

N° d'ordre :

N° de série :



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

**UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED**  
**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE**

## **MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

En vue de l'obtention du diplôme de licence Académique

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

### **THEME**

**Évaluation de l'équilibre oxydant / antioxydant au  
cours de diabète de l'insulino-résistance et  
l'insulino-sécrétion**

Présenté par :

CHETEHOUNA Roumaïssa  
DEGACHI Ouidad  
HABITA Asma  
NECIB Maroua

Encadreur :

**Mr: DEROUICHE Samir**

Année universitaire: 2014/2015

# Remerciements

C'est grâce à dieu - الله - le tout puissant qui nous donné la volonté et la patience et le courage pour achever ce modeste travail et durant ces longues années d'études. Merci infiniment « Allah » le Tout Puissant pour les nombreuses grâces et les inspirations reçues gratuitement.

Nous voudrais exprimer notre profonde reconnaissance à :

**Mr DEROUICHE Samir** qui est notre guide dans ce recherche. Ses compétences scientifiques, son dévouement total pour la recherche, ses qualités humaines, ses précieux conseils ont été pour nous une source de réconfort et d'encouragement dans la réalisation de ce travail. Qu'il trouve dans ce mémoire la modeste expression de nos reconnaissances et de nos éternelles gratitude.

Les laboratoires qui nous ont accueillis

Laboratoire d'HEMATOLOGIE KHALIF Ammar

Nous tenons à offrir nos remerciements et nos sincères salutations au **Dr. KHELIF Ammar** spécialiste en hématologie. Pour nous accueillir dans sa clinique. Merci beaucoup pour votre humilité et de générosité et la gentillesse de nous .. Vous êtes vraiment une personne merveilleuse

Grand merci à responsable du laboratoire **ATTOUSSIE Mostapha** pour sa patience avec nous et pour ses conseils et de précieux conseils au cours de notre travail. Merci pour votre sens de l'humour, Merci beaucoup vraiment été des moments de plaisir

Laboratoire d'établissement public de santé de proximité d'EL-OUED le 19 mars

Nous tiens surtout à remercier mes encadrants **FARHAT HMIDA Saïid** et al Pour leurs orientations , me transmettre des compétences et qui ont su trouver les mots dans les moments de doute. nous avons remercie également pour leur gentillesse, leur disponibilité, leurs conseils et leurs confiances tout au long de cette travaille . nous leur dois en effet beaucoup.

Pharmacie du FARHAT

Dirigée par le Professeur **ABD ELLAOUI Lazhar** nos tiens à lui exprimer toute nos reconnaissances et nos sincères remerciements pour son accueil bienveillant au sein du laboratoire, pour sa rigueur scientifique et ses encouragements ainsi que pour la confiance qu'elles nous constamment témoignée

Nos remerciements vont également aux malades et à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation des différents bilans, explorations et examens dans le cadre de cette mémoire

Enfin, nous souhaite remercier tous ceux qui ne sont pas nommés ici mais qui ont contribué de près ou de loin à notre travail. Mille mercis.

**À tous ces intervenants, nous présentent nos remerciements, nos respects et nos gratitude.**

## Résumé

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'état de stress oxydatif au cours de diabète de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance. Notre expérimentation a été réalisée chez 35 individus volontaire d'âge ( $42,94 \pm 3,22$ ) ont été divisés en trois groupes. Le premier groupe individus sains (témoins), le deuxième groupe diabétique type 1 et le troisième groupe diabétique type 2, sur les quelles nous avons dosées quelques paramètres biochimiques sur différente liquide biologique (le sérum, les érythrocyte et la salive). Les résultats obtenus dans la présente étude montrent clairement que le diabète est confirmé par l'hyperglycémie observé chez tous les patients diabétiques. Les résultats obtenus montrent aussi une diminution de la concentration de l'acide urique sériques chez les diabétique de type 1 (10,78%) et les diabétiques de type 2 (26,83%) par rapport aux témoins, par contre et d'après nos résultats on a observé une augmentation de la peroxydation lipidique salivaire mais pas au niveau sérique. par ailleurs on a montré dans cette étude une élévation du taux de GSH érythrocytaire chez les diabétique type 1 (193,61%) et type 2 (13,25%) par rapport aux témoins. En conclusion la présente étude révèle que le diabète induit un déséquilibre de statut oxydant/antioxydant au niveau sérique, érythrocytaire et salivaire ce qui permet le développement des complications associées au diabète. Toutefois, de nouvelles études sont nécessaires afin d'identifier des autres marqueurs antioxydant dans différentes liquides biologiques pour bien diagnostiquer les diabétiques a fin de protéger contre les éventuelles complications de diabète.

**Mots clés:** Diabète, Stress oxydant, Acide urique, GSH, MDA.

## SOMMAIRE

<b>Introduction</b>	
<b>PREMIÈRE PARTIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>Chapitre I : Diabète</b>	
1-Généralité sur le pancréas.....	4
2-Le diabète.....	5
2-1- Physiopathologie de l'Insulino-sécrétions.....	5
2-1-1- Facteurs des risques .....	5
2-1-1-1- Facteurs génétiques.....	5
2-1-1-2- Facteurs immunitaire .....	6
2-1-1-3- Facteurs environnementaux .....	6
2-2- Physiopathologie de l'Insulinorésistance .....	7
2-2-1- Mécanisme de l'insulino-résistance .....	7
2-2-2- Apoptose des cellules $\beta$ .....	8
3-Implication du stress oxydant dans le diabète .....	8
3-1- La réaction de glycation .....	8
3-2- La voie des polyols .....	9
3-3- La protéine kinase C .....	9
4- Prise en charge thérapeutique du diabète .....	9
4-1- Les mesures hygiéno-diététiques .....	10
4-2- Antidiabétiques oraux .....	10
4-2-1- Antidiabétiques oraux classiques .....	10
4-2-2- Antidiabétiques récents .....	11
4-3- Insulinothérapies .....	12
<b>Chapitre II : Stress oxydant</b>	
1- Définition du stress oxydant .....	14
2- Les radicaux libres .....	14
2-1- Définition des radicaux libres .....	14
2-2- Types des radicaux libres .....	14
2-3- L'Origine et la nature des radicaux libres .....	15
2-3-1- L'Origine .....	15
2-3-2- La Nature .....	16
3- Dégâts oxydatif cellulaire de radicaux libre .....	17
3-1- L'oxydation des lipides .....	17

3-1-1- Peroxydation lipidique .....	17
3-1-2- L'oxydation du cholestérol .....	17
3-2- L'oxydation des protéines .....	17
3- 3- L'oxydation des sucres .....	18
3- 4- Oxydation de l'ADN .....	18
4- Les biomarqueurs de stress oxydant .....	19
4- 1- Biomarqueurs d'oxydant .....	19
4-1-1- La peroxydation lipidique .....	19
4-1-2- Produit de glycation avancé .....	19
4-2- Biomarqueurs d'antioxydant .....	19
4-2-1- Définition antioxydant .....	19
4-2-2- Les antioxydants enzymatiques .....	20
4-2-3- Les antioxydants non-enzymatiques .....	21
<b>DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE</b>	
<b>Chapitre I : Matériels et Méthodes</b>	
<b>I-Matériels</b> .....	24
1- Sujet et population d'étude .....	24
2- Matériels de laboratoire .....	24
3- Autres matériels .....	25
4- Réactifs .....	25
<b>II-Méthode</b> .....	26
1- Prélèvement des échantillons .....	26
2- Méthode de dosage des paramètres biochimiques .....	26
2-1-Méthode de dosage de la glycémie .....	26
2-1-1- Principe de la méthode .....	26
2-1-2- Réactif .....	26
2-1-3- Mode opératoire .....	27
2-1-4- Calculs .....	27
2-2-Méthode de dosage de l'uricémie .....	27
2-2-1-Principe de la méthode .....	27
2-2-2-Réactif .....	28
2-2-3-Mode opératoire .....	28
2-2-4-Calculs .....	28
2-3-Méthode de dosage du malondialdéhyde .....	29

2-3-1- Principe de méthode de préparation de la salive .....	29
2-3-2- Mode opératoire .....	29
2-4- Méthode de dosage de glutathion réduit érythrocytaire .....	29
2-4-1- Principe de méthode de séparation d'homogénat érythrocyte .....	29
2-4-2- Mode opératoire .....	30
2-4-3- Calcule .....	30
<b>Chapitre II : Résultats et Discussions</b>	
<b>Résultats</b> .....	32
1- Effets de diabète sur la glycémie .....	32
2- Effets de diabète sur la concentration d'acide urique sérique .....	33
3- Effets de diabète sur la malondialdéhyde sérique .....	34
4- Effets de diabète sur la malondialdéhyde salivaire .....	35
5- Effets de diabète sur la glutathion érythrocytaire .....	36
<b>II-Discussion</b> .....	37
<b>Conclusion</b> .....	41
<b>Références bibliographiques</b> .....	42
<b>Résumé et Mot-clé</b>	

## LISTE DES TABLEAUX

Tableaux	Titre	Page
01	Les classes des médicaments classiques du diabète	11
02	Sources endogènes et exogènes des radicaux libres	15
03	Le taux du glucose (g/l) chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins	32
04	La concentration d'acide urique sérique chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins	33
05	La concentration de MDA sérique chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins	34
06	La concentration de MDA salivaire chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins	35
07	La concentration de GSH chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins	36

## LISTE DE FIGURES

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	Le pancréas	04
<b>02</b>	Facteur de développement de diabète type 1	06
<b>03</b>	Nature des différentes espèces radicalaires impliquées dans le stress oxydant	16
<b>04</b>	Le taux de glucose (g/l) chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins	32
<b>05</b>	La concentration de l'acide urique sérique chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins.	33
<b>06</b>	La concentration de MDA sérique chez les diabétiques type 1, type 2 et chez les témoins	34
<b>07</b>	La concentration de MDA salivaire chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins	35
<b>08</b>	La concentration de GSH érythrocytaire chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins	36

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN:** Acide DésoxyriboNucléique  
**ADO:** Antidiabétiques oraux  
**ADP:** Adénosine Diphosphate  
**AGE:** Advanced Glucated End product  
**C°:** Degrée Celsius  
**CAT :** La catalase  
**CAT:** Catalase  
**•C-OH:** Le radical alkyles  
**CHE:** CHolesterol Esterase  
**CHO:** CHolesterol Oxidase  
**1CDNB:** 1-Chloro-2,4-DiNitroBenzène  
**Cl :** Chlore  
**CT:** Cholestérol total  
**Cu<sup>2+</sup> :** Cuivre  
**DAG :** Diacylglycérol  
**DID :** Diabète insulino dépendant  
**dl:** Décilitre  
**DO:** Densité optique  
**DPP-:** La Dipeptidyl-peptidase 4  
**DT 1:** Diabète de Type 1  
**DTNB :** Acide 5, 5'- dithiobis 2-nitrobenzoïque  
**ERO:** Espece Reactive Oxygene  
**ES:** Erreur Standard  
**Fe<sup>2+</sup>:** Fer  
**g:** Gramme  
**GABA:** Glutamic AminoButuric Acid  
**GAD:** Glutamic Acid Décarboxylase  
**GK:** GlyceroKinase  
**GLUT4:** GLUcose Transportor  
**GOD:** Le glucose oxydase  
**GPO:** Glycerol-3-Phosphate Oxidase

**GPx** : Les glutathion peroxydases  
**GSH/GSSG**: Glutathion oxydé  
**GSH**: Glutathion  
**GST**: Glutathion-S-Transférase  
**H<sup>+</sup>** : Proton d'Hydrogene  
**H<sub>2</sub>O**: Molecule d'eau  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: Eau oxygénée  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: Peroxydes d'hydrogène  
**Hb** : Hémoglobine  
**HDL**: High Density Lipoprotein  
**HO<sup>°</sup>** : Radical hydroxyle  
**HOCl**: L'acide hypochlorique  
**IAA**: Anticorps anti insuline  
**IndSeGPx** : La glutathion peroxydase sélénium-indépendante  
**Kg**: Kilogramme  
**LDL**: Low Density Lipoprotein  
**LPL**: Lipoprotéine Lipase  
**M**:Molaire  
**MDA**: MalonDiAldéhyde  
**mg**: Milligramme  
**min**: Minute  
**ml**: Milliliter  
**NADPH**: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit  
**nm** : Nanomètre  
**NO<sub>2</sub>**: Nitrique DIOxyde  
**NO**: MonOxyde d'azote  
**NO<sub>3</sub><sup>-</sup>**: Peroxynitrite  
**O<sub>2</sub>** :Oxygène  
**8-OH-dG**: 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine  
**O<sub>2</sub><sup>•-</sup>**:Radical superoxyde  
**<sup>1</sup>O<sub>2</sub>**: Stabilise l'oxygène singlet  
**•OH**: Radical hydroxyl  
**OHCl**: Oxydants Chlorés  
**•OOH**: Radical hydroperoxyde

**ONOO<sup>-</sup>** : Peroxynitrite

**PCD** : 4.2 dichlorophénol sulfonate

**PKC**: La protéine kinase C

**PL** : PhosphoLipides

**POD**: PerOxiDase

**Q10**: Quinone 10

**ROO<sup>o</sup>**: Radical peroxyde

**RAGE**: Receptor of Advanced Glucated End product

**RCS**: Les espèces réactives du chlore

**RL** : Les radicaux libres

**ROS** : Reactive Oxygen Species

**Sec**: Seconde

**SeGPx** : La glutathion peroxydase sélénium-dépendante

**SOD**: Superoxyde dismutase

**SOD**: SuperOxyde Dismutases

**TBA** : Acide thiobarbiturique

**TCA**: Acide trichloroacétique

**TG**: TriGlycérides

**TNB** : Acide thionitrobenzoïque

**TNF  $\alpha$** : Tumor Nucrosis Factor

**U**:Unite internationale

**UV** :Ultra-Violet

**VLDL**: Very Low Density Lipoproteine

**Zn**: Zinc

**$\mu$ l** : Microlitre

## Introduction

Le diabète sucré est une maladie potentiellement mortelle et un groupe d'affections métaboliques caractérisées par la présence d'hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline ou d'une anomalie de l'action de l'insuline ou les deux conjuguées (MODIBO ., 2013).

D'après la Fédération internationale du diabète, la prévalence a été augmenté de façon très importante au cours de ces dernières années vers 382 millions de personnes ont été touchées en 2013 le taux de croissance actuel se poursuit et le nombre total de diabétiques dépassera les 592 millions vers 2035 (HEMKENS et *al.*, 2009). En plus de ces chiffres alarmants, il faut tenir compte des personnes qui ignorent qu'elles sont diabétiques car le développement de la pathologie est silencieux et sournois. Le diabète responsable chaque année dans le monde de près de 4 millions de décès (AUNERVAL ., 2010). Des nombreuses études suggèrent que le diabète s'accompagne d'un stress oxydant qui favorise le développement de la maladie en perturbant l'insulino-sécrétion, en favorisant l'insulino-résistance (ROSENSTOCK et *al.*, 2008).

