Diabètes et stress oxydant

Kim Durand

▶ **To cite this version:**

Kim Durand. Diabètes et stress oxydant. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01839972

HAL Id: dumas-01839972
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01839972

Submitted on 16 Jul 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 JUILLET 2018

PAR

M^elle **Kim Durand**

Née **le 7 mars 1994 à Versailles (78)**

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :
DIABETES ET STRESS OXYDANT

JURY :

Président : **Professeur Hervé KOVACIC**, Laboratoire de Biophysique, Faculté de Pharmacie, Marseille.

Membres : Docteur **Catherine DEFOORT**, Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie, Marseille.

Docteur **Fabienne GIRAUD**, Service de Radiopharmacie, Hôpital de la Timone, Marseille.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 JUILLET 2018

PAR

M^elle **Kim Durand**

Née **le 7 mars 1994 à Versailles (78)**

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :
DIABETES ET STRESS OXYDANT

JURY :

Président : **Professeur Hervé KOVACIC**, Laboratoire de Biophysique, Faculté de Pharmacie, Marseille.

Membres : Docteur **Catherine DEFOORT**, Laboratoire de Chimie Analytique, Faculté de Pharmacie, Marseille.

Docteur **Fabienne GIRAUD**, Service de Radiopharmacie, Hôpital de la Timone, Marseille.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Dédicaces

J'adresse d'abord mes remerciements à tous les membres du jury :

Je remercie le Professeur Hervé Kovacic, et le Docteur Fabienne Giraud qui ont accepté de juger ce travail. Votre participation m'apporte une grande fierté. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma haute considération et de ma profonde reconnaissance.

Je remercie particulièrement le Docteur Catherine Defoort pour son soutien, ses conseils et ses encouragements, qui m'ont permis de prendre confiance en moi et d'aller jusqu'au bout de cette aventure.

Enfin, je remercie tous mes proches, amis et famille, pour votre patience face à mon caractère changeant lors des révisions d'examens, et pour m'avoir encouragée sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour.

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »

Liste des abréviations

ADN : Acide desoxyribonucléotidique

AGE : Produits avancés de la glycation (Advanced Glycation End product)

AGPI : Acide Gras Polu Insaturé

ATP : Adénosine Triphosphate

CAT : Catalase

CoQ : Co enzyme Q10

SOD : Superoxyde dismutase

ROS : Reactive Oxygen Species

GPx : Glutathion peroxydase

GSH : Glutathion réduit

H2O2 : Peroxyde d'hydrogène

8-OH-dG : 8-oxo-2-deoxyguanosine

Liste des figures

Fig 1. Stress oxydant : Déséquilibre de la balance oxydative…….7
Fig 2. Représentation d'un radical libre……...8
Fig 3. Les antioxydants neutralisent les radicaux libres grâce au don d'électrons.....9
Fig 4. Attaque des radicaux libres sur une cellule……....9
Fig 5. Origine des différentes espèces réactives de l'oxygène et leurs implications en biologie……10
Fig 6. Les oxydations de la respiration mitochondriale ……..12
Fig 7. Réduction de l'oxygène : Origine des radicaux libres……...12
Fig 8. Effet du vieillissement sur la production des radicaux libres……...13
Fig 9. Production de radicaux libres par la NADPH oxydase (Nox-2) des phagocytes…....13
Fig 10. Chaine de réactions participant à la lipoperoxydation……....15
Fig 11. Réactions clés des défenses enzymatiques antioxydantes……....16
Fig 12. Action de la SOD……....16
Fig 13. Action de la CAT……....17
Fig 14. Action de GPx et GR……...18
Fig 15. Action et régénération de la vitamine E……....20
Fig 16. Récapitulatif des défenses antioxydantes……..……22
Fig 17. La peroxydation lipidique…….…23
Fig 18. Les pathologies liées au stress oxydant…….…26
Fig 19. Action physiologique de l'insuline……....27
Fig 20. Nombre estimé de personnes atteintes de diabète par région du monde en 2017 et 2045 (20-79 ans) ……..28
Fig 21. Physiopathologie du DT1……...29
Fig 22. Symptômes du DT1……....30
Fig 23. Production de ROS au cours de la phagocytose…….……30
Fig 24. Physiopathologie du DT2…….…..31
Fig 25. Symptômes du DT2…….…...32
Fig 26. Impact des ROS sur la cascade de signalisation de l'insuline…….…...35
Fig 27. Effet du stress oxydant sur l'insulinosécrétion…….…...36
Fig 28. L'équilibre glycémique…….…..38
Fig 29. Les différentes voies activées lors d'une hyperglycémie chronique……...39

Fig 30. La voie des polyols……40
Fig 31. La voie des hexosamines……...41
Fig 32. Conséquences de l'activation de la PKC induite par l'hyperglycémie……....42
Fig 33. La glycation des protéines……43
Fig 34. La glycoxydation : Formation du méthylglyoxal ……..44
Fig 35. La translocation de GLUT4……45
Fig 36. Le cercle vicieux associé au diabète……47
Fig 37. Pourvoyeurs de stress oxydant et conseils associés……48

Liste des tableaux

Tableau I. Distinction des espèces radicalaires et non radicalaires……..8
Tableau II : Liste non exhaustive des sources de radicaux libres…….11
Tableau III : Principales sources alimentaires d'antioxydants…..……...49
Tableau IV : Etude comparative des marqueurs du stress oxydant…….52

