

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Saad Dahleb de BLIDA 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire
Mémoire de fin d'études En vue de l'obtention du diplôme
Master 2 en Biologie
Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire
Chef d'option : Pr. SAADI L.

THEME

**Etude des facteurs de risques et quelques paramètres
de l'inflammation et de stress oxydant chez les
diabétiques de type 2**

Présenté par :

Soutenu le : 13.07. 2021

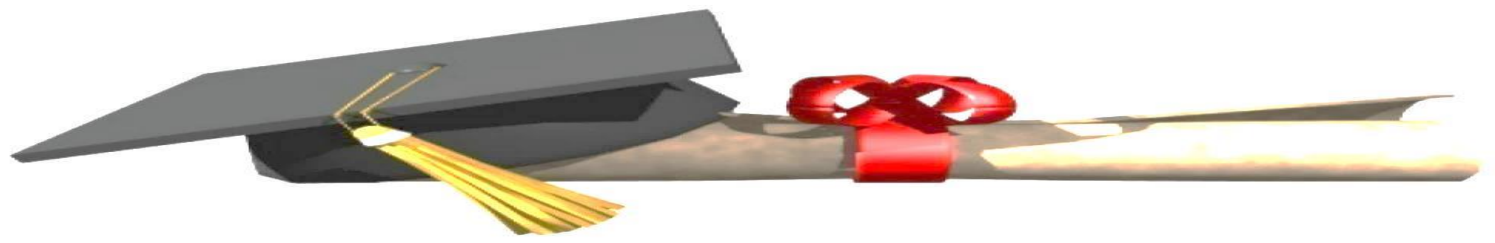
M^{elle} Belkacem fatima

M^{elle} Bourahla Yousra

Devant le jury composé de :

| | | | |
|--------------------------------|-------------------------|--------|--------------|
| M^{me} KADRI F | Maitre de conférences A | USDB 1 | Présidente |
| M^{me} RAHIM I. | Maitre de conférences B | USDB 1 | Examinatrice |
| M^{me} SOUR S | Maitre de conférences B | USDB 1 | Promotrice |

Année universitaire 2020/2021



Remerciements

Nous tenons à remercier le Dieu tout puissant de nous avoir donné le courage, la force et la volonté de réaliser ce travail.

Nous présentons aussi nos sincères remerciements à nos parents qui ne cessent de nous porter leurs soutiens moraux et matériels durant toute notre vie.

*C'est avec un grand plaisir que nous remercions **Mme Kadri F** pour l'honneur qu'elle nous fait en présidant le jury de ce mémoire.*

*Et nous tenons à adresser notre profonde gratitude et notre grande reconnaissance et remerciement à **Mme Rahim I** pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos vifs remerciements les plus reconnaissants à notre promotrice **Mme Sour S** pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail en nous orientant, dirigeant, conseillant à mieux faire.*

*Nous souhaitons remercier aussi, **Mme Saadi L** chef d'option de la spécialité Biologie moléculaire et cellulaire de département de Biologie et Physiologie Cellulaire.*

*Nous adressons des remerciements particuliers, à **Professeur Benslama** en médecine interne de l'hôpital Faubourg de Blida pour sa disponibilité et son aide pour la collecte des données nécessaires à notre thème.*

Enfin nous tenons à remercier tous ceux et celles qui, de près ou de loin, nous ont aidées à achever ce modeste travail.



Fatima et Yousra



Dédicace

Au nom de l'amour et du respect, je dédie ce modeste travail :

*A ma très chère mère **Aïcha MERZOUG** , qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance.*

*A mon très cher père **Abdelkader BELKACEM** , qui m'a soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour, pour son amour, et ses encouragements.*

*A mon très cher frère **Anis**.*

*A mes très chères sœurs **Widad** , **Nesrin** e, **Safa**.*

*A mes très chères amies **Djoumana** et **Yousra**.*

A mon professeur de français et sa fille pour leur soutien et leur aide je n'oublierai jamais ce qu'ils ont toujours fait pour moi.

*A ma sœur, mon binôme **Yousra**, qui a partagé les efforts pour la réalisation de ce travail et à sa famille.*

Fatima





Dédicace

Au nom de l'amour et du respect, je dédie ce modeste travail :

*A mon père **Ali**, qui peut être fier de moi.*

*A ma mère **Dalila**, la femme qui a consacré sa vie pour que je sois la meilleure, pour que je puisse continuer mes études et acquérir un savoir-faire.*

Ma mère, tu es l'être le plus cher à mon cœur.

*A mon adorable frère **Mouhamed**.*

*A ma sœur **Kenza**.*

A toute ma famille.

*A mes chers amis : **Djoumana, Yousra, Rania, Wissem, Soulef**.*

*A ma sœur, mon binôme **Fatima**, qui a partagé les efforts pour la réalisation de ce travail et à sa famille.*

A toutes les personnes qui me connaissent et qui m'aiment.

*A tous les amis à l'université de **Saad Dahleb** - Blida.*

Yousra



Résumé

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui constitue un problème de santé publique mondial majeur, affectant presque toutes les populations dans les pays développés et en développement avec des taux élevés de morbidité et de mortalité.

Notre travail a pour but d'établir une enquête épidémiologique, sur des patients atteints de diabète de type 2, afin d'évaluer les facteurs de risque, d'étudier quelques paramètres inflammatoires, biochimiques et du statut oxydant/antioxydant chez ces patients. L'étude a concerné 80 patients (48 femmes et 32 hommes) diagnostiqués pour un diabète de type 2.

Nos résultats, montrent que l'âge avancé, l'obésité, la sédentarité, les antécédents familiaux et les mauvaises habitudes alimentaires sont des facteurs de risques les plus fréquents chez la plupart des patients interrogés. Les troubles de sommeil ont été rapportés chez la moitié des cas. En parallèle, notre étude a permis de mettre en évidence le rôle de l'inflammation dans le DT2. Ainsi, les patients atteints du DT2 ont un bilan inflammatoire positif (Protéine réactive C et vitesse de sédimentation sont positives). Nos résultats révèlent que les patients diabétiques présentaient des perturbations métaboliques, caractérisées principalement par une hyperglycémie, hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie. Également, les diabétiques de type 2 présentaient des anomalies de la balance oxydant /antioxydant traduit par une augmentation de la peroxydation lipidique (Malondialdéhyde et Diènes conjugués) et une baisse significative de la vitamine C. La compréhension de la physiopathologie de cette maladie et des interactions entre facteurs de risque, inflammation, et stress oxydant représente une approche permettant une intervention précoce et ouvre de nouvelles voies à la prévention de diabète de type 2.

Mots clés : Diabète de type 2, facteurs de risque, obésité, inflammation, stress oxydant

Abstract

Type 2 diabetes is a chronic disease constituting a major global public health problem, affecting almost all populations in developed and developing countries with high rates of morbidity and mortality.

Our work aims to establish an epidemiological survey, on patients with type 2 diabetes, in order to assess risk factors, study some inflammatory, biochemical and oxidant / antioxidant status parameters in these patients. The study concerned 80 patients (48 women and 32 men) diagnosed with type 2 diabetes. Our results show that advanced age, obesity, sedentary lifestyle, family history and poor eating habits are factors. Most frequent risks in most of the patients questioned. Sleep disturbances have been reported in half of the cases. At the same time, our study has highlighted the role of inflammation in T2DM. Thus, patients with T2DM have a positive inflammatory assessment (C reactive protein and sedimentation rate are positive). Our results reveal that diabetic patients presented metabolic disturbances, characterized mainly by hyperglycemia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. Also, type 2 diabetics exhibited abnormalities in the oxidant / antioxidant balance reflected by an increase in lipid peroxidation (malondialdehyde and dienes conjugated) and a significant drop in vitamin C. Understanding the pathophysiology of this disease and its interactions between risk factors, inflammation, and oxidative stress represents an approach allowing early intervention and opens new avenues for the prevention of type 2 diabetes.

Keywords: Type 2 diabetes, risk factors, obesity, inflammation, oxidative stress

الملخص

مرض السكري من النوع 2 هو مرض مزمن يشكل مشكلة صحية عامة عالمية كبيرة ، ويؤثر على جميع السكان تقريباً في البلدان المتقدمة والنامية ذات معدلات الاعتلال والوفيات المرتفعة.

الهدف من عملنا هو إجراء تحقيق وبائي على مرضى السكري من النوع 2، من أجل تقييم عوامل الخطر، ودراسة بعض معاملات الحالة الالتهابية والكيميائية الحيوية والأكسدة / مضادات الأكسدة لدى هؤلاء المرضى. تناولت الدراسة 80 مريضاً (48 امرأة و 32 رجلاً) تم تشخيصهم بمرض السكري من النوع 2. أظهرت نتائجنا أن التقدم في السن، السمنة ، نمط الحياة المستقرة، التاريخ العائلي، وعادات الأكل السيئة من العوامل الأكثر شيوعاً في معظم المرضى الذين تم سؤالهم. تم الإبلاغ عن اضطرابات النوم لدى نصف حالات المرضى الذين يعانون من داء السكري من النوع 2 . في الوقت نفسه، سلطت دراستنا الضوء على دور الالتهاب في مرض السكري من النوع 2. تظهر نتائجنا ان مرضى داء السكري من النوع 2 لديهم تقييم التهابي إيجابي(البروتين التفاعلي س ومعدل الترسيب إيجابي). تظهر نتائجنا أيضاً أن مرضى السكري يعانون من اضطرابات أيضية، تتميز بشكل رئيسي بفرط سكر الدم ، ارتفاع كوليسترول الدم وارتفاع شحوم الدم. أيضاً ، أظهر مرضى السكري من النوع 2 شذوذاً في توازن الأكسدة / مضادات الأكسدة التي انعكست من خلال زيادة بيروكسيد الدهون(الملوندي الدهيد والديين المرافق) وانخفاض كبير في فيتامين س. فهم الفيزيولوجيا المرضية لهذا المرض وتفاعلاته بين عوامل الخطر ،الالتهاب و الإجهاد التأكسدي يمثل نهجاً يسمح بالتدخل المبكر ويفتح طرقاً جديدة للوقاية من مرض السكري من النوع 2.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري من النوع 2 ، عوامل الخطر ، السمنة ، الالتهاب ، الإجهاد التأكسدي.

Liste des abréviations

4- AF: 4-aminophénazone
ADN : Acide désoxyribo nucléique
ADP: Adénosine-5-di phosphate
AGE: Advanced glucated end-product
AGPI : Acide gras polyinsaturés
ATP: Adénosine tri Phosphate
AVC : Accident vasculaire cérébral
CHE : Cholestérol estérase
CHOD : Cholestérol oxydase
CIONA : hypochlorite de sodium
CO2 : anhydride carbonique
Créat : Créatinine
CRP : Protéine C-réactive
Cu : Cuivre
CuSO4: Copper sulfate
DAG: Diacylglycérol
DAP: Dihydroxiacétone phosphate
DID : Diabète insulino-dépendant
DNID : Diabète non-insulino-dépendant
DO : Densité optique
DT2 : Diabète du type 2
EPH : Etablissement public hospitalier
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
FADH2 : Flavine adénine dinucléotide réduit
Fe : Fer
G3P: Glycerol-3-phosphate
GK: Glycérol kinase
GPO: Glycérophosphate déshydrogénase
GPx : Glutathion peroxydase
GSH : Glutathion réduit
H+ : Ion hydrogène
H2O : Eau

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
HbA₁C : Hémoglobine glyquée
HClO : Acide hypochloreux
HDL : Lipoprotéine de haute densité
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
HOCl : Acide hypochloreux
HTA : Hypertension artérielle
IFCC : Fédération internationale de chimie clinique
IL-6 : Interleukine 6
IMC : Indice de masse corporelle
Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médical
LDL : Low density lipoprotein (Lipoprotéines de haute densité)
LPL : lipoprotéinlipase
MCV : Maladie cardiovasculaire
MDA : Malondialdéhyde
Mn : Manganèse
NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide oxydée
NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide
NADPH : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NH₃ : Ammoniac
NO• : Monoxyde d'azote
NO₃⁻ : Peroxynitrite
NOS : Nitrique oxyde synthase
O₂ : Oxygène
O₂^{•-} : Anion superoxyde
OH• : Radical hydroxyle
OMS : Organisation mondiale de la santé
OONO⁻ : Peroxynitrite
PKC : protéine kinase C
POD : Peroxydase
R• : Acide gras polyinsaturé
RAGE : Récepteurs des produits de glycosylation avancée
RL : Radical libre
RNS : Reactive nitrogen species (Espèces réactives de l'azote)

ROO• : Radical peroxyde
ROS : Reactive oxygen species (Espèces réactives de l'oxygène)
Se : Sélénium
Ser : Sérine
SO Stress oxydant
SOD : Superoxyde dismutase
SOD1 : SOD cytosolique
SOD2 : SOD mitochondrial
SOD3 : SOD extracellulaire
T lag : Temps de latence
T max : Temps d'Oxydation Maximal
T° : Température
T2DM : Diabète du type 2 mellitus
TBA : Acide thiobarbiturique
TCA Acide trichloroacétique
TG : Triglycéride
Thr : Thréonine
TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha
Vit C : Vitamine C
VS : Vitesse de sédimentation
Zn : Zinc

Liste des figures

| Figure | Titre | Page |
|---------------|---|-------------|
| 01 | Mécanismes physiopathologiques de diabète de type 2 | 07 |
| 02 | Complications à long terme de diabète de type 2 | 11 |
| 03 | Inflammation et l'obésité chez les diabétiques de type 2 | 13 |
| 04 | Déséquilibre entre les molécules pro-oxydantes et les systèmes de défense antioxydants lors d'un stress oxydant | 15 |
| 05 | Origines des espèces réactives | 17 |
| 06 | Altérations de l'ADN entraînées par un stress oxydant | 18 |
| 07 | Voies activées par l'hyperglycémie | 21 |
| 08 | Répartition des patients selon le sexe et l'âge | 29 |
| 09 | Répartition des patients selon l'IMC | 30 |
| 10 | Répartition des patients selon l'âge de découverte pour la première fois du DT2 | 30 |
| 11 | Répartition des patients selon les antécédents familiaux | 31 |
| 12 | Répartition des patients selon leurs équilibres du DT2 | 31 |
| 13 | Répartition des patients selon le type de traitement | 32 |
| 14 | Répartition des patients selon l'alimentation adaptée | 32 |
| 15 | Répartition des patients selon l'activité physique | 33 |
| 16 | Répartition des patients selon la consommation de tabac | 33 |
| 17 | Répartition des patients selon les troubles de sommeil | 34 |
| 18 | Répartition des patients selon la durée de sommeil | 34 |
| 19 | Répartition des patients selon les pathologies associés | 35 |
| 20 | Répartition des patients selon d'autres pathologies | 36 |
| 21 | Répartition des patients selon les marqueurs de l'inflammation | 37 |
| 22 | Répartition des patients selon le taux de l' HbA1c | 37 |
| 23 | Répartition des patients selon la valeur de la glycémie | 38 |
| 24 | Répartition des patients selon les valeurs de cholestérol | 38 |
| 25 | Répartition des patients selon les valeurs du triglycéride | 39 |
| 26 | Répartition des patients selon les valeurs de l'urée sanguine | 39 |
| 27 | Répartition des patients selon les valeurs de la créatinine | 40 |
| 28 | Répartition des patients selon la concentration de MDA | 40 |
| 29 | Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les témoins et les DT2 | 41 |
| 30 | Répartition des patients selon les marqueurs d'oxydation des lipoprotéines plasmatiques | 42 |

Liste des tableaux

| Figure | Titre | Page |
|---------------|---|-------------|
| I | Diagnostic général de diabète | 03 |
| II | Comparaison entre le diabète de type 1 et diabète de type 2 | 04 |
| III | Espèces réactives de l'oxygène | 16 |

Liste des tableaux en annexes

| | |
|-------------------|---|
| Tableau 01 | Répartition des patients selon le sexe et l'âge |
| Tableau 02 | Répartition des patients selon l'IMC |
| Tableau 03 | Répartition des patients selon l'âge de découverte pour la première fois du DT2 |
| Tableau 04 | Répartition des patients selon les antécédents familiaux |
| Tableau 05 | Répartition des patients selon leurs équilibres du DT2 |
| Tableau 06 | Répartition des patients selon le type de traitement |
| Tableau 07 | Répartition des patients selon l'alimentation adaptée |
| Tableau 08 | Répartition des patients selon l'activité physique |
| Tableau 09 | Répartition des patients selon la consommation de tabac |
| Tableau 10 | Répartition des patients selon les troubles de sommeil |
| Tableau 11 | Répartition des patients selon la durée de sommeil |
| Tableau 12 | Répartition des patients selon les pathologies associés |
| Tableau 13 | Répartition des patients selon d'autres pathologies |
| Tableau 14 | Répartition des patients selon la concentration de la protéine C- Réactive et la vitesse de sédimentation |
| Tableau 15 | Répartition des patients selon le taux de l' HbA1c |
| Tableau 16 | Répartition des patients selon la valeur de la glycémie |
| Tableau 17 | Répartition des patients selon les valeurs de cholestérol |
| Tableau 18 | Répartition des patients selon les valeurs du triglycéride |
| Tableau 19 | Répartition des patients selon les valeurs de l'urée sanguine |
| Tableau 20 | Répartition des patients selon les valeurs de la créatinine |
| Tableau 21 | Répartition des patients selon les valeurs de stress oxydant |

Sommaire

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| | 2 |
| Première Partie: Synthèse bibliographique | |
| Chapitre I: Diabète de type 2 | |
| I.1. Généralités sur le diabète..... | 3 |
| I.1.1. Définition de diabète..... | 3 |
| I.1.2. Diagnostic général de diabète..... | 3 |
| I.1.3. Types de diabète..... | 4 |
| I.1.3.1. Diabète de type I..... | 4 |
| I.1.3.2. Diabète de type II..... | 4 |
| I.1.3.3. Diabète gestationnel..... | 5 |
| I.1.3.4. Autres types particuliers..... | 5 |
| I.2. Diabète de type 2..... | 5 |
| I.2.1. Définition de diabète de type 2..... | 5 |
| I.2.2. Physiopathologie de diabète type 2..... | 6 |
| I.2.3. Facteurs de risques de diabète type 2..... | 7 |
| I.2.3.1. Facteur génétique..... | 7 |
| I.2.3.2. Facteur environnementaux..... | 7 |
| I.2.3.3. Autres facteurs..... | 7 |
| I.2.4. Prévention et traitement de diabète de type 2..... | 8 |
| I.2.4.1. Règles hygiéno-diététiques..... | 8 |
| I.2.4.2. Activité physique..... | 9 |
| I.2.5. Complications de diabète type 2..... | 9 |
| I.2.5.1. Complications aiguës..... | 9 |
| I.2.5.2. Complications chronique..... | 10 |
| I.2.5.2.1. Microangiopathie diabétiques..... | 10 |
| I.2.5.2.2. Macroangiopathie diabétiques..... | 10 |
| Chapitre II: Inflammation chez les diabétiques de type 2 | |
| II.1. Définition de l'inflammation..... | 12 |
| II.2. Principales causes de l'inflammation chez les diabétiques..... | 12 |
| II.3. Signes cliniques de l'inflammation..... | 12 |

| | |
|---|----|
| II.4. Différents types d'inflammation..... | 12 |
| II.4.1. Inflammations aiguës..... | 12 |
| II.4.2. Inflammations chroniques..... | 12 |
| II.5. Relation entre l'inflammation et le diabète sucré..... | 13 |
| II.6. Analyse biologiques..... | 14 |
| • CRP..... | 14 |
| • Fibrinogène..... | 14 |
| • Vitesse de sédimentation..... | 14 |
| Chapitre: III. Stress oxydant | |
| III.1. Définition de stress oxydant..... | 15 |
| III.2. Espèces réactives oxygénées (ERO) | 15 |
| III.3. Sources cellulaires des radicaux libres de l'oxygène..... | 16 |
| III.4. Cibles biologiques des espèces réactives..... | 17 |
| III.4.1. Lipides..... | 17 |
| III.4.2. Protéines..... | 17 |
| III.4.3. Acide désoxyribonucléique ou ADN..... | 18 |
| III.5. Systèmes antioxydant..... | 18 |
| III.5.1. Antioxydants enzymatiques..... | 18 |
| III.5.2. Systèmes non enzymatiques..... | 19 |
| III.5.2.1. Glutathion..... | 19 |
| III.5.2.2. Vitamine E..... | 19 |
| III.5.2.3. vitamine C..... | 20 |
| III.5.2.4. Pro-vitamine A..... | 20 |
| III.5.2.5. Coenzyme Q10..... | 20 |
| III.5.2.6. Acide urique..... | 20 |
| III.5.2.7. Polyphénols..... | 20 |
| III.5.2.8. Oligoéléments..... | 20 |
| III.6. Rôle de stress oxydant dans la physiopathologie de diabète type 2..... | 20 |
| III.6.1. Activation de la protéine kinase C (PKC) | 22 |
| III.6.2. Voie des polyols..... | 22 |
| III.6.3. Voie de l'hexosamine..... | 22 |
| III.6.4. Produits finaux de la glycosylation avancée (AGE) | 22 |
| Deuxième partie : étude expérimentale | |

| Chapitre IV: Matériel et méthodes | |
|---|----|
| IV.1. Recueil de données..... | 24 |
| IV.2. Objectifs de l'étude..... | 24 |
| IV.3. Echantillonnage..... | 24 |
| IV.3.1. Support des données..... | 24 |
| IV.3.2. Matériel biologique..... | 24 |
| IV.3.3. Matériel non biologique..... | 25 |
| IV.4. Dosage des paramètres inflammatoires..... | 25 |
| IV.4.1. CRP..... | 25 |
| IV.4.2. VS..... | 25 |
| IV.5. Paramètres biochimiques..... | 25 |
| IV.5.1. Hémoglobine glyquée (HbA1c) | 25 |
| IV.5.2. Glycémie..... | 26 |
| IV.5.3. Cholestérol..... | 26 |
| IV.5.4. Triglycéride..... | 26 |
| IV.5.5. Urée..... | 27 |
| IV.5.6. Créatinine..... | 27 |
| IV.6. Paramètres du statut oxydant / antioxydant..... | 27 |
| IV.6.1. Vitamine C..... | 27 |
| IV.6.2. Dosage de malondialdéhyde (MDA) | 27 |
| IV.6.3. Dosage des diènes conjugués | 28 |
| IV.7. Analyse statistique..... | 28 |
| Chapitre V: Résultats et interprétation | |
| V.1. Facteurs de risques liés au DT2..... | 29 |
| V.2. Paramètres inflammatoires chez les DT2..... | 36 |
| V.3. Paramètres biochimiques chez les DT2..... | 37 |
| V.4. Paramètres de stress oxydant..... | 40 |
| V.4.1. Teneurs plasmatiques en malondhaldéhydes (MDA) chez les témoins et les diabétiques type 2..... | 40 |
| V.4.2. Teneurs plasmatiques en vitamines C chez les témoins et les diabétiques type 2 | 41 |
| V.4.3. Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les témoins et les diabétiques type 2 | 41 |
| Chapitre VI: Discussion | |
| | 43 |

| | |
|-----------------------------|----|
| Conclusion..... | 49 |
| Références bibliographiques | |
| Annexes | |

Introduction

Le diabète est une maladie qui devient alarmante partout dans le monde. C'est un problème de santé public qui se répond rapidement sur de nombreuses personnes. Selon l'OMS, 2020 le diabète défini comme une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qui il produit. Il en résulte une concentration accru de glucose dans le sang (l'hyperglycémie).

Selon la fédération internationale du diabète (FID, 2019), il touche plus de 463 million de personnes, un nombre qui peut augmenter d'ici 2030. En Algérie (2019) la prévalence de diabète est estimée de 14.4% des algériens âgés de 18 à 69 ont atteints de diabète.

Le diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant) est la forme la plus répandue des diabètes, (environ 90% des diabètes connus). Il touche généralement les adultes mais est de plus en plus observé chez des enfants et des adolescents. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, l'organisme est capable de produire de l'insuline, mais soit la quantité produite est insuffisante, soit l'organisme ne réagit pas à l'action de l'insuline, ce qui entraîne une accumulation de glucose dans le sang. Son apparition est lente : il peut évoluer avec un degré d'hyperglycémie suffisant pour engendrer des atteintes organiques et fonctionnelles dans de nombreux tissus mais sans symptôme clinique et donc sans diagnostic pendant plusieurs années. En effet, la prévalence de cette pathologie augmente parallèlement au vieillissement des populations, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité (Goyal et Jialal, 2020).