Le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et la destruction par des systèmes de défenses anti-oxydantes. Les radicaux libres peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses: cibles protéines, lipides et acide nucléiques (BOUMAZA ., 2009).

L'objectif de notre étude est une contribution à l'étude de l'évaluation de certaine paramètre de stress oxydant au niveau sérique, érythrocytaire et salivaire chez des patients diabétiques de type 1 et type 2 dans région d'El-Oued.

A stack of seven colorful books (purple, pink, red, yellow, green, cyan, blue) is positioned at the top left. A blue computer mouse with a cord is at the bottom right. The background is white with a faint, light blue circular outline.

**PREMIÈRE PARTIE**

*Synthèse  
bibliographique*

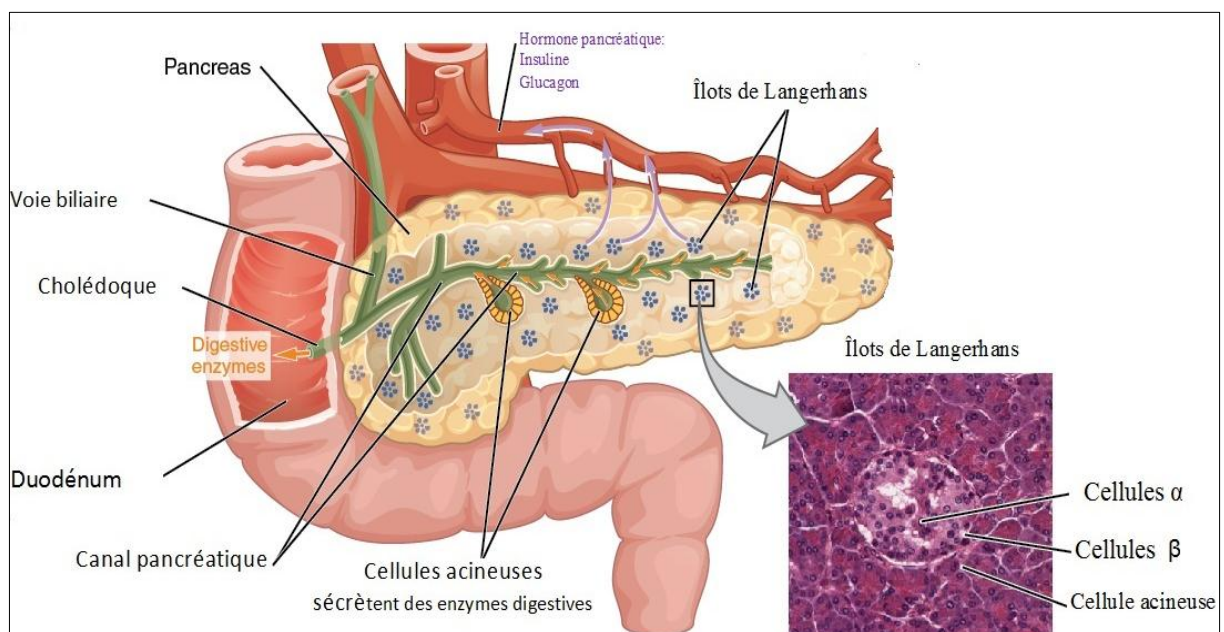
A stack of ten colorful books in shades of purple, pink, red, orange, yellow, light green, green, cyan, blue, and light blue. A blue computer mouse is connected to the stack by a blue cord that loops around the base of the books. The entire scene is set against a white background with a faint, light blue circular outline.

# Chapitre I

## *Diabète*

## 1- Généralité sur le pancréas

Le pancréas est un organe mou, de forme triangulaire, situé en bonne partie à l'arrière de l'estomac (MARIEB et HOEHN., 2010), est une glande abdominale reliée au duodénum, qui se compose de deux compartiments fonctionnellement et morphologiquement distincts découlant de l'endoderme (PAUL., 2013), Le compartiment exocrine (98 % de la masse totale de l'organe) est une glande tubulo-acineuse qui produit le bicarbonate de sodium qui neutralise le HCl dans l'estomac et permet le chyme dans le duodénum d'un pH légèrement alcalin et des enzymes digestives y compris la trypsine et la chymotrypsine, qui digèrent les protéines; amylase pancréatique, qui digère l'amidon; et la lipase, qui digère la graisse (RAVEN et JOHNSON., 2002), qui passent à travers les canaux pancréatiques pour vider dans le duodénum à proximité de l'ouverture de la voie biliaire, où ils contribuent à la transformation des aliments (FRANDSON et *al.*, 2009), le compartiment endocrinien (< 2 % du tissu pancréatique) disséminés entre les cellules acineuses, et surtout dans la région de la queue du pancréas, de minuscules amas de cellules appelés îlots pancréatiques, ou îlots de Langerhans (Figure 01) (MARIEB et HOEHN., 2010), comprenant cinq hormones sécrétant différents sous-type de cellules hormonopoiétique:  $\alpha$ -  $\beta$ -  $\delta$ -  $\epsilon$ -, et PP cellules sécrétant le glucagon, l'insuline, la somatostatine, la ghréline, et PP (de polypeptide pancréatique), respectivement. L'interaction intime entre les îlots et les cellules vasculaires régule la libération d'hormones, l'établissement d'un contrôle fin de l'homéostasie du glucose dans le corps.



**Figure 01** : Le pancréas (MARIEB et HOEHN., 2010)

L'insuline et le glucagon agissent de façon coordonnée pour maintenir l'homéostasie glycémique en régulant le stockage, le métabolisme et la néogenèse de glucose. Somatostatine et PP ont été impliqués dans la régulation d'autres hormones et exocrine sécrétion d'enzymes. La fonction de la ghréline, sécrétée par  $\epsilon$ - cellules, ne sait pas encore ce qui concerne l'homéostasie glycémique (PAUL., 2013).

Le pancréas peut, comme tout autre organe, être la cible d'attaques radicalaires. Néanmoins, il est plus sensible à ce type d'attaques car les cellules  $\beta$  ont de plus faibles quantités d'éléments antioxydants (CLAEYSSSEN., 2009).

## 2- Diabète

### 2-1- Physiopathologie de diabète de l'Insulino-sécrétions

C'est une forme (pure) de diabète appelé diabète insulino-dépendant (DID), ou encore diabète juvénile). Il est dû à une carence absolue en insuline par destruction des cellules  $\beta$  pancréatique (ANNICK et *al.*, 2012). Cette maladie touche majoritairement des enfants, adolescents et adultes jeunes, mais peut survenir à tout âge (REDOUANE., 2011). Il se caractérise par une émission d'urine excessive (polyurie), une soif intense (polydipsie) et un appétit anormalement augmenté (polyphagie). Il y a deux sous-types: diabète de type 1A; auto-immun incluant le type 1 lent et diabète de type 1B; idiopathique (absence d'anticorps) (CLAUDE MBANYA., 2010).

#### 2-1-1- Facteurs des risques

##### 2-1-1-1- Facteurs génétiques

La contribution génétique de l'atteinte par ce type a été démontrée par des études sur les jumeaux où le taux de concordance diffère d'une manière significative entre les monozygotiques (environ 50%) et les jumeaux dizygotiques (6%) (AUNERVAL., 2010).

Il s'agit d'une susceptibilité multigénique en cause:

- Le 1<sup>er</sup> et le principal se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes ou du système HLA de classe II avec un risque relatif de 3 à 5, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4.

-Le 2<sup>ème</sup> gène repéré se situe dans la région du gène de l'insuline mais d'autres régions du génome sont impliquées. Leur étude permettra peut-être d'améliorer le dépistage du risque génétique (ANONYME., 2004).

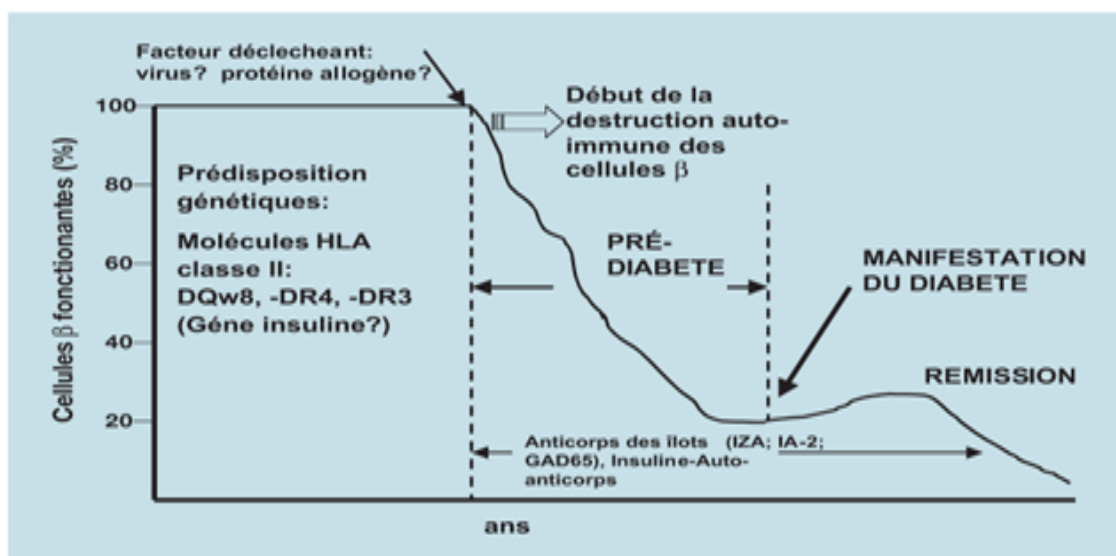
### 2-1-1-2- Facteurs immunitaire

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immunitaire dans laquelle les îlots pancréatiques montrent une infiltration abondante des cellules mononuclées qui comprennent des cellules dendritique, des macrophages et des cellules T (ALLAN., 2008).

Bien que la destruction des cellules  $\beta$  par médiation des cellules T, l'implication des anticorps (Anticorps anti insuline IAA, Anticorps antiacide glutamique décarboxylase (GAD), Anticorps Anti-ICA69) qui ont été d'une grande importance en permettant un diagnostic précis et la prédiction des individus risqué de développer ce type (KEBIECHE et *al.*, 2011)

### 2-1-1-3- Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie (Figure 02). Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes (virus) au cours de la période d'enfance, limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer une maladie auto-immune (REDOUANE ., 2011)



**Figure 02** : Facteur de développement de diabète type 1 (BUYSSCHAERT., 2006).

## 2-2- Physiopathologie de diabète de l'Insulinorésistance

C'est une forme de diabète La plus fréquente, appelé aussi diabète non insulinodépendant qui caractérisé par une résistance à l'insuline et /ou un défaut de sécrétion d'insuline (MODIBO., 2013), c'est-à-dire le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou quand l'organisme n'utilise pas efficacement l'insuline qui est produite, le glucose s'accumule dans sang (SHINDE et *al.*, 2011). Il représente plus de 90% de tous les diabètes dans le monde surtout chez les individus de plus de 40 ans (CLAUDE MBANYA., 2010). Il existe probablement plusieurs étiologies spécifiques au diabète de type 2 :

### 2-2-1-Mécanisme de l'insulino-résistance

Une des premières phases du diabète de type 2 est l'insulino-résistance, sa mise en place fait intervenir de hautes concentrations en acides gras qui sont le tissu adipeux dans la circulation. Ces acide gras sont ensuite oxydés dans le tissu périphériques en acétyl coenzyme A, en diacylglycérol et en céramides, ce qui entraîne l'augmentation d'une isoforme d'une protéine kinase C. cette kinase phosphoryle le récepteur IRS-1 sur les acides aminés sérines et thréonine ce qui a pour conséquence d'inhiber la phosphorylation de la tyrosine qui est requis pour libérer l'insuline (BRINGUIER., 2013). Ainsi, la translocation des vésicules renfermant le transporteur GLUT4 est inhibée, le glucose circulant ne peut donc pas entre dans les cellules. Ce la favorise l'hyperglycémie ; le pancréas va donc s'adapter en produisant l'insuline (AUNERVAL., 2010).

La résistance à l'insuline combine deux types d'anomalies :

- Anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur qui correspond à une diminution du nombre des récepteurs sans modification de leur affinité.
- Anomalie de la transmission post-récepteur ; défaut de l'activité du transport transmembranaire du glucose en réponse à la liaison insuline/récepteur (BUYSSCHAERT., 2006).

### 2-2-2-Apoptose des cellules $\beta$

Dans les cellules  $\beta$ , l'accumulation des acides gars libre est toxique, cette toxicité passe par la formation de céramide, induisant l'augmentation d'oxyde nitrique NO et l'activation de l'apoptose. de plus, une concentration élevée en glucose induit une l'apoptose médiée par l'IL-1  $\beta$  sur des cellules  $\beta$  dans un modèle de rat diabétique de type 2, mais aussi sur des ilots humains (MAEDLER et *al.*, 2002) . L'hyperglycémie chronique est également responsable de la formation d'espèces réactives de l'oxygène ; ROS pour (réactive oxygène espèces) qui

contribue avec l'IL-1  $\beta$  à la transcription du facteur NF $\kappa$ B. De plus, le tissu adipeux sécrète des hormones et des cytokines ayant des actions auto et paracrine. Les adipocytes peuvent sécréter de la leptine, des antagonistes du récepteur à l'IL-1  $\beta$ , du TNF $\alpha$  et de l'IL-6 ces facteurs sont tous augmentés et sont liés à l'insulinorésistance (DONATH *et al.*, 2003).

### 3- Implication du stress oxydant dans le diabète

Plusieurs axes de recherches ont examiné le rôle du stress oxydatif sur l'apparition et le développement des troubles diabétiques éventuellement via la formation des radicaux libres oxygénés (KEBIECHE *et al.*, 2011). L'élévation de la glycémie est associée à une augmentation du stress oxydatif, qui semble contribuer au développement des complications du diabète, incluant des lésions sur les gros et les petits vaisseaux sanguins (macro et micro-angiopathie) susceptibles d'avoir de graves conséquences sur des organes cibles comme les nerfs, les yeux ou les reins (EDEAS *et al.*, 2010)

L'hyperglycémie joue un rôle important dans la pathogenèse de ces complications. Des concentrations anormalement élevées en glucose circulant peuvent induire un stress oxydant par le biais de divers mécanismes (SHEN *et al.*, 2010). Ainsi, l'état d'hyperglycémie chronique stimule la génération d'espèces oxygénées réactives, l'activation de la protéine kinase C, la voie des polyols et favorise la réaction de glycation (EDEAS *et al.*, 2010).

#### 3-1- Réaction de glycation

L'état d'hyperglycémie chronique favorise également les réactions de glycation non enzymatique, caractérisée par la fixation irréversible du glucose sur les fonctions amines des protéines. Cette réaction conduit à la formation de produits d'Amadori et de glycation avancée (AGE : Advanced glycation end Product) à partir d'une base de Schiff (BONNEFONT-ROUSSELOT *et al.*, 2007). Une fois formés, les AGE modifient la structure et les fonctions des protéines et participent au développement d'un stress oxydant et d'un état pro-inflammatoire (GILLERY., 2006). En effet, l'hyperglycémie a comme traduction immédiate la production de radicaux libres qui réduisent l'activité d'une des enzymes de la glycolyse, la glyceraldéhyde-3-phosphate déhydrogénase (GAPDH) (LEVERVE., 2006).