Sommaire

Partie I : Le stress oxydant

I. Définition : Qu'est – ce que le stress oxydant ? ……7

II. Les radicaux libres……..8

II.1. Généralités……..8

II.2. D'où viennent les radicaux libres ? ……...10

II.3. Les radicaux libres sont-ils indispensables à la vie ? ……15

III. Maintenir l'équilibre : Les défenses antioxydantes……...16

III.1. Les systèmes enzymatiques antioxydants…….16

III.2. Les systèmes non - enzymatiques…….18

III.2.1. Les antioxydants endogènes……...18

III.2.2. Les antioxydants d'origine alimentaire……...19

IV. Impact du stress oxydant sur la santé…….22

IV.1. Conséquences biochimiques…….22

IV.2. Les maladies liées au stress oxydant…….26

Partie II : Stress oxydant et diabètes

I. Définition : Qu'est – ce que le diabète ? ……..27

II. Physiopathologie : A chaque cause, son diabète……29

II.1. Diabète de type 1 (DT1)…….29

II.1.1. Qu'est-ce que le DT1 ?…….….29

II.1.2. Implication du stress oxydant……30

II.2. Diabète de type 2 (DT2)……..……....31

II.2.1. Qu'est-ce que le DT2 ?……..…31

II.2.2. Implication du stress oxydant……32

II.3. Diabète gestationnel (DG)……..……34

II.3.1. Qu'est-ce que le DG ? ……...……....34

II.3.2. Implication du stress oxydant…….34

III. Effet du stress oxydant sur l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance……35

IV. Stress oxydant et glycémie……37

IV.1. Equilibre glycémique et diabètes……..37

IV.2. L'hyperglycémie à l'origine du stress oxydant ? …….39

IV.3. Transport du glucose…….45

IV.3.1. Un acteur clé : GLUT4……...45

IV.3.2. Effet du stress oxydant sur GLUT4……46

V. Conclusions……...47

Partie III : Education et exploration des patients

I. Quelles situations favorisent le stress oxydant ? ……....48

II. Explorations biologiques des patients……49

II.1. Marqueurs de l'état de notre système de défense antioxydant……50

II.2. Marqueurs des dégâts provoqués par le stress oxydant…….…..51

II.3. Marqueurs de sources génératrices du stress oxydant…….51

II.4. Etat des marqueurs chez les patients diabétiques……52

Partie I : Le stress oxydant

I. Définition : Qu'est ce que le stress oxydant ?

Depuis plusieurs décennies, le monde scientifique est envahi par un concept biologique majeur, celui du « stress oxydant ». ***(Haleng)*** Il a été défini en 1985 par Sies comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression de composés pro oxydants. Cette situation aboutit à un déséquilibre de notre balance oxydative. **(Fig 1)**

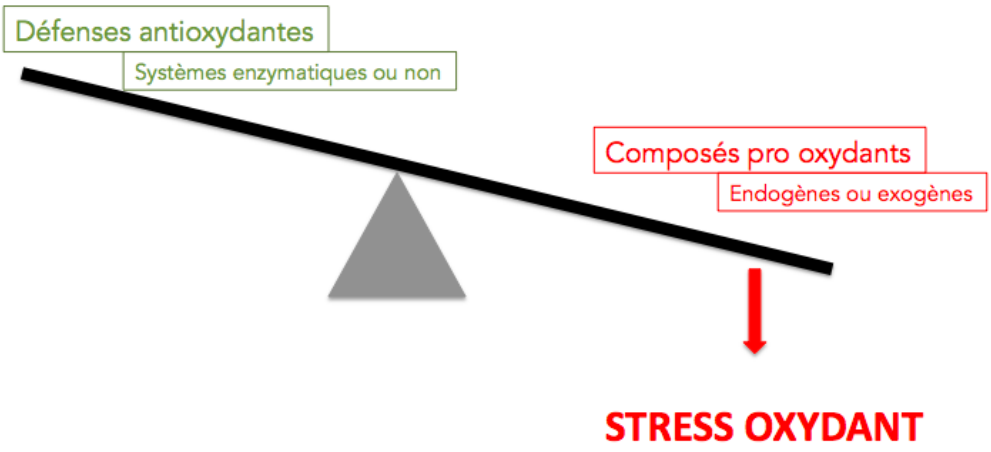

Fig 1. Stress oxydant : Déséquilibre de la balance oxydative

Deux phénomènes semblent impliqués dans l'apparition d'un stress oxydant :

- D'une part, les composés pro oxydants, et leurs dérivés secondaires, qui se multiplient.
- D'autre part, des mécanismes antioxydants qui s'essoufflent.

En règle générale, le stress oxydant est la résultante de plusieurs de ces facteurs et se produit dans un tissu et un type cellulaire bien précis, et non pas dans tout l'organisme.

Les composés pro oxydants sont appelés espèces réactives, et se divisent en plusieurs familles :

- Les ROS (*Reactive Oxygen Species)*.
- Les RNS *(Reactive Nitrogen Species).*
- Et les RCS *(Reactive Carbonyl Species).*

Comme indiqué dans le tableau I, ces composés peuvent être radicalaires ou non.