L'inflammation est largement considérée comme un facteur étiologique essentiel qui joue un rôle vital dans le développement de la résistance à l'insuline, laquelle conduit de manière significative au DT2. Elle contribue également aux complications prévisibles du diabète. L'obésité est considérée comme l'un des principaux facteurs car elle est directement associée au développement de la résistance dans l'état inflammatoire. Les réponses inflammatoires peuvent soit établir une relation causale dans l'émergence du DT2, ce qui contribue à la résistance à l'insuline, soit augmenter l'état d'hyperglycémie ce qui entraîne des complications du DT2 (Tsalamandris et al, 2019).

Le stress oxydatif a été considéré comme l'un des principaux facteurs de la pathogenèse de la résistance à l'insuline, altération de la sécrétion d'insuline, de l'utilisation du glucose et donc le développement du diabète de type 2 (Burgos-Moron, 2019).

Ce travail a pour objectif de :

- Identifier les facteurs de risque liés au diabète type 2

Introduction

- Etudier la relation entre l'inflammation et le diabète type 2 par l'analyse de quelques paramètres inflammatoires.
- Identifier l'influence de stress oxydant dans la physiopathologie de diabète type 2 par l'analyse de quelques paramètres de stress oxydatif.

I.1. Généralités sur le diabète

I.1.1. Définition de diabète

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à une réduction de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou les deux. L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications microvasculaires à long terme assez spécifiques touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV) (Zubin *et al.*, 2018).

I.1.2. Diagnostic général de diabète

Le diagnostic du diabète s'effectue le plus souvent lorsque les premières complications surviennent (**Tableau I**). Un délai moyen de 7 ans environ s'écoule entre le moment où une glycémie est anormalement élevée sans avoir été repérée. Le diagnostic est simplement fait par une prise de sang montrant une hyperglycémie à plus de 1,26g/l constatée à au moins 2 reprises. Le dosage sanguin de l'hémoglobine glyquée (HbA1C) est devenu le meilleur indice de surveillance du diabète et des traitements antidiabétiques. L'HbA1C évalue la glycémie moyenne des 3 à 4 mois précédant le bilan.

Un bilan systématique des complications est nécessaire. Il passe par un examen ophtalmologique afin de rechercher une rétinopathie, un électrocardiogramme, un examen des pieds, un écho-doppler des vaisseaux des membres inférieurs, ainsi qu'un bilan sanguin à la recherche d'anomalies lipidiques et la recherche d'albumine dans les urines afin de dépister une néphropathie diabétique (Wemeau *et al.*, 2014).

Tableau I : diagnostic général de diabète (Heike *et al.*, 2015)

| Méthodes diagnostiques | Glycémie (mmol/L) | Interprétation |
|---|--|-----------------------------------|
| Glycémie plasmatique à jeun A jeun ou «régime 0 calories» durant au moins 8h | <5.6 | Valeur normale |
| | 5.6-6.9 | Pré-diabète |
| | ≥7.0 | Diabète (ou diabète gestationnel) |
| Glycémie postprandiale Test de tolérance au glucose : -Prise orale de 75g de sucre | <7.8 | Tolérance au glucose normale |
| | 7.8-11.0 | Pré-diabète |
| | ≥11.1 | Diabète |
| Glycémie (à tout moment) chez des patients symptomatiques | ≥11.1 | Diabète |
| Glycémie veineuse entre les 24 et 28 semaines de grossesse après prise orale de 75 g de sucre (HGPO) | A jeune:5.1 ou 1h post HGPO:≥10 ou 2h post HGPO:≥8.5 | Diabète gestationnel |

| | | |
|--------------------------------|----------|----------------|
| HbA1c (Hémoglobine glyquée) | 4.4-5.7% | Valeur normale |
| | 5.7-6.4% | Pré-diabète |
| | ≥6.5% | Diabète |

I.1.3. Types de diabète

Il existe 4 types de diabètes définis par l'OMS. Les deux principaux sont le diabète de type 1 et 2, les diabètes dits « secondaires », et enfin le diabète gestationnel.

I.1.3.1. Le diabète de type I

Le diabète de type 1, autrefois appelé diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète juvénile. Il touche environ 6 % des patients diabétiques, Cette forme de la pathologie se déclare généralement à l'enfance ou l'adolescence. Sa découverte est en général brutale et accompagnée de cétose, il est la conséquence de la destruction des cellules β du pancréas due entre autres à une maladie auto-immune. Ces cellules pancréatiques sont détruites partiellement ou entièrement par le système immunitaire. L'insuline est alors produite en quantité insuffisante susceptible d'évoluer vers une acidocétose diabétique, avec pour conséquence une faible assimilation du glucose par l'organisme. La glycémie n'est alors plus ou peu régulée et reste donc élevée (Campagna et al, 2010).

I.1.3.2. Le diabète de type II

Appelé aussi « diabète gras » ou « diabète de la maturité » survient généralement chez les adultes de plus de 40 ans et touche davantage les personnes obèses ou en surpoids. Ce type de diabète est dit insulino-résistant ou non-insulino-dépendant (DNID) car il se caractérise par la résistance de l'organisme à l'action de l'insuline. Chez les individus atteints de ce type de diabète, les récepteurs cellulaires deviennent moins sensibles à l'insuline qui est produite normalement en quantité non négligeable par les cellules β du pancréas. Le glucose est faiblement absorbé par les cellules et reste sous forme circulante contribuant ainsi à une hyperglycémie. Ce diabète insulino-résistant peut évoluer vers un diabète de type I par épuisement des cellules β (Karuranga et al., 2019).

Tableau II : Comparaison entre le diabète de type 1 et diabète de type 2 (Gariani et al., 2009)

| | Type 1 | Type 2 |
|--|------------------------|---|
| Age du diagnostic | Enfance et adolescence | Adulte |
| Population diabétique concernée | < 10% | > 90% |
| Mode d'apparition | Rapide (semaine) | Variable, souvent insidieux (mois voir années). |

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| Auto – immunité | Présente | Absente |
| Obésité | Absente | Fréquente |
| Génétique | 2 à 4% de parent avec un diabète | 80% de parents avec un diabète. |
| Sensibilité à l’insuline | Normale | Diminuée |
| Sécrétion de l’insuline | Absente | Variable |
| Injection d’insuline | Indispensable | Dans 20% des cas. |
| Complication sur long terme | Pas avant 5 ans et surtout les petits vaisseaux sanguins (rétine, rein, ...). | Dans 30% des cas sont déjà présente au moment du diagnostic. |
| | | Les complications concernent surtout les grands vaisseaux sanguins (cœur, cerveau, ...). |

I.1.3.3. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel ou diabète gravidique touche les femmes enceintes et le risque augmente avec l’âge supérieur à 35 ans, il disparaît après l’accouchement. A plus long terme, les patientes ayant présentées un diabète gravidique au cours de leurs grossesses déclarent plus fréquemment un diabète de type 2. Le nouveau-né de mère atteinte de diabète gestationnel, présente un risque plus élevé d’obésité et/ou de diabète de type 2 (**Muche et al., 2020**).

I.1.3.4. Les autres types particuliers

Sont secondaires à une autre maladie et comprennent une grande variété de troubles relativement peu courants, surtout des formes de diabète d’origine génétique ou associées à d’autres maladies pancréatiques, endocrinopathie (hyperthyroïdie...), ou à l’usage de certains médicaments: thiazidiques, antihypertenseurs, pilules contraceptives, corticoïdes (**Guillausseau, 2003**).

I.2. Le diabète de type 2

I.2.1. Définition

Le diabète de type 2 est le type le plus courant et il représente environ 90 % de l’ensemble des cas de diabète dans le monde. C’est une maladie chronique définie comme une affection métabolique. Au départ les cellules sont moins sensibles à l’insuline, ce qui provoque l’hyperglycémie, une situation appelée « insulino-résistance ». Lorsqu’il y a résistance à l’insuline, l’hormone est inefficace, cela provoque une augmentation de la production d’insuline. Avec le temps, la production d’insuline devient anormale en raison de l’incapacité des cellules bêta du pancréas à répondre à la demande (**Karuranga et al., 2019**).

Il est habituellement asymptomatique : c'est à dire qu'il est dépourvu de toute manifestation clinique et de tout symptôme pendant des mois voire des années et n'est découvert malheureusement qu'au stade de complications. Il se manifeste le plus souvent chez les personnes âgées, mais on l'observe de plus en plus chez les enfants et les jeunes adultes eu égard à la progression de l'obésité, du manque d'activité physique et d'une mauvaise alimentation (**Bories, 2012**).

I.2.2. Physiopathologie de diabète type 2

Le diabète de type 2 apparaît lorsque coexistent deux anomalies majeures : une réduction des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (foie et muscles squelettiques) (insulinorésistance), et une diminution quantitative et qualitative (phase précoce) de la sécrétion d'insuline (**Figure 1**).

- Les premières anomalies de la sécrétion de l'insuline, pouvant apparaître à un stade précoce de la maladie, se manifestent généralement par la baisse de la réaction sécrétoire rapide après stimulation par le glucose apporté par un repas, appelé pic précoce de sécrétion. A un stade plus avancé, la sécrétion de l'insuline est altérée quantitativement suite à l'accentuation des atteintes des cellules pancréatiques et du fait de la glucotoxicité et la lipotoxicité (**Guillausseau et al., 2003**) pouvant aller jusqu'à l'insulinopénie profonde.

- L'insulino-résistance, c'est-à-dire la réduction de l'effet hypoglycémiant produit par une sécrétion d'insuline, se manifeste de diverses manières selon le tissu considéré. Dans le foie, elle se traduit par une hyperproduction de glucose dû à la réduction de son inhibition normalement stimulée par l'insuline. De plus, souvent liée à l'obésité. Ils en résultent une tendance à l'augmentation de la glycémie, et une capacité réduite de l'organisme de réguler rapidement sa glycémie, ce que l'on appelle l'intolérance au glucose, qui est généralement considérée comme un état pré-diabétique.

De plus au niveau périphérique (muscles squelettique et tissus adipeux), la réponse à l'insuline est altérée. Des anomalies de la translocation des transporteurs de glucose et de la phosphorylation du glucose stimulés par l'insuline sont notamment impliquées. A cela s'ajoute un mécanisme qui suggère une utilisation préférentielle des acides gras plutôt que du glucose au niveau musculaire, inhibant encore la glycogénèse. Cependant, afin de palier à cette baisse de sensibilité vis-à-vis de l'insuline, on observe une période d'hyperinsulinisme, qui permet à l'organisme d'assurer en grand partie la régulation glycémique. Toute cette phase est souvent asymptomatique, et peut durer de 10 à 20 ans. Enfin, le pancréas ne pouvant plus assurer les besoins toujours croissant en insuline, l'insulino-déficience marque

généralement le début des symptômes de cette pathologie, notamment les hyperglycémies chroniques (Wemeau *et al.*, 2014).

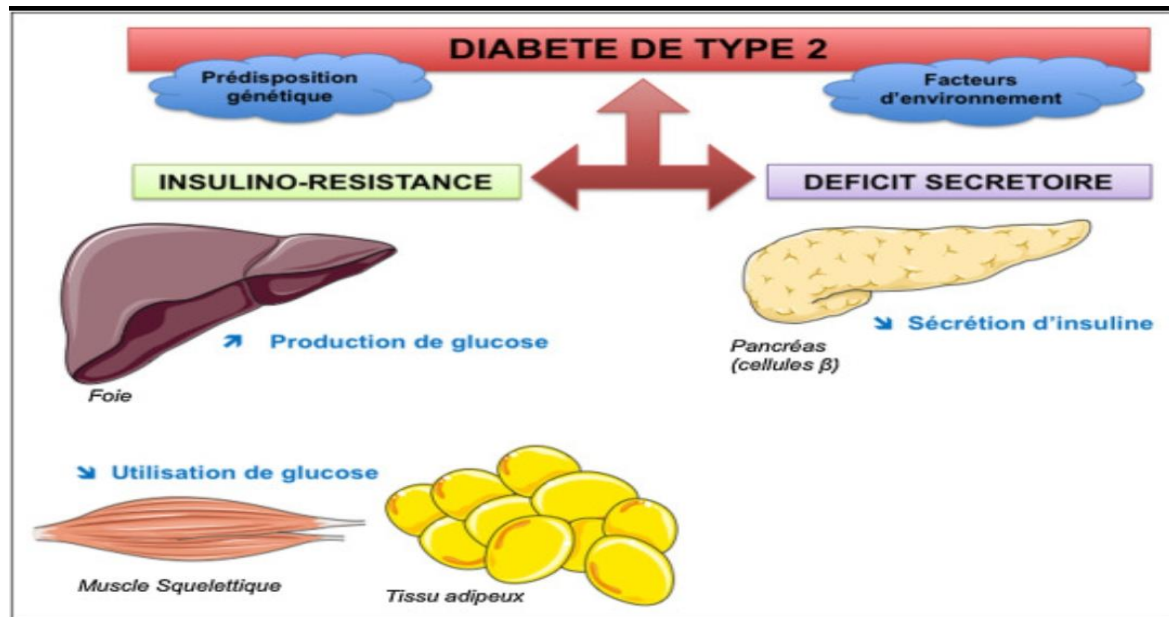


Figure 01 : mécanismes physiopathologiques de diabète de type 2 (Chevalier et Fénichel., 2015).

I.2.3. Les facteurs de risques de diabète type 2

Les causes du diabète de type 2 sont nombreuses et, dans bien des cas, c'est la combinaison de plusieurs facteurs qui entraîne l'apparition de la maladie.

I.2.3.1. Facteurs génétique

L'hérédité : Le diabète type 2 est une maladie à prédisposition génétique. le risque de développer un diabète chez les personnes dont un parent du premier degré (mère, père, frère ou sœur) est atteint de diabète type 2 est augmenté (Duron et Coll., 2006).

I.2.3.2. Facteurs environnementaux

Le manque d'activité physique, les mauvaises habitudes alimentaires, mauvaise hygiène de vie (exposition à la pollution, à des pesticides et produits chimiques), le tabagisme, le stress et les troubles de sommeil. Ces facteurs peuvent entraîner une prise pondérale et une augmentation de la glycémie (Alexis, 2014).

I.3.3.3. Autres facteurs

- L'âge : la prévalence augmente avec l'âge au-delà de 40 ans, du fait de l'augmentation de la masse grasse et de l'insulinorésistance (Show *et al.*, 2020).
- Le surpoids et l'obésité abdominale : Un surpoids ou une obésité avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou dépassant 25 kg/m² est un risque de développer un DT2. (Inserm, 2020).

- Le syndrome métabolique regroupe l'ensemble des troubles morphologiques, physiologiques, et biochimiques d'origine glucidique, lipidique et vasculaire, associés à une surcharge pondérale et à des facteurs génétiques. Le syndrome métabolique est un facteur prédisposant au diabète de type 2 et aux pathologies cardiovasculaires **(Guillausseau, 2003)**.
- La grossesse : C'est un facteur de risque ultérieur de diabète type 2 pour les femmes qui ont donné naissance à un bébé de plus de 4,1 kg.
- Un faible niveau de scolarité une hypertension artérielle, souvent associée au diabète lors de sa découverte **(Lagrange, 2012)**

I.2.4. Prévention et traitement de diabète de type 2

La prévention et le traitement du diabète de type 2 passe essentiellement par un contrôle diététique strict et une médication adaptée. Les objectifs de la diététique sont doubles: d'une part diminuer l'insulinorésistance en réduisant une éventuelle surcharge pondérale et d'autre par éviter les pics hyperglycémiques notamment la nuit et après les repas. Les sulfamides hypoglycémiants (dérivés de la sulfonylurée) stimulent la sécrétion d'insuline basale et induite par le glucose. Ils ont également des effets extra-pancréatiques (qui n'ont cependant qu'une importance clinique limitée) en potentialisant le transport de l'insuline et le stockage du glucose. Les biguanides ont une action hypoglycémiante par un effet extra-pancréatique, ils potentialisent l'action de l'insuline au niveau des cellules cibles (foie et muscles surtout). De plus, ils réduisent la néoglucogenèse hépatique et l'absorption intestinale des glucides **(Buldak et al., 2014)**.

I.2.4.1. Règles hygiéno-diététiques

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est la première chose à faire avant un traitement médicamenteux. La majorité des patients diabétiques de type 2 ont une surcharge pondérale (environ 80% des cas). Dans ce cas, l'objectif sera la perte de 5 à 10% du poids au diagnostic de la maladie. Cette perte de poids a une efficacité démontrée sur la diminution de l'HbA1c. Pour cela, un régime modérément hypocalorique sera mis en place. La prescription diététique doit tenir compte du patient, de ses goûts et de ses habitudes alimentaires. L'apport calorique va être adapté au poids du patient. Depuis quelques temps, on ne parle plus de « régimes » restrictifs mais plutôt de modifications alimentaires personnalisées. Le but va être d'atteindre progressivement un équilibre alimentaire par la correction des principales erreurs qualitatives commises par le patient dans le choix de son alimentation. Il existe quelques principes à suivre pour répondre aux besoins quotidiens de l'organisme et avoir un bon équilibre alimentaire **(Bonvarlet, 2017)**.

I.2.4.2. L'activité physique

Chez les patients diabétiques de type 2, une activité physique régulière a un effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire et le bien-être. L'hygiène de vie, y compris l'activité physique, fait ainsi partie intégrante du traitement de base de tout diabétique. En général, chez les patients diabétiques de type 2 pratiquant une activité physique régulière, on observe un effet favorable sur la glycémie (en moyenne, une baisse de l'hémoglobine glyquée de 0,6%, ce qui produit le même effet hypoglycémiant que certains antidiabétiques oraux), sur le profil lipidique (augmentation du HDL-cholestérol et baisse des triglycérides) et également sur la pression artérielle, même en l'absence de perte de poids. La plupart de ces effets ont été observés avec une activité physique d'une durée de 45 à 50 min par séance à raison de trois séances hebdomadaires. L'activité physique ne se limite pas au sport, c'est aussi l'activité quotidienne (marche, jardinage, prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur); pour être efficace, il faut qu'elle soit prolongée et quasi quotidienne (**Maiorana et al., 2002**).

I.2.5. Complications de diabète type 2**I.2.5.1. Complications aiguës**

Les diabétiques de type 2 sont exposés au coma hyperosmolaire, mais aussi aux hypoglycémies et à l'acidose lactique. Un diabétique de type 2 peut enfin développer une acidocétose à l'occasion d'une pathologie intercurrente, et devenir alors insulinorequérant (**Figure 02**).

➤ Acidocétose diabétique

Elle résulte d'une carence profonde en insuline à l'origine d'une hyperglycémie, responsable d'une déshydratation et d'une augmentation de la lipolyse. Acidocétose diabétique est rare chez le diabétique de type 2 et représente le stade extrême d'une déficience en insuline, qui perturbe gravement le métabolisme général de l'organisme (**Blickle, 2014**).

➤ Coma hyperosmolaire

C'est une complication grave en particulier pour DT2 survenant le plus souvent chez les diabétiques âgés à l'occasion d'une affection intercurrente ou d'un traitement favorisant la déshydratation ou traduisant une insulino-résistance (**Wemeau et al., 2014**).

➤ Hypoglycémie diabétique

C'est la baisse de la concentration de glucose. Les conséquences graves d'une hypoglycémie tiennent à son effet sur le cerveau. L'hypoglycémie est dite sévère lorsque son traitement nécessite l'intervention d'une tierce personne. Les circonstances

favorisantes de l'hypoglycémie sont un surdosage médicamenteux, un apport glucidique insuffisant ou une utilisation majorée de glucose (exercice physique).

➤ **Hyperglycémie diabétique**

C'est une complication qui se manifeste chez les diabétiques de type 2 utilisant l'insuline ou traités par des antidiabétique sulfosylurée. L'hyperglycémie est caractérisée par une augmentation importante du glucose dans le sang et se traduit par un dessèchement de la bouche, un besoin fréquent d'uriner, associés à une perte de poids. En effet la destruction des cellules B dans le diabète de type 1 et 2 diminue et inhibe d'insuline et il en résulte une non pénétration du glucose dans les cellules et par conséquent une hyperglycémie (**Buyschaert ,2012**).

I.2.5.2. Complications chronique

I.2.5.2.1. Microangiopathie diabétiques

➤ **Rétinopathie diabétique**

Les personnes atteintes de diabète ont un risque plus élevé de développer des problèmes oculaires tels que le glaucome et la cataracte. Une autre complication qui peut affecter les yeux est appelée rétinopathie. Cette condition survient lorsque des niveaux élevés de sucre dans le sang endommagent les vaisseaux sanguins de la rétine. Si elle n'est pas traitée, la rétinopathie dans sa forme la plus sévère peut entraîner une perte complète de la vision.

➤ **Néphropathie diabétique**

La maladie rénale est une autre complication qui peut affecter les personnes atteintes de DT2. Cela est dû au lien entre la glycémie et les reins. Lorsque la glycémie est trop élevée, les reins ont du mal à filtrer le sang et les vaisseaux sanguins dans les reins sont endommagés. La gestion de la glycémie est un élément clé pour réduire le risque de maladie rénale (**Shane, 2020**).

➤ **Neuropathie diabétique**

La neuropathie est l'une des complications du diabète de type 2 les plus courantes. La neuropathie peut affecter les mains et les pieds, appelée neuropathie périphérique. Il peut également affecter les nerfs qui contrôlent les organes de notre corps, ce que l'on appelle la neuropathie autonome (**Martini et al., 2015**).

I.8.2.2. Macroangiopathie diabétiques

➤ **Complications vasculaires coronariennes**

Le risque de développer une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque est plus élevé chez les diabétiques. Environ les deux tiers des personnes atteintes de diabète

de type 2 meurent de maladies cardiaques ou d'un AVC (accidents vasculaires cérébraux). (Hirst, 2013).

➤ **Pied diabétique**

Les dommages aux nerfs et les problèmes de circulation causés par le diabète peuvent entraîner des problèmes de pied, comme des ulcères de pied. Si un ulcère se forme, il peut s'infecter. Une infection grave peut signifier que vous devez vous faire amputer le pied ou la jambe (Schlienger, 2013).

➤ **Gastroparésie**

Si les taux de sucre dans le sang restent élevés pendant une longue période, des dommages au nerf vague peuvent survenir. Le nerf vague est le nerf qui contrôle le mouvement des aliments dans le tube digestif. La gastroparésie survient lorsque le nerf vague est endommagé ou cesse de fonctionner. Lorsque cela se produit, l'estomac prend plus de temps que la normale pour vider son contenu. C'est ce qu'on appelle la vidange gastrique retardée (Abell et al., 2003).

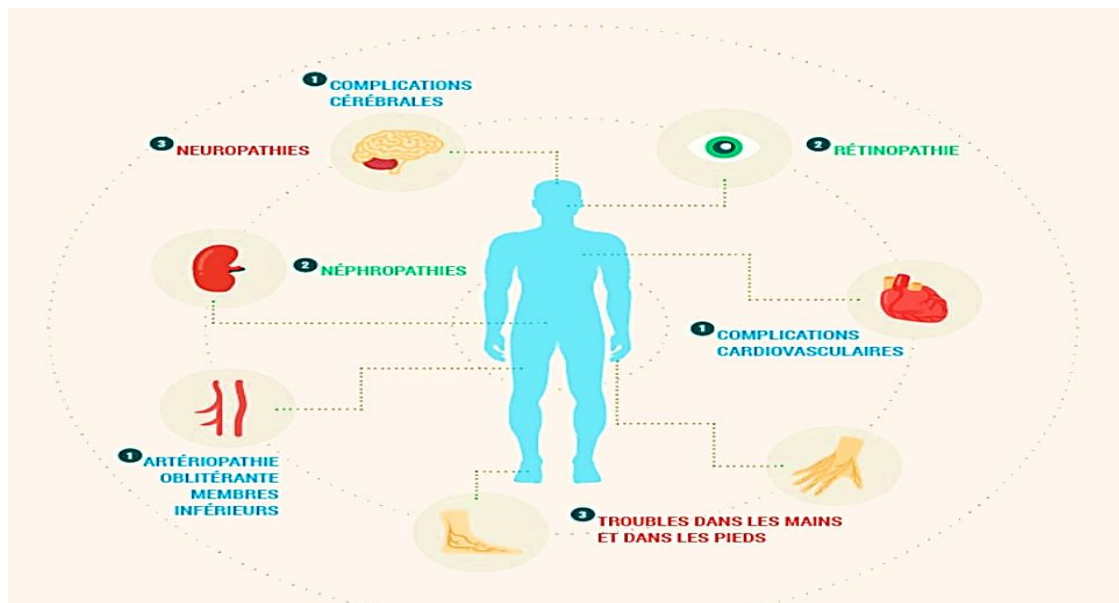


Figure 02 : les complications à long terme de diabète de type 2 (FID., 2006)

II. L'inflammation chez les diabétiques de type 2

II.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation correspond à un ensemble de réactions générées par l'organisme en réponse à une agression. Celle-ci peut être externe comme une blessure, une infection, un traumatisme, ou internes comme celles observées dans les pathologies auto-immunes (**Bletry et al., 2019**). Par contre chez les diabétiques l'expansion de tissus adipeux dans l'obésité est une cible de processus inflammatoire caractérisé par une sécrétion élevée de cytokines (**Philippe, 2018**).