La formation des produits finaux de glycation (AGE) est due à l'augmentation de la glycation enzymatique des protéines, des lipides et des acides nucléiques. Une fois formés, l'AGE peut influencer la fonction cellulaire en se liant à plusieurs sites membranaire, y compris le récepteur de l'AGE (RAGE). L'interaction des AGE au RAGE conduit à la génération intracellulaire des radicaux libres de l'oxygène (JURGEN *et al.*, 2005) et,

parallèlement, l'épuisement des antioxydants. L'élévation du stress oxydatif cellulaire finalement conduit à l'activation du facteur de transcription NFK $\beta$ , sensible au balance redox cellulaire qui joue un rôle très important dans la régulation de nombreux gènes comme les cytokines (TNF, IL6, IL8); les Molécules d'adhésion (VCAM-1, VCAM-2), le facteur tissulaire procoagulant, l'endothéline-1, iNO-synthase et la cyclo-oxygénase, hème oxygénase de type-1, et la 5-lipoxygénase (RONDEAU., 2010).

### 3-2- Voie des polyols

Le glucose, de ce fait, s'accumule dans les tissus périphériques et active une voie accessoire, la voie des polyols. Dans cette voie, le glucose est transformé en sorbitol par l'aldose réductase, qui n'est activée qu'en présence d'une hyperglycémie, car elle possède une faible affinité pour le glucose. La réaction a lieu en présence du cofacteur NADPH,H<sup>+</sup> issu de la voie des pentoses phosphates. Le sorbitol est ensuite transformé en fructose par le sorbitol déshydrogénase, dont le cofacteur est le NAD<sup>+</sup>.L'activation de cette voie peut avoir des effets délétères (BROWNLEE., 2001). Cette baisse de cofacteur et de GSH réduit augmente la sensibilité de la cellule au stress oxydant (BROWNLEE., 2005).

### 3-3- Protéine kinase C

L'hyperglycémie induit une synthèse accrue de diacylglycérol (DAG) à partir des intermédiaires de la glycolyse, qui est un cofacteur activateur des différentes isoformes de la protéine kinase C (PKC). L'augmentation de l'activité de l'enzyme induit une augmentation de l'expression des gènes néfastes pour la cellule et au contraire, diminue celle des gènes bénéfiques (RONDEAU., 2010).

## 4- Prise en charge thérapeutique du diabète

Les objectifs du traitement sont: la normalisation de l'HbA1C (< 6,5 %), l'amélioration des glycémies et de l'insulino-sensibilité, la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, dyslipidémie) (COLHOUN., 2013).

Les moyens dont on dispose pour traiter sont :

#### **4-1- Mesures hygiéno-diététiques**

Les mesures hygiéno-diététiques sont la pierre angulaire du traitement du diabète. Elles permettent à la fois de contrôler les perturbations de l'équilibre glycémique et de prévenir l'apparition des complications micro et macro-vasculaires (BORIES., 2012)

Globalement, l'instauration de mesures hygiéno-diététiques chez un patient diabétique correspond sur le plan diététique à un régime alimentaire légèrement hypocalorique, surtout si le patient présente un surpoids, il est en effet démontré qu'un amaigrissement de seulement 5 % du poids corporel apporte un bénéfice glycémique non négligeable (SARITA *et al.*, 2011), à l'aide de l'infirmière spécialisée et d'une diététicienne, le patient apprendra les bases d'une alimentation équilibrée (SLAMA-CHAUDHRY *et al.*, 2013). Le fait de perdre du poids (même de 2 kg à 5 kg) peut contribuer à abaisser le taux de sucre sanguin. Pour bien des gens, une alimentation saine et un programme d'exercices peuvent suffire à équilibrer la glycémie (MOREL *et al.*, 2012). L'activité physique C'est une partie intégrante du traitement en complément des mesures diététiques et du traitement médicamenteux s'il a lieu. Les études montrent que l'exercice physique permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (permettant un meilleur contrôle glycémique) (BORIES., 2012), en cas d'instauration d'un traitement médicamenteux, ces mesures doivent être maintenues à vie, elles sont la base même du traitement antidiabétique et potentialisent l'efficacité des médicaments (SARITA *et al.*, 2011).

#### **4-2- Antidiabétiques oraux**

##### **4-2-1- Antidiabétiques oraux classiques**

Le régime alimentaire et l'exercice ne suffisent pas à eux seuls; la prise de médicaments devient alors nécessaire pour maintenir constant le taux de sucre sanguin. Les antidiabétiques oraux (ADO), également appelés hypoglycémiantes oraux, permettent d'abaisser le taux de sucre dans le sang. Ces agents agissent sur la cellule B du pancréas, la production hépatique du glucose, la digestion des glucides ou encore sur l'isulinosensibilité (MOREL *et al.*, 2012). Ils peuvent être regroupés sous cinq classes chimiques différentes, présentées dans le tableau 01, ci-après. Notons toutefois que les biguanides et les sulfamides hypoglycémiantes sont les deux classes les plus fréquemment prescrites (LECAQUE., 2011).

**Tableau01** : Les classes des médicaments classiques du diabète (LECAQUE., 2011).

Classe chimique	Biguanides	Sulfamides hypoglycémifiants	Glinides	Glitazones	Inhibiteurs des alpha glucosidases
<b>Spécialités</b>	Metformine, GLUCOPHAGE, STAGID	Glimépiride AMAREL Glibenclamide DAONIL Gliclazide DIAMICRON	Répaglinide NOVONORM	Pioglitazone ACTOS (étude des effets indésirables en cours)	Acarbose GLUCOR Miglitol DIASTABOL
<b>Mécanisme d'action</b>	Augmente la sensibilité de l'insuline au niveau des muscles et du foie. Réduit la néoglucogénèse hépatique.	Stimule la sécrétion de l'insuline au niveau des cellules bêta pancréatiques.	Stimule la sécrétion de l'insuline au niveau des cellules bêta pancréatiques.	Diminution de l'insulinorésistance	Retarde l'hydrolyse des glucides complexes au niveau intestinal, entraînant une absorption plus tardive
<b>Modalité de prise</b>	Au cours ou en fin de repas	Avant les repas	Avant les repas	Au cours des repas	Au début des repas
<b>Effets indésirables</b>	Troubles digestifs Acidose lactique (car inhibition de la néoglucogénèse)	Hypoglycémies Effet antabuse	Hypoglycémies (moins puissantes qu'avec les SH) Troubles digestifs	Rétention hydrosodée Prise de poids Anémie Hypoglycémie Troubles digestifs Céphalées	Troubles digestifs Élévation des transaminases
<b>Contre indications</b>	Insuff rénale modérée ou sévère (Clairance <60mL/mn) Insuff hépatique Hypoxie tissulaire Alcoolisme Grossesse, allaitement	Diabète type 1 Insuff rénale sévère (Clairance <30mL/mn) Insuff hépatique sévère Grossesse, allaitement	Diabète type 1 Insuff hépatique sévère Grossesse, allaitement	Insuff cardiaque Insuff hépatique Grossesse, allaitement	Insuff rénale sévère (clairance de la créatinine <25mL/mn) Troubles de la digestion, de l'absorption Maladies inflammatoires chroniques ATCD de syndrome occlusif, ulcère, hernie
<b>Interactions médicamenteuses</b>	Déconseillé avec alcool (IH), produits de contraste iodés	CI : daktarin, glinides Déconseillé : alcool	CI : inhibiteurs et inducteurs enzymatiques, gemfibrozil (hypoglycémies), SH	CI : insuline (risque accru d'insuff cardiaque)	Déconseillé : adsorbants intestinaux, enzymes digestives
<b>Commentaires, conseils pratiques d'utilisation</b>	Recommandé par la HAS en première intention du traitement par ADO du diabète de type 2	Bons résultats mais risque important d'hypoglycémies ; ne pas administrer si absence de repas	Précaution toute particulière pour les conducteurs de machine, du fait des risques d'hypoglycémie	Réaliser un bilan préalable de la fonction cardiaque et un dosage des transaminases tous les deux mois	Troubles digestifs (flatulence, météorisme) minimisés par une posologie progressive

#### 4-2-2- Antidiabétiques récents

La sécrétion prandiale d'insuline est due d'une part à l'élévation de la glycémie et d'autre part à des facteurs insulino sécréteurs appelés Incrétines (le principal est le GLP-1) qui sont détruits par la Dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-), Deux types de molécules ont donc été développés (BRINGUIER., 2013).

- Les incréтино-mimétiques, agonistes des récepteurs GLP-1 : sont des incréтины injectables. Ce sont des composés qui ont la même activité mais qui sont plus résistants à la dégradation par le DPP-4 (BORIES., 2012), deux molécules sont disponibles dans cette classe: l'exénatide (BYETTA) et le liraglutide (VICTOZA) (BRINGUIER., 2013).

- Les inhibiteurs de la DPP-4 qui prolongent la durée de vie du GLP-1 : Les inhibiteurs du DPP-4 (dipeptidyl peptidase -4) sont des incréтины orales. En diminuant l'action des enzymes responsables de la dégradation du GLP 1, on augmente ainsi sa demi-vie, ce qui permet de diminuer la glycémie. Il existe actuellement 3 molécules différentes la

Sitagliptine (Januvia® / Xelevia®), la Vildagliptine (Galvus®) et la Saxagliptine (Onglyza®) (BORIES., 2012).

### **4-3-Insulinothérapies**

L'évolution naturelle du diabète de type 2 en parallèle avec l'insulino-résistance se fait de manière inexorable vers un déficit de l'insulino-sécrétion. L'instauration d'un traitement par insuline peut se faire soit de manière transitoire pour faire face à une situation clinique aiguë soit de manière définitive (le plus souvent) après échec des traitements oraux. Les deux effets secondaires les plus fréquents de l'insuline sont la prise de poids et l'hypoglycémie (BORIES., 2012).



# **Chapitre II**

## *Stress oxydant*

## 1- Définition du stress oxydant

Le stress oxydant est défini comme un déséquilibre entre les processus biochimiques de production des ERO et ceux qui sont responsables de leur contrôle et élimination (MASSART., 2011). Il s'agit donc d'une perturbation dans l'équilibre pro-oxydant/antioxydant en faveur de la formation des espèces réactives (MLLE CONG., 2012).

Le stress oxydant peut sérieusement influencer la viabilité des cellules et induire des réponses cellulaires conduisant à la mort cellulaire. De nombreuses études ont montré la relation entre les dommages oxydatifs de molécules et mécanismes physiopathologiques des maladies graves comme l'athérosclérose, les maladies neuro-dégénératives et le diabète. Il existe également un lien entre le stress oxydatif et le processus de vieillissement (CLEMENTINE., 2013).

## 2- Radicaux libres

### 2-1- Définition des radicaux libres

Les radicaux libres (RL) sont des espèces chimiques indépendantes qui contenant un ou plusieurs électrons non appariés (célibataire) (NTIMBANE., 2009). Ces espèces réactives partagent la même propriété ; ont de fait une durée de vie généralement très courte (LENZI., 2011), très instables (AUBERVAL., 2010) et très réactifs connus sous le nom espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui sont toxiques pour l'organisme parce que responsables de dysfonctions et de mort cellulaire (NKHILI., 2009).

### 2-2-Types des radicaux libres

Il existe majoritairement trois grandes familles d'espèce réactives :

- Les espèces réactives d'oxygène ou ROS issues de la réduction incomplète d'oxygène dont  $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $HO^\circ$  et  $1O_2$  ...
- Les espèces réactives de l'azote ou RNS qui donnent entre autres des peroxy-nitrites ( $ONOO^\cdot$ ) du monoxyde azote (NO) et radical peroxy ( $ROO^\circ$ ).
- Les espèces réactives du chlore ou RCS l'acide hypochlorique HOCL (CHAAYA., 2010)

Les principales EOR que nous pouvons retrouver dans la cellule, en distinguant les espèces radicalaires et des espèces non radicalaires (LENZI., 2011).

- EOR radicalaires: l'anion superoxyde  $O_2^\circ$ , le radical hydroxyl  $HO^\circ$ , l'oxyde nitrique  $NO^\circ$ .
- EOR non radicalaires: l'oxygène singlet  $^1O_2$ , le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , le peroxy-nitrite  $NO_3^-$ , l'acide hypochloreux HClO (GISMONDI., 2012).

### 2-3- Origine et la nature des radicaux libres

Dans les systèmes biologiques, une grande variété de radicaux libres peut être produite et leur réactivité dépend de leur nature et de celle des molécules rencontrées (NTIMBANE., 2009).

#### 2-3-1- Origine

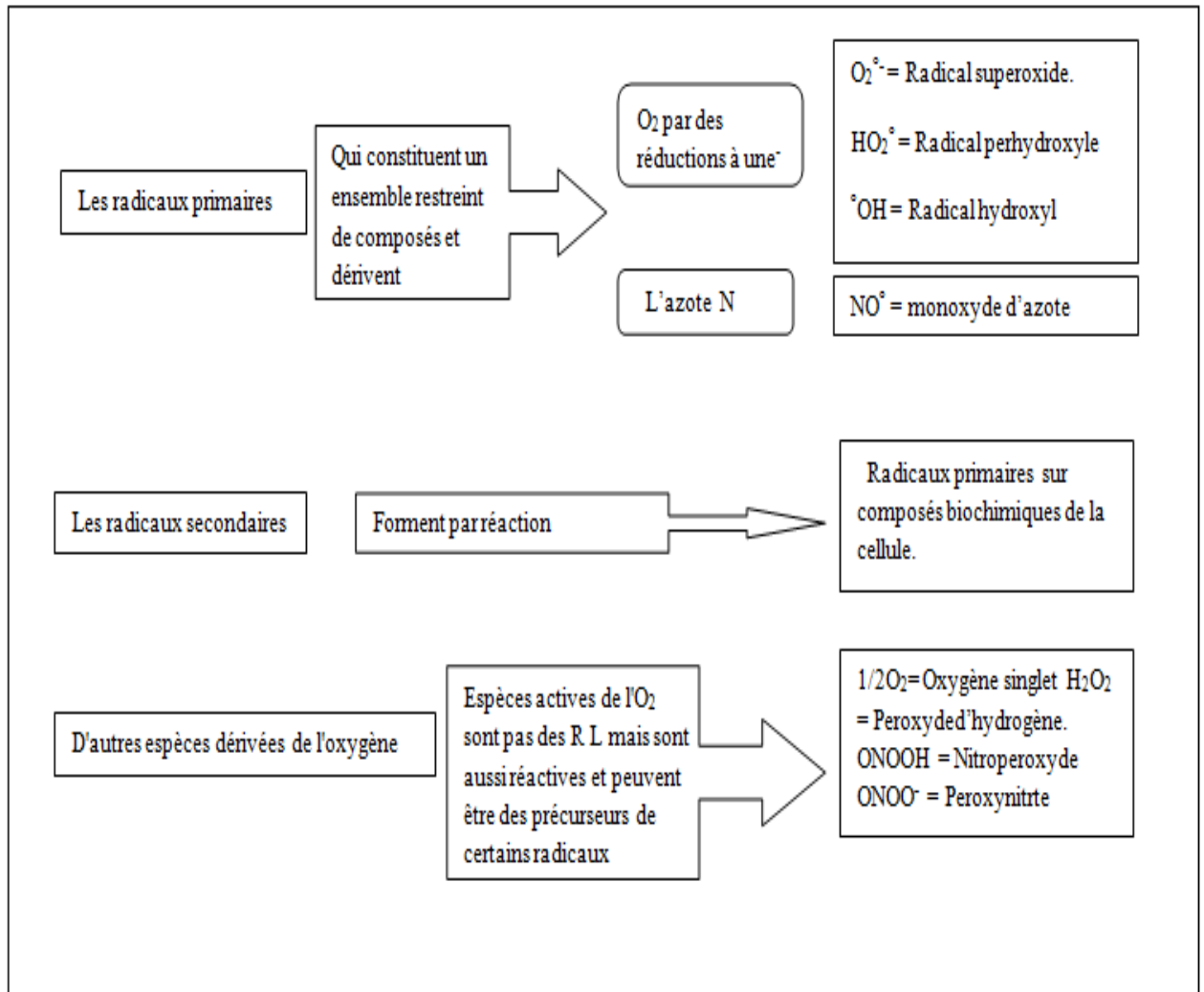
Dans l'organisme, il existe des nombreuses sources de production des radicaux libres sont multiples (GARAIT., 2006), parmi lesquels : Sources endogènes ; Les systèmes biologiques les plus simples générant des ROS sont capables d'activer l'oxygène moléculaire lors des réactions d'auto-oxydation (BOUMAZA., 2009). Sources exogènes; ces peuvent être représentées par des facteurs environnementaux, produits chimiques ainsi que des contaminations par des métaux lourds ou certaines carences nutritionnelles (RONDEAU., 2009). En effet, chaque espèce pourra générer à son tour une nouvelle espèce (LENZI., 2011) On résume dans le tableau 02.

