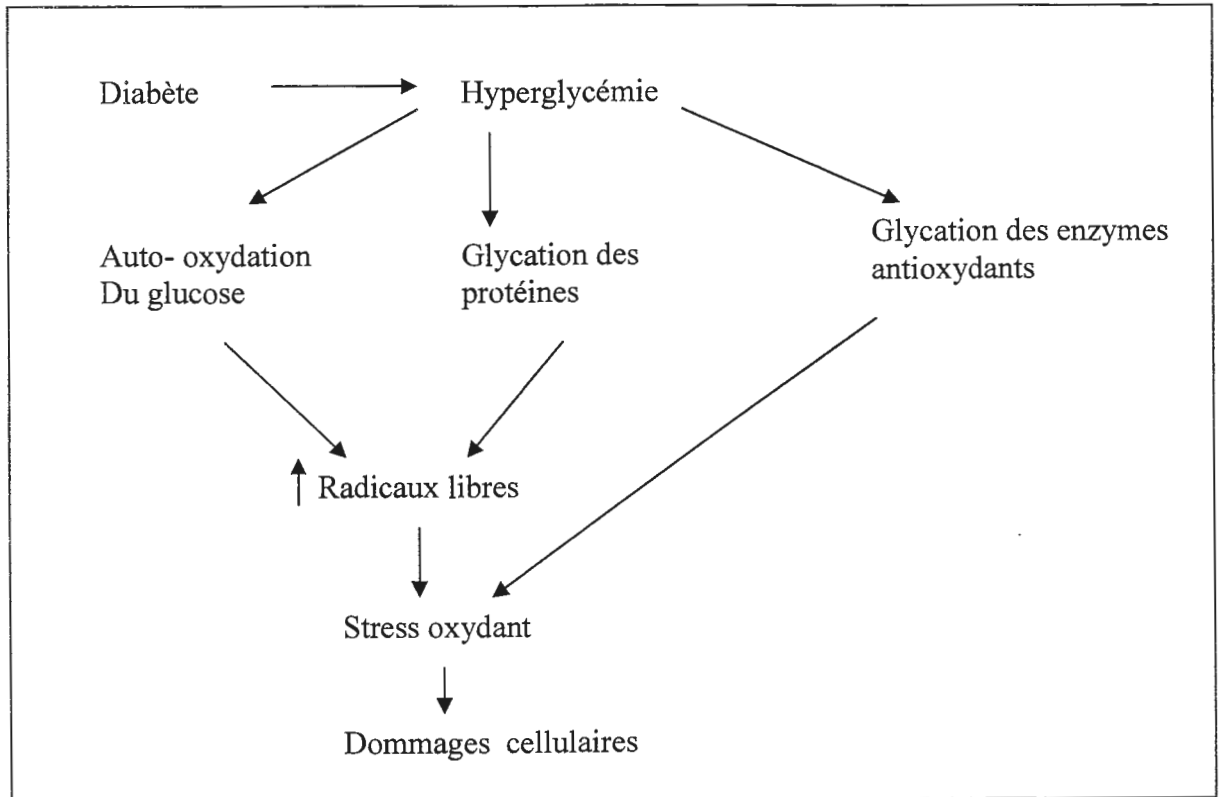
L'incidence et la sévérité des complications liées au diabète ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Un certain nombre de ces complications et en particulier les maladies cardiovasculaires, la rétinopathie et neuropathie pourraient résulter de niveaux élevés de radicaux libres et de stress oxydant alliés à une consommation insuffisante d'antioxydants comme les vitamines C et E....

Les études ont porté à la fois sur les systèmes de défenses non enzymatiques et enzymatiques, parmi les systèmes non enzymatiques, la plupart des travaux ont été réalisés sur la vitamine E, et ont été effectués à la fois dans le diabète expérimentale et dans le diabète humain. Pour évaluer l'effet bénéfique possible de cet antioxydant (La vitamine E), un certain nombre d'entre elles a montré un effet bénéfique.