II.2. Les principales causes de l'inflammation chez les diabétiques

L'obésité, l'inactivité physique, le tabagisme, les régimes alimentaires, le stress psychologique et les infections sont considérés comme des facteurs d'activation du système immunitaire inné qui induisent une inflammation chronique de bas grade qui à son tour, via la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, augmente la résistance à l'insuline qui conduit à diabète sucré de type 2 (**Oluwafemi, 2019**).

II.3. Les signes cliniques de l'inflammation

La réaction inflammatoire chez les patients atteintes de DT2 se manifeste par une rougeur (un érythème), un gonflement (un œdème), une douleur et une sensation de chaleur (**Anne-Claire, 2018**).

II.4. Les différents types d'inflammation

II.4.1. Inflammations aiguës

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (**Basil et Levy, 2016**).

II.4.2. Inflammations chroniques

Inflammations n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évoluent en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années (**Shoelson et al., 2007**). l'inflammation chronique chez les patients atteintes du DT2 souvent associée à l'obésité qui favorise l'infiltration de tissus adipeux qui semble être un site majeur de production de biomarqueurs inflammatoires par des macrophages, et également par d'autres cellules immunitaires. Ainsi la réponse inflammatoire contribue probablement à la survenue de DT2 en provoquant une résistance à l'insuline (**Iontchi et al., 2013**).

II.5. Relation entre l'inflammation et le diabète sucré

L'inflammation est largement déduite comme un facteur étiologique essentiel qui joue un rôle vital dans le développement de la résistance à l'insuline qui conduit de manière significative au DT2. Il contribue également aux complications prévues du diabète. Cette notion a été proposée sur la base des conclusions tirées des différentes études qui se sont concentrées sur l'association entre le développement du diabète de type 2, l'augmentation des taux de marqueurs inflammatoires circulants de phase aiguë et les niveaux de résistance à l'insuline. Les principales caractéristiques du DT2 sont les différents niveaux de résistance à l'insuline et la déficience relative de la sécrétion d'insuline. Les différents niveaux de développement du DT2 dépendent largement de différents facteurs environnementaux et génétiques. L'obésité est considérée comme l'un des facteurs majeurs car elle est assez directement associée au développement d'une résistance à l'état inflammatoire et dans les tissus périphériques. Les réponses inflammatoires peuvent soit établir une relation causale dans l'émergence du DT2 qui contribue davantage à la résistance à l'insuline, soit augmenter par l'état hyperglycémique qui conduit à des complications du DT2 (**Figure 03**). Une autre recherche indique directement l'implication de l'activation du système immunitaire et de l'inflammation chronique de bas grade dans la pathogenèse du DT2 et de la résistance à l'insuline en fonction de l'obésité. Le développement du diabète de type 2 et ses complications macrovasculaires impliquent des facteurs de risque qui sont des marqueurs inflammatoires systématiques (**Halim et Halim, 2019**).

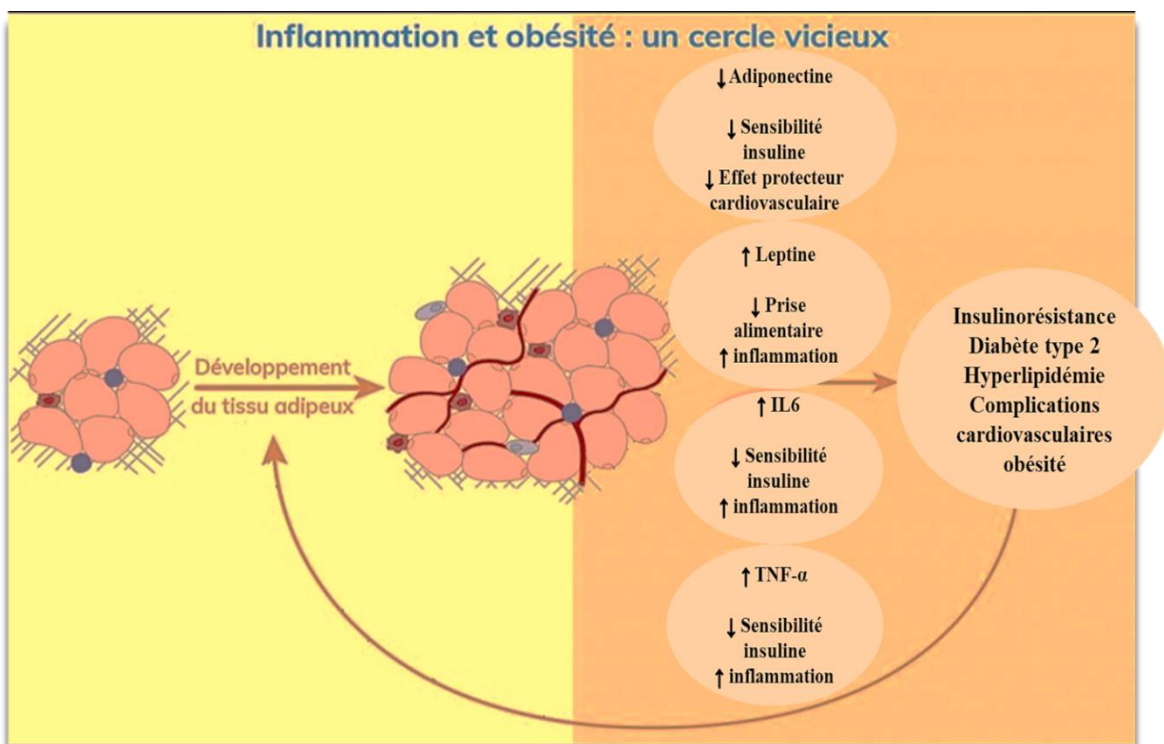


Figure 03: l'inflammation et l'obésité chez les diabétiques de type 2 (Mathie et al., 2018)

II.5. Analyse biologiques

➤ La CRP

La protéine C-réactive (CRP) est considérée comme un marqueur inflammatoire principal du DT2, qui est produit par les cellules hépatiques, et son expression est régulée par l'interleukine 6 (IL-6) et le TNF- α , qui sont produits par les adipocytes. L'inflammation chronique associée à des taux élevés de CRP a été associée à l'obésité, à l'hypertension, à la consommation excessive d'alcool, au tabagisme et à une faible activité physique (Sunganya et al., 2019).

➤ Le fibrinogène

Le fibrinogène ou le facteur de la coagulation, est une protéine présente dans le plasma sanguin et fabriquée par le foie. Le fibrinogène se transforme en fibrine sous l'action d'une autre protéine du plasma, la thrombine. Cette fibrine joue un rôle majeur dans la coagulation. Cependant, il intervient également au cours de l'inflammation et des infections survenant dans l'organisme. la synthèse de cette protéine peut augmenter à la suite d'un stress, au cours de diabète type 2 et l'obésité (Kattula et al., 2017)

➤ La vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation est un test qui mesure le taux de sédimentation, ou chute libre des globules rouges (hématies) dans un échantillon de sang laissé dans un tube vertical, au bout d'une heure. Cette vitesse dépend de la concentration des protéines dans le sang. Elle varie notamment en cas d'inflammation, lorsque les taux de protéines inflammatoires, de fibrinogène ou encore d'immunoglobulines augmentent. On l'utilise donc en général comme un marqueur de l'inflammation (Tishkowski, 2021).

III. Le stress oxydant

III.1. Définition de stress oxydant

Le stress oxydant se définit comme l'incapacité de l'organisme de se défendre contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) en raison d'un déséquilibre de la balance entre les systèmes de défenses antioxydants et la production d'ERO, en faveur de ces dernières. Ce déséquilibre conduit potentiellement à des dégâts structuraux et fonctionnels (**Figure 04**) (**Bensakhria, 2018**).

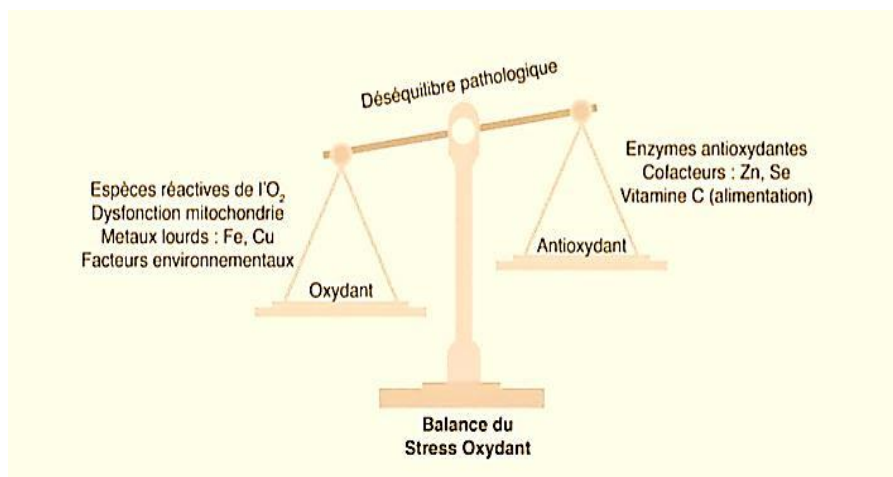


Figure 04 : Déséquilibre entre les molécules pro-oxydantes et les systèmes de défense antioxydants lors d'un stress oxydant (Ndong, 2019).

III.2. Espèces réactives oxygénées (ERO)

Le métabolisme aérobie produit des espèces réactives de l'oxygène (ERO) à l'origine d'altérations oxydatives des biomolécules. Les ERO regroupent des radicaux libres oxygénés porteurs d'un électron célibataire très réactif les plus connus sont l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et le radical hydroxyle ($\cdot OH$) et des espèces oxydantes non radicalaires toxiques parmi lesquelles le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , et l'acide hypochloreux ($HClO$). Du fait de leur instabilité, les molécules radicalaires tendent à réagir par une réaction d'oxydation ou de peroxydation avec de nombreux composés dont les macromolécules situées à proximité de leur site de génération. Une surproduction d'ERO et/ou un déficit en systèmes antioxydants sont à ce titre impliqués dans les mécanismes physiopathologiques de nombreuses pathologies: athérosclérose, diabète, maladies neurodégénératives (**Schlienger, 2018**).

Le tableau III, Reprend la nomenclature des espèces réactives incluant les principales (radicalaires et non radicalaires).

Tableau III : les espèces réactives de l'oxygène (Migdal et Serres, 2011).

| Radicaux libres (RL) | Espèces réactives non radicalaires |
|--|------------------------------------|
| Anion superoxyde ($O_2^{\bullet -}$) | Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) |
| Radical hydroxyle ($\bullet OH$) | Hydroperoxyde (ROOH) |
| Peroxyde (RO_2^{\bullet}) | Oxygène singulet (1O_2) |
| Radical alkoxyde (RO^{\bullet}) | Ozone (O_3) |
| Radical hydroperoxyde (HO_2^{\bullet}) | Acide hypochlorique (HOCl) |
| Monoxyde d'azote (NO^{\bullet}) | Anion peroxydinitrite ($ONOO^-$) |

Le radical monoxyde d'azote (NO^{\bullet}) et le peroxydinitrite ($ONOO^-$), ces deux derniers étant considérés comme des espèces réactives de l'azote (ERN, reactive nitrogen species = RNS, en anglais).

III.3. Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène

Les origines cellulaires des espèces oxygénées réactives sont essentiellement enzymatiques et découlent de plusieurs sources endogènes. Il s'agit principalement de la NADPH oxydase membranaire et du complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire, mais d'autres sources, cytosoliques ou présentes au sein de différents organites cellulaires peuvent également jouer un rôle dans la modulation des signalisations intracellulaires telles que la xanthine oxydase. Plusieurs inclusions intracellulaires sont des sièges importantes pour la production des radicaux libres comme la mitochondrie, les microsomes, le cytosol. Aux doses faibles, les ERO sont très utiles pour l'organisme et jouent des rôles importants dans divers mécanismes physiologiques. Autres sources d'origines exogènes provoquées par plusieurs sources chimiques et physiques comme l'exposition prolongée au soleil, la lumière UV, la consommation excessive de médicaments, la pollution et la mauvaise alimentation, sont aussi à l'origine des ERO (**Figure 05**) (Sharifi-Rad et al., 2020).

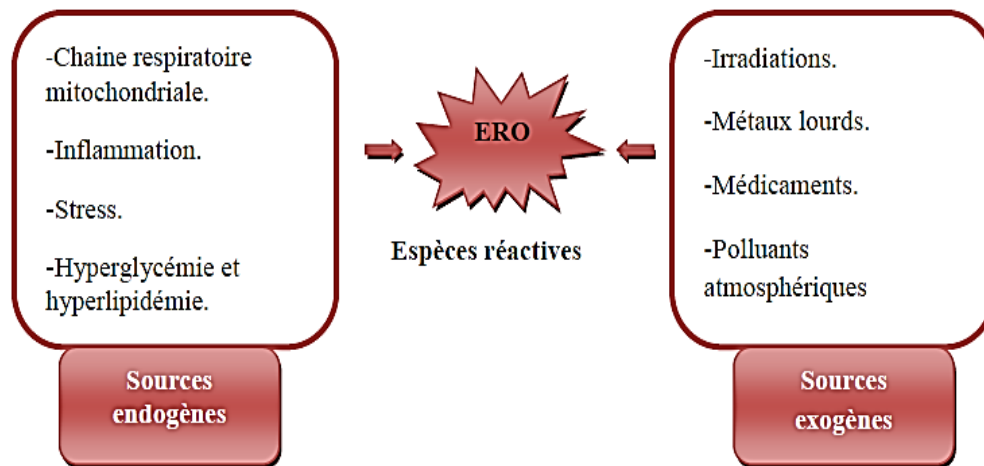


Figure 05 : Origines des espèces réactives (Valko *et al.*, 2007).

III.4. Cibles biologiques des espèces réactives

Dans les conditions pathologiques, le stress oxydant induit la génération excessive d'ERO. Ces dernières sont responsables, d'une manière directe ou indirecte, de lésions oxydatives au niveau moléculaire (ADN, protéines, lipides) pouvant affecter considérablement les mécanismes du maintien de l'homéostasie cellulaire (Hare, 2004).

III.4.1. Lipides

Les radicaux libres peuvent attaquer les lipides et notamment les acides gras mono- et polyinsaturés (AGPI) car la présence d'un groupement méthylène entre deux doubles liaisons les rend particulièrement sensibles à l'oxydation. Ce phénomène appelé peroxydation lipidique qui est une réaction qui se déroule en trois étapes : initialisation, propagation et réaction de terminaison au cours de laquelle un radical hydroxyle arrache un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des AGPI pour former un radical diène conjugué qui sera oxydé en radical peroxyde (ROO•), c'est la phase d'initiation. Le radical peroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué propageant ainsi la réaction. Parmi les produits finaux formés au cours de ce processus d'oxydation lipidique: le Malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonanal (4-HNE) (Favier, 2003).

III.4.2. Les protéines

Les protéines peuvent également subir une oxydation qui passe par l'ajout d'un groupement carbonyle sur la protéine. Ces groupements peuvent être générés soit par oxydation directe des acides aminés, soit par conjugaison avec des produits de la peroxydation lipidique. Ces modifications induisent des pertes de fonctions et stimulent l'activité protéolytique du protéasome (Ficher-Wellman *et al.*, 2009).

III.4.3. Acide désoxyribonucléique ou ADN

Les espèces réactives de l'oxygène, et plus particulièrement le radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$), constituent la plus importante source endogène de dommages à l'ADN. Elles peuvent lui induire de nombreuses modifications covalentes telles des lésions aux bases nucléotidiques (purines et pyrimidines), des cassures de brins, des pontages (cross-links) inter et intra brin et des pontages protéine-ADN. Ces altérations sont souvent à l'origine des phénomènes de mutagenèse, carcinogénèse ou encore de vieillissement prématuré (Vidé, 2015) (Figure 6).

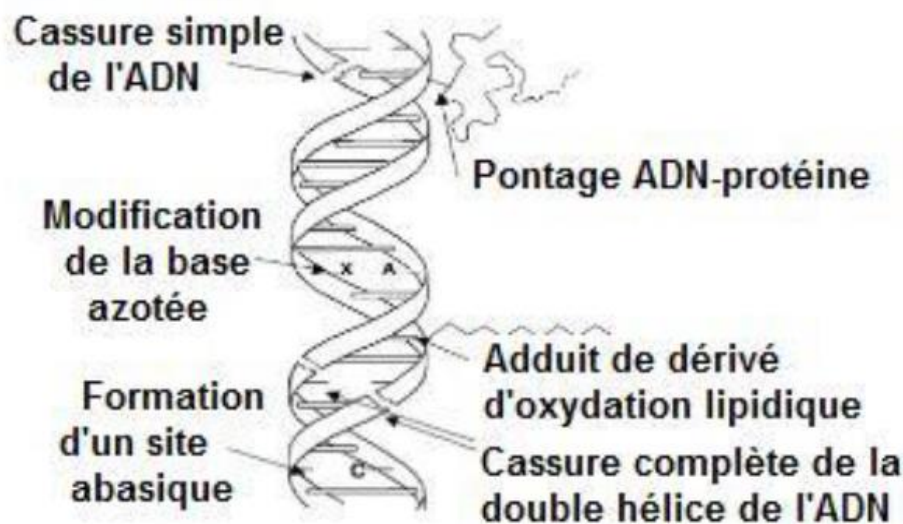


Figure 6 : Altérations de l'ADN entraînées par un stress oxydant (Dubois, 2015)

III.5. Systèmes antioxydant

III.5.1 Les antioxydants enzymatiques

Il s'agit principalement de trois enzymes ; la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. Ces enzymes ont une action complémentaire sur la cascade radicalaire au niveau du $\text{O}_2^{\cdot-}$ et du peroxyde d'hydrogène conduisant finalement à la formation de l'eau et de l'oxygène moléculaire. Parfois ces enzymes nécessitent des oligoéléments (Cu, Zn, Mn, Se,) comme cofacteurs pour pouvoir exercer leur activité enzymatique (Powers et Jackson, 2008).

➤ Les superoxydes dismutases (SOD)

Les SOD représentent une des premières lignes de défense antioxydante. Ce sont des métalloprotéines qui catalysent la dismutation de l' $\text{O}_2^{\cdot-}$ en dioxygène et peroxyde d'hydrogène. Chez l'homme, il existe trois isoformes. La Cu/Zn SOD ou SOD1 cytosolique, et la EC-SOD ou SOD3 extracellulaire, utilisent le cuivre comme cofacteur nécessaire à

l'activité enzymatique et le zinc jouant un rôle structural, alors que la SOD2, mitochondriale, utilise le manganèse comme cofacteur (Zelko *et al.*, 2002).

➤ **Les catalases**

Les catalases sont des enzymes hémiques, essentiellement présentes dans les peroxysomes et les érythrocytes. Chaque enzyme est formée de quatre sous-unités, Les catalases sont capables de transformer le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire (Halliwell et Gutteridge, 2007).

➤ **Les glutathion peroxydase (GPx)**

Il existe cinq isoformes de la glutathion peroxydase chez les mammifères, localisées dans la mitochondrie, le noyau ou le cytoplasme. Elle possède une sélénocystéine qui est essentielle pour son activité enzymatique. Par son activité catalytique la glutathion peroxydase permet d'éliminer les hydroperoxydes, en particulier le peroxyde d'hydrogène (Matés et Sánchez, 1999).

III.5.2. Les systèmes non enzymatiques

Outre les antioxydants non enzymatiques exogènes tel que la vitamine E, vitamine C, caroténoïde, les autres systèmes antioxydants non enzymatiques présents dans l'organisme humain comprennent le glutathion, les protéines à groupements thiols, la bilirubine, les hormones sexuelles, l'acide urique, le coenzyme Q, la mélatonine et l'acide lipoïque. L'évaluation de ces systèmes antioxydants est considérée comme utile en tant que biomarqueurs pouvant contribuer notamment au choix des stratégies thérapeutiques au cours de pathologies induites par le stress oxydant, en particulier en cancérologie (Powers et Jackson, 2008).

III.5.2.1. Le glutathion

Le glutathion (GSH) est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Avec son groupement sulfhydrile, il est le thiol majoritaire au niveau intracellulaire et est essentiellement présent sous forme réduite. Le GSH joue son rôle d'antioxydant en tant que substrat d'enzymes antioxydantes telles que les glutathion peroxydases (GPx) (Powers et Jackson, 2008).

III.5.2.2. La vitamine E

L'isomère principal est l' α -tocophérol, agissant en milieu lipophile sur les radicaux peroxydes pour donner un radical tocophéryle et ainsi empêcher la propagation de la peroxydation lipidique. La vitamine E uniquement apportée par l'alimentation se retrouve dans les huiles végétales (olive, colza, arachide) mais aussi dans le beurre, les céréales et les légumes verts (Suzuki *et al.*, 2011).

III.5.2.3. La vitamine C

La vitamine C neutralise les ROS hydrosolubles (OH^\cdot , $\text{O}_2^{\cdot-}$). Elle agit en synergie avec la vitamine E, car elle permet la régénération l' α -tocophérol. Elle est présente essentiellement dans les agrumes.

III.5.2.4. Pro-vitamine A

Il appartient à la grande famille des caroténoïdes. Il est capable de piéger les radicaux hydroxyles et les peroxydes. Il protège ainsi les LDL, dans lesquelles il est transporté. C'est le précurseur de la vitamine A, il est retrouvé dans la carotte, l'abricot, les épinards. Les caroténoïdes pourraient également jouer un rôle dans la prévention du diabète (Suzuki et al., 2011).

III.5.2.5. Le Coenzyme Q10

Aussi appelé ubiquinone, il joue un rôle essentiel dans la chaîne de transport d'électrons, et est un puissant inhibiteur de la peroxydation lipidique en synergie avec la vitamine E (Suzuki et al., 2011).

III.5.2.6. L'acide urique

Produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, il est à pH physiologique ionisé sous forme d'urate. Les propriétés antioxydantes de l'urate peuvent être appréciées indirectement par le fait qu'un produit de réaction de l'urate avec les ROS (OH^\cdot , ROO^\cdot) est présent à des taux élevés lors d'un stress oxydant.

III.5.2.7. Les polyphénols

Ils constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. Ils sont présents sous forme d'anthocyanine dans les fruits rouges et le vin rouge sous forme de flavonoïdes dans les agrumes. Globalement, ce sont d'excellents piègeurs des ROS et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre.

III.5.2.8. Oligoéléments

Les métaux importants pour lutter contre le stress oxydant sont : le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe). Toutes les enzymes antioxydants nécessitent des cofacteurs pour maintenir leur activité catalytique. La SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium (Favier, 2003).

III.6. Rôle de stress oxydant dans la physiopathologie de diabète type 2

L'hypothèse selon laquelle le stress oxydant est un acteur de la physiopathologie du DT2 est déjà ancienne et se fonde principalement sur la constatation d'une augmentation du

stress oxydant et d'une saturation de la capacité de neutralisation des pro-oxydants dans le DT2.