Espèces radicalaires	Espèces NON radicalaires
Anion superoxyde $O_2^{-\bullet}$	Peroxyde d'hydrogène H_2O_2
Radical hydroxyle $HO^\bullet$	Acide hypochloreux HOCl
Monoxyde d'azote $NO^\bullet$	Peroxynitrite $ONOO^-$

Tableau I. Distinction des espèces radicalaires et non radicalaires

II. Les radicaux libres

II.1. Généralités

Un radical libre est une espèce chimique possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche périphérique, lui conférant une grande réactivité, d'où son effet pro oxydant. **(Fig 2)**

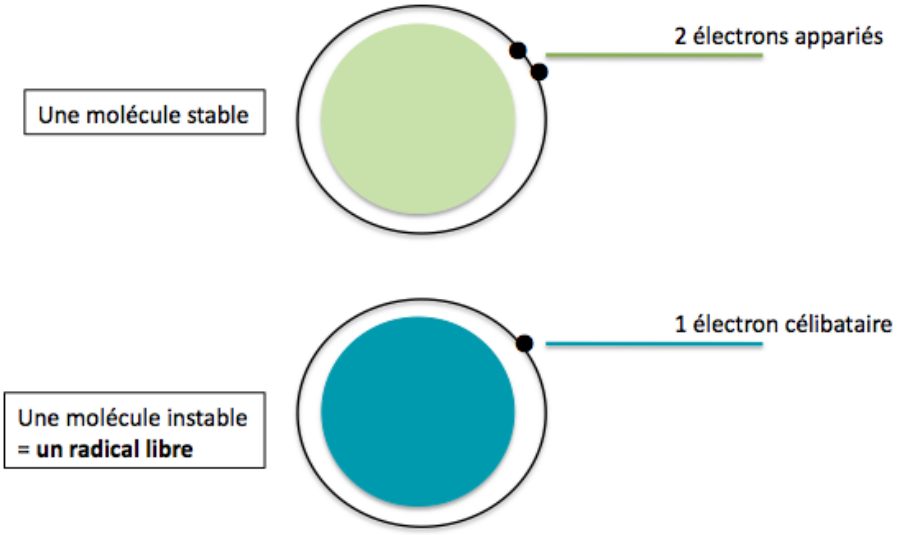

Fig 2. Représentation d'un radical libre

Physiologiquement, des systèmes de défense antioxydants permettent à notre organisme de réguler le taux de radicaux libres pour maintenir notre balance oxydative à l'état d'équilibre. **(Fig 3)**

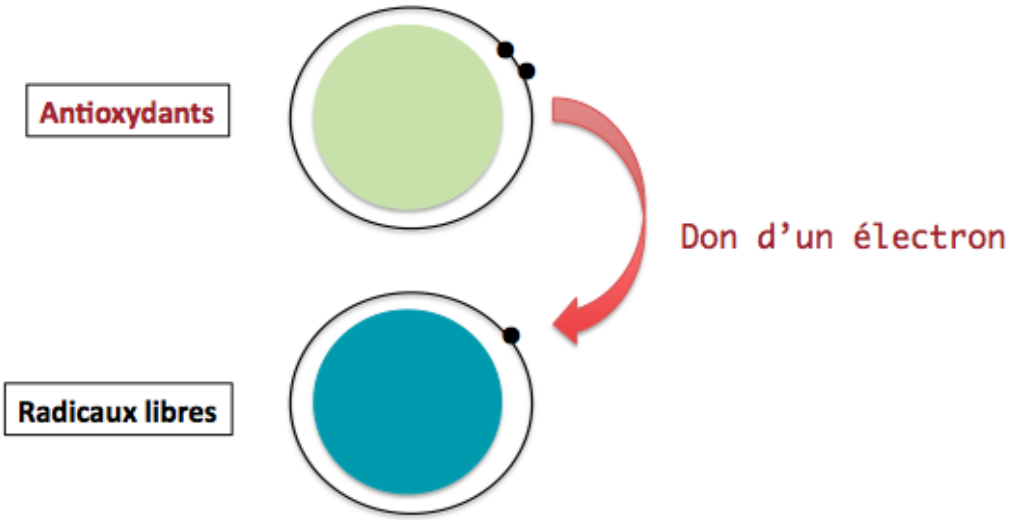

Fig 3. Les antioxydants neutralisent les radicaux libres grâce au don d'électron

Un ensemble restreint de radicaux libres joue un rôle particulier en physiologie, on les appelle « radicaux primaires ». Ils peuvent dériver de l'oxygène, comme l'anion superoxyde ($O_2°$) et le radical hydroxyle (OH°), appartenant alors à la famille des ROS, ou de l'azote, comme le monoxyde d'azote (NO°), de la famille des RNS. En attaquant les composés biochimiques de nos cellules, ces radicaux primaires sont à l'origine de radicaux secondaires susceptibles d'entrainer des dommages irréparables.