**Tableau 02:** Sources endogènes et exogènes des radicaux libres. (BOUMAZA., 2009) (NKHILI., 2009) (GISMONDI., 2012)

<i>Sources endogènes</i>	<i>Sources exogènes</i>
-NADPH oxydase.	-Toxiques environnementaux.
-Chaîne respiratoire mitochondriale.	-Radiations ionisantes.
-Peroxisomes.	- Radiations UV.
-Cytochrome P450.	-Champs électriques..
-Xanthine oxydase.	-Xénobiotiques pro-oxydants.
-Cyclo-oxygénases.	-Cytokines pro inflammatoires.
-Lipo-oxygénases.	-Tabagisme.
- Phagocytes.	-Chimiothérapie.
-Réactions des ions de transition.	-Ozone
-Inflammation	
- Etat d'ischémie-répercussion	
-Atherogénèse	
-Hémodialyses	
-exercices intensifs.	

### 2-3-2- Nature

Les différentes espèces radicalaires impliquées dans le stress oxydant, il convient de distinguer trois groupes : Les radicaux primaires, les radicaux secondaires et d'autres espèces dérivées de l'oxygène.



**Figure 03** : Nature des différentes espèces radicalaires impliquées dans le stress oxydant.

(NTIMBANE., 2009) (LENZI., 2011)

### 3- Dégâts oxydatif cellulaire de radicaux libres

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques, mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (ALAIN., 2003).

#### 3-1- Oxydation des lipides

##### 3-1-1- Peroxydation lipidique

L'oxydation des lipides, correspond à la détérioration oxydative de doubles liaisons d'acides gras insaturés (AGI), qu'ils soient libres ou estérifiés dans des esters de glycérol (tissu adipeux), de phospholipides (membranes) ou de cholestérol on comprend que ces derniers soient particulièrement vulnérables. Il se produit généralement une réaction en chaîne dans laquelle un radical hydroxyle  $\text{OH}\cdot$  capte un atome d'hydrogène sur un carbone insaturé, générant alors une molécule d'eau, et l'acide gras possède alors un électron célibataire (produit primaire de la peroxydation lipidique sous la forme de diène conjugué DC (MASSART., 2011), capable d'interagir avec le dioxygène, formant ainsi des peroxydes lipidiques. Ces derniers sont instables et se décomposent en une série de sous-produits complexes, notamment des composés carbonylés très réactifs, comme le malondialdéhyde  $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$  (MDA) (MLLE CONG., 2012).

##### 3-1-2- Oxydation du cholestérol

L'oxydation du cholestérol par des RLO conduit à la formation d'oxystérols (époxydes, hydro-péroxydes) par addition d'un groupement hydroxyle (JEAN-CHALES., 2008). Le cholestérol oxydé est reconnu comme étant toxique et contribue pour les dommages cellulaires (AUBERVAL., 2010)

#### 3-2- Oxydation des protéines

A cause de leur abondance dans l'organisme, les protéines sont une cible importante des ERO (AUBERVAL., 2010). Soit au niveau de leur chaîne latérale (groupement radical), avec formation de produits d'oxydation. Soit au niveau de la liaison peptidique, entraînant la fragmentation de la chaîne. Si presque tous les acides aminés peuvent être oxydés par les ROL, les acides aminés soufrés (cystéine et méthionine) et aromatiques (tyrosine et tryptophane) sont les plus sensibles (JEAN-CHALES., 2008).

Leur oxydation affecte la fonction des protéines qui peuvent se fragmenter ou former des agglomérats les rendant susceptibles à la protéolyse (AUBERVAL., 2010). La plupart des dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes. Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats insolubles qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire (HALENG., 2007).

### 3- 3- Oxydation des sucres

Les glucides, simples ou complexes, résistent bien aux RLO, sauf l'acide hyaluronique du tissu conjonctif, qui est fragmenté sous l'action d'O<sub>2</sub>. (JEAN-CHALES., 2008). Les sucres sont attaqués par les ERO (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, •O<sub>2</sub><sup>-</sup>, •OH ou des radicaux peroxydes d'AG), avec abstraction d'hydrogène au niveau d'une des liaisons CH-OH.

Le radical alkyles (•C-OH) ainsi formé se combine immédiatement avec de l'oxygène pour former un carbonyle (C=O) et expulser un radical hydroperoxyde (•OOH). L'opération se prolonge jusqu'à former un composé dicarboxylé (HALENG., 2007).

### 3- 4- Oxydation de l'ADN

Les dommages médiés par le stress oxydant au niveau de l'ADN sont de cinq types ; l'oxydation des bases, la formation de sites abasiques, d'adduits intra-caténaux, des cassures des brins, des pontages ADN-protéines (AUBERVAL., 2011). L'attaque des radicaux libres de l'oxygène est en effet à l'origine de cassures ou d'anomalies chromosomiques susceptibles de favoriser la cancérogénèse et de vieillissement tissulaire (BOUZIDI-BEKADA., 2012).

Par exemple, La guanine, peut réagir avec •OH pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) qui au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN (HALENG., 2007).

L'ADN mitochondrial est 10 fois plus vulnérable que l'ADN nucléaire (JEAN-CHALES., 2008).

Les mécanismes explicatifs proposés sont (BLANDINE., 2006) :

- 1°) l'absence d'histones protectrices autour de l'ADN mitochondrial.
- 2°) sa localisation proche de la membrane interne.
- 3°) des mécanismes de réparations frustrés.
- 4°) une structure circulaire sans introns augmentant statistiquement le risque de mutations pathogènes.

#### **4- Biomarqueurs de stress oxydant**

On peut définir les biomarqueurs comme toute molécule biologique de l'organisme susceptible de servir de marqueur d'un phénomène physiopathologique (CARINE., 2006).

Le stress oxydant implique un ensemble complexe de paramètres et ne peut donc être mis en évidence par une seule méthode, aussi élaborée soit-elle (HALENG., 2007), la plupart des ROS/RNS sont très réactives et donc à faible durée de vie, il est difficile de les détecter dans des environnements biologiques complexes (MLLE CONG., 2012).

##### **4- 1 - Biomarqueurs d'oxydant**

###### **4-1-1- Peroxydation lipidique**

C'est un bon indicateur de la formation de radicaux libres, acteurs du stress oxydant (MLLE CONG., 2012). Par les produits d'oxydation comme le malondialdéhyde  $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$  (MDA) se comporter comme des substances toxiques responsables de dysfonctionnements et d'altérations cellulaires (JEAN-CHALES., 2008). et dont les rôles et les interactions seront tant physiologiques que pathologiques (MASSART., 2011)

###### **4-1-2- Produit de glycation avancé**

Le glucose peut s'oxyder (glyco-oxydation) dans des conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant de cétoaldéhydes,  $\text{H}_2\text{O}_2$  et  $\text{OH}^\bullet$ , qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation des protéines par attachement du cétoaldéhyde, formant un dérivé AGE. Ce phénomène de glycosoxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine (ALAIN., 2003). La glyco-oxydation des sucres et la glycation des protéines a également été mise en évidence dans les agglomérats de protéines caractéristiques de certaines maladies neurodégénératives (MASSART., 2011).

##### **4-2- Biomarqueurs d'antioxydant**

###### **4-2-1- Définition antioxydant**

Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydants (HALENG et *al.*, 2007). Un antioxydant se définit comme toute substance, présente en faible quantité par rapport à un substrat oxydable (NTIMBANE., 2009). Ces molécules très agressives (RONDEAU., 2009), supprimer ou empêcher l'oxydation (LENZI., 2011). On distingue deux sources d'antioxydants : l'une est

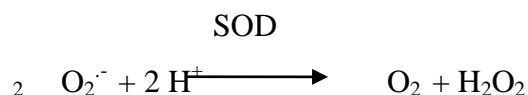
apportée par l'alimentation (exogène), et l'autre est des défenses enzymatiques et non-enzymatiques (endogène) (NTIMBANE., 2009).

#### 4-2-2- Antioxydants enzymatiques

Ce système fait intervenir de nombreuses enzymes de détoxification (GISMONDI., 2012), sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS (GARAIT., 2006).

- **Superoxyde dismutase (SOD)**

Ces métalloprotéines sont des enzymes ubiquitaires (JANUEL., 2003), assurent l'élimination de l'anion superoxyde  $O_2^{\cdot -}$  par catalysant de dismutation selon la réaction suivante (HALENG et *al.*, 2007) :



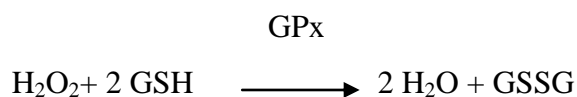
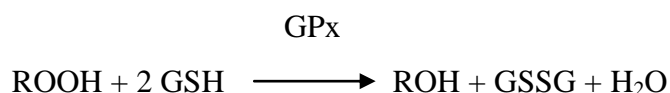
- **Catalase (CAT)**

Une protéine héminique qui est principalement localisée dans les peroxysomes (GISMONDI., 2012). Elle assure la transformation en eau et dioxygène du peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  selon la réaction suivante (LENZI ., 2011) :



- **Glutathion peroxydases (GPx)**

Cette enzyme est une scléroprotéine existe sous deux formes, la glutathion peroxydase sélénium-dépendante (SeGPx) et la glutathion peroxydase sélénium-indépendante (IndSeGPx) (GISMONDI., 2012). Elle catalyse la réaction de transformation des peroxydes d'hydrogène  $H_2O_2$  et lipidiques ROOH respectivement en eau et alcool ROH (LENZI., 2011). Les réactions mises en jeu sont les suivantes (JANUEL., 2003)



### 4-2-3- Antioxydants non-enzymatiques

- **Glutathion**

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GPx). Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant (GARAIT., 2006).

- **Acide urique**

Produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, il est à pH physiologique majoritairement ionisé sous forme d'urate, un piègeur puissant de radicaux ( $\text{OH}^\bullet$ ,  $\text{ROO}^\bullet$ ,  $\text{NOO}^\bullet \dots$ ). Les propriétés antioxydants de l'urate in vivo peuvent être appréciées indirectement par le fait qu'un produit de réaction de l'urate avec les EOA, l'allantoïne, est présent à des taux élevés lors d'un stress oxydant (HALENG et *al.*, 2007).

- **Vitamines C et E**

La vitamine C (acide ascorbique) est présente dans la cellule au niveau du cytoplasme et des lysosomes (JANUEL., 2003), elle est un excellent piègeur des EOA ( $\text{HO}^\bullet$  ou  $\text{O}_2^{\bullet -}$ ) (HALENG et *al.*, 2007). Elle peut aussi réduire le radical  $\alpha$ -tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E (GARAIT., 2006).

La vitamine E Ce terme désigne un ensemble d'isomères, les tocophérols et les tocotriénols (AUBERVAL N., 2011), il piège les radicaux superoxydes  $\text{O}_2^{\bullet -}$  et hydroxyde  $\text{HO}^\bullet$ , et stabilise l'oxygène singlet  $^1\text{O}_2$  (LENZI., 2011).



**DEUXIEME PARTIE**

*Etude expérimental*

A person wearing a white lab coat and a white face mask is working in a laboratory. They are holding a glass flask with a stopper. The background shows laboratory equipment and a clean, professional environment.

# Chapitre I

## *Matériel et Méthodes*

## I-Matériels

### 1- Sujet et population d'étude

Notre étude a été réalisée chez 35 individus volontaires d'âge (42.94±3.22) habitent de la région d'El-Oued, ont été répartis en trois groupes.

Groupe 1 (11 personnes) : individus sains témoin d'âge (35.45±6.49).

Groupe 2 (12 personnes) : patients diabétiques type 1 d'âge (42.08±5.50).

Groupe 3 (12 personnes) : patients diabétiques type 2 d'âge (50.67±4.25).

Dans notre étude les échantillons sont collectés pendant la période de fin d'octobre jusqu'à début du décembre 2014.