La chronicité de l'hyperglycémie génère un stress oxydatif responsable de l'augmentation de la glycolyse qui, par accroissement du potentiel de membrane mitochondrial augmente la production de radicaux et inhibe la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase. Ceci contribue à diminuer le co-facteur d'oxydoréduction NADPH, essentiel au maintien de l'homéostasie redox. La toxicité liée à l'hyperglycémie chronique est maintenant bien connue. Différentes voies sont activées en condition d'hyperglycémie et jouent un rôle dans le mécanisme de toxicité du glucose. Parmi ces voies activées par l'hyperglycémie, on peut citer : la voie des polyols, des hexosamines, de la protéine kinase C (PKC) et les voies de formation des produits avancés de glycation (AGE) (**Figure 7**). L'activation de ces voies va entraîner une augmentation de l'inflammation et de stress oxydant (**Scflienger, 2015**).

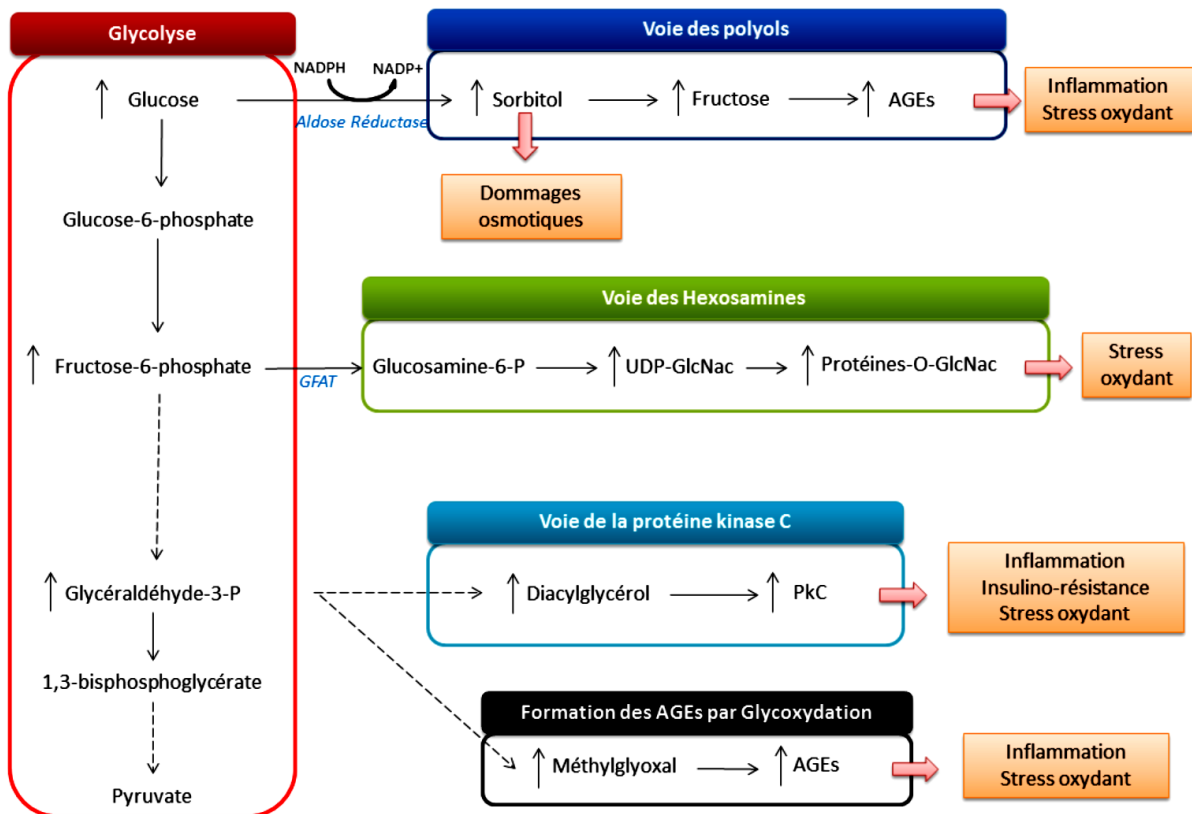


Figure 7 : Voies activées par l'hyperglycémie (Kang et Yang, 2020).

III.6.1. Activation de la protéine kinase C (PKC)

L'augmentation du glucose va entraîner une augmentation de glycéraldéhyde-3-phosphate via la glycolyse. Le glycéraldéhyde-3-phosphate est un précurseur du diacylglycérol (DAG), activateur de la protéine kinase C (PKC). Il a largement été démontré que le diabète entraînait une activation de la voie de la PKC. L'activation de la PKC va entraîner l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) de par l'augmentation de l'activité NADPH oxydase. L'activation de la PKC va aussi jouer un rôle dans l'inflammation par le biais de l'augmentation de la synthèse du facteur pro-inflammatoire NFκB (Wojcik et al., 2020).

III.6.2. Voie des polyols

Dans des conditions d'hyperglycémie la voie des polyols est activée. Chez une personne non diabétique, le glucose est absorbé puis transformé par une enzyme, l'hexokinase, en glucose 6 phosphate pour faciliter son utilisation par l'organisme. Cependant, chez les personnes diabétiques, la présence excessive de glucose conduit à la saturation de cette enzyme non transformé et difficile d'utilisation, le glucose s'accumule alors dans les tissus périphériques et active une voie accessoire: La voie des polyols. Cette voie réduit le glucose en sorbitol grâce à l'aldose réductase, une enzyme qui n'est qu'en cas d'hyperglycémie, car elle possède une faible affinité pour le glucose (Burg, 1996).

L'importance de la voie des polyols dans la promotion d'un stress oxydatif a été bien documentée dans les complications diabétiques, en particulier la rétinopathie et la néphropathie (Wojcik et al., 2020).

III.6.3. Voie de l'hexosamine

L'hyperglycémie provoque une augmentation du flux de fructose-6-phosphate dérivé de la glycolyse dans la voie de l'hexosamine, dans laquelle ce composé est excessivement converti en glucosamine-6-phosphate par la glucosamine-6-phosphate amidotransférase. Ainsi, la voie de l'hexosamine induite par l'hyperglycémie peut entraîner des modifications des fonctions des protéines et des processus cellulaires. D'autre part, il a été démontré que l'activation de la voie de l'hexosamine conduit à la détérioration de la fonction des cellules β par l'induction d'un stress oxydatif, ce qui suggère que cette voie pourrait être responsable d'au moins une partie de la toxicité du glucose pour les cellules β observée dans le diabète (Brownlee, 2001).

III.6.4. Produits finaux de la glycosylation avancée (AGE)

L'excès de glucose peut réagir avec les groupes amino des protéines intracellulaires et extracellulaires de manière non enzymatique pour former des résidus glyqués appelés produits d'Amadori, qui subissent ensuite une série de réarrangements complexes donnant des

AGE. Ces composés se lient à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules, tels que les récepteurs des produits de glycosylation avancée (RAGE), induisant la production de ROS médiée par les récepteurs et des réponses inflammatoires chroniques. Les concentrations plasmatiques d'AGE ont été signalées comme étant significativement plus élevées chez les patients atteints de DT2 avec ou sans complications, ce qui souligne l'importance des AGE dans le développement de la résistance à l'insuline ainsi que dans la pathogenèse des complications diabétiques (**Wojcik et al., 2020**) .

IV.1. Recueil de données

Cette étude descriptive et analytique a été réalisée au sein de l'Etablissement Public Hospitalier (EPH) de Blida au niveau de Médecine Interne Faubourg, ainsi qu'au niveau de laboratoire d'analyse de l'EPH de Blida et laboratoire de la station expérimental de la faculté de sciences de la nature et de la vie université de Blida 1; pendant 3 mois.

Les modalités de recueil des données ont été basées sur une enquête que nous avons effectué avec les patients diabétiques type 2, la consultation des dossiers médicaux de ces patients et le dosage de certains paramètres biochimiques, inflammatoires et du stress oxydant chez des patients atteints du DT2.

IV.2. Objectifs de l'étude

Les objectifs de notre étude sont:

- Établir une enquête épidémiologique sur une population de diabétiques de type 2, hospitalisés en raison d'une complication liée au DT2 ou à un déséquilibre de ce dernier, afin d'évaluer les facteurs de risques et d'établir le lien existant entre l'inflammation, le stress oxydant et le DT2.
- Identifier les modifications métaboliques et les perturbations du stress oxydant chez ces patients.

IV.3. Echantillonnage

Ce travail pratique a été porté sur une population de 80 patients adulte atteints de DT2, dont 48 femmes et 32 hommes dont l'âge varie entre 30 à 80 ans.

IV.3.1. Support des données

Les informations et renseignements cliniques ou biologiques ont été obtenus après consultation des dossiers médicaux des patients au niveau des services concernés d'une part, et par les réponses des malades au questionnaire établi (annexe 1) à travers l'interrogatoire d'autre part. Des paramètres biochimiques et inflammatoires ont été principalement effectués afin de confirmer nos résultats. Ainsi, quelques marqueurs du stress oxydant sont déterminés et comparés à ceux des témoins sans aucune pathologie.

IV.3.2. Matériel biologique :

- Prélèvement sanguin :

Les prélèvements sanguins sont réalisés le matin, au niveau des veines du pli du coude. Le sang prélevé est recueilli sur des tubes héparines et secs. Tous les tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise, puis centrifugés à 3000 tours/ min pendant 15 min.

Le plasma est obtenu et est conservé pour le dosage des paramètres biochimiques, inflammatoires et quelques marqueurs du statut oxydant/antioxydant.

IV.3.3. Matériel non biologique :

- Solutions et réactifs (Annexe..)
- Appareillage (Annexe..)
- Verrerie et autres (Annexe..)

IV.4 .Dosage des paramètres inflammatoires

IV.4.1. La CRP

Mode opératoire :

Après désinfection de la carte test, nous disposons 50 µl de sérum que nous mélangerons au réactif CRP-latex, qui vont être mélangé et agité pendant 2min. La présence d'une inflammation se manifeste par une agglutination causée par la réaction antigènes- anticorps. Une CRP positive est supérieur à 6mg/.

IV.4.2. La VS

Mode opératoire :

La vitesse de sédimentation (VS) correspond à la mesure de la hauteur de sérum ne contenant plus de globules rouges: cette mesure se fait au bout d'une et de deux heures. Le sang utilisé est prélevé sur un anticoagulant (citrates de sodium) dans des proportions définies. La pipette dans laquelle la mesure est effectuée est de longueur et de diamètre constants.

Cette technique est d'une durée de deux heures. Elle est peu spécifique, car elle dépend de nombreux facteurs notamment de la teneur du sang en protéines de l'inflammation. Mais elle reste simple et facile à réaliser.

IV.5. Paramètres biochimiques

IV.5.1 L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Mode opératoire :

Le dosage de l'HbA1c sur les analyseurs COBAS INTEGRA utilise des anticorps monoclonaux fixés à des particules de latex. Les anticorps se lient à la partie N- terminale la chaîne β de l'HbA1c .

Glycopeptides + (latex + anticorps) → Glycopeptides liés

Les anticorps encore libres sont agglutinés à l'aide d'un polymère synthétique présentant plusieurs répliques de la partie N- terminale de la turbidité est inversement de la chaîne β de l'HbA1c. La variation proportionnelle à la quantité de glycoprotéines liées et est mesurée par turbidimétrie à 552 nm .

(Latex + anticorps) + agglutinateur → (latex + anticorps agglutinés)

Un polypeptide synthétique comprenant la partie N-terminale de l'HbA1c est utilisé pour la calibration. Intervalle de référence: HbA1c selon IFCC : (3,00 - 5,00) (%) (Merzougue, 2017).

IV.5.2. La glycémie

Mode opératoire :

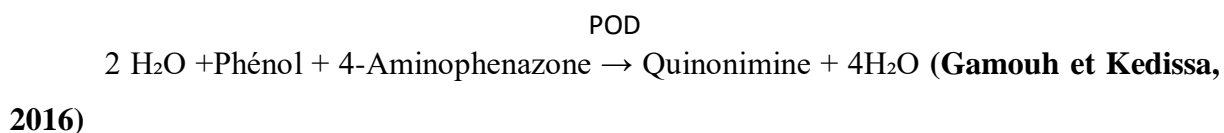
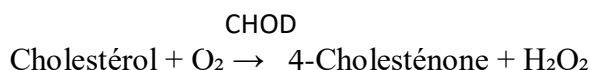
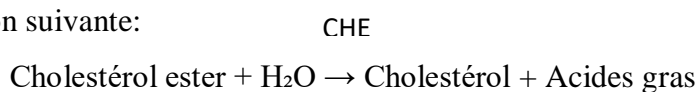
Le dosage du glucose plasmatique est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique. En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.

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

IV.5.3. Le cholestérol

Mode opératoire :

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, suivant la réaction suivante:



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon teste.

IV.5.4. Triglycéride

Mode opératoire :

Les triglycerides incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycerol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycerol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) réagit avec du 4-aminophénazone (4- AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé (**Gamouh et Kedissa, 2016**).

IV.5.5. L'urée

Mode opératoire :

L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH₃) et en anhydride carbonique (CO₂). Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypochlorithe (CIONA), en présence du catalyseur nitroprisuate, pour former un indophénol vert:

L'intensité de couleur formé est proportionnel à la concentration d'urée en le test a diminution de la concentration de NAD⁺ dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé.

IV.5.6. Créatinine

Mode opératoire :

Le dosage de la créatinine est basé sur la réaction de cette molécule avec le picrate de sodium selon la méthode décrite par Jaffé. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe de couleur rouge. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la créatinine présente dans l'échantillon testé.

IV.6. Paramètres du statut oxydant / antioxydant

IV.6.1. Vitamine C (Jacota et Dani, 1982)

Principe :

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de (**Jacota et Dani ,1982**) Utilisant le réactif de Folin et une gamme d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le réactif de Folin est ajouté au surnageant.

La vitamine C présente dans le surnageant réduit le réactif de Folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C à une longueur d'onde de 769 nm présente dans l'échantillon.

🚦 Mode opératoire de la Vitamine C

❖ Pour la gamme étalon :

- Pour chaque solution de la gamme, prendre 0.75 ml de la solution et ajouter 0.75 ml d'eau distillée et 150 µl de Folin (1/10).
- Vortexer et incubé pendant 15 min à T° ambiante, puis lire les DO à 760 nm).

❖ Pour les échantillons :

1. 1 ml plasma + 0.5 ml de la solution TCA à 10%.
2. Vortexer, placer les tubes dans un bain à glace pendant 30 min.
3. Centrifuger à 3000 t/min pendant 10 min.
4. Prélever 0.75 ml du surnageant auxquels on ajoute 0.75 ml d'eau distillée et 150 µl de Folin (1/10).
5. Vortexer et incuber pendant 15 min à T° ambiante ;
6. Lire la DO au spectrophotomètre contre le blanc (H₂O distillée) à 769 nm

c) Expression des résultats

La concentration de la vitamine c est déterminée à partir de la courbe d'étalon.

IV.6.2. Dosage de malondialdéhyde (MDA) :(Nourooz-Zadeh et al., 1996).

Principe :

Le malondialdéhyde (MDA) plasmatique représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA.

Mode opératoire de Malondialdéhyde (MDA)

Le principe consiste à mettre 100 µl de plasma en présence de 100 µl de TBA 0,67% ; et de 500 µl de TCA 20% ; vortexer et incuber au bain-marie à 100°C pendant 20 min ; après centrifugation à 6000 t/min pendant 10 min ; on récupère le surnageant et on lit la DO au spectrophotomètre contre le blanc (H₂O distillée) à 532 nm.

▪ Expression des résultats

Calculer la concentration de MDA en utilisant le coefficient d'extinction $\epsilon = 1,56 \cdot 10^5$ mol⁻¹.L.cm⁻¹. Par l'équation suivante : [Malondialdéhyde] en µmol/L = $\frac{DO}{\epsilon \cdot l}$

DO:Densité optique

ε:coefficient d'extinction

l: le trajet (longueur de la cuve) qu'est égale à 1cm.

IV.6.3. Dosage des diènes conjugués : (Esterbauer et al, 1998).

Principe de la méthode :

L'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux (cuivre), est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation des diènes conjugués selon la

méthode d'Esterbauer et al. (1989). Les diènes sont considérés comme les produits primaires de l'oxydation lipidique et présentent une absorption dans l'ultraviolet à 234 nm. L'addition du CuSO_4 ($100\mu\text{M}$) au plasma provoque l'oxydation des lipoprotéines plasmatiques qui se traduit in vitro par l'augmentation progressive de la densité optique à 234 nm, après une phase de latence. Cette augmentation de l'absorbance marque la formation de plus en plus importante des diènes conjugués dont la concentration est estimée en utilisant le coefficient d'extinction ($\epsilon = 29,50 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$; à 234 nm). Les variations de l'absorbance des diènes conjugués en fonction du temps permettent de tracer la courbe cinétique où trois phases consécutives sont déterminées : phase de latence, phase de propagation et phase de décomposition. A partir de cette courbe cinétique, plusieurs marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques sont déterminés:

- t (lag) min correspond à la durée de la phase de latence et marque le début de l'augmentation de la densité optique par rapport à la valeur initiale. Le t (lag) permet de d'estimer la résistance des lipoprotéines à l'oxydation in vitro.

- Taux initial des diènes conjugués ($\mu\text{mol/l}$)

- Taux maximum des diènes conjugués ($\mu\text{mol/l}$)

- t (max) min correspond au temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale. Il marque la fin de la phase de propagation et le début de la phase de décomposition. Il se calcule sur la courbe cinétique en projetant la valeur de densité optique maximale sur l'axe des X (temps exprimé en minutes).

IV.7. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre témoins et diabétiques type 2 est réalisée par le test « t » de *Student* pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à * $P < 0,05$, très significatives à ** $P < 0,001$ et hautement significatives à *** $P < 0,001$.

V. Interprétation des résultats

V.1. Les facteurs de risque liés au DT2

Notre étude a concerné 80 patients diabétiques de type 2, dont les résultats ont permis de faire les répartitions suivantes.

V.1.1. Répartition des patients selon le sexe et l'âge

La prévalence du diabète de type 2 est prédominante chez les femmes (60%) que les hommes (40%). En se basant sur la répartition des patients selon l'âge (Figure 07), nous avons remarqué que les femmes de 40 à 70 sont les plus touchées et les hommes de 50 à 70 ans. Cependant, la prévalence de la maladie est moins importante dans les tranches d'âge [30-50] pour les hommes (2.5 à 3.75%) et la tranche d'âge [30-40] pour les femmes (5%).

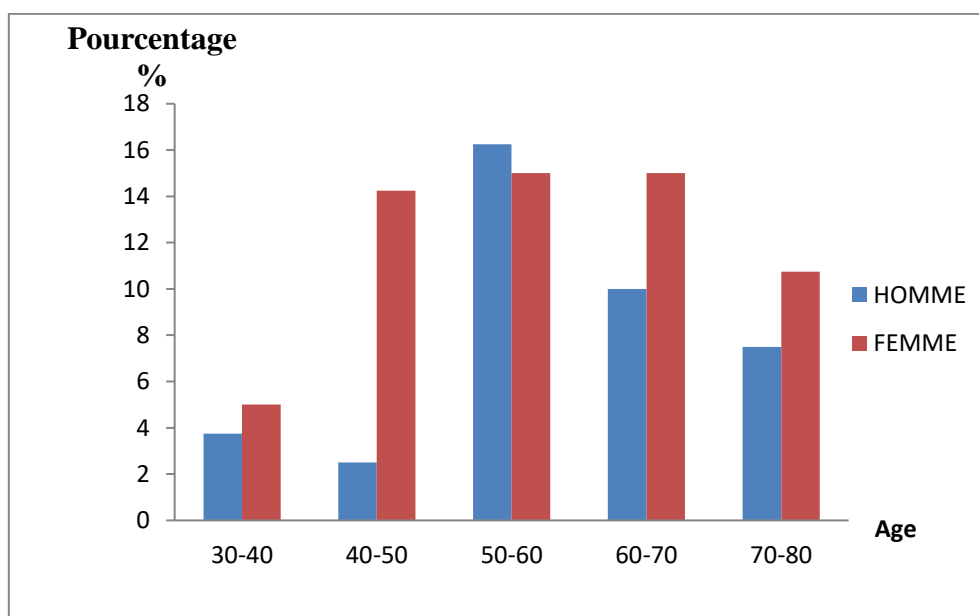


Figure 07 : Répartition des patients selon le sexe et l'âge

V.1.2. Répartition des patients selon l'IMC

Selon les résultats de l'indice de masse corporelle IMC (Figure 08) nous constatons que les patients les plus touchés par le DT2 sont obèses (40%) dont 11.25 % des hommes et 28.75 % des femmes. Tandis que 28.75% des cas sont en surpoids notamment 10 % des hommes et 18.75% des femmes.

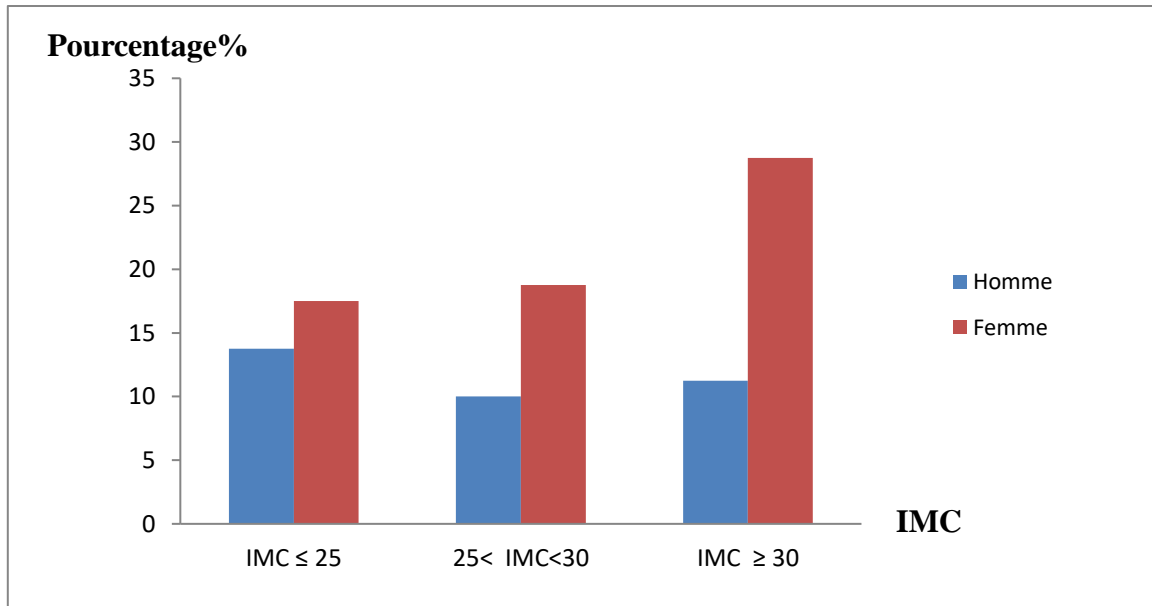


Figure 08 : Répartition des patients selon l'IMC

V.1.3. Répartition des patients selon l'âge de découverte pour la première fois du DT2

Nous constatons à travers les résultats obtenus dans la figure (09) que le moment de découverte du DT2 pour la première fois augmente avec l'âge jusqu'à atteindre un seuil maximal observé dans la tranche d'âge de [40-50 ans] pour les deux sexes. Après l'âge de 50 ans le risque d'avoir un DT2 diminue.