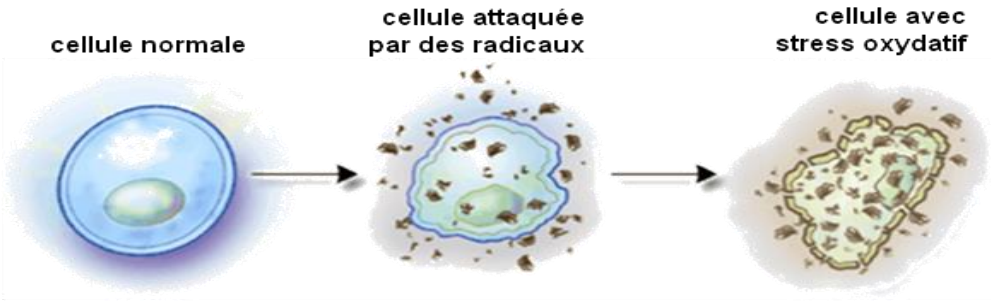

Fig 4. Attaque des radicaux libres sur une cellule : Etat de stress oxydant

L'oxygène, connue comme molécule indispensable à la vie, est donc aussi susceptible d'entrainer des effets dommageables dans l'organisme via la formation de ROS, avec parmi eux, des radicaux libres. **(Fig 5)** Ces notions ne sont cependant pas nouvelles puisque, vers le milieu des années 50 déjà, Harman avait évoqué la toxicité de l'oxygène (« free radical theory ») pour expliquer le processus de vieillissement. ***(Harman)***

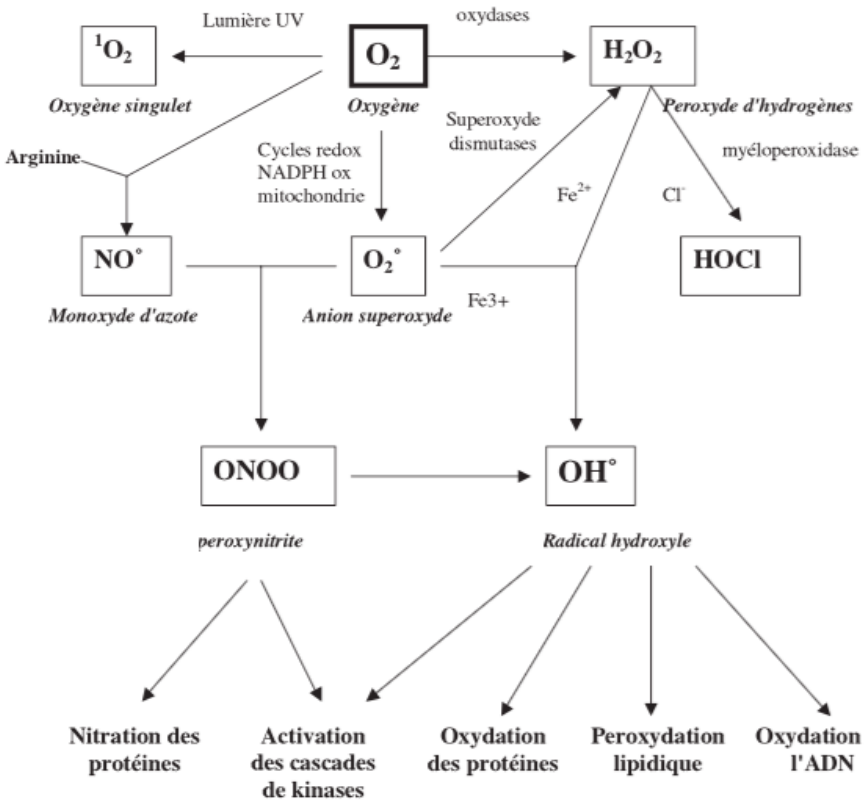

Fig 5. Origine des différentes espèces réactives de l'oxygène et leurs implications en biologie *(Favier)*

La réactivé des radicaux de l'oxygène varie selon leur nature. Par exemple, l'anion radicalaire superoxyde (O_2°) ou le monoxyde d'azote (NO°) ne sont pas très réactifs, mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives, ONOO et OH°, comme illustré sur la **fig 5**. A l'inverse, les radicaux peroxyles (ROO), et surtout le radical hydroxyle (HO°) sont extrêmement réactifs, et ce avec la plupart des molécules biologiques.

II.2. D'où viennent les radicaux libres ?

Listées de manière non exhaustive dans le tableau II, les sources de radicaux libres sont multiples. Elles peuvent être aussi bien exogènes (mode de vie, environnement) qu'endogènes (mécanismes biochimiques).

Sources exogènes		Sources endogènes
Mode de vie	Environnement	Mécanismes biochimiques
Tabagisme	Pollution	Inflammation
Faible consommation de fruits et légumes	Ozone	Altération de la fonction endothéliale
Médicaments	Amiante	Surcharge en fer
Pilule contraceptive	Radiations	Oxydation de l'hémoglobine
Exposition au soleil	Contacts avec des substances cancérogènes	Altérations mitochondriales
Exercice intense ou mal géré		Biosynthèse des prostaglandines
		Interventions chirurgicales

Tableau II : Liste non exhaustive des sources de radicaux libres

La production d'espèces radicalaires est permanente au sein de l'organisme, et est principalement liée au métabolisme cellulaire. Quelques sources biologiques de radicaux libres sont développées ci-dessous.

La respiration mitochondriale

Plus connue sous le terme de « chaine respiratoire », la respiration mitochondriale consiste en un transport d'électrons réalisant l'oxydation de coenzymes réduites, produites principalement dans les mitochondries. Elle est indispensable pour les organismes aérobies (organismes ayant besoin d'oxygène pour vivre) qui y puisent leur énergie.