### 2- Matériels de laboratoire



Bain marie (photo originale)



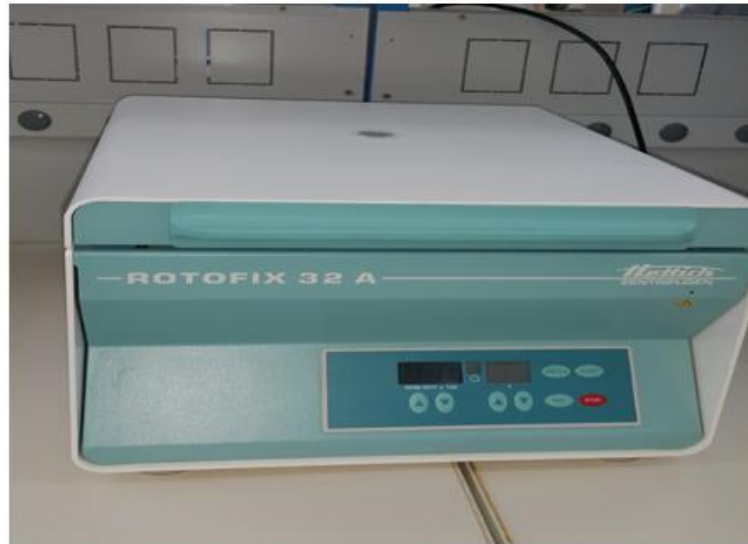
Spectrophotomètre (photo originale)



Agitateur vortex (photo originale)



Plaque chauffante électrique (photo originale)



Centrifugeuse (photo originale)

### 3- Autres matériel

- Accessoires du prélèvement sanguin
- Balance analytique
- Micropipette
- Cuve
- Tubes à essai
- Portoir

### 4- Réactifs

Acide thiobarbiturique (TBA), Acide trichloroacétique (TCA), Tris, NaCl, Acide 5, 5'- dithiobis 2-nitrobenzoïque (DTNB), le Kit de dosage de Glucose sont achetés du SPINREACT, le Kit de dosage d'Acide urique sont achetés du SPINREACT (Espagne).

## II-Méthodes

Le dosage a été réalisé au niveau de laboratoire de clinique du médecin KHELIF Ammar, et laboratoire d'établissement public de santé de proximité d'EL-OUED de 19 mars et dans la pharmacie de FARHAT.

### 1- Prélèvement des échantillons

Les prélèvements de sang se font au niveau de la veine du pli du coude, après 12 heures de jeun. Le sang est recueilli dans les tubes contenant EDTA pour déterminer la valeur de l'hémoglobine puis plus tard extrait le culot, et autres tubes d'héparine (ou tube sec) pour obtenir le sérum.

Les échantillons de sang sont centrifugés à 4000 tr/mn pendant 10 min. Le plasma ou le sérum est ensuite conservé en vue des différents dosages.

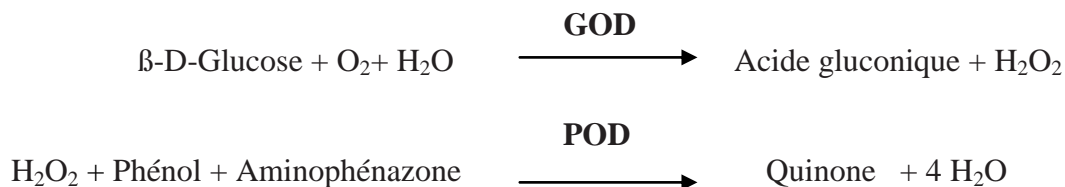
Le sérum est utilisé pour le dosage du glucose, l'acide urique et MDA sérique.

## 2- Méthodes de dosage des paramètres biochimiques

### 2-1-Méthode de dosage de la glycémie

#### 2-1-1- Principe de la méthode

Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène formé ( $H_2O_2$ ), est détecté par un chromogène accepteur d'oxygène, phénol-aminophénazone en présence de peroxydase (POD) (KAPLAN *et al.*, 1984).



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

#### 2-1-2- Réactifs

<b>R 1</b>	TRIS pH 7.4	92 mmol/L
Tampon	Phénol	0.3 mmol/L
<b>R 2</b>	Glucose oxydase (GOD)	15000 U/L
Enzymes	Peroxydase (POD)	1000 U/L
	4 - aminophénazone (4-AP)	2.6 mmol/L
<b>GLUCOSE CAL</b>	glucose aqueuse primaire standard de 100 mg / Dl	

**2-1-3- Mode opératoire**

1. conditions de dosage :

Longueur d'onde: ..... 505 nm (490-550)

Cuvette: ..... Trajet optique de 1 cm

Température.....37 ° C / 15-25 ° C

2. régler l'instrument à zéro avec de l'eau distillée.

3. Pipeter dans une cuvette:

	Blanc	Standard	Echantillon
R T (mL)	1.0	1.0	1.0
Standard (µL)	--	10	--
Echantillon (µL)	--	--	10

4. Mélanger et incuber pendant 10 min à 37 °C ou 20 minutes à la salle température (15-25 ° C)

5. Lire l'absorbance (A) des échantillons et standard, contre le vide. La couleur est stable pendant au moins 30 minutes.

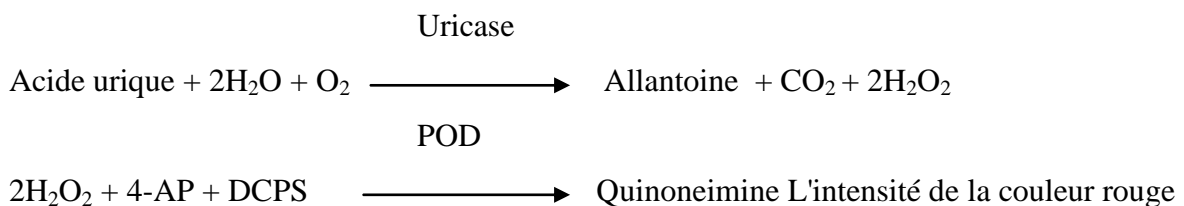
**2-1-4- Calculs**

$$\frac{(A) \text{ standard}}{(A) \text{ l'échantillon}} \times 100 \text{ (concentration standard.)}$$

$$= \text{mg / dL de glucose dans l'échantillon}$$

**2-2-Méthode de dosage de l'uricémie****2-2-1-Principe de la méthode**

L'acide urique est oxydé par l'uricase de l'allantoïne et du peroxyde d'hydrogène (2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui, sous l'influence de la POD, de 4-aminophénazone (4- AP) et 4.2 dichlorophénol sulfonate (PCD) forme un composé rouge quinoneimine (SCHULTZ., 1984)



Formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique dans l'échantillon

**2-2-2-Réactifs**

<b>R 1</b>	Phosphate pH 7.4 50 mmol/L	
Tampon	2-4 Dichlorophenol sulfonate (DCPS)	4 mmol/L
<b>R 2</b>	Uricase 60 U/L	
Enzymes	Peroxydase (POD)	660 U/L
	Oxydase ascorbate	200 U/L
	4 - aminophénazone (4-AP)	1 mmol/L
<b>CAL de l'acide urique</b>	acide urique acide aqueux primaire standard 6 mg/dL	

**2-2-3-Mode opératoire**

1. Les conditions de dosage:

Longueur d'onde : ..... 520 nm (490-550)

Cuvette : ..... 1 cm de trajet de lumière

Température ..... 37°C / 15-25 ° C

2. Réglez l'instrument à zéro avec de l'eau distillée.

3. Introduire dans une cuvette:

	Blanc	Standard	Echantillon
R T (mL)	1.0	1.0	1.0
Standard (µL)	--	25	--
Echantillon (µL)	--	--	25

4. Mélanger et incuber pendant 5 min à 37 ° C ou 10 minutes à 15-25 ° C.

5. Lire l'absorbance (A) des échantillons et Standard, contre le vide. La couleur est stable pendant au moins 30 minutes.

**2-2-4-Calculs**

$$\frac{(A) \text{ standard}}{(A) \text{ l'échantillon}} \times 6 (\text{concentration standard.})$$

$$= \text{mg d'acide urique / dL dans l'échantillon}$$

## 2-3-Méthode de dosage du malondialdéhyde

### 2-3-1- Principe de méthode de préparation de la salive

La salive est collecté dans des tubes sec après un jeûne de 12 heures.

Les échantillons de la salive sont centrifugés à 4000 tr/mn pendant 10 min. Le surnageant est ensuite conservé en vue de dosage du malondialdéhyde .

### 2-3-2- Mode opératoire

- 100µl de sérum (ou de salive)
- 100µl TBA 0.67%
- 500µ TCA 20%

Vortexer et incuber au bain-marie à 100°C pendant 20 min

Laisser refroidir puis centrifuger à 600 t/min pendant 10 min.

Lire la DO du surnageant au spectrophotomètre contre le blanc (H<sub>2</sub>O distillée) à 532 nm.

Calculer la concentration du malondialdéhyde en utilisant le coefficient d'extinction

$\varepsilon = 1,56.10 \text{ mol}^{-1}.L.cm^{-1}$ . Par l'équation suivant : [malondialdéhyde] = DO /  $\varepsilon.l$

DO : Densité optique

$\varepsilon$  : Coefficient d'extinction

l : longueur de la cuve (1 cm).

Les résultats sont exprimés en  $\mu\text{mol/L}$ .

## 2-4- Méthode de dosage de glutathion réduit érythrocytaire

### 2-4-1- Principe de méthode de séparation d'homogénat érythrocyte

Le dosage du GSH est basé sur une méthode colorimétrique dont le principe repose sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5, 5'- dithiobis 2-nitrobenzoïque (DTNB), libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB) (SEDLAK & LINDSAY., 1968).

Après récupération du plasma, le culot ou les globules rouges sont lysés par addition d'eau distillée glacée (2vol d'eau distillée pour 1vol du culot) et laissés 15min dans le réfrigérateur. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 tr /min pendant 10min. Le surnageant (ou le lysat) est après récupéré dans les tubes secs, et sert au dosage de GSH

**2-4-2-Mode opératoire**

A 0.5 mL d'homogénat érythrocytaire sont ajoutés 400 µL d'eau distillé glacée et 100 µL de TCA à 50%. Le mélange est agité pendant 10min et centrifugé à 1200 x g pendant 15min. 200 µL de surnageant sont ensuite mélangés avec 400 µL De tampon Tris (0,4 mol.L<sup>-1</sup>, pH=8,9) et 10 µL de DTNB (0,01 mol.L<sup>-1</sup>). Après 5min d'incubation, la lecture de l'absorbance s'effectue à  $\lambda = 412$  nm contre le blanc (eau distillé).

**2-4-3- Calculs**

$$(\text{GSH})(\text{M/mg Hb}) = \frac{\text{DO} \times 1 \times 0.610}{13100 \times 0.5 \times 0.2 \times \text{mg de Hb}}$$

**13100** : constante d'absorption des groupes SH à 412 nm.

**DO** : la lecture d'absorbance par le spectrophotomètre.

**0.610ml** : volume total de mélange.

**0.2ml** : volume de solution surnagent.

**1** : volume de mélange de protéine.

**0.5ml** : volume de solution homogène sans protéine existe dans 1ml.

**(GSH)** : concentration de glutathion.



# Chapitre II

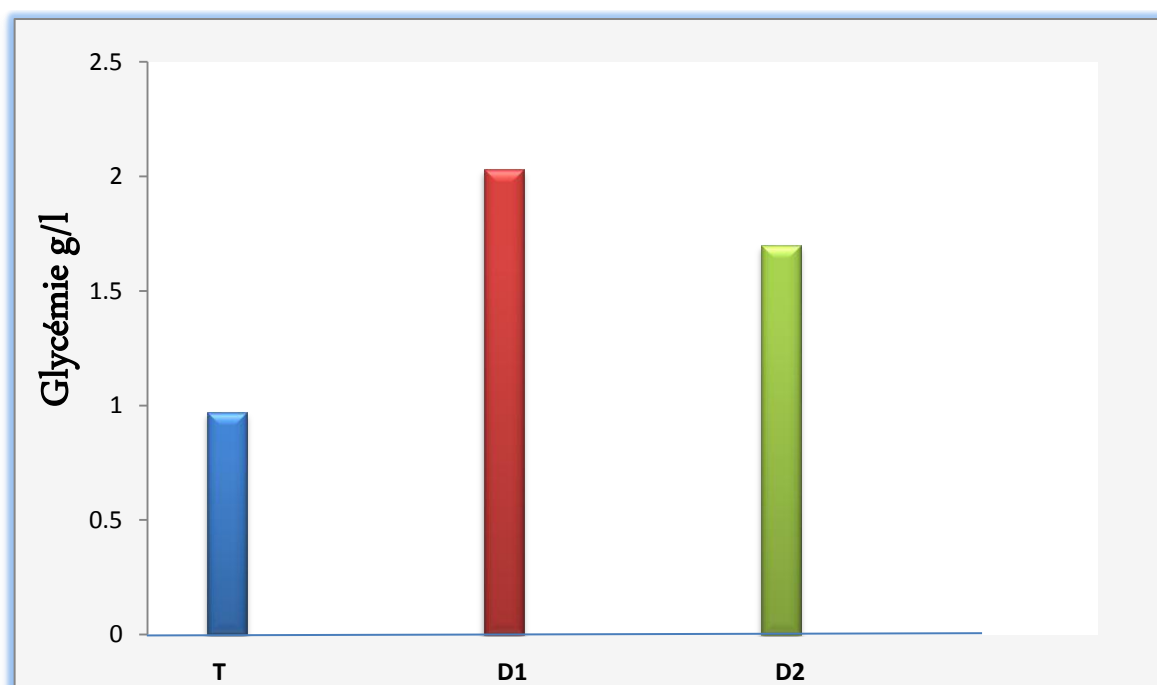
*Résultats et Discussion*

## I-Résultats

## 1-Effets de diabète sur la glycémie

**Tableau 03:** Le taux du glucose sérique (g/l) chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins.

	Glycémie Moy $\pm$ E <sub>s</sub>
Témoin (n=11)	0,97 $\pm$ 0,037
Diabète type 1 (n=12)	2.03 $\pm$ 0.12 <sup>***</sup>
Diabète type 2 (n=12)	1.70 $\pm$ 0.09 <sup>***</sup>



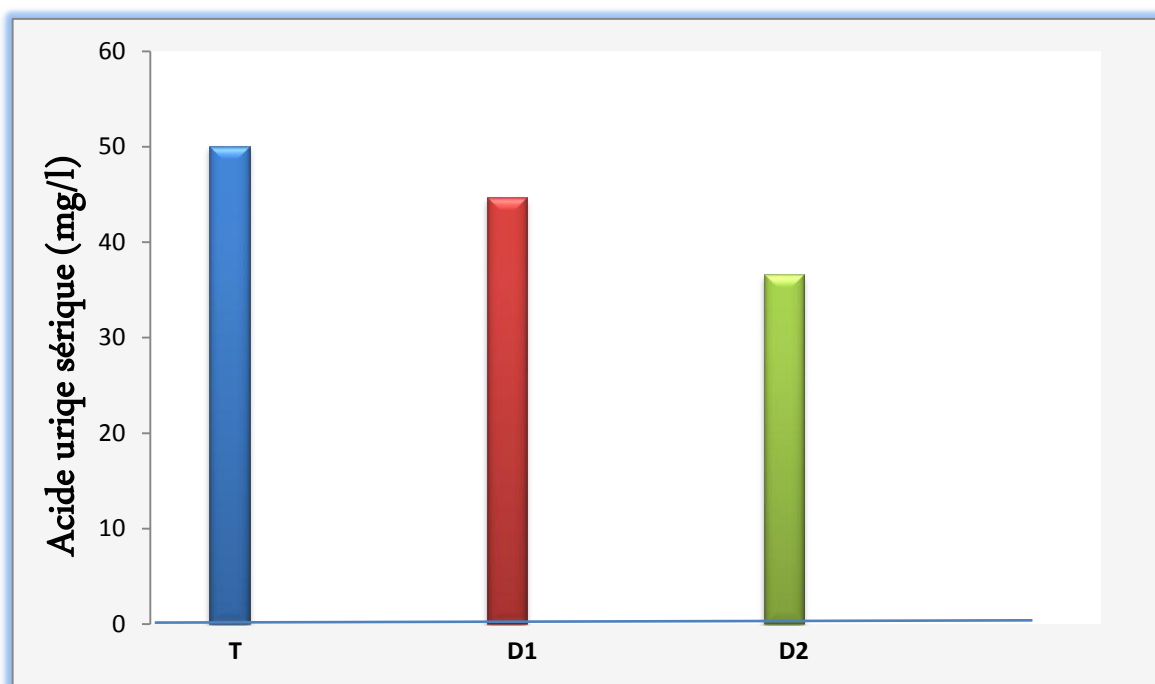
**Figure 04:** Le taux de glucose (g/l) chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins.