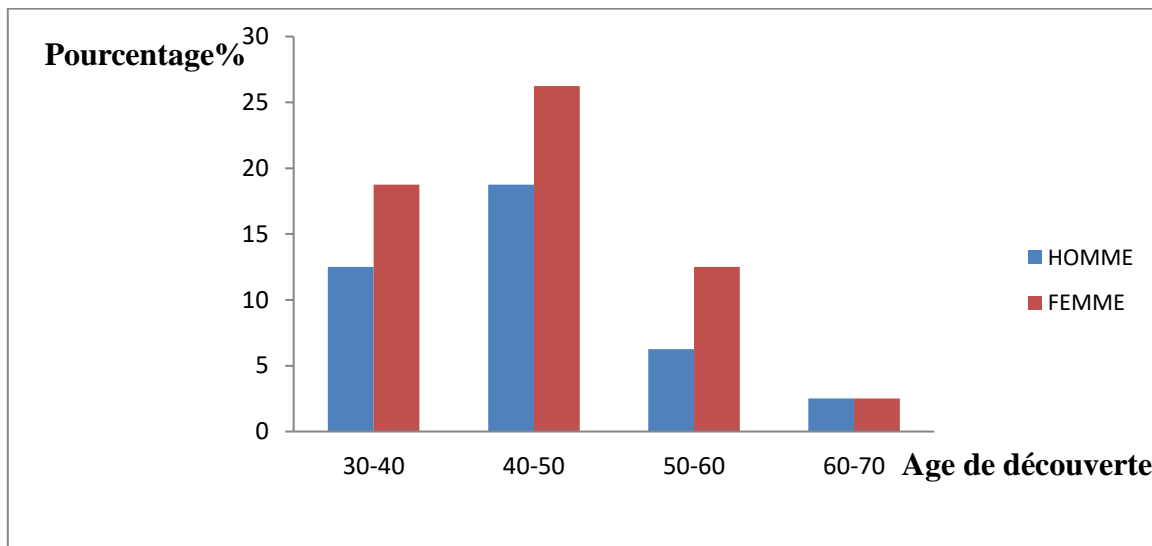


Figure 09 : Répartition des patients selon l'âge de découverte pour la première fois du DT2

V.1.4. Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Le risque de développer le DT2 augmente avec l'association du facteur génétique dont 69 % des patients présentant des antécédents familiaux (Figure 10).

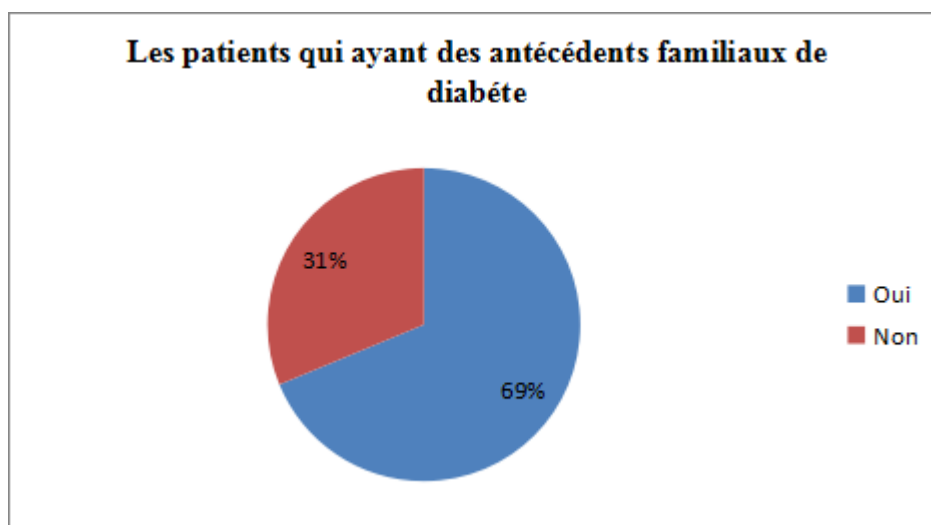


Figure 10 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux

V.1.5. Répartition des patients selon leurs équilibres du DT2

L'équilibre de diabète chez les patients atteints du DT2 est moyen chez 61.25% dont 22% hommes et 39.25% femmes. En outre, 13.5% hommes et 17.75% femmes constatent que leur diabète est mal équilibré. Tandis que, la minorité des patients (7.5%) leur diabète est bien équilibré (Figure 11).

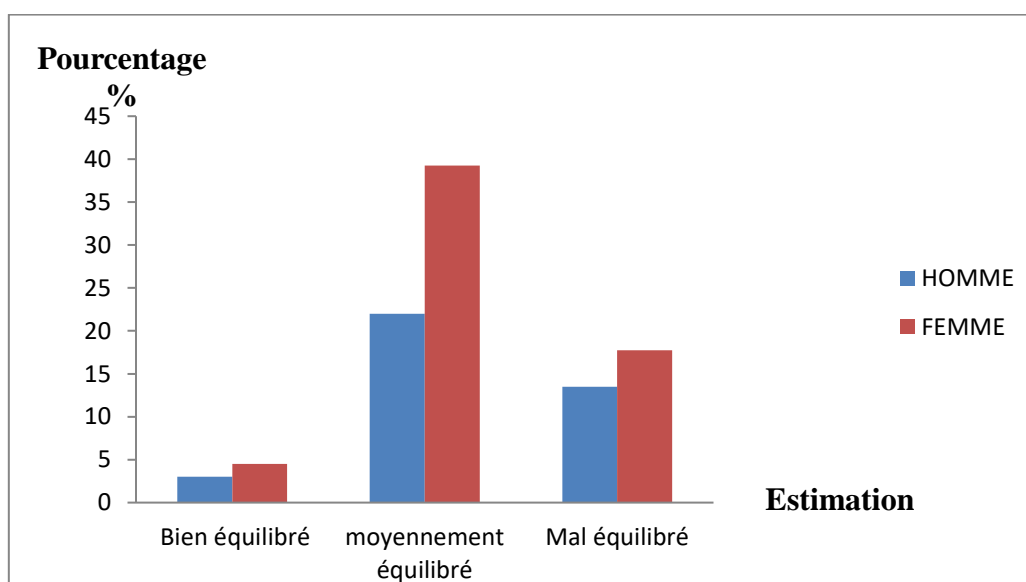


Figure 11 : Répartition des patients selon leurs équilibres du DT2

V.1.6. Répartition des patients selon le type de traitement

La grande majorité des patients atteints du DT2 sont traités par des injections d'insuline notamment 27% des hommes et 40.25% des femmes, alors que, 10% des hommes

et 14.5% des femmes suivent des antidiabétiques oraux. Cependant, seulement 8.25% des patients suivent des antidiabétiques oraux associés à des injections d’insuline (Figure 12).

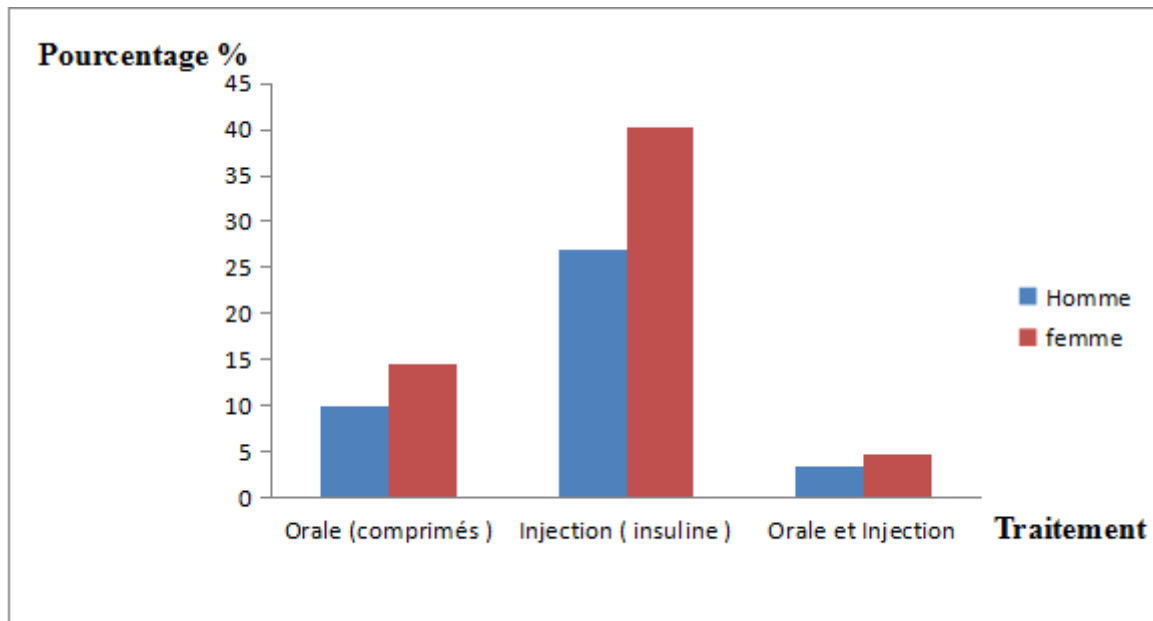


Figure 12 : Répartition des patients selon le type de traitement

V.1.7. Répartition des patients selon l’alimentation adaptée

Dans notre étude, 52.5 % des patients atteints du DT2 suivent un régime alimentaire adapté à leur maladie, alors que, 47.5 % des patients ne suivent pas un régime adapté à leur maladie (Figure 13).

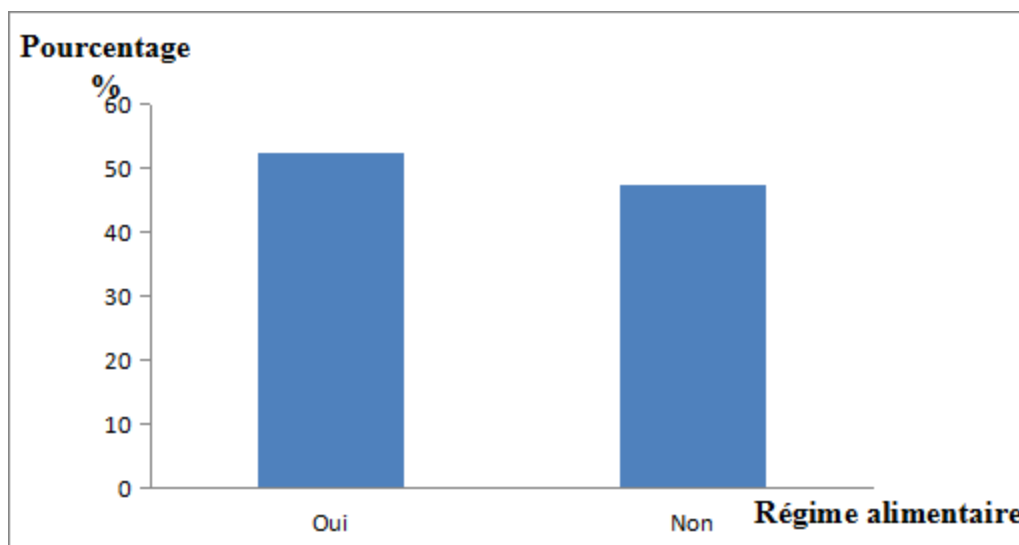


Figure 13 : Répartition des patients selon l’alimentation adaptée

V.1.8. Répartition des patients selon l’activité physique

Les patients diabétiques qui font des activités domestiques tels que : le jardinage chez les hommes et le ménage chez les femmes sont de 40 %, dont 30% femmes et 10% hommes, et 40% des patients sont au stade de sédentarité dont 25% femmes et 15% hommes. Cependant, 20% des patients exercent une activité physique telle que la marche au minimum 30 min quotidiennement(Figure 14).

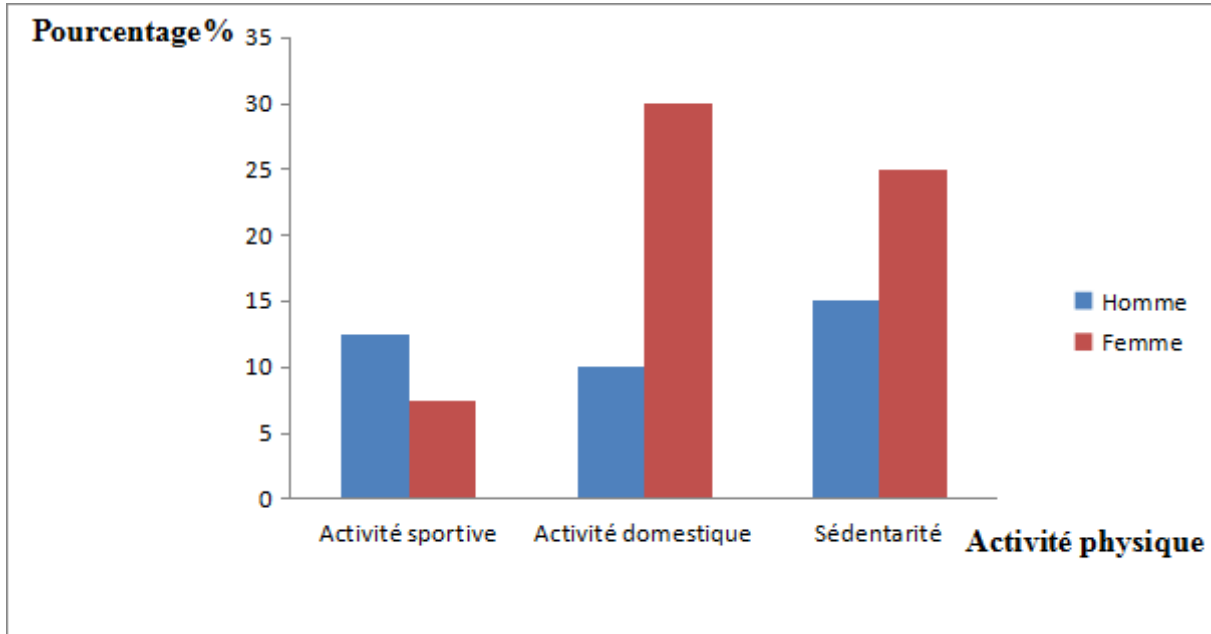


Figure 14 : Répartition des patients selon l'activité physique

V.1.9. Répartition des patients selon la consommation de tabac

Dans notre étude, seuls les hommes qui consomment des produits tabagiques 17.5% , par contre, aucune femme n'a déclaré qu'elle a consommée ces produits (Figure 15).

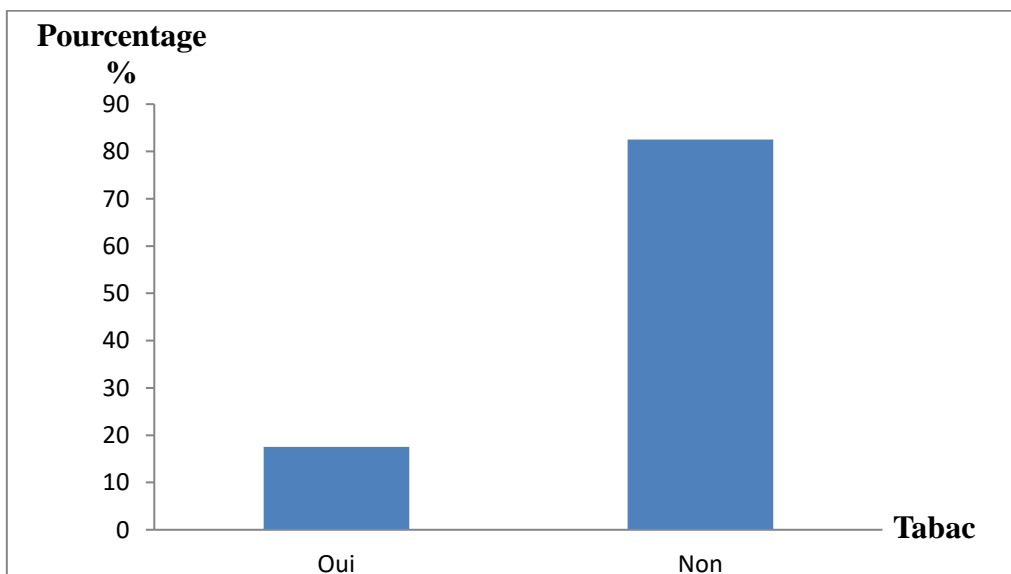


Figure 15 : Répartition des patients selon la consommation de tabac

V.1.10. Répartition des patients selon les troubles de sommeil

La moitié des patients diabétiques de type 2 souffrent de troubles du sommeil dont 25 % femmes et 30 % hommes (Figure 16).

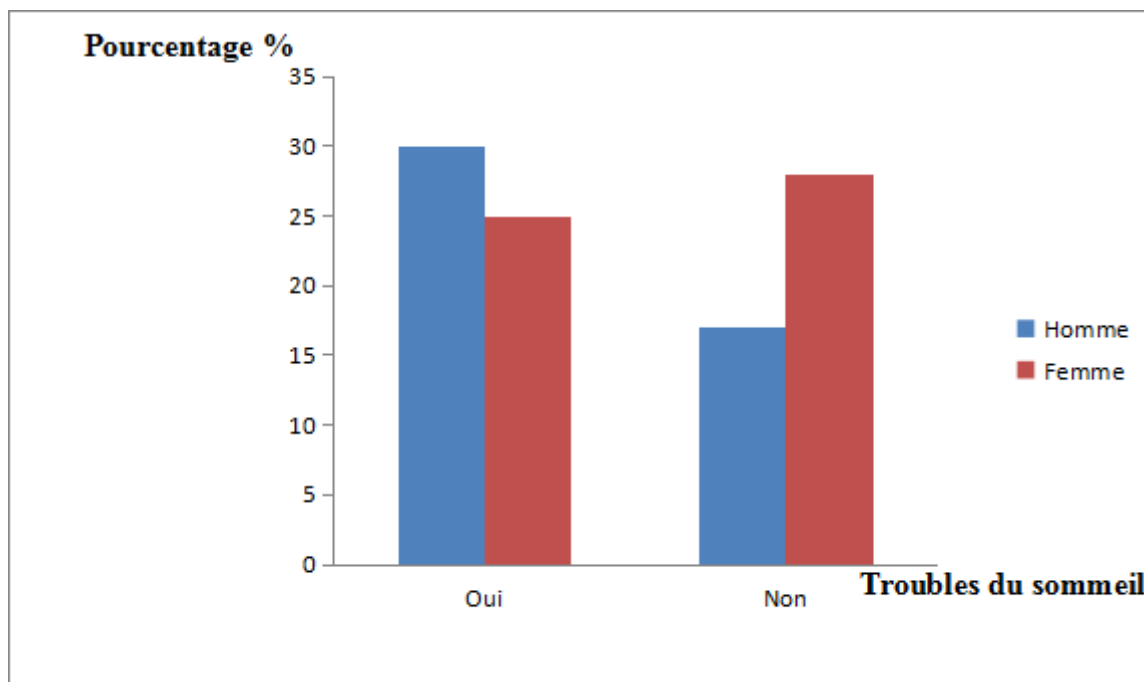


Figure 16 : Répartition des patients selon les troubles de sommeil

V.1.11. Répartition des patients selon la durée de sommeil

Dans notre étude, la plupart des hommes (42.5%) ont une durée de sommeil de 4 à 5 h alors que 42.5% des femmes leurs durée de sommeil est entre 4 à 8h (Figure 17).

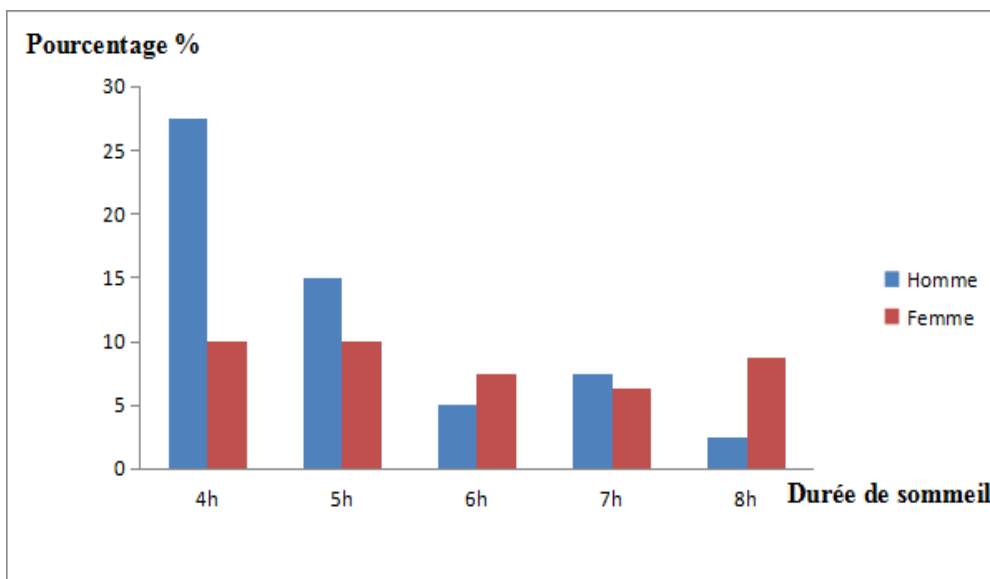


Figure 17: Répartition des patients selon la durée de sommeil

V.1.12. Répartition des patients selon les pathologies associés

Dans le but de comprendre la physiopathologie du DT2, d'autres facteurs physiopathologiques ont été exploités au cours de notre étude, nous avons trouvé que 17.5% des hommes ayant des infections des pieds suivie par 15% hypertendus, 8% ont des problèmes du cœur et les yeux et 6% ont une déficience rénale. En revanche chez les femmes, l' HTA est la plus importante (28.75%) suivie par le problème du cœur (20%) et 7.5% ont des problèmes des yeux et une déficience rénale (Figure 18).

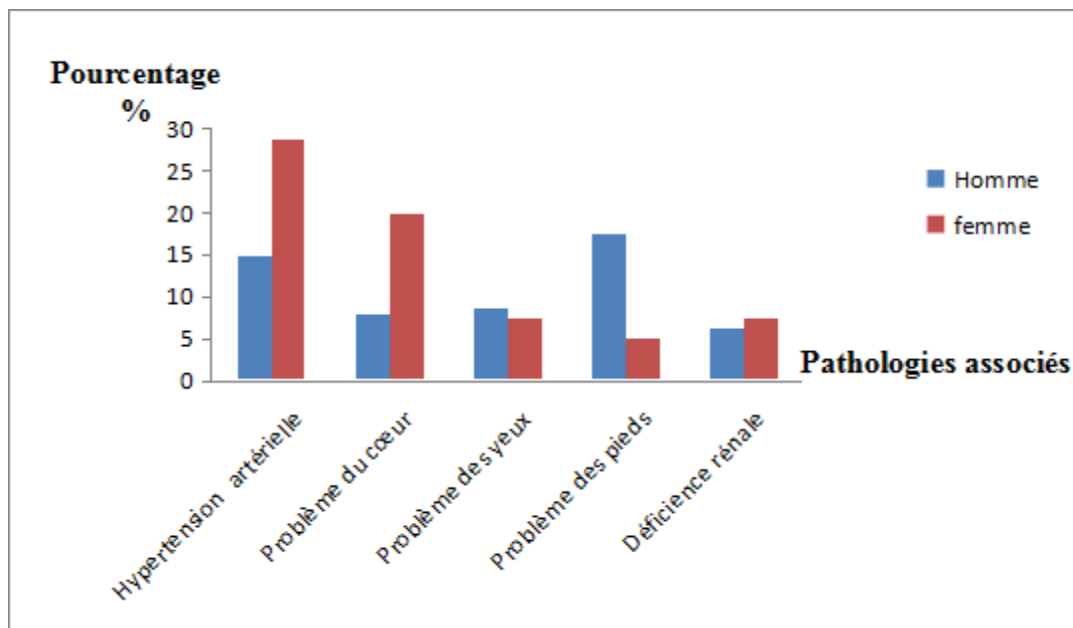


Figure 18 : Répartition des patients selon d'autres pathologies associées

V.1.13. Répartition des patients selon d'autres pathologies

Parmi la population étudiée, on a trouvés des patients ayant d'autres pathologies dont 3.75% des DT2 ont le goitre, 7.5% sont asthmatiques, 8.75% ont le rhumatisme, 13.75% ont un accident vasculaire cérébral, 3.75% ont une coronaropathie et 5% avait une acidocétose diabétique (Figure 19).