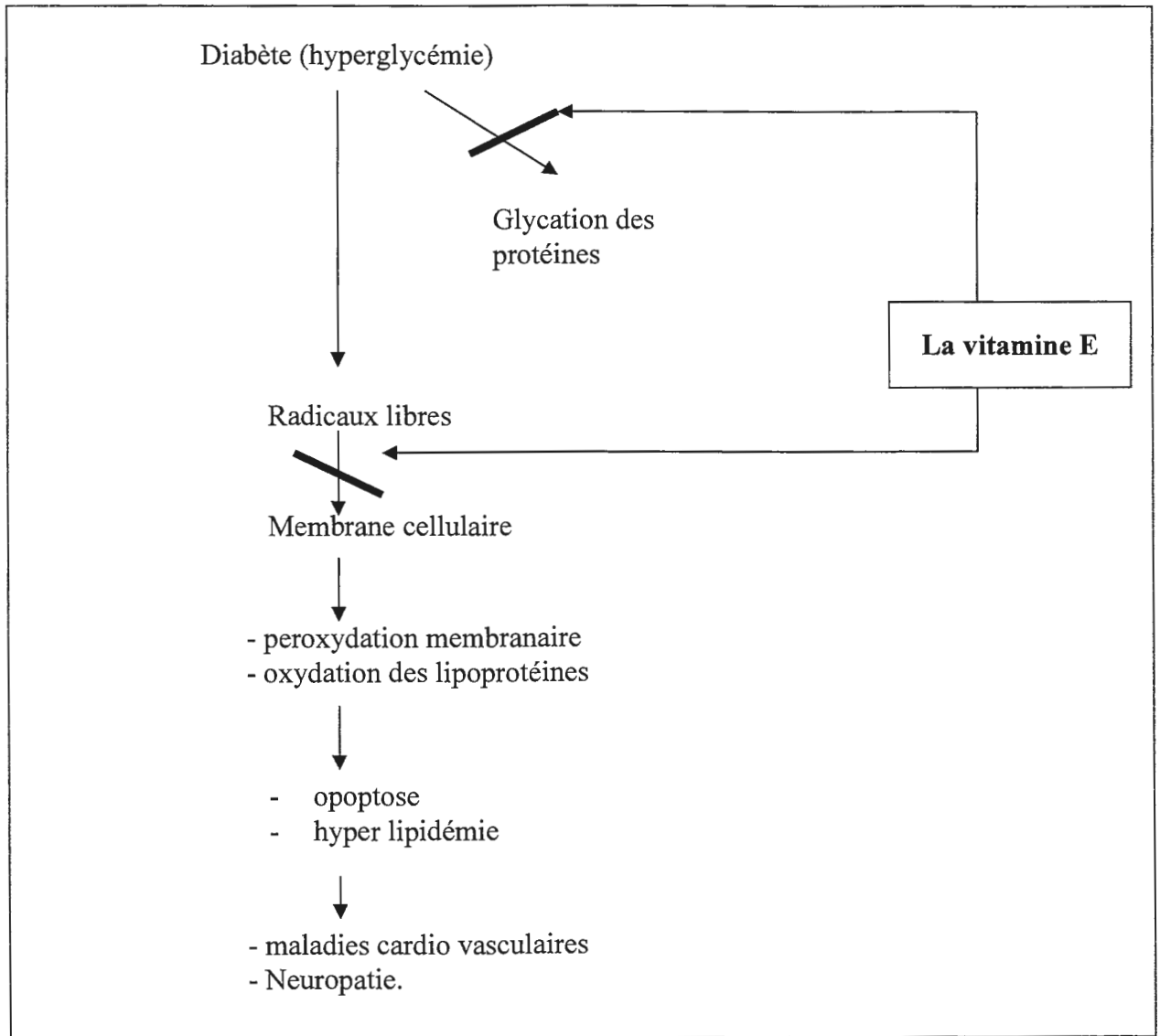
- Ainsi, dans une étude portant sur 25 patients avec un diabète de type II une supplémentation en vitamine E a amélioré le contrôle du glucose, diminuant significativement la glycémie à jeûn ainsi que les niveaux d'hémoglobine glyquée, réduire la susceptibilité à l'oxydation des LDL (figure 10).

- 30 patients diabétiques ont été traités par une thérapie associant médicament et régime, suivie par l'addition de 400 UI de vitamine E pendant quatre semaines. Le traitement médicamenteux associé à un régime a amélioré le contrôle glycémique et réduit le stress oxydant. La supplémentation en vitamine E a encore diminué le stress oxydant.