La figure 6 illustre la succession des oxydations de coenzymes tels que NADH et coQ10 générant ainsi des protons qui seront utilisés pour la production d'énergie.

Les oxydations de la chaine respiratoire vont permettre en final la production d'énergie sous forme d'ATP (Adénosine Triphosphate) dans la membrane interne de nos mitochondries. Elles fournissent à nos cellules 36 molécules d'ATP à haut potentiel énergétique grâce à la réduction de l'oxygène qui s'y déroule. ***(Haleng)***

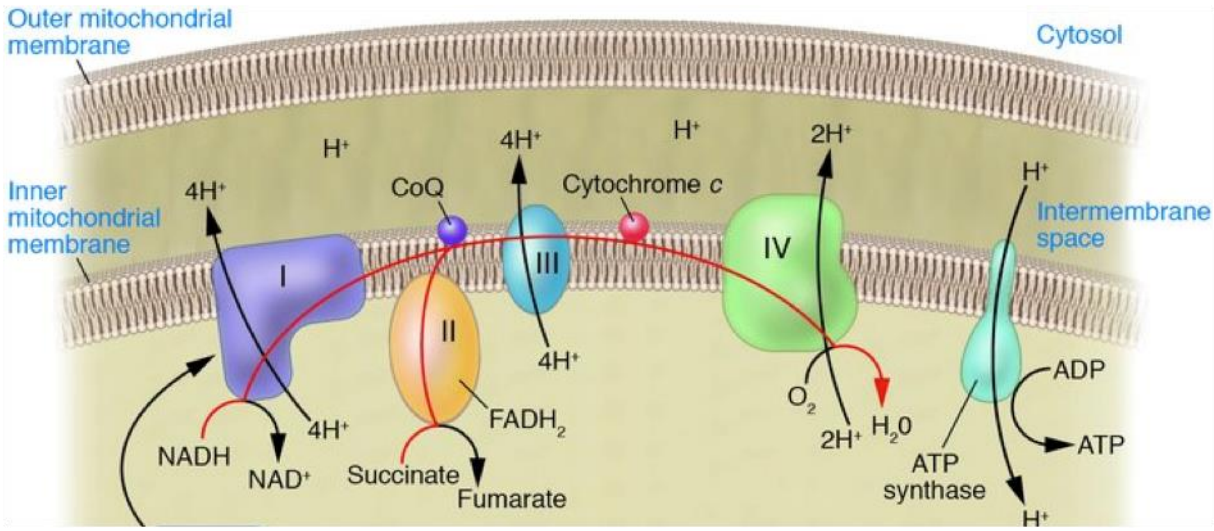

Fig 6. Les oxydations de la respiration mitochondriale

Paradoxalement, la réduction de l'oxygène qui a lieu est la première source de radicaux libres de notre organisme. Elle est à l'origine de près de 90% des ROS cellulaires. ***(Balaban)*** **La figure 7** illustre de façon plus détaillée la réduction de l'oxygène mettant en jeu des systèmes enzymatiques qui seront développés plus loin.

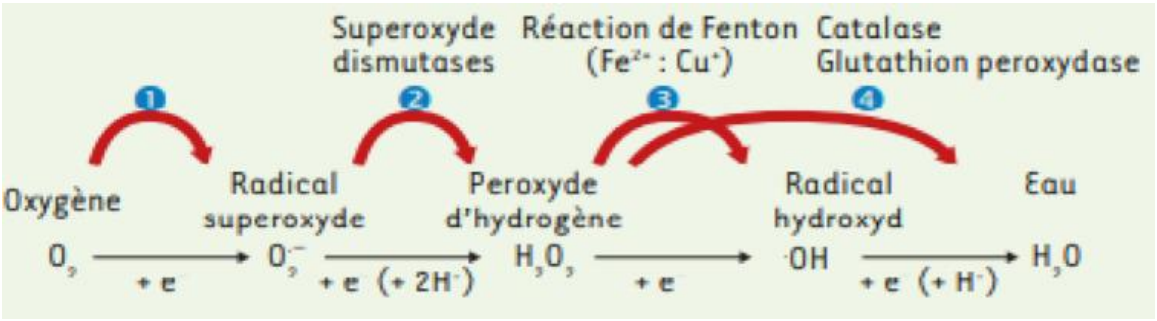

Fig 7. Réduction de l'oxygène : Origine des radicaux libres ***(Migdal)***

Physiologiquement, on retiendra que 2 à 3% de l'oxygène utilisé forme des radicaux libres ***(Koppenol).*** Ce pourcentage augmente au cours du vieillissement, aggravant le déséquilibre de notre balance oxydative. **(Fig 8)**