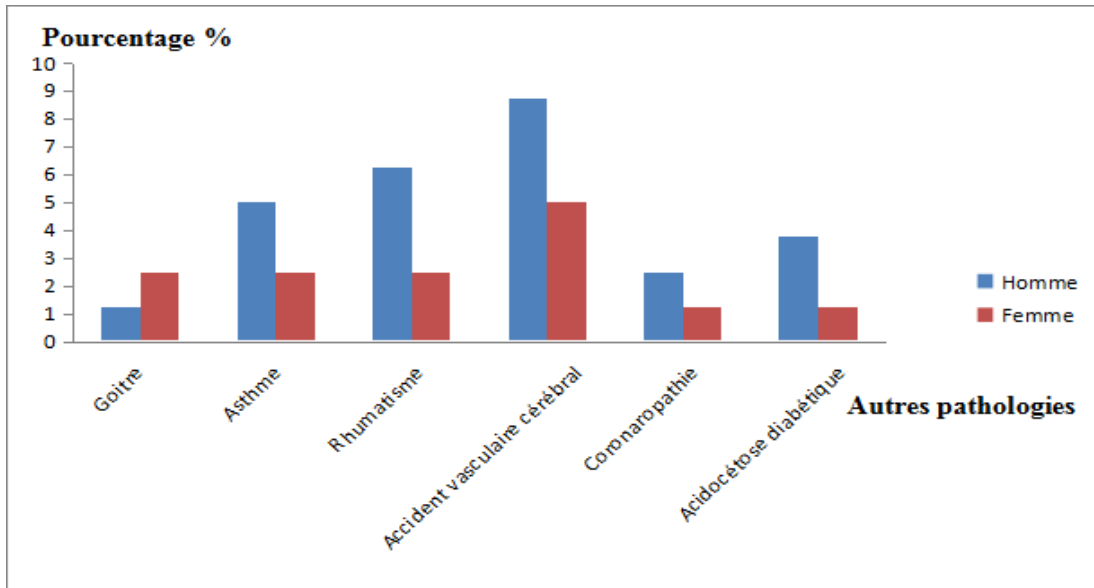


Figure 19: Répartition des patients selon d'autres pathologies

V.2. Les paramètres inflammatoires chez les DT2

V.2.1. Répartition des patients selon la concentration de la protéine C- Réactive et la vitesse de sédimentation

D'après les résultats récoltés dans les dossiers médicaux des patients, parmi les 80 patients, nous remarquons que les patients présentant des signes inflammatoires (gonflement) (Figure 20) ont souvent un bilan inflammatoire positif, dont 47.5% d'entre eux présentent une CRP positive (27.5% des femmes et 20 % des hommes).

Cependant, 40% des patients diabétiques de type 2 dont 18.75% des hommes et 21.25% des femmes présentent une vitesse de sédimentation positive > 10 mm.

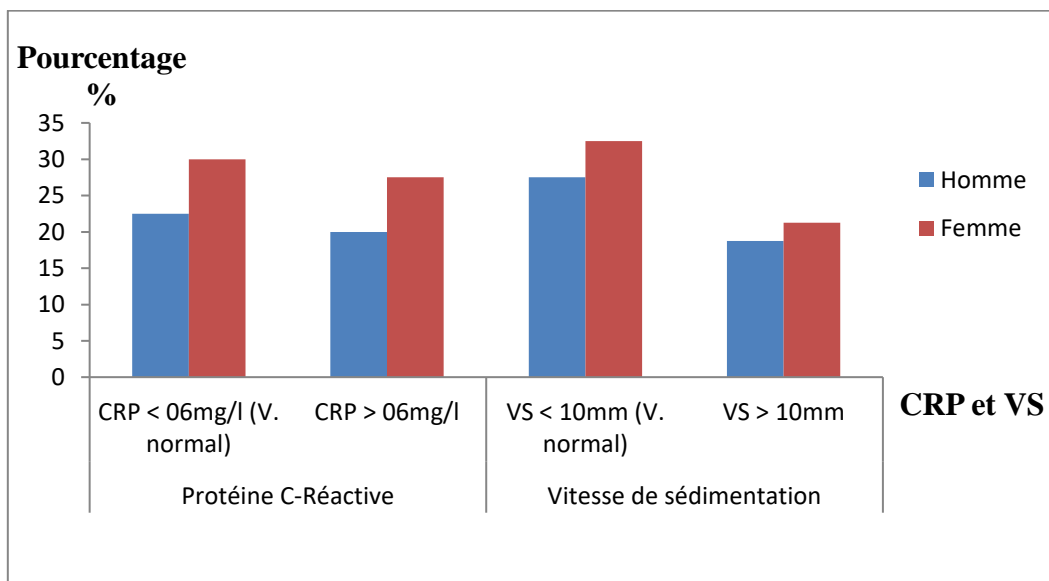


Figure 20 : Répartition des patients selon les marqueurs de l'inflammation

V.3. Les paramètres biochimiques chez les DT2

V.3.1. Répartition des patients selon le taux de l' HbA1c

Le taux moyen de l'hémoglobine glyquée est exprimé en pourcentage. D'après la (figure 21), les teneurs plasmatiques en HbA1c sont élevés chez 65% des patients DT2 dont 27.5% hommes et 37.5% femmes.

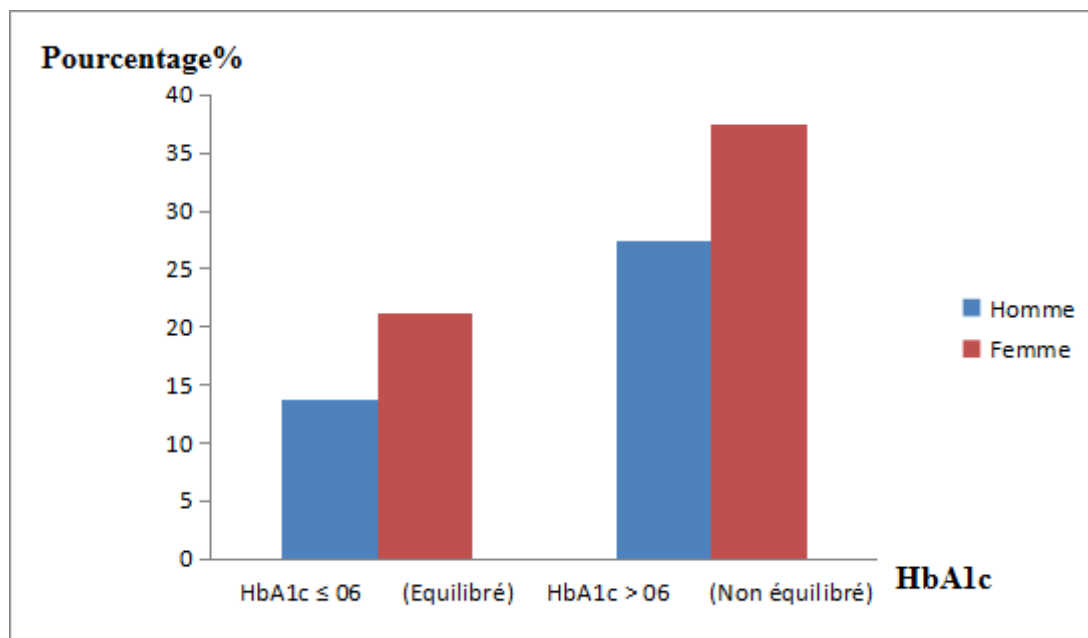


Figure 21 : Répartition des patients selon le taux de l' HbA1c

V.3.2. Répartition des patients selon la valeur de la glycémie

Parmi les patients sélectionnés atteints de DT2, nous trouvons 93.75%, soit 37.5% des hommes et 56.25% des femmes présentent une glycémie déséquilibrée (> 1.26 g/l). Cependant, seulement 3.75% des femmes et 2.5% des hommes ont une glycémie équilibrée. Comme le montre la figure (22).

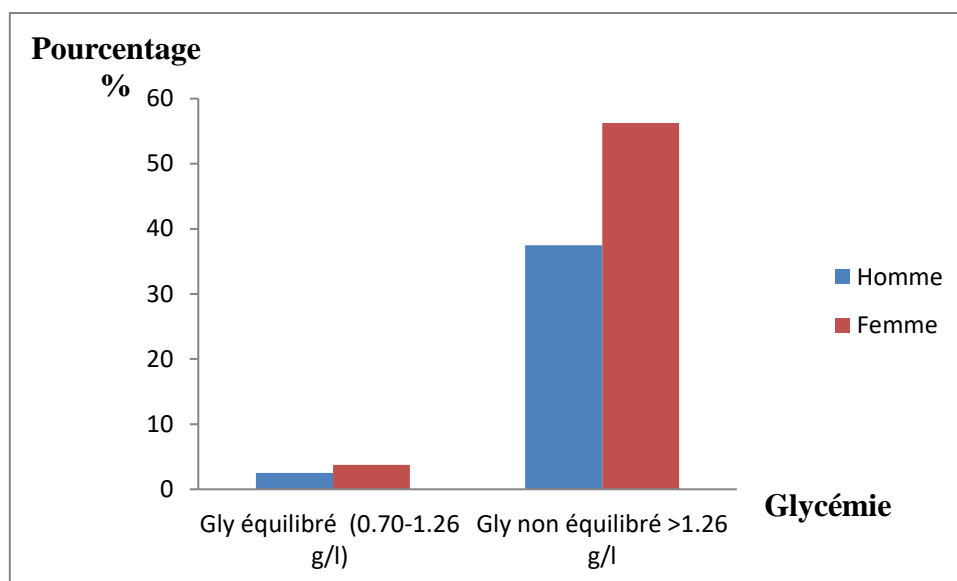


Figure 22 : Répartition des patients selon la valeur de la glycémie

V.3.3. Répartition des patients selon les valeurs de cholestérol

Dans les 80 patients de notre population d'étude, 61.5% des DT2 avaient un taux de cholestérol élevé soit 32.75% femmes et 28.75% des hommes tandis que 38.5% des diabétiques type 2 avaient une cholestérolémie normal dont 14.25 % hommes et 24.25% femmes.

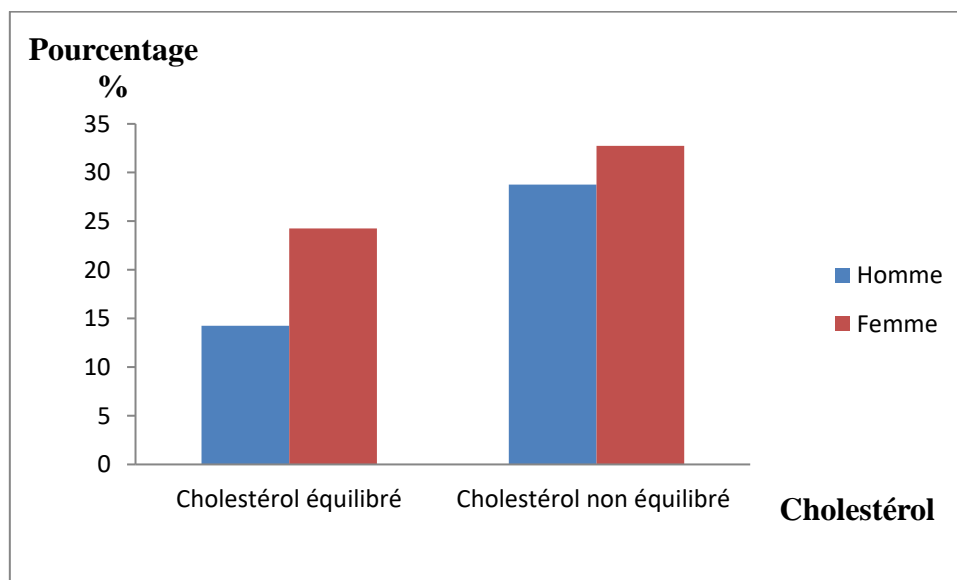


Figure 23 : Répartition des patients selon les valeurs de cholestérol

V.3.4. Répartition des patients selon les valeurs des triglycérides

Selon les résultats recueillis à partir des dossiers médicaux des DT2 (Figure 24), nous constatons que 22.5% des hommes ont un taux de triglycérides équilibré et 27.5% ont un taux

de triglycérides instable. De plus, 31.25% femmes ont un taux de triglycérides déséquilibré et 18.75% ont un taux de triglycérides stable.

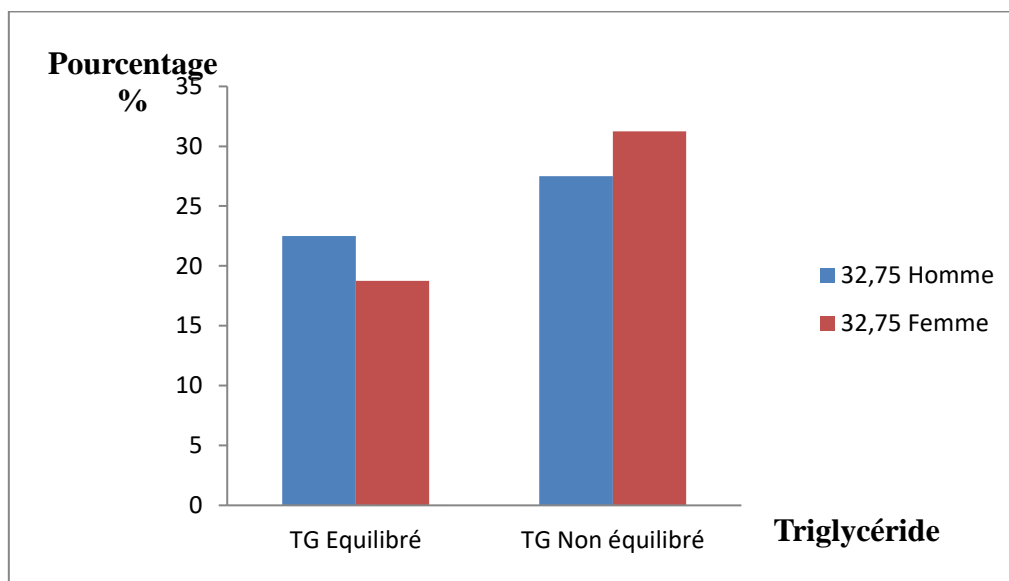


Figure 24 : Répartition des patients selon les valeurs du triglycéride

V.3.5 Répartition des patients selon les valeurs de l'urée sanguine

D'après les résultats récoltés dans les dossiers des patients (Figure 25), nous constatons que le taux d'urée est équilibré chez 12.5% des hommes, alors que 27.5% ont un taux d'urée déséquilibré. En revanche, 47.5% des femmes ont un taux d'urée équilibré et 12.5% présentent un taux d'urée déséquilibré.

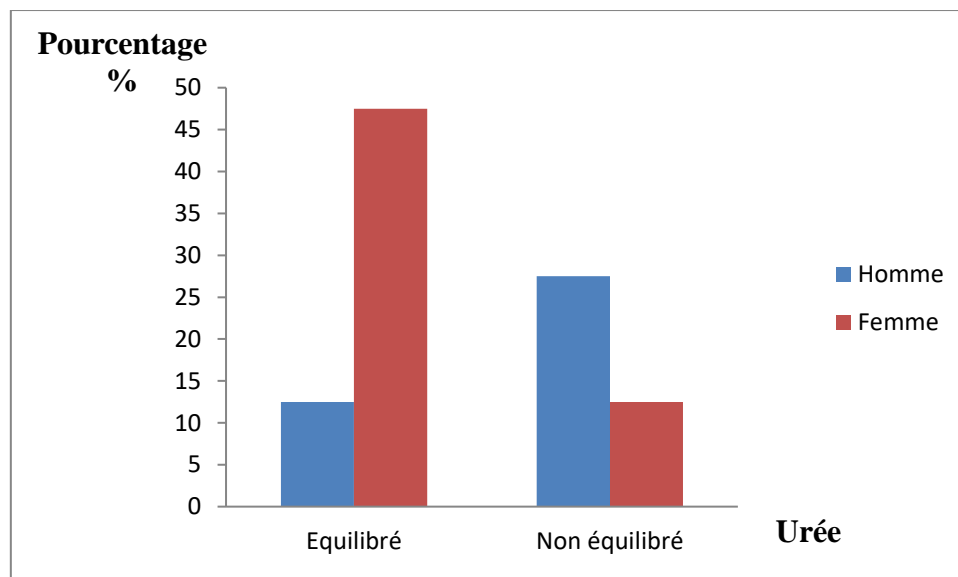


Figure 25 : Répartition des patients selon les valeurs de l'urée sanguine

V.3.6 Répartition des patients selon les valeurs de la créatinine

Selon les résultats de notre étude (Figure 26), nous remarquons que la plupart des patients ont des niveaux de créatinine déséquilibré, dont 37.5% des femmes et 30% des hommes, alors que, la créatinine est équilibré chez 17.75% femmes et 15% des hommes.

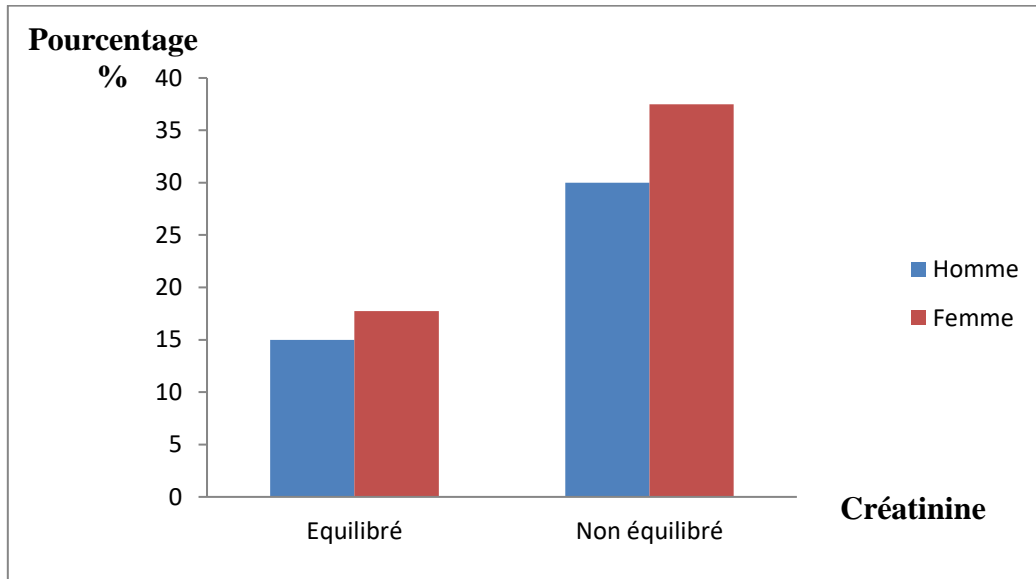


Figure 26 : Répartition des patients selon les valeurs de la créatinine

V.4. Les paramètres de stress oxydant

V.4.1. Teneurs plasmatiques en malondaldéhydes (MDA) chez les témoins et les diabétiques type 2:

Comme le montre la figure (27), nous constatons que les teneurs en MDA plasmatiques montrent une augmentation très significative chez les diabétiques type 2 comparés aux témoins.

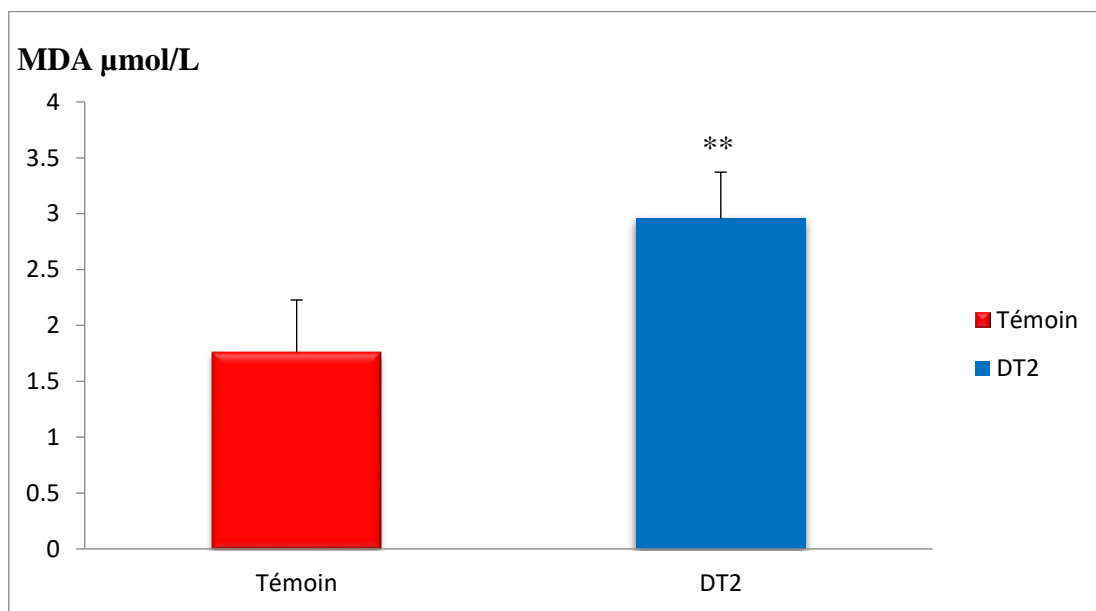


Figure 27 : Répartition des patients selon la concentration de MDA

V.4.2. Teneurs plasmatiques en vitamines C chez les témoins et les diabétiques type 2:

Concernant les teneurs en vitamine C, les résultats montrent une diminution hautement significative chez les patients diabétiques comparés aux témoins (**Figure 28**).

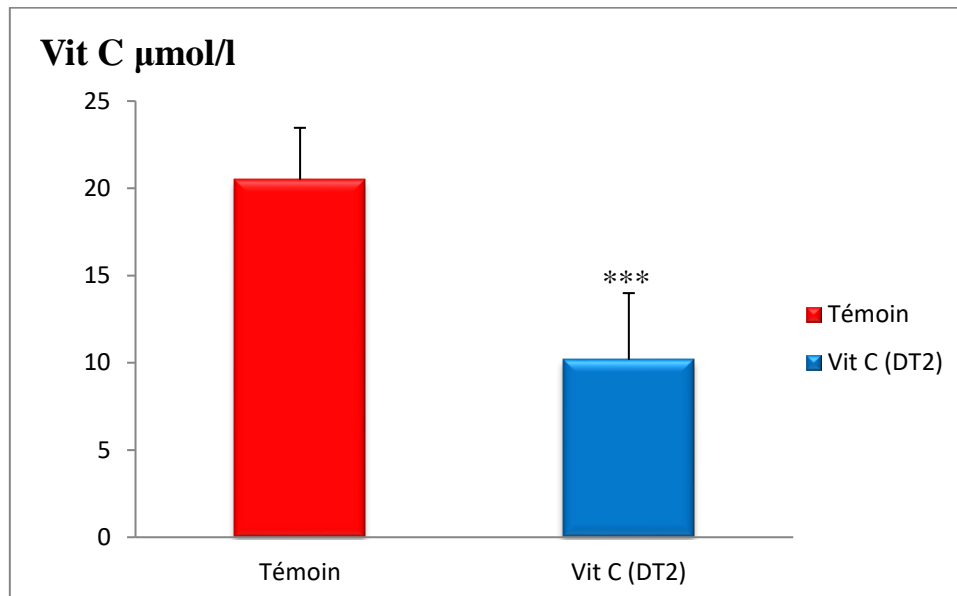


Figure 28 : Teneurs plasmatiques en vitamines C chez les témoins et les DT2

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard. La comparaison des moyennes entre les DT2 et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance, *** ($P < 0.001$) Différence hautement significative.

V.4.3. Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les témoins et les diabétiques type 2 :

Les marqueurs de l'oxydation des lipoprotéines plasmatiques (**Figure 29**) montrent des modifications à savoir une diminution très significative du Tmax (min) et une augmentation significative de taux initial et maximal des diènes conjugués chez les diabétiques de type 2 comparés aux témoins.