Nos résultats (Tab03; Fig04) Montrent qu'il y a une augmentation très hautement significative ( $P < 0.001$ ) de la concentration du glucose chez les patients diabétiques de type 1 et aussi les diabétiques de type 2 par rapport aux personnes témoin.

## 2-Effets de diabète sur la concentration d'acide urique sérique

**Tableau 04:** La concentration d'acide urique sérique(mg/l) chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins.

	[Acide urique] Moy $\pm$ Es
Témoin (n=11)	50.05 $\pm$ 7.31
Diabète type 1 (n=12)	44.65 $\pm$ 6.08 <sup>NS</sup>
Diabète type 2 (n=12)	36.62 $\pm$ 4.36 <sup>*</sup>



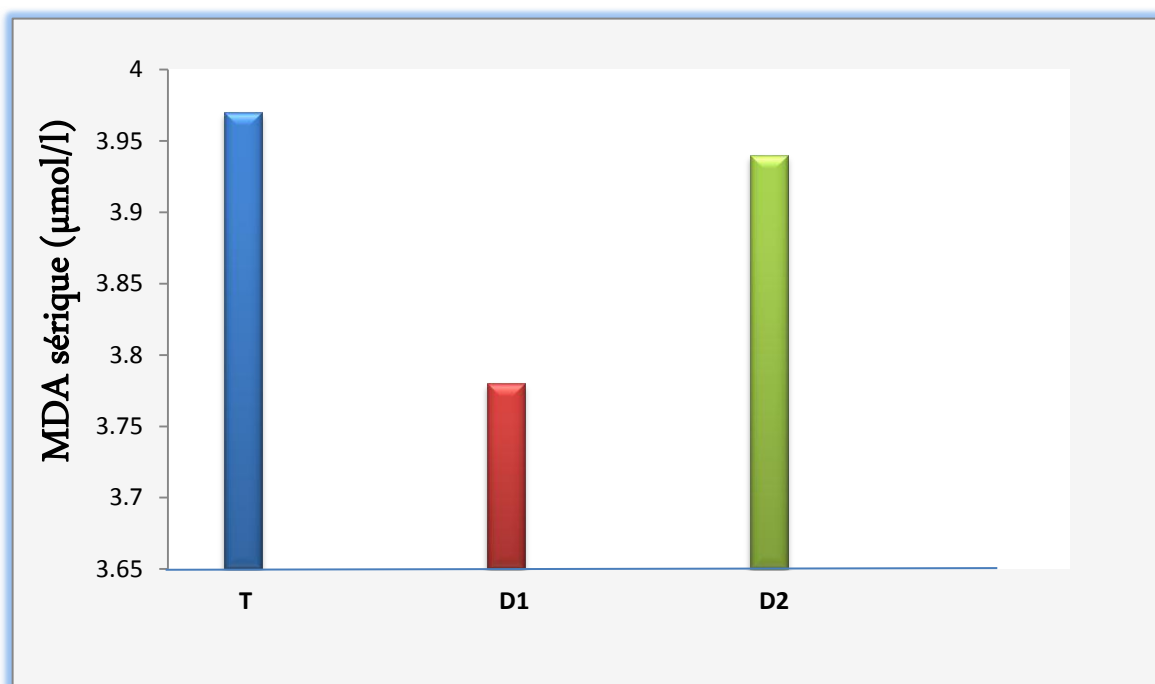
**Figure 05:** La concentration de l'acide urique sérique chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins

Nos résultats (Tab04; Fig05) montrent qu'il n'y a pas de variation significative ( $P > 0.05$ ) de la concentration d'acide urique sanguin chez les patients diabétiques de type 1 par rapport aux personnes témoin, et montrent diminution significative ( $P < 0.05$ ) de la concentration d'acide urique sanguin chez les patients diabétiques de type 2 par rapport aux témoins.

### 3-Effets de diabète sur la malondialdéhyde sérique

**Tableau 05:** La concentration de MDA sérique ( $\mu\text{mol/l}$ ) chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins

	[MDA] sérique Moy $\pm$ Es
Témoin (n=11)	3.97 $\pm$ 0.26
Diabète type 1 (n=12)	3.78 $\pm$ 0.21 <sup>NS</sup>
Diabète type 2 (n=11)	3.49 $\pm$ 0.31 <sup>NS</sup>



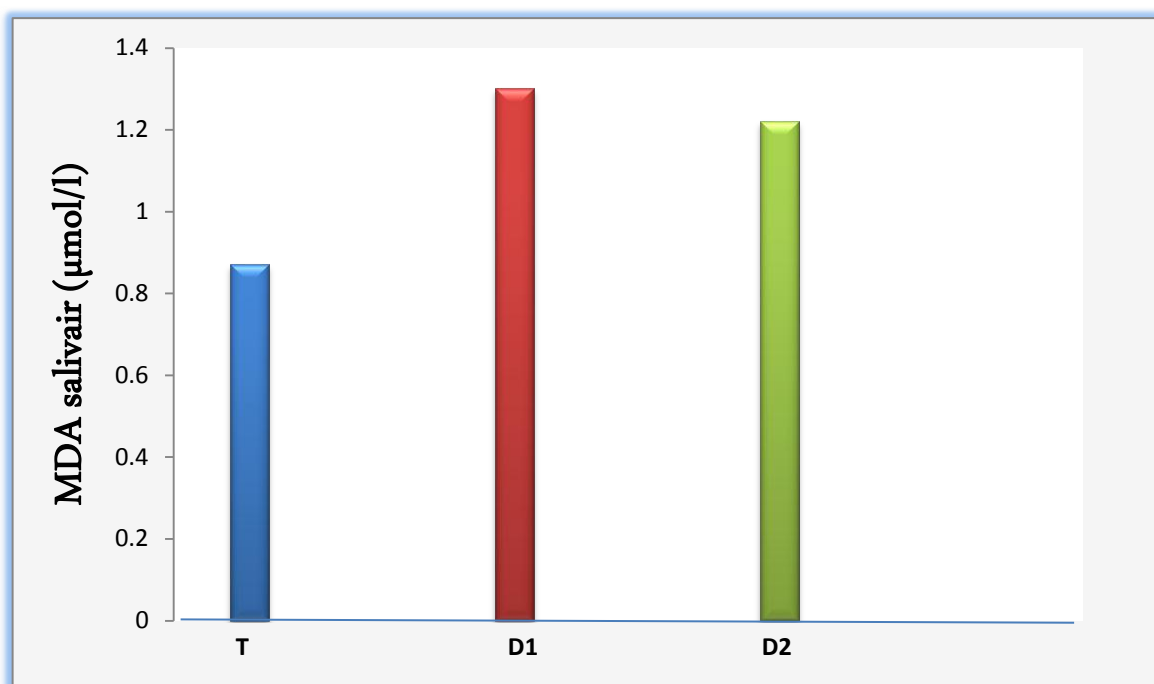
**Figure 06:** La concentration de MDA sérique chez les diabétiques type 1, type 2 et chez les témoins

Nos résultats (Tab05; Fig06) Montrent qu'il n'y a pas de variation significative ( $P > 0.05$ ) de la concentration de MDA sanguin chez les patients diabétiques de type 1 et aussi pour les diabétiques de type 2 par rapport aux personnes témoin.

## I- 4-Effets de diabète sur la malondialdéhyde salivaire

**Tableau 06:** La concentration de MDA salivaire ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins

	[MDA] salivaire Moy $\pm$ E <sub>S</sub>
Témoin (n=11)	0.87 $\pm$ 0.08
Diabète type 1 (n=10)	1.30 $\pm$ 0.50*
Diabète type 2 (n=10)	1.22 $\pm$ 0.36*

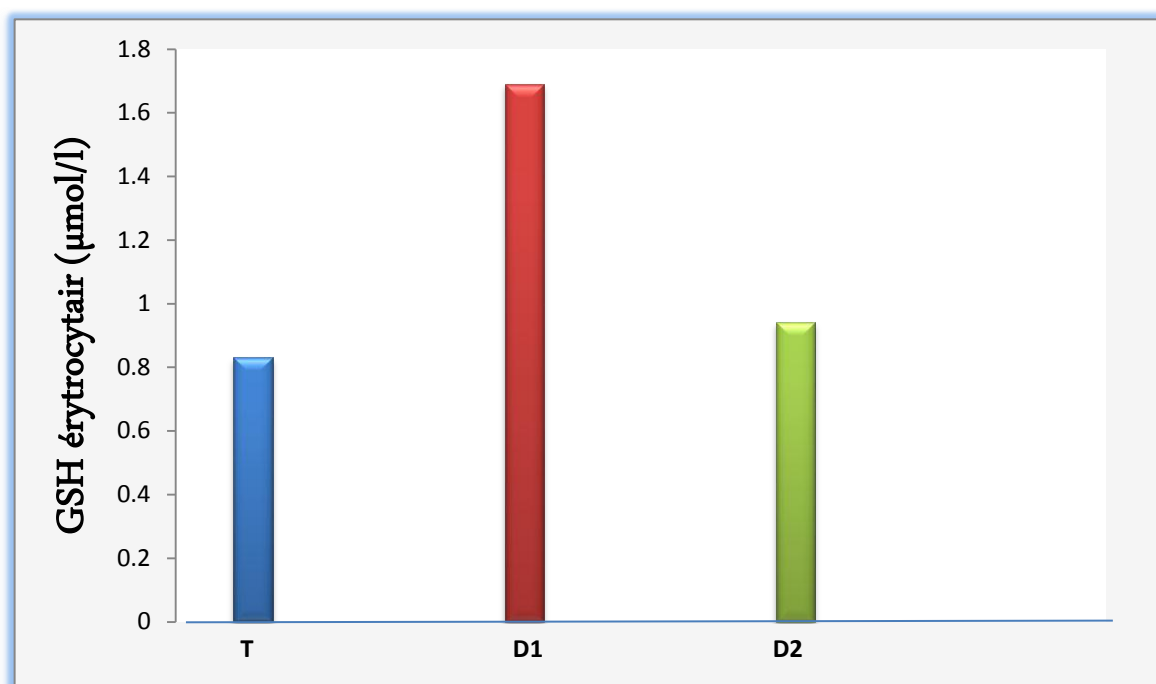
**Figure 07:** La concentration de MDA salivaire chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins

Nos résultats (Tab06; Fig07) montrent qu'il n'y a pas de variation significative ( $P > 0.05$ ) de la concentration de MDA salivaire chez les patients diabétiques de type 1 et aussi pour les diabétiques de type 2 par rapport aux personnes témoin.

## I- 5-Effets de diabète sur la glutathion érythrocytaire

**Tableau 07:** La concentration de GSH érythrocytaire ( $\mu\text{mol}/\text{mgHb}$ ) chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins

	[GSH] érythrocytaire Moy $\pm$ E <sub>s</sub>
Témoin (n=11)	0.83 $\pm$ 0.08
Diabète type 1 (n=12)	1.69 $\pm$ 0.27 <sup>**</sup>
Diabète type 2 (n=11)	0.94 $\pm$ 0.17 <sup>NS</sup>

**Figure 08:** La concentration de GSH érythrocytaire chez les diabétiques type 1, type 2 et les témoins

Nos résultats (Tab07; Fig08) Montrent une variation hautement significative ( $P > 0.05$ ) de la concentration de GSH chez les patients diabétiques de type 1 par rapport aux personnes témoin, et montrent qu'il n'y a pas de variation significative ( $P > 0.05$ ) de la concentration de GSH chez les patients diabétiques de type 2 par rapport aux témoins.

## II-Discussion

Le but de cette étude est de mettre l'évaluation de statut de stress oxydant au cours de diabète de l'insulinorésistance et l'insulinosécrétion.

Dans notre résultats, nous avons observés une augmentation bien plus élevée du taux de glucose dans le sang (hyperglycémie), on peut discuter cette résultat par défaut de l'action d'insuline qu'est la seule hormone hypoglycémiant, produite par l'endocrinocytes bêta des îlots pancréatique; permet le passage du glucose du sang vers les cellules cibles sauf neurones (MARIEB et HOEHN., 2010). L'incapacité de ces cellules à produire suffisamment l'insuline lui interviennent dans les mécanismes qui correspondant à la destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, aboutissant à une carence absolue en insuline appelée l'insulinosécrétion, c'est le diabète de type 1 (CLAUDE MBANYA., 2010). Où il peut y avoir d'insulinorésistance est une condition dans laquelle le corps produit de l'insuline mais ne l'utilise pas efficacement. Quand les gens ont une résistance à l'insuline, le glucose s'accumule dans le sang au lieu d'être absorbé par les cellules, conduisant au diabète de type 2 (ALBERTI et *al.*, 2009).