- Une supplémentation en vitamine E a des effets variables sur les niveaux sanguins de lipides mais diminue significativement l'oxydation des LDL, dans des études sur animaux avec un diabète induit et chez des patients souffrant de diabète de type I ou de type II [32].



**Figure 09 :** Hyperglycémie, augmentation du stress oxydant et conséquences [33].



**Figure (10) :** L'effet bénéfique de la vitamine E sur le développement des complications du diabète sucré [33].

conclusion



## **Conclusion**

Les concentrations anormalement élevées en glucose extra et intra cellulaires induisent un stress oxydant. Plusieurs mécanismes sont impliqués : l'autoxydation du glucose, la glycation des protéines et la glycation des enzymes antioxydantes, un stress oxydant a été mis en évidence dans le diabète expérimental chez l'animal, et chez les patients diabétique (diabète de type I et de type II). Les macromolécules comme les lipoprotéines et l'acide désoxyribonucléique subissent également des dommages dues aux radicaux libres, dans le diabète sucré donc l'hyperglycémie est significativement associée aux complications diabétiques (comme : la rétinopathie, néphropathie et neuropathie). Ce qui nous a permis de constater que le contrôle du glucose est important dans le traitement du diabète, et la supplémentation en vitamine E à été envisagée comme thérapeutique d'appoint, parce que cette molécule présente des avantages tels que:

- l'inhibition de la peroxydation lipidique.
- La favorisation de l'action de l'insuline.
- L'amélioration et le maintien de l'équilibre glycémique (diminuer les valeurs de la glycémie).

Enfin nous pouvons dire que la vitamine E présente un grand intérêt dans la protection contre le développement des complications du diabète sucré.

# Résumé

La vitamine E est considérée comme étant le principal antioxydant, qui joue un rôle dans la peroxydation lipidique. Certain travaux ont démontré l'effet bénéfique de la vitamine E sur le développement du diabète sucré et les pathologies qui lui sont associées. Dans cette étude nous avons analysé le rôle protecteur de cette vitamine dans la progression des complications du diabète comme les complications cardiovasculaire, la rétinopathie et la neuropathie.

**Mots clés :** Diabète sucré, antioxydant, vitamine E.

# *Abstract*

Vitamin E , is considered as the principal antioxydant can play a key role in lipid peroxydation, some studies showed the beneficial effect of vitamin E in the prevention of diabetes mellitus and its associated pathologies. In this study we clearly analysed, the protective role of this vitamin in developpement of diabetic complications such as: cardiovascular desease, retinopathy and neuropathy.

**Key words :** Diabetes mellitus, antioxydant, vitamin E

# المخلص

يعتبر الفيتامين E من أهم مضادات الأكسدة نظرا للدور الأساسي الذي يلعبه في الحماية ضد أكسدة الليبيدات.

ولقد أثبت بعض الدراسات أنه فعلا للفيتامين E تأثير إيجابي في الحماية ضد الداء السكري وبعض المضاعفات المرافقة له، لذلك بينا في هذه الدراسة النظرية التي قمنا بها، الدور الفعال الذي يلعبه الفيتامين E في الحماية ضد تطور مضاعفات الداء السكري، كتصلب الشرايين، اعتلالات الشبكية والجهاز العصبي.

كلمات المفتاح : الداء السكري، مضاد الأكسدة ، فيتامين E .