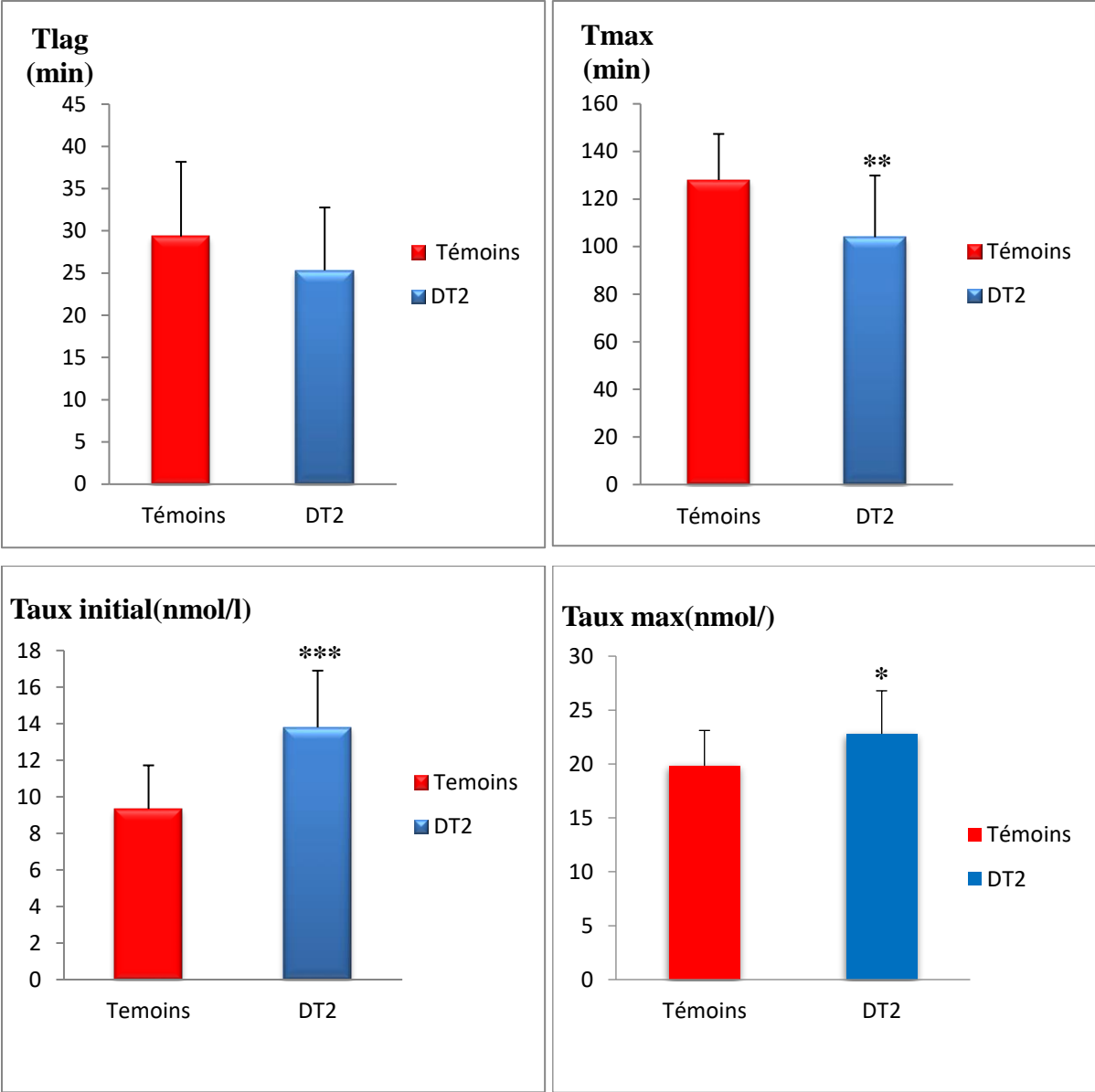


Figure 29 : Répartition des patients selon les marqueurs d'oxydation des lipoprotéines plasmatiques

Le DT2 est une maladie en progression croissante durant ces dernières années en Algérie. Cette pathologie nous a poussé à chercher les principales causes et facteurs de risque de cette véritable pathologie qui touche aujourd'hui de plus en plus les jeunes adultes. Plusieurs facteurs peuvent déclencher ou d'influencer sur le développement de DT2 notamment l'inflammation et le stress oxydant qui sont souvent en relation avec cette pathologie.

Notre étude a révélé que les femmes étaient plus touchées par le diabète de type 2 que les hommes. Ces résultats étaient similaires à ceux de l'étude de **Debrah et al. (2020)** qui ont trouvé une prédominance féminine. Cela pourrait s'expliquer par la régularité des consultations médicales chez les femmes, comme il a été démontré par l'étude de (**Kamoun et Hajem, 2012**), alors que les hommes sont plus négligeant et insouciant. Cette évidence suscitée, ne peut pas masquer l'influence des hormones stéroïdiennes sexuelles sur la répartition des masses adipeuses et plus souvent sur la sensibilité à l'insuline qui survient avec la ménopause chez les femmes, et également par la prise de poids (**Khelif, 2011**).

En se basant sur la répartition des patients selon l'âge, nous avons remarqué que le DT2 est plus fréquent chez la population ayant un âge compris entre [40-70]. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Yanling et al. (2014)** qui montrent que la majorité des patients DT2 sont âgés de 45 à 64 ans, et la prévalence du DT2 augmentait avec l'âge avant 80 ans. Ce résultat est due à une élévation progressive de la glycémie au fur et à mesure que l'âge avance. En effet, plusieurs anomalies peuvent survenir avec l'âge tels que : une défaillance des récepteurs de l'insuline ainsi que de la réponse post-récepteur ; une irrégularité de transport intracellulaire du glucose par l'insuline ; une anomalie de l'expression du gène transporteur du glucose. L'ensemble de ces anomalies ont pour effet l'apoptose des cellules β pancréatiques. En outre, nos résultats sont conformes à ceux obtenus par d'autres études (**Kamoun et Hajem, 2012 ; Benyahia et Benyahia, 2014**).

Plusieurs études épidémiologiques indiquent que l'IMC est un facteur causal de diabète type 2. Nos résultats démontrent que la plupart des patients ont un $IMC \geq 30$ surtout les femmes. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de **Azouz et al., 2015** qui ont trouvé que l'IMC moyen est de 29.36kg/m^2 en raison d'une prise de poids et d'absence de l'activité physique.

L'augmentation de la prévalence de l'obésité a entraîné une augmentation de l'incidence et de la prévalence du diabète de type 2. Des études épidémiologiques ont rapporté une forte relation entre l'obésité et le risque de développer un diabète de type 2. Pour chaque kilogramme d'augmentation de poids corporel, le risque de développer un diabète de type 2

augmenterait de 9 % (**Oluwafemi, 2019**). Le taux accroissant dans le sang d'acides gras libre favorise d'une part le développement d'IR au niveau hépatique ou musculaire et d'autre part une destruction des cellules β du pancréas provoquée par une demande importante en insuline pour le stockage des AG dans le tissu adipeux ou leur dégradation par une β oxydation mitochondriale. Ces deux événements sont les précurseurs de l'apparition du DT2 (**Cefalu, 2009**). L'abondance du tissu adipeux chez les sujets obèses provoque une inflammation de celui-ci à l'origine d'une IR. Autrement dit une personne obèse présente un défaut de la rétention des lipides par les cellules, provoquant une anomalie de la synthèse et de la dégradation des TG. L'accumulation des lipides augmente la taille des vésicules au niveau hépatique jusqu'à la déformation du noyau (**Solinas et al., 2007**). Cependant les adipocytes secrètent des substances chimiques appelées cytokines (la protéine TNF α , l'IL1 et l'IL6), (**Antuna-Puente et al., 2007**). Chez les personnes en surpoids ou obèses, ces cytokines sont nocives car elles favorisent l'inflammation des vaisseaux sanguins. Ainsi, il y a un risque élevé d'instauration d'une athérosclérose, dyslipidémie, élévation de la coagulation du sang et une diminution de la production d'insuline qui résulte du vieillissement accéléré du pancréas, conduisant automatiquement à un DT2 selon l'étude de **Yanling et al, 2014**.

Le facteur génétique est un facteur prépondérant dans l'apparition de DT2. Nos résultats montrent que la majorité des patients atteints de DT2 ont des antécédents familiaux de diabète. Selon les études de **Omar, 2013**, l'héritabilité du DT2 est de 20 % à 80 % et les preuves de l'héritabilité proviennent de diverses études sur la population, la famille et les jumeaux. Le risque de développer un DT2 est de 40 % pour les personnes dont un parent est atteint de DT2 et de 70 % si les deux parents sont touchés.

Plusieurs études suggèrent que le tabagisme augmente le risque de développer un diabète de type 2. Selon notre résultats 17.5% sur 40% des hommes qui consomment des produits tabagiques par contre aucune femme n'a déclaré qu'elle a consommée ces produits. Selon **Clair et al., 2014**, une méta-analyse publiée en 2007, regroupant 25 études a mis en évidence une association solide entre le tabagisme et le diabète de type 2. Les fumeurs, selon cette analyse, ont une probabilité augmentée de 44 % de développer un diabète sur 10 ans comparativement aux non-fumeurs. La prise de nicotine peut augmenter la sécrétion de nombreuses hormones comme le cortisol qui est une hormone hyperglycémiantes. En outre, l'altération et l'inflammation des parois des vaisseaux sanguins causés par le tabac favorisent l'insensibilité à l'insuline (**Gary et Clive, 2005 ; Clair et al, 2011**).

La majorité des patients DT2 ont recours à l'insulinothérapie parce que d'autres médicaments ne suffisent pas à contrôler leur glycémie les autres utilisent des antidiabétiques

oraux ou bien associés à l'insuline pour maintenir leur glycémie dans une fourchette saine (**Michael Dansinger, 2019**).

Les troubles de sommeil sont fréquents chez les diabétiques. Notre étude montre que des patients étudiés ont des troubles de sommeil (près de 50%) qui se manifestent généralement lors d'un déséquilibre glycémique. Cette situation est provoquée par l'augmentation du glucose dans le sang et ainsi la polyurie et la polydipsie sont installées, ces deux dernières sont les causes les plus fréquentes du trouble de sommeil. Ce phénomène est constaté aussi lorsque le patient présente des complications telles que la neuropathie dont les douleurs se manifestent au repos durant la nuit ou chez les patients atteints d'athérosclérose. Cette dernière ne permettant pas la circulation normale d'oxygène perturbe le sommeil et conduit à des réveils brutaux (**Scheidegger, 2016**). Les troubles du sommeil sont causés également par le stress lié aux changements du mode de vie, qui sont associés à des perturbations métaboliques insuline-glucose favorisant l'augmentation de l'IR (**Paquot et Scheen, 2012**). Enfin les troubles du sommeil peuvent être dus aussi à un surpoids ou à l'obésité (**FID, 2007**).

L'activité physique est importante pour le traitement du diabète de type 2. L'activité physique, ce n'est pas seulement le sport. C'est aussi l'activité quotidienne (marche à pied, montée des escaliers, natation, vélo, jardinage,...). Selon notre étude nous avons constaté que la plupart des patients sont sédentaires ou font une activité domestique, mais ces activités ne remplacent jamais l'activité sportive qu'elle doit être suffisamment prolongée et régulière pour prévenir l'apparition d'un diabète de type 2 et améliorer l'insulinosensibilité en permettant au muscle en exercice de consommer du glucose (**Duclos et al, 2012**).

L'alimentation prend une place importante dans le traitement du diabète, car elle peut être l'une des causes de cette pathologie. Cela peut être dû à une grande quantité d'AG saturés entraînant l'élévation de leurs concentrations dans le sang qui est lié à un risque accru d'IR apportée par les aliments. Il existe des aliments hyperglycémisants (confiseries, pâtisseries, betteraves, les petits pois, bananes, figues, chocolats, boissons sucrées, édulcorants, et les aliments riches en AG saturés...) qui conduisent à l'augmentation de la glycémie et la prise de poids (facteur de l'IR) qui favorise l'apparition de complications ou leurs aggravations (**Grimaldi et al., 2014**).

Cependant, un régime alimentaire adapté sans grignotage serait nécessaire pour l'équilibre glycémique, ce régime est basé sur la consommation d'aliment à faible index glycémique et faible en lipides avec des doses appropriées (**Battu, 2014**), et diviser l'apport énergétique en 3 repas par jour avec une répartition de glucides 50–60%, lipides 25–30%,

protéines 20% (**Peter-Riesch et al, 2002**), tel que les aliments riches en AG mono et polyinsaturés (huile de colza), fruits et légumes (pomme, poireaux, haricots verts...) et éviter les protéines animales. A titre d'exemple les noix et particulièrement les pistaches, riche en AG mono et polyinsaturés qui ont des effets bénéfiques sur le contrôle glycémique, HTA, l'obésité et les marqueurs de l'inflammation chez les patients atteints du DT2 (**Parham et al, 2014**). En se basant sur nos résultats, la majorité des patients hospitalisés prétend suivre un régime, mais ont besoin de renforcement de la gestion alimentaire pour éviter les complications de diabète à long terme.

La plupart des patients de notre étude ont des pathologies associés à leurs DT2. Selon **Chen et al. (2011)**, les patients atteints de DT2 sont plus sensibles aux différentes formes de complications à court et à long terme. les complications comprennent les maladies macrovasculaires (hypertension, hyperlipidémie, crises cardiaques, coronaropathies, accidents vasculaires cérébraux,), et les maladies microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et les cancers.

La deuxième partie de notre travail de recherche, s'intéresse aux altérations métaboliques.

En effet, nos résultats montrent que les patients diabétiques ont un bilan inflammatoire positive notamment en CRP qui est un paramètre non négligeable dans la détection de l'inflammation, pour cette raison les concentrations élevées des marqueurs de l'inflammation démontrent le lien existant entre l'insulinoristance et le développement du DT2, car la CRP est souvent élevée chez les patients ayant un syndrome métabolique (obésité abdominale, HTA, dyslipidémie et DT2) (**Pradhan et al, 2001**). Nos résultats concordent avec ceux de **Suganya et al. 2019** qui ont montré que le niveau de CRP était plus élevé chez les patients atteints de DT2 comparés à leurs témoins.

De plus la vitesse de sédimentation était élevée chez les DT2 et cela permet de diagnostiquer une éventuelle inflammation aigue ou chronique quelle que soit son origine (infection, cancer,...) (**Prignent, 2018**).

Une des complications évidentes du DT2, l'hyperglycémie. Nos résultats démontrent que la majorité des patients interrogés présentent une hyperglycémie, qui est une complication du DT2 provoquée par : un déséquilibre alimentaire, des situations de stress ou encore par des médicaments hyperglycémisants tel que les corticoïdes. Ce résultat est en accord avec les résultats de **Camara, 2014**, qui a trouvé une hyperglycémie chez 93,75 % des diabétiques.

La dyslipidémie est un facteur de risque majeur. Chez les patients ayant un diabète de type 2, elle s'ajoute aux autres facteurs de risque inhérents au DT2. Dans notre étude, 68.75% des DT2 ont un taux élevé de cholestérol et/ou triglycérides. Selon **Rydén et al., 2013**, les diabétiques de type 2 présente des anomalies quantitatives et qualitatives des lipides plasmatiques : augmentation de cholestérol, augmentation modérée du taux de triglycérides (TG) à cause de l'augmentation du tour de taille du patient qui entraînent un dysfonctionnement des cellules bêta inhibant la sécrétion d'insuline et par conséquent le diabète de type 2. De plus, plusieurs études ont montré que l'obésité est une cause principale d'un métabolisme lipidique anormal prédisposant les individus au développement du diabète de type 2 (**Shoelson et al, 2006**).

La fonction rénale est souvent affectée chez les diabétiques de type 2. Les résultats de notre étude estiment que presque 40% des DT2 ont des taux supérieur à la normal de créatinine et d'urée sanguine. Ces résultats concordent avec les recherches menées par **Fadheelah et al., 2020** qui avaient remarqué des taux élevés d'urée et de créatinine sérique chez les diabétiques de type 2 indiquent des lésions rénales progressives et sont révélés que l'hyperglycémie est la principale cause de lésions rénales progressives.

La troisième partie de ce travail se focalise sur l'évaluation du statut oxydant/antioxydant.

La mesure des produits de peroxydation lipidique peut refléter le degré de stress oxydatif d'un individu. D'autre part, la mesure des radicaux libres est difficile en raison de leur réactivité élevée, de leur demi-vie extrêmement courte et de leur très faible concentration. C'est pourquoi des marqueurs indirects sont utilisés pour évaluer les produits secondaires de la peroxydation lipidique, comme la réaction des aldéhydes (MDA) avec l'acide thiobarbiturique (TBAR) (**Guichardant et al., 2006**).

Nos résultats montrent une augmentation très significative en MDA chez les DT2 par rapport aux témoins. ceci concorde avec ceux de **Savu et al., 2012**. Le MDA résulte de l'attaque oxydative des acides gras polyinsaturés. Son augmentation témoigne d'une peroxydation lipidique importante chez les DT2 (**Nakhjavani et al, 2010**).

L'acide ascorbique ou vitamine C, est un antioxydant plasmatique hydrosoluble. C'est un excellent piègeur des ROS, il peut facilement céder un électron à quasiment tous les radicaux libres. De plus, l'ascorbate participe à la régénération de la vitamine E afin de prévenir l'oxydation des lipides présents dans les membranes biologiques. Cette vitamine est très fragile en solution, détruite par la chaleur, le contact à l'air et l'exposition à la lumière ; elle ne peut être apportée que par des aliments frais (**Baudin, 2020**). Nos résultats montrent

que par rapport au groupe témoin, la vitamine C des patients atteints de diabète type 2 est significativement plus faible. Ces résultats sont cohérents avec ceux trouvés par **Suchitra et al., 2011** qui ont montré une diminution de la vitamine C chez une population atteinte de DT2. Ceci est en faveur d'une réduction des défenses antioxydantes chez les malades, et peut être le résultat d'un faible apport de cette vitamine en raison d'une très faible consommation de fruits et légumes.

L'oxydation *invitro* des lipoprotéines plasmatiques est aussi considérée comme un marqueur du stress oxydatif. Les marqueurs de l'oxydation *in vitro* sont représentés par le taux initial et maximal en diènes conjugués, le (t lag) et le (t max) (**Bonnefont-Rousselot, 2020**).

En revanche, les valeurs du (t lag) ainsi que du (t max) temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines, sont, dans notre étude, significativement plus basse chez les diabétiques comparés aux témoins. Cette diminution explique la grande susceptibilité des lipoprotéines à l'oxydation, induisant une chute de la protection antioxydante. Cette baisse explique la grande sensibilité des lipoprotéines à l'oxydation, ce qui entraîne une chute de la protection antioxydante. contre l'attaque des radicaux libres. Plus le (t lag) est long, plus les lipoprotéines sont résistantes à l'oxydation, plus le Tlag est long et plus les lipoprotéines sont résistantes à l'oxydation (**Abessolo et al, 2012**).

Le taux d'oxydation élevé des lipoprotéines plasmatiques des dt2 est en faveur de la formation accrue des produits d'oxydation des lipides. Certains auteurs (notent une oxydation rapide des lipides qui se produit au niveau des LDL des DT2 suite à la réduction des antioxydants (**Vergés, 2019**).

Conclusion

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme de diabète la plus courante qui constitue une crise de santé publique qui menace notre pays. Plusieurs facteurs de risque peuvent déclencher ou influencer sur le développement de DT2. L'inflammation causée par l'obésité est un facteur important dans l'augmentation de l'insulinorésistance et de la prévalence du DT2. Le stress oxydant a un lien direct dans la pathogenèse de DT2.

Parmi les principaux résultats de cette étude on peut tout d'abord mentionner une identification des facteurs de risque de DT2, caractérisés principalement par une obésité, hyperglycémie, une dyslipidémie, antécédents familiaux, sédentarité, troubles de sommeil, et modes d'alimentation malsains...

Les résultats de notre étude montrent aussi que les patients diabétiques présentant des signes inflammatoires, ont souvent un bilan inflammatoire positif (CRP et vitesse de sédimentation sont positives). Ainsi que la plupart des patients diabétiques ont un profil glucidique déséquilibré et leur glycémie est élevée.

Nos résultats révèlent que les sujets atteints du DT2, présentent des perturbations métaboliques caractérisés principalement par une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie. Ces perturbations jouent un rôle important dans l'apparition de la maladie. Ceci confirme l'impact des paramètres biochimiques et lipidiques dans le diagnostic de DT2.

Concernant le statu redox, nos résultats montrent que les patients diabétiques présentent un stress oxydant intense, via l'accumulation des produits de peroxydation lipidiques (malondialdéhyde, diènes conjugués) parallèlement à une baisse des capacités de défenses antioxydantes (Vitamine C). Nos résultats montrent un déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants en faveur des premiers, témoignant d'un état de stress oxydant, mécanisme clé dans la physiopathologie de diabète type 2.

On peut conclure que le diabète type 2 est associé à un ensemble de facteurs de risques et des perturbations des paramètres inflammatoires et de stress oxydant aboutissant à l'installation d'un état de stress oxydant responsable des métaboliques caractéristiques de la pathologie.

A la lumière de tous ces données, nous pouvons conclure que chacun de nous doit essentiellement avoir le sens de responsabilité, et de prendre les mesures adaptées et la meilleure prévention.

Certains facteurs doivent être pris en considération, et d'autres études plus approfondies doivent être réalisées afin d'améliorer la compréhension de la maladie et de permettre une bonne prise en charge des patients.

Conclusion

En perspectives, il serait intéressant de :

- Etudier l'effet de l'inflammation sur le développement de DT2 par le dosage d'autres paramètres inflammatoires comme les interleukines.
- Etudier l'implication de stress oxydant dans le diabète de type 2.
- Faire le dosage d'autres paramètres de stress oxydant comme le super oxyde dismutase, la vitamine E, la catalase....
- Rechercher la corrélation entre l'inflammation le stress oxydant et le diabète de type 2.

Références bibliographiques

1. **Abell, T., Mccallum, R., Hocking, M., Koch, K., Abrahamsson, H., Leblanc, I., Lindberg, G., Konturek, J., Nowak, T., Quigley, E.M., Tougas, G., Starkebaum, W. (2003).** Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology*, 125, 421-428.
2. **Abessolo, F.O., Bekale, S., Jose, F., Moutsinga, Y., Milama, E.N. (2012).** Profil lipidique d'apparition des diènes conjugués et activité paraxonase-1 chez les diabétiques de type 2 à Libreville au Gabon. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 6(2), 572-581.
3. **American Diabetes Association. (2019).** Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 42(5), 13-28.
4. **Antuna- puente, B., Feve, B. Fellahi, S. Bastard, J. (2007).** Obésité, inflammation et insulino-résistance : quel rôle pour les adipokines. *Revue Pharmacologie et de Thérapeutique*, 62(4), 285-292.
5. **Azouz, M., Boudiba, A. (2015).** Les facteurs de risque associés au diabète de type 2. *Annales d'Endocrinologie*, 76(4), 535-542.
6. **Azouz, M., Boudiba, A., Meftah, H., Baghous, H. (2014).** Les facteurs de risque associés au diabète de type 2. *Annales d'endocrinologie*, 76(4), 535-536.
7. **Basil MC, Levy BD (2016).** Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation, *Nat Rev Immunol*, 16 (1), 51–67.
8. **Battu, C. (2014).** La prise en charge nutritionnelle d'un adulte atteint de diabète de type 2. *Revue Actualités Pharmaceutiques*, 53, 57–60.
9. **Baudin, B. (2020).** Stress oxydant et protections antioxydantes. *Revue Francophone des Laboratoires*, (522), 22-30.
10. **Bensakhria, A. (2018).** Le stress oxydatif. In book : *Toxicologie générale* (pp.70-86). Espagne : University Catolica san Antonio de Murcia.
11. **Bletry, O., Kahn, J.E. Somogyi, A. (2006).** Immunopathologie réaction inflammatoire. 2^{ème} édition Masson S.A.S, 21, rue Camille-Desmoulins, 92789 Issy Les Moulineaux Cedex 9.
12. **Blickle, J.F. (2014).** Chapitre 17 - Diabète. *Nutrition Clinique Pratique* (2^{ème} édition). Pp 189-206.
13. **Bonnefont-Rousselot, D. (2020).** Les marqueurs de l'oxydation des lipids. *Revue Francophone des laboratoires*, 2020(522), 47-55.