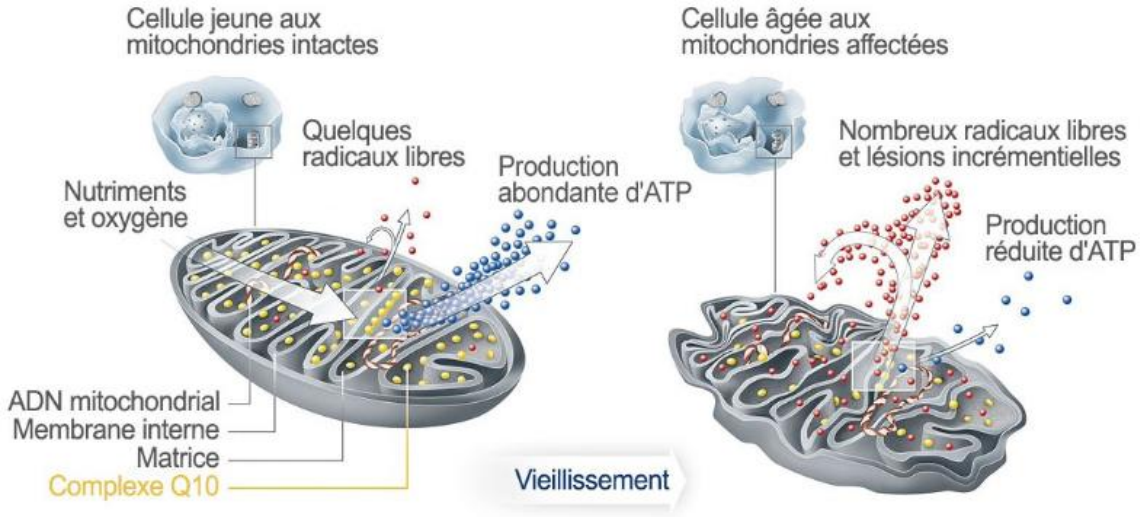

Fig 8. Effet du vieillissement sur la production des radicaux libres

La phagocytose

La phagocytose permet de tuer et digérer les bactéries et champignons lors d'épisodes infectieux. Les cellules phagocytaires, que sont les macrophages, les monocytes, et les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, constituent la première ligne de défense de l'hôte contre les microorganismes.

La phagocytose s'accompagne d'un phénomène appelé « explosion oxydative ». ***(Baldridge)*** Le complexe de la NADPH (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit) oxydase ou Nox-2 s'active et produit une énorme quantité d'anions superoxydes ($O_2°$). Lorsqu'elle est contrôlée, cette production de radicaux libres joue un rôle majeur dans la microbicidie.

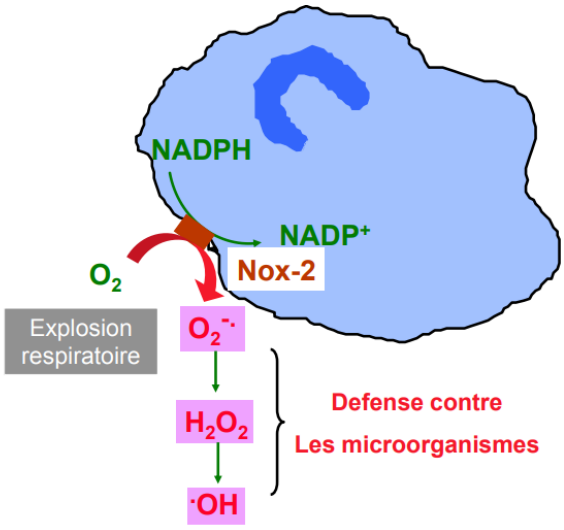

Fig 9. Production de radicaux libres par la NADPH oxydase (Nox-2) des phagocytes

Une autre voie d'oxydoréduction

Les cytochromes P450 sont des enzymes intervenant dans les réactions d'oxydoréduction de nombreuses molécules, aussi bien de métabolites que de molécules étrangères à l'organisme (xénobiotiques). Ces enzymes peuvent aussi bien oxyder les acides gras insaturés que des xénobiotiques comme les médicaments, produisant dans tous les cas des radicaux libres. Ces oxydations peuvent être incriminées pour expliquer la toxicité de produits étrangers, comme le tabac, les pesticides, mais elles peuvent être aussi favorables au métabolisme de certains médicaments qui verront alors leur élimination favorisée. On retiendra surtout que par leur action enzymatique, les cytochromes P450 participent à la production d'espèces réactives de l'oxygène.
Il a été démontré par Granville et son équipe le bénéfice d'un inhibiteur de cytochrome cardiaque dans l'infarctus du myocarde, limitant ainsi l'effet du stress oxydant dans cette pathologie. ***(Granville)*** Plus spécifiquement, c'est le cytochrome 2E1 qui joue un rôle dans la survenue de stress oxydant lié à l'apparition des complications du diabète. Il a été démontré que l'inhibition de cette cytochrome entrainait une diminution importante de la production de ROS. ***(Raza)***

La réaction de Fenton

La réaction de Fenton est une réaction d'oxydation de H_2O_2 par des sels métalliques qui va générer des espèces radicalaires. Elle est importante à connaître dans la génération d'espèces radicalaires. ***(Savel)***
Ainsi, les métaux toxiques (chrome, cuire, vanadium), mais aussi le cuivre et le fer libre (existant lors de surcharges générales ou localisées) génèrent des radicaux hydroxyles, très réactifs, à partir du peroxyde d'hydrogène, par la réaction de Fenton :

HO° étant considéré comme le radical libre le plus toxique. C'est aussi la réaction de Fenton qui est mise en cause dans la peroxydation des lipides comme l'illustre la **figure 10.**