Dans notre étude, nous avons obtenues aussi que le taux d'acide urique sérique est diminué chez les diabétiques de type 2. Cette résultat est en désaccord avec l'étude de (CAROLINE et *al.*, 2009), que est montre une élévation de l'acide urique sériques est plus élevé chez les diabétiques. L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme, elle joue un double rôle, à la fois comme un pro-oxydant et thérapeutique comme un antioxydant (SHABANA et *al.*, 2012). On peut expliquer la diminution de l'acide urique par une formation accrue de radicaux libres montrant que l'acide urique comme un antioxydant est utilisé dans la lutte contre le stress oxydatif de type 2 (MYTHILI et *al.*, 2013). En outre, un plus de l'hyperglycémie a été observée pour être associé à une augmentation du taux d'excrétion de l'acide urique et l'abaissement des taux plasmatique de l'acide urique (DEHGHAN et *al.*, 2008). Probablement aussi due de l'hyperfiltration et un statut antioxydant diminué, la baisse des niveaux d'acide urique sérique dans le diabète qui a été compliqué avec l'hypertension, comme on a été observé dans notre étude, peut être d'une importance pathogène (KODAMA et *al.*, 2009)

Notre résultat montre aussi qu'il n'ya pas une variation significative du taux de Malondialdéhyde sérique et érythrocytaire chez les patients diabétiques du type 1 et 2. Notre résultat et controversé avec l'étude de (SECKIN et *al.*, 2006). Qui montre une élévation de l'MDA chez les diabétiques. Le malondialdéhyde (MDA) est un acteur majeur de faible

densité lipoprotéine (LDL) (VIDYA et al., 2011). C'est un produit secondaire bien connu de peroxydation lipidique qui se forme lors de l'attaque des lipides polyinsaturés par des espèces réactives de l'oxygène générées par certains contaminants, peuvent être utilisés comme le plus importants marqueurs du stress oxydatif (NAKHJAVANI et al., 2010). Ce résultat concernant la concentration de l'MDA peut être due au diabète équilibré par l'utilisation des médicament antidiabétique oraux comme ( diabamine, diabénil, diaphage, formentin , ator) ces médicament contient l'élément de magnésium qui inhibe la formation de MDA dans les cellules endothéliales et pas  $[Mg^{+2}]$  (O-) induit par la peroxydation lipidique (FARVID et al., 2005). Parce que tous les patients diabétiques prenant certains médicaments contenant du magnésium. Par ailleurs, une formation accrue de radicaux alpha-tocophéroxyles à partir de thérapeutique et alimentaire riches en vitamine E en présence d'un stress oxydatif avancé peuvent induire une altération de la membrane cellulaire chez les patients atteints du syndrome de résistance à l'insuline Toutefois, la concentration de plasma malondialdéhyde ne peut pas tenir compte des changements ayant lieu dans la membrane cellulaire ou à l'intérieur des cellules (SKRHA et al., 1999). Cela serait probablement dû à l'influence des substances bioactives présentes dans la plante de gingembre «Zingiber officinale» est l'une des épices communément consommée par la plus par des gents de la région d'El-Oued dans le cadre de médecine traditionnelle. Plusieurs études se sont intéressées à sa racine fraîche ou sèche, mettant en évidence la présence non seulement de composés actifs capables de piéger les radicaux libres et d'inhiber les processus d'oxydation, mais aussi sa richesse en éléments minéraux indispensables pour certaines enzymes antioxydantes et provoque diminue la peroxydation lipidique (MESSAADIA., 2014). Une explication possible, pourrait être que le thé consomme par les diabétiques contient des bioflavonoïdes qu'ont été montré à jouer un rôle majeur dans les effets antioxydants de flavonoïdes. Caractéristiques structurelles qui confèrent une activité antioxydante et de piégeage des radicaux libres sur kolaviron comprennent ses multiples groupes hydroxyles aromatiques (OMOLOLA et al., 2014). Cependant, dans d'autres études, la chronicité de diabète sucré favorise la peroxydation lipidique et Production de MDA, indépendante de contrôle de la glycémie et de activité antioxydante, il est important de noter que bien que de plus longues durées de diabète sucré ont tendance à être associée à plus l'âge , l'ajustement dans notre analyse de l'âge , un facteur qui peut intensifier le stress oxydatif, n'a pas modifié l'association entre MDA et la durée de diabète sucré (NAKHJAVANI et al., 2010). Ce qui conforme de notre résultats pour la concentration de L'MDA.

Les résultats obtenus d'après notre étude montre aussi qu'il y a une augmentation de MDA salivaire chez patients diabétiques de type 1 et 2 par rapport aux témoins ; La salive est un marqueur merveilleuse de la détection précoce des maladies locaux et systémiques y compris le diabète, qui conduit à des traitements plus efficaces, le risque évaluation pour l'estimation du taux de glucose et d'un moyen simple, non invasive alternative aux tests de sang et d'urine (SKRHA et *al.*, 1999). Chez l'homme, La salive est un fluide corporel avec une composition complexe et rôle spécifique (ANDJELSKI-RADIČEVIĆ et *al.*, 2012). Cette fluide oral provient principalement de trois paires de glandes salivaires principales (parotide, sublinguale et sous-maxillaires) et d'un grand nombre de glandes salivaires mineures (PATRICIA et *al.*, 2008). Ceux-ci peuvent être dues à Malondialdéhyde (MDA) est le plus couramment reconnu parmi ces produits, il est prévu que le stress oxydatif se produisant en raison diabètes (KURKU et *al.*, 2015), des changements biochimiques organiques et inorganiques trouvés dans la salive des patients diabétiques, où plusieurs perturbations qui favorise proxdation de lipide (CARDA et *al.*, 2006). D'autre part, les radicaux libres et le stress oxydatif peuvent jouer un rôle important, rôle dans la pathogenèse du diabète, car le déséquilibre par élévations de la production de radicaux libres salivaire. Et probablement, les patients diabétiques sont sujettes à des complications, telles que la maladie parodontale (gingivite, la parodontite), caries dentaires, la dysfonction salivaires, la xérostomie par une diminution du flux salivaire conduit la production de MDA (ANDJELSKI-RADIČEVIĆ et *al.*, 2012). En outre, le glucose peut être une source de nutriments pour les micro-organismes qui peut dégrader plusieurs compositions salivaires comme les lipides dans la cavité buccale (PANCHBHAI., 2012). Aussi une augmentation de glucose dans le salive (IVANOVSKI et *al.*, 2012). Cependant, d'autres études ont démontré plus faible concentration de MDA dans la salive des patients diabétiques par HEGDE et *al.*, 2010 . Néanmoins en ces dernières années, à ce jour tests salivaires sont encore peu utilisé par rapport aux dosages plasmatiques, même se il est possible de avoir une estimation quantitative des hormones et d'autres substances dans la salive parce que la facilité de stockage et de livraison pour obtenue des informations importantes au sujet de la fonctionnement des différents organes dans le corps (NATHEER et *al.*, 2012).

Dans cette présente étude, les résultats ont révélé une augmentation significatif de glutathion chez diabètes type 1 ; Glutathion à l'état réduit (GSH) C'est un élément rare de petits poids moléculaires présent dans plasma humain et intracellulaire, a des propriétés antioxydantes non enzymatique pour inhiber la formation de radicaux libres, et d'autres fonctions généralement comme un redox buffer (BARBAGALLO et *al.*, 2000), il est

incroyable de voir comment le thiol de tripeptide composé de cystéine, glutamate et glycine - (SHAJEELA et *al.*, 2012). Il se trouve sous deux formes: libres présente sa forme réduite (GSH) ou liés à des protéines en forme oxydée (GSSG) (MAHER et *al.*, 2011).

On peut expliquer cette résultat comme suite; au cours de diabète on observe, dysfonction les enzymes glutathion peroxydase (GPx) et glutathion réductase (GRase) car ces enzymes est déterminé l'équilibre redox (ratio GSSG/2GSH) à partir de GSH représente le tampon redox le plus important de la cellule (BOUSSEKINE., 2014). En revanche, la possibilité que confère un autre mécanisme de protection contre le stress oxydatif est glutathion S-transférases (GST) qui catalyse la conjugaison du glutathion à une large gamme d'électrophiles (NAKHJAVANI et *al.*, 2010). Encore, la glycation de GSH conduit productions de radicaux libres augmenté qui réduit de défense antioxydants (SADI et *al.*, 2013). Et enfin, le recyclage du glutathion est impliqué dans la régénération de la forme réduite d'autres antioxydants impliqués dans la lutte contre les espèces réactives de l'oxygène, et nos données d'autre étude sont cohérentes avec un rôle de magnésium dans la médiation des effets de glutathion sur l'action de l'insuline périphérique (BARBAGALLO et *al.*, 2000).

## Conclusion

Le diabète est une maladie métabolique très grave menaçant d'une manière croissante la population mondiale. L'objectif de notre étude est de mettre l'évaluation de statut de stress oxydant au cours de l'insulinorésistance et l'insulinosécrétion. Les résultats obtenus d'après notre étude montre une élévation de glycémie chez les diabétiques ce qui conclut que la glycémie reste le meilleur marqueur pour la diagnostic contre le diabète. Les résultats montrent aussi que l'acide urique est diminué chez les diabétiques ce qui confirme l'effet antioxydant de ce paramètre contre les stress associés au diabète. L'absence d'une variation de la concentration de MDA montre que le diabète équilibré par les médicaments ou par l'insuline est un bon moyen de prévention contre le stress oxydant et la peroxydation lipidique ce qui empêche les complications chez les diabétiques. L'augmentation de l'MDA salivaire chez les diabétiques, nous permet de suggérer l'utilisation de la salive comme liquide biologique d'exploration des fonctions biologiques ou de détection des pathologies spécifiques et chroniques comme le diabète.

Notre résultats aussi montre une augmentation de GSH sanguin ce qui confirme l'équilibre de diabète vis à vis des stress oxydants ce qui empêche l'apparition des complications à la lumière de cette présente étude, nos résultats sont pour nous remarquables car ils nous permettent d'identifier des autres échelons biologiques et des autres marqueurs de stress pour bien diagnostiquer la pathologie de diabète afin de réduire les complications probables de cette maladie.

## Référence Bibliographique

- AGRAWAL P., SHARMA N., RATHOREM S., GUPTAV B., JAIN S., AGARWAL V., GOYAL S., 2013- Noninvasive method for glucose level estimation by saliva. J diabetes me tab 4:266.
- ALAIN F., 2003- Le stress oxydant interet conceptuel et experimental dans la comprehension des mecanismes des maladies et potentiel therapeutique. L'actualite chimique.1-8.
- ALBERTI KG., ECKELRH., GRUNDY SM., 2009- Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention. Insulin resistance and prediabetes. Vol. 120:1640–1645.
- ALLAN L., 2008- Optimisation de la revascularisation desilots pancreatiques au cours de la transplantation: approche genetique ou pharmacologique?. These. Strasbourg . CEED. 192p.
- ANDJELSKI-RADIČEVIĆ B., DOŽIĆ R., TODOROVIĆ T., DOŽIĆ I., 2012- Biochemical markers in saliva of patientswith diabetes mellitus. Serbian dental journal. vol. 59(4) :198-204.
- ANNICK M., GILLES L., JOURDAIN-MENNINGER D., 2012- Evaluation de la prise en charge du diabets. Tome rapport. Inspection general des affaires sociales. 353p.
- ANONYME., 2004- Diabete sucre de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. ©Collège des Enseignantsd'Endocrinologie. 43p.
- AUBERVAL N., 2011- Prevention du stress oxydant dans le diabetes et ses complication par des antioxydants d'origine naturelle. These Doctorat. Universite De Strasbourg. 258p.
- AUNERVAL N., 2010- Prevention du stress oxydant dans le diabete et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle. These. Universite De Strasbourg. Ecole Doctorales Des Sciences De La Vie Et De La Sante. 258p.
- BARBAGALLO M., LIGIA J., DOMINGUEZ., TAGLIAMONTEMR., LAWRENCE M., RESNICK., PAOLISSO G., 2000- Effects of glutathione on red blood cell intracellular magnesium relation to glucose metabolism. HYPERTENSION. 34 :76-82.

- BLANDINE G., 2006- Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la glisodin®. These Doctorat. Université Joseph-Fourier. 195p.
- BONNEFONT-ROUSSELOT D., BEAUDEUXJL., THEROND P., PEYNET J., LEGRAND A., DELATTRE J., 2007- Diabète Sucre, Stress Oxydant Et Produits De Glycation avancée. Annales Pharmaceutiques Françaises. 62(3): 147-157.
- BORIES T., 2012- Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. HAL. UFR. 1-110.
- BOUMAZA A., 2009- Effet de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum cornutum* contre le stress oxydant associé au diabète sucré et les organes en relation. 121p.
- BOUSSEKINE S., 2014- Contribution à l'étude de l'effet du sélénium sur le mécanisme biochimique chez le diabète expérimental. Thèse Doctorat. Badji Mokhtar. MCA. Université Larbi Tebessi- Tebessa. 1-100P.
- BOUZIDI-BEKADA N., 2012- Effet d'une supplémentation en oméga 3 sur la dyslipidémie, le statut redox et quelques marqueurs de l'inflammation chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. These Doctorat. Université d'Oran. 132p.
- BRINGUIER P., 2013- Elaboration d'une fiche pour consultation approfondie du patient diabétique de type 2. Diplôme d'Etat De Docteur. Université Toulouse III- Paulsabatie. 29p.
- BROWNLEE M., 2001- Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. Vol. 414(6865) :813-20.
- BROWNLEE M., 2005- The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism. Diabetes. Vol. 54:1615-1625.
- BUYSSCHAERT M., 2006- Diabétologie Clinique. 3<sup>ème</sup> Edition. De Boeck. 188p.
- CARDA C., MOSQUERA-LLOREDA N., SALOMI M., ELSAGOMEZ M., PEYDRÓ A., 2006- Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. Med Oral Patol Oral Cirbucal. 11:309-14.
- CARINE B., 2006- Les lésions des acides nucléiques : Détection par clhp-sm/sm dans les milieux biologiques humains et intérêt comme biomarqueurs

du stress oxydant et de l'inflammation. These Doctorat. Universite Joseph-Fourier. 229p.

- CAROLINE K., DENISE V., SIMERJOT K., ELIZABETH B., 2009- The serum uric acid levels improve the prediction of the incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose levels. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 32(7):1272-73.
- CHAAYA R., 2010- Role du stress oxydant induit par les monoamine oxydases dans la fibrose renale : Etude in vivo dans un modele d'ischemiereperfusion chez le rat. En Vue De L'obtention Du Doctorat. L'universite De Toulouse. 127p.
- CLAEYSSEN R., 2009- Etude du statut en zinc et de l'influence de la supplementation sur un modele animal de brulure severe. These Doctorat. Universite Joseph-Fourier. France. 309.
- CLAUDE MBANYA J., 2010- Un appel a l'action dans la lutte contre le diabete. *Federation Internationale du Diabete*. Vol. 1-19.
- CLEMENTINE P., 2013- Role du stress oxydant au niveau hepatique et renal dans la toxicite de l'uranium apres exposition chronique. These Doctorat. Universite Paris-Sud. 11. 416p.
- COLHOUN MH., 2013- Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland:a study from the Scottish Diabetes Research NetworkEpidemiology Group. *Diabetologia*. Vol. 52 : 1755–1765.
- DEGHAN A., VANHOEK M., SIJBRANDS JG., HOFMAN A., WITTEMANJC M., 2008- High levels of serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 31: 361–62.
- DONATH M., STERLING J., MAEDLER K., MANDRUP-POULSEN T., 2003- Inflammatory mediators and islet beta-cell failure :a link between type 1 and 2 diabetes. *J Mol Med*. 81(8) :455-70.
- DONOVAN A., MCGROWDER L., ERSON-JACKSON L., TAZHMOYE V., CRAWFORD., 2013- Biochemical evaluation of oxidative stress in type 1 diabetes. *Type 1 Diabetes*. 224-248.
- FARVIDMS., JALALI M., SIASSI F., HOSSEINI M., 2005- Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 28:2458–2464.