# Références

- [1] **Capeau J.** (2003). Voies de signalisation de l'insuline. Mécanismes affectés dans l'insulino résistance. *Medecine- science*, vol: 19, pp: 834.
- [2] **Michel R.** (2001). Médecine nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique centre hospitalier universitaire- Nimes- vol: 25- n°2.
- [3] **Damiens B., Delloye.** (1985). Diabète et nutrition. Edition vigot, Paris, pp:21.
- [4] **Delattre J., Durand G., Jardillier J-C.** (2003). Biochimie pathologique. Flammarion .Paris .pp:188- 189.
- [5] **Waldovogel F., Philippe J.** (2000). Acidocétose Diabétique et grossesse. Université de Geneve, thèse: n° 10093.
- [6] **Bernard M.** (1993). Diabéto. Edition lamarre 45, Paris. pp: 40-41.
- [7] **Larousse médicale.** (2000). pp: 296.
- [8] **Gwénael N.** (2003). Pris de thèse de la société de pharmacie de Bordeaux. pp: 142-162.
- [9] **Cédée Annee Le Clair.** (1998).Incidence et prévalence du diabète au Nouveau Brunswick .Thèse présentée pour répondre au exigences partielles de la maitrise és sciences (nutrition).pp: 4-5.
- [10] **Capeau J.** (2003). Diabète sucré. Diabétologie. PR- A – Crimald. pp : 1-24.
- [11] **cenac A; perlemuter L.** (1975). Cahiers de pathologie médicale. Editeur Paris.
- [12] **perlemuter L ., collin de l'hortet G., sélam J- L.** (2000). Diabète et maladies métaboliques. Masson éditeur, Paris.
- [13] **constans T., duchemin F.** (1986). Problèmes quotidiens du diabète. Publication de servier médicale.
- [14] **Hennen G.** (1996). Biochimie humaine, introduction Biochimique à la médecine interne. Deboeck université, pp:468.
- [15] **Librairie larousse.** (1973). La grande encyclopédie, paris, pp:3830.
- [16] **Baulieu E. E.** (1978). Hormones. Aspects fondamentaux et physiopathologiques. Hermenn, éditeurs des sciences et des arts. Pp:365.
- [17] **Quillet.** (1993). Nouvel autodidactique édition Quillet SA, pp: 434- 435.

- [18] **Perrin D.** (2003). Caractéristiques de la balance énergétique et de son contrôle monominergique central et périphérique chez un modèle de rat ne développant pas d'obésité, pp: 24.
- [19] **Bourgoin F.** (2006). Caractérisation de l'association entre les effets vasculaires et métaboliques de l'insuline chez les rats insulino- résistance et ayant un surplus de poids, (mémoire présenté à la faculté des études supérieurs de l'université LAVAL dans le cadre du programme de maîtrise en physiologie endocrinologie pour l'obtention des grades de maître ès sciences (M. sc.). pp8-9.
- [20] **Metais P ., Agnery J ., Ferard G et Coll0.** (1985). Biochimie clinique 2 biochimie métabolique, PP: 122.
- [21] **Dr. ph Dorosz.** (2000). Vitamines- sels minéraux- oligoéléments.
- [22] **Cuvelier C., Dotreppe O., Istasse L.** (2003). Chimie, sources alimentaires et dosage de la vitamine E Ann, Méd.vél. 147, pp: 315-324.
- [23] **Khalil A.** (2002). Mécanisme moléculaire de l'effet protecteur de la vitamine E dans l'athéroxlérose.can.J.Physiol –pharmacol.80, pp: 662-669.
- [24] **Fernand C., Bourgois.** (2003). Les vitamines dans les industries agro alimentaires n°: 524 Gp: 80°.
- [25] **Apfelbaum M., Perlmutter L., Nillus P., forrat C.** (1980). Dictionnaire pratique de diététique et de nutrition. Masson Paris, pp: 718- 719.
- [26] **Apfelbom M., forrat C., Nillus P.** (1982). Abrégé de diététique et de nutrition. Masson éditeurs, Paris cedex 06, pp : 99-100.
- [27] **Leboulanger J.** (1958).Les vitamines, biochimie, Mode d'action, intérêt thérapeutique 574.
- [28] **Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet O.** (1993). Traité de nutrition pédiatrique. Maloine, Paris.
- [29] **Frénot M., Vierling E.** (2004). Biochimie des aliments, diététique du sujet bien portant condé sur- noireau. France, pp:185.
- [30] **Pincemail J., Defraigne J.O., Meurisse M., limet R.** (1998). Antioxydants et prévention des maladies cardiovasculaires 2<sup>ème</sup> partie- MS90.
- [31] **Junuel C.** (2003).Stress oxydant au niveau des plaquettes sanguines humaines dans le contex du diabete, thèse DEA de biochimie (université lyon).pp : 83-86
- [32] **Delattre J., Bonnefont-Rousselot D., Bordas-Fonfrede M., Jaudon M.-C.** (1999). Diabète sucré et stress oxydant. Annales de biologie clinique. Vol. 57, n° 4, pp. 427-462 (58 ref.), pp. 437-444

**[33] Jain,SK.**(2000).The mecanismes of complication and beneffits of vitamin e supplementation in diabetic patient. *Diabetologia croatica*.29, pp: 133-145.