Références bibliographiques

14. **Brownlee, M. (2001).** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414, 813-20.
15. **Bugos-Moron, E et al. (2019).** Relationship between oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes: the battle continues. *Journal of clinical medicine*, 8(9), 1385.
16. **Buldak, L., Labuzek, K., Buldak, R.J., Kozłowski, M., Machnik, G., Liber, S., Suchy, D., Buyschaert, M. (2012).** Diabétologie clinique 4 ème édition de Boock, paris, France, 910-15-23-29-34.
17. **Burg, M.B. (1996).** Molecular basis of osmotic regulation. *Am J Physiol*, 268,983-96.
18. **Campagna, A., Romon, I., Fosse, S., Roudier, C. (2010).** Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France Synthèse épidémiologique. Institut de veille sanitaire, 1-12.
19. **Cefalu, W. (2009).** Inflammation, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Back to the Future. *Revue Diabetes*, 58, 337-385.
20. **Chen, L., Magliano, D. J., Zimmet, P. (2011).** The worldxide epidemiology of type2 diabetes mellitus-present and future perspectives.
21. **Chevalier, N., Fénichel, P. (2015).** Obésité, diabète de types 2 et perturbateurs endocriniens. *La Press Medicale*, 20(10), 1-10.
chim, 108-115.
22. **Clair, C., Berlin, I., Cornuz, J. (2014).** Tabagisme: un facteur de risque pour le diabète de type 2 .*Le courrier des addictions* ,16(1), 20-23.
compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'act*.
23. **Dali-sahi, M et al. (2012).** Étude De L'épidémiologie Du Diabète De Type 2 Dans Des Populations Endogames De L'Ouest Algérien. 13 (2), 18-24.
24. **Debrah, A., Godfrey, M., Ritah, K. (2020).** Prevalence and risk factors associated with type 2 diabetes in Elderly patients aged 45-80 years at Kanungu. *Journal of diabetes research*, (5152146), 1-5.
25. **Duclos M, et al. (2012).** Activité physique et diabète de type 2 : référentiel de la Société francophone du diabète (SFD), 2011. *Med Mal Metab*. 6 (1), 80 - 96.
26. **Dulawa-Buldak, A., Okopien, B. (2014).** Metformin affects macrophages' phenotypeand improves the activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase anddecreases malondialdehyde concentration in a partially

Références bibliographiques

- AMPK-independent manner in LPS-stimulated human monocytes/macrophages. *Pharmacol Rep*, 66(3), 418-429.
27. **Duron, F et Coll. (2006).**Endocrinologie .Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.
 28. **Esser, N., Paquot, N., Scheen, A.J. (2011).** Diabète de type 2 et médicaments antiinflammatoire à nouvelles perspectives thérapeutiques. *Revue Médicale Suisse*, 7, 1614-20.
 29. Estimation of urea and creatinine in type 2 diabetes mellitus patients. *Cyberspace*.
 30. **Favier, A. (2003).** Le stress oxydant, Intérêt conceptuel et expérimental dans la
 31. **Fédération internationale du diabète (FID), (2019).** 9ème édition de l'Atlas du diabète.
 32. **Fedheelah, S.A., Safa, M.S., Lekaa, K.O., Falah, H.Y., Qais, A.N. (2020).** Estimation of urea and creatinine in type 2 diabetes mellitus patients. *Cyberspace*.
 33. **Gale, E.A., Gillespie, K.M. (2001).**Diabetes and gender. *Diabetologia*.44(1), 3-15.
 34. **Gariani, K., Hagon-Traub, I. (2009).** diabète de type 1 ou 2. *Revue Medical Suisse*, 206(22), 1248-1253.
 35. **Gary, T.K., Clive S, C. (2005).**Causes et effets : le tabac et le diabète. *Revue Diabetes Voice*, 50, 19-22.
 36. **Grimaldi, A., Andreelli, F, Schlienger, J.L., VERGES, B, Martineau, C. (2014).** Diabète de type 2 de l'adulte. *Revue de formation médicale continue*, 8(1), 1-75.
 37. **Guichardant, M., Bacot, S., Molière, P., Lagarde, M. (2006).** Les biomarqueurs de la peroxydation lipidique. *Journal ORG*, 13(1), 31-34.
 38. **Guillausseau, P.J. (2003).** Vivre et comprendre le diabète de type 2. Edition Ellipses marketing S.A, 32 rue Bague 75740 cedex 15, Paris.
 39. **Guillausseau, P.J., Meas, T., Virally, M., Laloi-Michelin, M., Ambonville, C., Kevorkian, J.P. (2008).** Insulinosécrétion et diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques-Suppl.1*, 21-24.
 40. **Halim, M., Halim, A. (2019).**The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13, 1165-1172.
 41. **Halliwell B, Gutteridge J.M. (2007).** Free radicals in biology and medicine. In: *Free radicals in biology and medicine 4th Ed.* New York: Oxford University Press.

Références bibliographiques

42. **Hare, J. (2004).** Nitroso-redox balance in the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 351, 2112-2114.
43. **Heike, L., Nicole, J. 2016.** Fiche soignant 1.1. Définition du diabète des conseils pour la prise en charge des patients diabétiques. *Diabète vaud.*
44. **Hirst, M. (2013).** ATLAS du DIABETE de la FID 6^e édition. Fédération Internationale du Diabète. P13-22-23-24-47.
45. **Institut national de la santé et de la recherche médicale(Inserm). (2020).** Diabète de type 2.
46. **Ismail, L., Al kabi, J. (2021).** Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review, (19), 1759-1785.
47. **Ismail, L., Materwala, H., Al kaabi, J. (2021).** Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 1759-1785.
48. **Janssens, G. (2006).** Répertoire d'analyses de Biologie clinique, 3^e édition, P. 391-400.
49. **Kamoun, M., Hajem, S. (2012).** Epidémiologie du diabète en Tunisie. Service d'Endocrinologie, Hôpital La Rabta, Institut National de Santé Publique, Tunisie.
50. **Kang Q, Yang C. (2020).** Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biology*, 101-799.
51. **Karuranga, S., Malanda, B., Saeedi, P., Salpea, P. (2019).** L'Atlas du Diabète. Bruxelles : International Diabetes Federation.
52. **Kattula, S., Byrnes, J.R., Wolberg, A.S. (2017).** Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 37(3), 13-21.
53. **Lagrange, F. (2012).** Thérapeutique pratique 2012, Coordinateur Pr. Serge Perrot. Med-Line éd. Paris : 1088 pp., ISBN : 978-2-84678-124-4.
54. **Iontchi –Yimago, E., Songi, E., Matasha, T.E., Kengne, A.P. (2013).** Diabetes Mellitus and Inflammation. *Springer Science+ Business Media*, 13(2013), 435-444.
55. **Maiorana, A., O'Driscoll, G., Goodman, C., Taylor, R., Green, D. (2002).** Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 56, 115-23.
56. **Martini, J., Grumbach, M.L., Hartemann, A., Bertoglio, J. (2015).** Référentiel de bonnes pratiques (Pour la prévention et le traitement local des troubles trophiques podologiques chez les patients diabétiques à haut risque podologique).

Références bibliographiques

- Revue Médecine des maladies Métaboliques, 9(1), 1-34.
57. **Matés, J.M, Sánchez.J, F. (1999).**Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Front Biosci J Virtual Libr*, 15(4), 339-45.
 58. **Michael Dansinger, MD. (2019).** Traitements du diabète de type 2. Référence médicale WebMD.
 59. **Michael, H., Alice, H. (2019).** The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Journal homepage*, 13(2019), 1165-1172.
 60. **Migdal, C et Serres, M. (2011).** Reactive oxygen species and oxidative stress. *Med Sci (Paris)*, 27(4): 405-412.
 61. **Muche, A.A., Olayemi, O.O., Gete, Y.K. (2020).**Effects of gestational diabetes mellitus on risk of adverse maternal outcomes: a prospective cohort study in northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy and Childbirth*.73 (20).2-13.
 62. **Nakhjavani, M., Esteghamati, A., Nowroozi, S., Asgarani, F., Rashidi, A., Khalilzadeh, O. (2010).**Type 2 diabetes mellitus duration: an independent predictor of serum malondialdehyde levels. *Singapore Med J*, 1(7), 5–582.
 63. **Oluwafemi Omoniyi Oguntibeju., Groupe de phytomédecine et phytochimie. (2019).** Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 11(3), 45-63.
 64. **Omar, A. (2013).** Genetics of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 4(4), 114- 123.
 65. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2020).** Bibliothèque virtuelle de la santé. Campus virtuel pour la santé publique. Bibliothèque numérique de l'OPS.
 66. **Parham, M., Heidari, S., Khorramirad, A., Hozoori, M., Hosseinzadeh, F., Bakhtyari, L., Vafaeimanesh, J. (2014).** Effects of pistachio nut supplementation on blood glucose in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Revue diabetic studies*, 11(02), 190-196.
 67. **Peter-riesch, B., Philippe, J., Stalder, H. (2002).** Découverte d'un diabète sucré. *Revue Primary Care*, 2, 284-290.
 68. **Peter-Riesch, B., Philippe, J., Stalder, H. (2002).** Découverte d'un diabète sucré. *Revue Primary Care*, 2, 284-290.
 69. **Powers, S., Jackson, M. (2008).** Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*, 88(3), 1243-76.

Références bibliographiques

70. **Powers, S.K., Jackson, M.J. (2008).** Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*, 88(14), 1243-1276.
71. **Pradhan, A.D., Manson, J.E., Rifai, N., Buring, E., Ridker, P. (2001).** C - reactive protein interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *National Library of Medicine*, 286(3), 34-327.
72. **Prigent, A. (2018).** Analyse de sang : ce que veulent dire les résultats. *Le figaro santé*.
73. **Rydén L et al. (2013).** ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre- diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 34 (39), 3035-87.
74. **Savu, O., Ionescu-Tirgoviste, C., Atanasiu, V., Gaman, L., Papacoccea, R., Stoian. (2012).** Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*, 40(2), 16-709.
75. **Scheidegger, M.K. (2016).** Des troubles de sommeil lié au diabète. *D-journal«romand»*, 26 routes de Malagnou 1208, Genève.
76. **Schlienger, J.L. (2013).** Complication du diabète de type 2. *la Presse Médicale*, 42(5), 839-847.
77. **Schlienger, J.L. (2015).** Stress oxydant et diabète : mythe ou réalité. *Diabétologie Pratique*. 1-7.
78. **Schlienger, J.L. (2018).** Stress oxydant et alimentation. M. Elsevier(Ed), Manuel de nutrition pour le patient diabétique (pp.115). Paris : Elsevier
79. **Shane, M. (2020).** 6 complications du diabète de type 2 à connaître. *Healthline*. 1-10.
80. **Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, NV, et al. (2020).** Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidantes: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in physiology*, 694(11), 1-21.
81. **Shoelson, S., Herrero, L., A Nadia, A. (2007).** Résistance à l'obésité, l'inflammation et l'insuline. *Revue Gastroenterology*. 9, 2169-2180.
82. **Shoelson, S.E., Lee, J., Goldfine, A. (2006).** Inflammation and insulin resistance. *The journal of clinical investigation*, 116(8), 1793-1801.

Références bibliographiques

83. **Show, J., Olayemi, O., Gete, Y. (2020).** Effects of gestational diabetes mellitus on risk of adverse maternal outcomes: a prospective cohort study in northwest Ethiopia *BMC Pregnancy and Childbirth*, 73(20), 2-13.
84. **Solinas, G., Vilcu, C., Neels, J.G., Bandyopadhyay, G.K., Luo, J.L., Naugler, W., Grivennikov, S., Wynshaw-boris, A., Scadeng, M., Olefsky, J.M., Karin, M. (2007).** JNK1 in hematopoietic ally derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. *Revue cell metabolism*, 6, 386-397.
85. **Suchitra, M., Pallavi, M., Shivaprasd, P., Sachan, A., Rao Madusudhana, A., Aparna, R. (2011).** Uric Acid, Oxidants and Antioxidant Vitamins in Type 2 Diabetic Patients without Cardiovascular Complications. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 5(6), 4-1161.
86. **Suganya, K., Minji, K., Moon, Kyung. S., Mikyung, K. (2019).** Association of c-reactive protein with risk of developing type 2 diabetes mellitus, and role of obesity and hypertension: a large population-based Korean cohort study. *Scientific Reports*, 4573(9), 1-8.
87. **Sunganya, K., Minji, K., Moon-Kyung, S., Mi Kyung, K. (2019).** Association of C-reactive protein with risk of developing type 2 diabetes mellitus, and role of obesity and hypertension: A large population-based Korean cohort study. *Scientific Reports*, 4573 (2019), 1-8.
88. **Suzuki, K., Ito, Y, Inoue, T., Hamajima., N. (2011).** Inverse association of serum carotenoids with prevalence of metabolic syndrome among Japanese. *Clin Nutr*, 30, 369-75.
89. **Tishkowski, K., Gupta, V. (2021).** Erythrocyte sedimentation rate. *Treasure Island. StatPearls*.
90. **Tsalamandris, S., Antonopoulos, A.S., Oikonomou, E., Papamikroulis, G., Vogiatzi, G., Papaioannou, S., Deftereos, S., Tousoulis, D. (2019).** The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *European Cardiology Review*, 14(1), 50-59.
91. **Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., Telser, J. (2007).** Free radicals and antioxidants in normal physiological function and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39, 44-84.
92. **Vergés, B. (2019).** Physiopathologie de la dyslipidémie du diabète de type 2: nouvelles perspectives. *Médecines des maladies métaboliques*, 13(2), 140-146.

Références bibliographiques

93. **Wemeau, J.L.,Violettes, B.,Schlienger, J.L. (2014).** Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition. Edition Elsevier Masson SAS, 62.Rue Camille-Desmoulins 92442 Issy-Les Moulineaux cedex.
94. **Yanling, w., Yanping, D., Yoshimasa, T., Wen, Z. (2014).** Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. International Journal of Medical Sciences, 11(11), 1185-1200.
95. **Zelko I.N., Mariani T.J., et Folz R.J. (2002).**Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression, Free Rad. Biol. Med, 33(3), 337.
96. **Zubin Punthakee, M.D., M. Sc., FRCPC, Ronald Goldenberg, M.D., FRCPC, FACE, Pamela Kats, MD., FRCPC. (2018).** Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. Canadian Journal of Diabetes, 42(2018), 10-15.

Annexe 1

Fiche de renseignements

Age : - | |

Sexe : masculin | | féminin | |

Quelle est votre taille ?m

Quel est votre poids actuel ? kg.

IMC? m/kg

Quel type de diabète avez-vous ?

- Diabète type 1 | | - Diabète type 2 | | - Je ne sais pas | |

A quel âge, environ, un médecin vous a-t-il dit pour la première fois que vous aviez undiabète ? A l'âge de ans

Avez-vous des antécédents de diabète dans votre famille ?

- Oui | | - Non | |

Estimez-vous que votre diabète est :

- Bien équilibré | | - Moyennement équilibré | | - Mal équilibré | |

Quel type de traitement suivez-vous ?

- Orale (comprimés) | | → - Combien :

..... Cp/J -Depuis :

- Injection (insuline) | | → - Combien :... Inj/J -

Depuis :

- Aucun (régime alimentaire) | | → Depuis :

Avez-vous déjà été victime d'une complication aiguë du diabète (hypoglycémie, acidocétose diabétique, acidose lactique, coma hyperosmolaire) ?

Oui | | - Non | |

Si Oui, Laquelle :

Réalisez-vous des contrôles glycémiques par vous-même (a l'aide du glucomètre) ?

Oui | | - Non | |

Un médecin vous a-t-il dit que vous aviez trop de cholestérol ou de triglycérides(graisses) dans le sang

Oui | | - Non | |

Prenez-vous une alimentation adaptée à votre diabète ?

Oui | | - Non | |

Si oui, précisez quels sont ces aliments

Pratiquez-vous une activité sportive ?

Oui | | - Non | |

Si Oui, A quel rythme : - Rarement : | | - Parfois : | | - Tous les jours :

| ...

..... |

Consommez-vous du tabac ?

Oui | | - Non | |

Annexe 1

Consommez-vous de l'alcool ?

Oui | | - Non | |

Avez-vous des troubles du sommeil ?

Oui | | - Non | |

Combien d'heures dormez-vous par jour ? /jour

Avez-vous de l'hypertension artérielle ?

Oui | | - Non | |

Avez-vous déjà eu un problème avec votre cœur

Oui | | - Non | |

Avez-vous déjà eu un problème avec votre yeux avec ?

Oui | | - Non | |

Avez-vous consulté un médecin pour un problème des pieds lié ou non à votre diabète ?

Oui | | -Non | |

Avez-vous déjà été amputé ?

Oui | | - Non | |

Si Oui, quand :

Avez-vous déjà eu des problèmes rénaux ?

Oui | | - Non | |

Avez-vous une autre pathologie à part celle qui a déjà été citée ?

Oui | | -Non | |

|

**Le questionnaire est terminé.
Nous vous remercions d'avoir répondu à ces questions.**

Annexe 2

Tableau 01: Répartition des patients selon le sexe et l'âge

| Age | HOMME | FEMME |
|-------|-------------|-------------|
| | Pourcentage | Pourcentage |
| 30-40 | 3.75 | 5 |
| 40-50 | 2.5 | 14.25 |
| 50-60 | 16.25 | 15 |
| 60-70 | 10 | 15 |
| 70-80 | 7.5 | 10.75 |

Tableau 02: Répartition des patients selon l'IMC

| Indice de masse corporelle (IMC) | IMC ≤ 25 | 25 < IMC < 30 | IMC ≥ 30 |
|------------------------------------|----------|---------------|----------|
| Homme | 13.75 | 10 | 11.25 |
| Femme | 17.5 | 18.75 | 28.75 |

Tableau 03: Répartition des patients selon l'âge de découverte pour la première fois du DT2

| l'Age de découverte du diabète pour la première fois | Homme | Femme |
|--|-------|-------|
| 30-40 | 12.5 | 18.75 |
| 40-50 | 18.75 | 26.25 |
| 50-60 | 6.25 | 12.5 |
| 60-70 | 2.5 | 2.5 |

Tableau 04: Répartition des patients selon les antécédents familiaux

| Antécédents familiaux de diabète | Oui | Non |
|----------------------------------|-------|-------|
| Effectif total | 55 | 25 |
| Pourcentage | 68.75 | 31.25 |

Tableau 05: Répartition des patients selon leurs équilibres du DT2

| Equilibrage de diabète | Bien équilibré | moyennement équilibré | Mal équilibré |
|------------------------|----------------|-----------------------|---------------|
| HOMME | 3 | 22 | 13.5 |
| FEMME | 4.5 | 39.25 | 17.75 |

Tableau 06: Répartition des patients selon le type de traitement

| Traitement adapté | Orale (comprimés) | Injection (insuline) | Orale et Injection |
|-------------------|-------------------|----------------------|--------------------|
| Homme | 10 | 27 | 3.5 |
| Femme | 14.5 | 40.25 | 4.75 |

Annexe 2

Tableau 07: Répartition des patients selon l'alimentation adaptée

| Alimentation adaptée | Oui | Non |
|-----------------------------|-------------|-------------|
| Pourcentage | 52.5 | 47.5 |

Tableau 08: Répartition des patients selon l'activité physique

| Type d'activité | Activité sportive | Activité domestique | Sédentarité |
|------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------|
| Homme | 12.5 | 10 | 15 |
| Femme | 7.5 | 30 | 25 |

Tableau 09: Répartition des patients selon la consommation de tabac

| Tabac | Oui | Non |
|--------------------|-------------|-------------|
| Pourcentage | 17.5 | 22.5 |

Tableau 10: Répartition des patients selon les troubles de sommeil

| Troubles du sommeil | Oui | Non |
|----------------------------|------------|------------|
| Homme | 30 | 17 |
| Femme | 25 | 28 |

Tableau 11: Répartition des patients selon la durée de sommeil

| Durée de sommeil | 4h | 5h | 6h | 7h | 8h |
|-------------------------|-------------|-----------|------------|-------------|-------------|
| Homme | 27.5 | 15 | 5 | 7.5 | 2.5 |
| Femme | 10 | 10 | 7.5 | 6.25 | 8.75 |

Tableau 12: Répartition des patients selon les pathologies associés

| Pathologies associées | Hypertension artérielle | Problème du cœur | Problème des yeux | Problème des pieds | Déficiences rénale |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Homme | 15 | 8 | 8.75 | 17.5 | 6.25 |
| femme | 28.75 | 20 | 7.5 | 5 | 7.5 |

Tableau 13: Répartition des patients selon d'autres pathologies

| Autres pathologies | Goitre | Asthme | Rhumatisme | Accident vasculaire cérébral | Coronaropathie | Acidocétose diabétique |
|---------------------------|---------------|---------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Homme | 1.25 | 5 | 6.25 | 8.75 | 2.5 | 3.75 |
| Femme | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 5 | 1.25 | 1.25 |

Annexe 2

Tableau 14: Répartition des patients selon la concentration de la protéine C- Réactive la vitesse de sédimentation

| | Protéine C-Réactive | | Vitesse de sédimentation | |
|--------------|--------------------------|--------------|--------------------------|-----------|
| | CRP < 06mg/l (normal) | CRP > 06mg/l | VS < 10mm (normal) | VS > 10mm |
| Homme | 22.5 | 20 | 27.5 | 18.75 |
| Femme | 30 | 27.5 | 32.5 | 21.25 |

Tableau 15: Répartition des patients selon le taux de l' HbA1c

| Hémoglobine glyquée | HbA1c ≤ 06 % (Equilibré) | HbA1c > 06% (Non équilibré) |
|---------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Homme | 13.75 | 27.5 |
| Femme | 21.25 | 37.5 |

Tableau 16: Répartition des patients selon la valeur de la glycémie

| Glycémie | Glycémie équilibré (0.70-1.26g/l) | Glycémie non équilibré > 1.26g/l |
|--------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Homme | 2.5 | 37.5 |
| Femme | 3.75 | 56.25 |

Tableau 17: Répartition des patients selon les valeurs de cholestérol

| Cholestérol | Cholestérol équilibré | Cholestérol non équilibré |
|--------------|-----------------------|---------------------------|
| Homme | 14.25 | 28.75 |
| Femme | 24.25 | 32.75 |

Tableau 18: Répartition des patients selon les valeurs du triglycéride

| Triglycéride | TG Equilibré | TG Non équilibré |
|--------------|--------------|------------------|
| Homme | 22.5 | 27.5 |
| Femme | 18.75 | 31.25 |

Tableau 29: Répartition des patients selon les valeurs de l'urée sanguine

| Urée | Urée = 0.15-0.45 g/l (Equilibré) | Urée > 0.45 g/l (Non équilibré) |
|--------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Homme | 12.5 | 27.5 |
| Femme | 47.5 | 12.5 |

Annexe 2

Tableau 20: Répartition des patients selon les valeurs de la créatinine

| Créatinine | Créat = 7-14 mg/l (Equilibré) | Créat Non équilibré |
|-------------------|--|----------------------------|
| Homme | 15 | 25 |
| Femme | 48.75 | 11.25 |

Tableau 21: Répartition des patients selon les valeurs de stress oxydant

| | DT2 | Témoin |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| Vitamine C ($\mu\text{mol/L}$) | 10,17 \pm 2,97 | 20,49 \pm 3,82 |
| MDA ($\mu\text{mol/L}$) | 2,95 \pm 0,41 | 1,761 \pm 0,46 |
| Tlag (min) | 25,33 \pm 7,43 | 29,33 \pm 8,83 |
| Tmax (min) | 104 \pm 25,85 | 128 \pm 19,34 |
| Taux initial (nmol/ml) | 13,8 \pm 3,09 | 9,34 \pm 2,37 |
| Taux final (nmol/ml) | 22,8 \pm 3,85 | 19,83 \pm 3,27 |

Annexe 3



Prélèvements sanguins



Les réactifs nécessaires



Tubes en verre



Micropipettes



Balance de précision



Centrifugeuse



Vortex



Spectrophotomètre

Annexe 3

✚ Mode opératoire de la Vitamine C

❖ Pour la gamme étalon :

- Pour chaque solution de la gamme, prendre 0.75 ml de la solution et ajouter 0.75 ml d'eau distillée et 150 µl de Folin (1/10).
- Vortexer et incuber pendant 15 min à T° ambiante, puis lire les DO à 760 nm).

❖ Pour les échantillons :

1. 1 ml plasma + 0.5 ml de la solution TCA à 10%.
2. Vortexer, placer les tubes dans un bain à glace pendant 30 min.
3. Centrifuger à 3000 t/min pendant 10 min.
4. Prélever 0.75 ml du surnageant auxquels on ajoute 0.75 ml d'eau distillée et 150 µl de Folin (1/10).
5. Vortexer et incuber pendant 15 min à T° ambiante ;
6. Lire la DO au spectrophotomètre contre le blanc (H₂O distillée) à 769 nm

c) Expression des résultats

La concentration de la vitamine c est déterminée à partir de la courbe d'étalon.

✚ Mode opératoire de Malondialdéhyde (MDA)

Le principe consiste à mettre 100 µl de plasma en présence de 100 µl de TBA 0,67% ; et de 500 µl de TCA 20% ; vortexer et incuber au bain-marie à 100°C pendant 20 min ; après centrifugation à 6000 t/min pendant 10 min ; on récupère le surnageant et on lit la DO au spectrophotomètre contre le blanc (H₂O distillée) à 532 nm.

▪ Expression des résultats

Calculer la concentration de MDA en utilisant le coefficient d'extinction $\epsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$. Par l'équation suivante : [Malondialdéhyde] en µmol/L = $\text{DO} / \epsilon \cdot l$

DO: Densité optique

ε: coefficient d'extinction

l: le trajet (longueur de la cuve) qu'est égale à 1cm.