- FRANDSON R., LEE WILKE W., DEE FAILS A., 2009- Anatomie and physiology of farm animal. John Wiley Et Sons. Hong Kong. 512p.
- GARAIT B., 2006- Le stress oxydant induit par voie metabolique (regimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la glisodin. These Pour Obtenir Le Grade De Docteur De L'universite Joseph Fourier. HLA. 159.
- GARAIT B., 2006- Le stress oxydant induit par voie metabolique (regimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la glisodin®. HAL. 159p.
- GILLERY P., 2006- Stress oxydant et glycation des proteines au cours du diabete sucre. Annales de biologie clinique. 64(4) :309-14.
- GISMONDI E., 2012- Etude des systemes de defenses antitoxiques chez l'amphipode gammarusroeseli: effets du parasitisme et d'une exposition au cadmium. Universite De Lorraine Ufr. 237p.
- GISMONDI E., 2012- Etude des systemes de defenses antitoxiques chez l'amphipode gammarusroeseli: effets du parasitisme et d'une exposition au cadmium. These Docteur. Ufr. 282p.
- GISMONDI É., 2012- Étude des systèmes de défenses antitoxiques chez l'amphipode Gammarusroeseli: effets duparasitisme et d'une exposition au cadmium. RP2E. 275p.
- GÖKHAN S., 2013- Regulation of Glutathione S-Transferase Mu with type 1 diabetes and its regulation with antioxidants. Turkish Journal of Biochemistry. 38(1):92-100.
- HALENG J., PINCEMAIL J., DEFRAIGNEJO., CHARLIER C., CHAPELLEJP., 2007- Le stress oxidant. REV MED LIEGE. Vol. 62(10) : 628-638.
- HEMKENS LG., GROUVEN U., BENDER R., GÜNSTER C., GUTSCHMID T S., SELKE GW., SAWICKI PT., 2009- Risk of malignancies in patients with diabetes treatedwith human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia. Vol. 52 : 1732–1744.
- IVANOVSKI K., NAUMOVSKI V., KOSTADINOVA M., PESEVSKA S., DRIJANSKA K., FILIPCE V., 2012- Xerostomia and salivary levels of glucoseand urea in patients with diabetes. Prilozi, Odd. Biol. Med. Nauki. Contributions, sec. Biol. Med. Sci. 2: 219–229.

- JANUEL C., 2003- Stress oxydant au niveau des plaquettes sanguines humaines dans le contexte du diabète étude du glutathion et de la glutathion peroxydase 4. INSA. 200p.
- JEAN-CHARLES H., 2008- Biochimie structurale et métabolique. De Boeck. Paris. 262p.
- JURGEN M., BOHLENDER SF., Gunter S., Gunter W., 2005- Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. Vol. 289 : 645–659.
- KAPLAN L.A., 1984- Glucose. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto*; 1032-1036.
- KEBIECHE M., LAKROUN Z., MRAIHI Z., SOULIMANI R., 2011- Effet antidiabétogène et cytoprotecteur de l'extrait butanolique de *Ranunculus repens* L. Et de la quercétine sur un modèle expérimental de diabète alloxanique. *Phytotherapie*. Vol. 9 : 274-282.
- KODAMA S., SAITO K., YACHI Y., ASUMI M., SUGAWARA A., TOTSUKA K., 2009- The association between serum uric acid and the development of type 2 diabetes mellitus. A Meta-Analysis. *Diabetes care*. 32(9) : 1737-42.
- KURKU H., KACMAZ M., KISA U., KISA U., DOGAN O., CAGLAYAN O., 2015- Acute and chronic impact of smoking on salivary and serum total antioxidant capacity. *Jpakmedassoc*. Vol. 65(2) : 164-169.
- LECAQUE J., 2011- Place du pharmacien d'officine dans les campagnes de dépistage du diabète de type 2 et dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique. These Doctorat. Henri Poincaré. NANCY 1. 120P.
- LECAQUE J., 2011- Place du pharmacien d'officine dans les campagnes de dépistage du diabète de type 2 et dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique. Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université Henripoin Care-Nancy. 97p.
- LENZI F., 2011- Contribution à l'étude du stress oxydant cellulaire chez le chien de traîneau en course de sprint. These Doctorate. 131p.
- LEVERVE X., 2006- Stress oxydant et régulation de la glycémie: implication pour le syndrome métabolique. *Obes*. Vol. 1: 11-15.
- MAEDLER K., FONTANA A., RIS F., SERGEEV P., TOSO C., OBERHOLZER J., LEHMANN R., BACHMANN F., TASINATO A.,

- SPINAS GA., HALBAN PA., DONATH MY., 2002- Flip switches-mediated glucose signaling in human pancreatic beta cells from apoptosis to cell replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 99(12) : 8236-41.
- MAHER Y., ABDALLA., 2011- Glutathione as potential target for cancer therapy; more or less is good? (mini-review). *Jordan journal of biological sciences.* All Rights Reserved. vol. 4(3) : 119-124.
  - MARIEB E., HOEHN K., 2010- Anatomie et physiologie humaines. 8<sup>ème</sup> edition. Pearson Education. INC. Paris. 1392p.
  - MASSART A., 2011- Supplémentation en omega 3 et antioxydant et stress oxydant au cours d'un entraînement de judo. Thèse Doctorat. Université d'Orléans. French. 126p.
  - MESSAADIA A., 2014- L'effet protecteur d'un antioxydant naturel contre le stress oxydatif induit par le nitrate d'ammonium chez les rats. These En Vue De L'obtention D'un Diplome De Doctorat 3<sup>ème</sup> Cycle. Université d'Annaba. 134p.
  - MLE CONG L., 2012- Analyse microélectrochimique du stress oxydant à l'échelle de la cellule unique. Application aux cellules cancéreuses du sein. These Doctorat. Université Pierre Et Marie Curie. 130p.
  - MODIBO T., 2013- Impacts nutritionnels et métaboliques du jeûne du mois de ramadan chez des maliens diabétiques de type 2. These (PH.D.). Université Laval. 232p.
  - MOREL A., LECOQ G., JOURDAIN-MENNINGER D., 2012- Évaluation de la prise en charge du diabète. Inspection Générale Des Affaires Sociales (IGAS). RAPPORT N° RM . 033p.
  - MYTHILI A., JAMUNA R., 2013- Uric acid in type 2 diabetes mellitus. *International journal of pharma and bio sciences.* Vol. 4(3) : 1084 - 1089.
  - 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.* 51(7) : 582.
  - NATHEERH AR., 2012- Diabetes, oxidative stress, antioxidants and saliva: a review. *Volodymyrlushchak (Ed.).* Isbn. 0552 (51-7) : 978-953.

- NKHILI E., 2009- Polyphenols de l'alimentation : extraction, interactions avec les ions du fer et du cuivre, oxydation et pouvoir antioxydant. Diplome De Doctorat. Universite d' Avignon. 328p.
- NTIMBANE T., 2009- Importance du stress oxydant dans le diabete secondaire a la fibrose kystique. These Presentee A La Faculte De Medecine En Vue De L'obtention Du Grade de PHD en Nutrition. Universite de Montrealfaculte des Etudessuperieures et Postdoctorales. 333.
- OMOLOLA R., AYEPOLA L., NICOLE L., OLUWAFEMI O., 2014- Kolaviron improved resistance to oxidative stress and inflammation in the blood (erythrocyte, serum, and plasma) of streptozotocin-induced diabetic rats. The Scientific World Journal. ID 921080: 8 pages.
- PANCHBHAI AS., 2012- Correlation of salivary glucose level with blood glucose level in diabetes mellitus. J Oral Maxillofac Res . vol. 3(3) : 3.
- PATRICIA D., TRINDADAE G., ANGELA M., NAVAL M., LUCIANA R., 2008- Saliva composition and functions :A comprehensive review. The Journal Of Contemporary Dental Practice. vol. 9(3) : 1-11.
- PAUL T., 2013- Endocrine glandedevloppement and disease. Academic Press. Oxford. 344p.
- RAVEN P., JOHNSON G., 2002- biology. Mcgraw-Hill. Paris. 1238p.
- REDOUANE S., 2011- Etude de quelques parametres biologiques et physiologiques de la nephropathiediabetique. Universitementourconstantine. 99p.
- RONDEAU P., 2009-stress oxydant et glycation : relation structure et activites biologiques del'albumine in vitro et in vivo dans le cadre de la pathologie diabetique. These Presentee Pour Obtenir Le Titre De Docteur. Universite De La Reunion. 267p.
- RONDEAU P., 2010- Stress oxydant et glycation : relation structure et activites biologiques de l'albumine in vitro et in vivo dans le cadre de la pathologie diabetique. These. Universite De La Reunion. LBGm. 227p.
- ROSENSTOCK J., DAVIES MP., HOME P. D., LARSEN J., KOENENC., SCHERNTHANER G., 2008- A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparinginsulin detemir with insulin glargine when administeredas add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia. 51 : 408–416.

- SADI G., KARTAL DI., GÜRAY T., 2013- Regulation of glutathione s-transferase mu with type 1 diabetes and its regulation with antioxidants. *Türk Biyokimya Dergisi*. 38 (1) : 92–100.
- SARITA N., SHINDE VITHAL N., DHADKE., ADINATH N., SURYAKAR., 2011- Evaluation of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus and follow-up along with vitamin E supplementation. *Ind J Clin Biochem*. Vol. 26(1) : 74–77.
- SCHULTZ A., 1984- Uric acid. *Clin Chem The C.V.Mosby Co.St Louis. Toronto*; 1261-1266 and 418.
- SECKIN D., NECIP I., ILHAN N., ERTUGRUL S., 2006- Glycaemic control, markers of endothelial cell activation and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research And Clinical Practice*. Vol. 73 : 191–197.
- SECKIN D., NECIP I., ILHAN N., ERTUGRUL S., 2006- Glycaemic control, markers of endothelial cell activation and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 73 : 191–197.
- SEDLAK J., LINDSAY RH., 1968 - *Anal. Biochem*. Vol. 25 : 192-205.
- SHABANA S., SIREESHA M., SATYANARAYANA U., 2012- Uric acid in relation to type 2 diabetes mellitus associated with hypertension. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research (JCDR)*. Vol. 6(7) : 1140-1143.
- SHAJEELAP S., KALPANADEVI V., MOHANV R., 2012- Potential antidiabetic, hypolipidaemic and antioxidant effects of *nymphaeapubescens* extract in alloxan induced diabetic rats. *Journal Of Applied Pharmaceutical Science*. Vol.02 (02) : 83-88.
- SHEN X., GARRY X., 2010- Oxidative stress and diabetic cardiovascular disorders: roles of mitochondria and nadph oxidase. *Canadian Journal Of Physiology and Pharmacology*. 88(3) : 241-248.
- SHINDE N., DHADKE V., SURYAKAR A., 2011- Evaluation of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus and follow-up along with vitamin e supplementation. *Ind J Clinbiochem*. Vol. 26(1) : 74 -77.
- SKRHA J., SINDELKA G., KVASNICKA J., HILGERTOVA J., 1999- Insulin action and fibrinolysis influenced by vitamin e in obese type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. Vol. 44 : 27–33.

- SLAMA-CHAUDHRY A., MAVROMATI M., GOLAY A., 2013- Diabete type II. HUG. Vol. 30(1) : 14-59.
- TRAORE M., 2013- Impacts nutritionnels et metaboliques du jeune du mois de ramadan chez des maliens diabetiques de type 2. These Doctorat. Laval Québec. 177p.
- VIDYA D., SHEKHAR R., PRABODH S., 2011- Oxidative stress in diabetic retinopathy. Journal Of Clinical And Diagnostic Research. Vol. 5(5) : 994-997.
- YAGI K., 1976 - Simple Fluorometric Assay for lipoperoxyde in blood plasma. Biochemical. *Medecine*. Vol. **15** : 212-216.

## Résumé

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'état de stress oxydatif au cours de diabète de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance. Notre expérimentation a été réalisée chez 35 individus volontaire d'âge (42,94±3,22) ont été divisés en trois groupes. Le premier groupe individus sains (témoins), le deuxième groupe diabétique type 1 et le troisième groupe diabétique type 2, sur les quelles nous avons dosées quelques paramètres biochimiques sur différente liquide biologique (le sérum, les érythrocytes et la salive). Les résultats obtenus dans la présente étude montrent clairement que le diabète est confirmé par l'hyperglycémie observé chez tous les patients diabétiques. Les résultats obtenus montrent aussi une diminution de la concentration de l'acide urique sériques chez les diabétique de type 1 (10,78%) et les diabétique de type 2 (26,83%) par rapport aux témoins, par contre et d'après nos résultats on a observé une augmentation de la peroxydation lipidique salivaire mais pas au niveau sérique. par ailleurs on a montré dans cette étude une élévation du taux de GSH érythrocytaire chez les diabétique type 1(193,61%) et type 2 (13,25%) par rapport aux témoins. En conclusion la présente étude révèle que le diabète induit un déséquilibre de statut oxydant/antioxydant au niveau sérique, érythrocytaire et salivaire ce qui permet le développement des complications associées au diabète. Toutefois, de nouvelles études sont nécessaires afin d'identifier des autres marqueurs antioxydant dans différentes liquides biologiques pour bien diagnostiquer les diabétique a fin de protéger contre les éventuelles complications de diabète.

**Mots clés :** Diabète, Stress oxydant, Acide urique, GSH, MDA.

## المخلص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم حالة الاجهاد التاكسدي في مرض السكري بنوعيه. تجربتنا أجريت على 35 شخص متطوع بمعدل عمر (42.94 ± 3.22) تم تقسيمهم الى ثلاث مجموعات. المجموعة الأولى أفراد أصحاء (شواهد)، المجموعة الثانية مرضى سكري من النوع 1 و المجموعة الثالثة مرضى سكري من النوع 2، ثم قمنا بتقدير بعض المعايير البيوكيميائية في مختلف السوائل البيولوجية (المصل، كريات الدم الحمراء و اللعاب). النتائج التي تم الحصول عليها من خلال هذه الدراسة تظهر بوضوح أن مرض السكري يتأكد من خلال ارتفاع نسبة السكر في الدم وهو ما لوحظ عند جميع المرضى الذين يعانون من هذا المرض، النتائج توضح ايضا نقص في نسبة حمض البول عند مرضى السكري من النوع 1 (10.78%) والنوع 2 (26.83%) مقارنة بالشواهد، من جهة اخرى لاحظنا ارتفاع في نسبة بيروكسيد الليبيد في اللعاب لكن ليس على مستوى المصل. وعلاوة على ذلك فقد تبين في هذه الدراسة ارتفاع نسبة الجلوتاثيون المختزل في كريات الدم الحمراء عند مرضى السكري النوع 1 (193.61%) والنوع 2 (13.25%) مقارنة بالشواهد. في ختام هذه الدراسة تبين لنا أن مرض السكر يحرض على اختلال في نظام توازن مؤكسد/ مضاد مؤكسد على مستوى المصل، كريات الدم الحمراء و اللعاب مما يؤدي الى تطور المضاعفات المرتبطة بمرض السكري. ومع ذلك، نحتاج لدراسات جديدة لتحديد مؤشرات مضادات الأوكسدة الأخرى في مختلف السوائل البيولوجية من أجل تشخيص جيد لمرضى السكري بغية الوقاية ضد المضاعفات المحتملة لمرض السكري.

**الكلمات المفتاحية :** مرض السكري، التوتر التاكسدي، حمض البول، GSH، MDA.