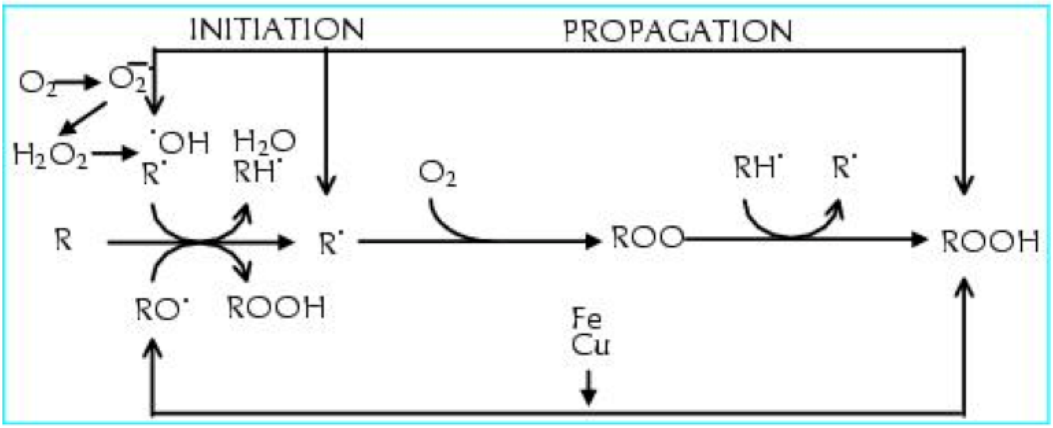

Fig 10. Chaine de réactions participant à la lipoperoxydation *(Vergely)*

II.3. Les radicaux libres sont – ils indispensables à la vie ?

Susceptibles d'engendrer de nombreuses pathologies, les radicaux libres remplissent néanmoins de nombreuses fonctions physiologiques dont voici quelques exemples.

La phagocytose, vue précédemment.

Les ROS constituent aussi un **système de transmission des signaux**, sans doute apparu très tôt dans l'évolution de la vie. Les radicaux libres pouvant être considérés comme de véritables messagers intra et extracellulaires.
Ils permettent d'induire une réponse cellulaire face à de nombreux stress (thermiques, ultraviolets, xénobiotiques), en induisant l'expression de gènes de défense antioxydants. L'inductibilité de ces gènes explique en partie la capacité des cellules et des animaux à s'adapter à la présence de ROS. Les ROS peuvent aussi **activer des gènes de fonctions cellulaires** autres que ceux de la lutte contre les radicaux libres, par l'intermédiaire de facteurs redox sensibles comme AP1, HIF-1, ou NF-KB. ***(Haddad)***

Enfin, on peut citer le processus de **fécondation**, au cours duquel les spermatozoïdes sécrètent de grandes quantités de ROS pour percer la paroi membranaire de l'ovule.

III. Maintenir l'équilibre : Les défenses antioxydantes

Afin de contrer l'action oxydante des radicaux libres, l'organisme dispose de plusieurs mécanismes protecteurs qui vont permettre la détoxification des radicaux libres. Néanmoins, il est important de noter que l'organisme ne cherche pas à les éliminer totalement, mais à contrôler leur niveau. La thérapeutique antioxydante ne doit d'ailleurs pas oublier leurs activités utiles sous peine d'échec, voir d'effets toxiques paradoxaux.

III.1. Les systèmes enzymatiques antioxydants

Les systèmes de défense enzymatiques font intervenir trois enzymes clés : La superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), et la glutathion peroxydase (GPx). **(Fig 11)**

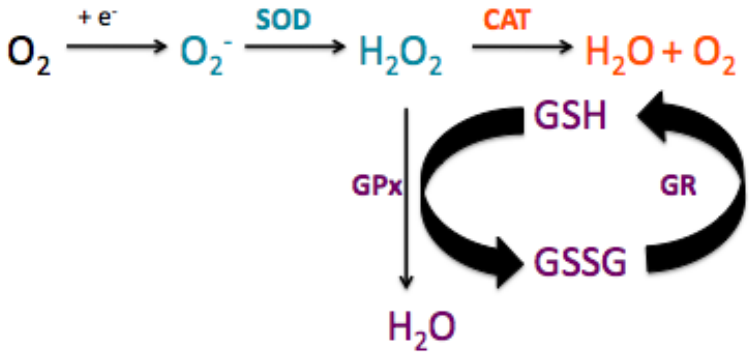

Fig 11. Réactions clés des défenses enzymatiques antioxydantes

Les superoxydes dismutases (SOD)

Les SOD sont des enzymes présentent chez tous les êtres vivants aérobies. Elles représentent l'une des premières lignes de défense en agissant dès le début de la cascade oxydative par action directe sur l'anion superoxyde ($O_2°$). En effet, elles catalysent la réaction de dismutation de l'anion superoxyde ($O_2°$) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), prévenant ainsi l'accumulation de l'anion superoxyde ($O_2°$). **(Fig 12)** ***(Haleng)***

Fig 12. Action de la SOD

Trois sortes de SOD ont été identifiées dans la cellule selon leur localisation :

- La SOD à cuivre (Cu SOD) dans le cytoplasme ou extracellulaire,
- La SOD à zinc (Zn SOD) dans le cytoplasme ou extracellulaire,
- La SOD à fer et manganèse (Fe, Mn SOD) dans la mitochondrie.

La participation du cuivre, du zinc, du fer, et du manganèse est essentielle à l'action de ces enzymes. Aussi, un déficit en micronutriments pourra être à l'origine d'un dysfonctionnement de celles-ci.

La figure 11 montre que la génération de H_2O_2 par la SOD implique l'action d'autres enzymes (CAT et GPx) pour dégrader ce peroxyde et éviter son augmentation délétère. Nous avons vu précédemment qu'une forte concentration de peroxyde en présence de fer induit, par la réaction de Fenton, la production d'hydroxyle encore plus toxique.

La catalase (CAT)

La CAT est une enzyme antioxydante qui catalyse la dismutation de l'eau oxygénée (H_2O_2) en eau (H_2O) et dioxygène (O_2)**. (Fig 13)**

Fig 13. Action de la CAT

La plupart des cellules aérobies contiennent cette enzyme héminique, présente essentiellement dans les globules rouges et les peroxysomes. Cette enzyme joue un rôle protecteur vis à vis de l'hémoglobine. L'auto-oxydation de l'hémoglobine néfaste à la santé est inhibée par la SOD seule mais de manière encore plus efficace par l'association SOD + CAT. ***(Mal)***

On peut noter son turnover très important : Une catalase est capable de convertir en une minute six millions de molécules de peroxyde d'hydrogène en eau et dioxygène. ***(Valko)***

Les glutathion peroxydases (GPx) et la glutathion réductase (GR)

Les GPx sont activées par le sélénium. Elles catalysent la décomposition du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en couplant sa réduction en eau (H_2O) avec l'oxydation du glutathion réduit (GSH) en bisulfure de glutathion (GS-SG). Cette oxydation de glutathion permet « d'éponger » de nombreux radicaux libres.

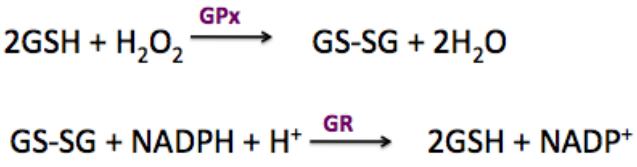

Fig 14. Action de GPx et GR

Le maintien de l'activité de la GPx nécessite la régénération du GSH, qui est assurée par la Glutathion Réductase (GR) en présence de NADPH **(Fig 14)**. Ces enzymes se trouvent dans le cytosol et les mitochondries.

III.2. Les systèmes non-enzymatiques

Un certain nombre de substances, d'origine endogène ou alimentaire s'opposent à l'accumulation de radicaux libres dans l'organisme. Quelques exemples sont développés ci-dessous.

III.2.1. Les antioxydants endogènes

Le glutathion et les protéines thiol

Le glutathion (GSH) est le composé thiol (-SH) majoritaire au sein de nos cellules qui agit comme antioxydant. Dans les conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. La plupart des protéines qui contiennent des groupements « thiols » possèdent des propriétés réductrices et piègent facilement les ROS, il est donc intéressant que ces protéines soient préservées et c'est une des fonctions de GSH. En biologie, le taux de glutathion oxydé est un marqueur du stress oxydant. Aussi, le rapport GSH/GSSG permet d'objectiver l'importance du stress. Au cours du vieillissement ou lors d'un exercice intense par exemple, ce rapport tend à diminuer.

Le coenzyme Q10

De la famille des ubiquinones, le coenzyme Q10 peut être endogène ou apporté par l'alimentation. Ce coenzyme possède un caractère lipophile qui lui permet de s'insérer dans les membranes, dont celles des lipoprotéines. Il constitue un puissant inhibiteur de la peroxydation lipidique, en synergie avec la vitamine E. Il a été démontré que, par son effet sur le stress oxydant, le CoQ10 diminuait le besoin en insuline. ***(Fazakerley)***

L'acide lipoïque (LA)

L'acide lipoïque (LA), est un composé di thiol aujourd'hui commercialisé comme complément alimentaire et thérapeutique pour ses propriétés antioxydantes.

Il fonctionne comme un cofacteur enzymatique pour l'alpha-céto-glutarate et la pyruvate déshydrogénase mitochondriale, qui détiennent un rôle important dans le métabolisme oxydatif de nos cellules. ***(Reed)*** Dans l'organisme humain, le LA provient de la synthèse mitochondriale *de novo* à partir de l'acide gras octanoïque et de la cystéine sous l'action d'une enzyme : L'acide lipoïque synthase mitochondriale (LASY). ***(Morikawa, Padmalayan)*** Il est à noter que cette synthèse *de novo* est capable à elle seule de fournir le LA nécessaire pour remplir son rôle de cofacteur. Néanmoins, notre alimentation peut aussi être une source de LA. Concrètement, on le retrouve surtout dans les viandes au niveau des tissus à haute activité métabolique (muscles, cœur, foie), et à un degré moindre, dans les fruits et légumes.

De nombreuses revues ont montré son effet bénéfique dans diverses pathologies, incluant le diabète ***(Packer, Golbidi)***, l'athérosclérose ***(Ying, Zhang),*** les maladies neurodégénératives, ou encore les maladies auto immunes. ***(Gomes)*** A l'heure actuelle, le LA a déjà connu quelques succès :

- Il fait l'objet d'essais précliniques et cliniques intensifs pour le traitement du diabète et de la neuropathie diabétique. ***(Vinik, Ziegler)***
- Il attire l'attention des dermatologues car les données disponibles suggèrent un effet positif des préparations contenant du LA sur la peau. Des crèmes contenant du LA sont d'ailleurs actuellement disponibles sur le marché. ***(Beitner)***
- Les sportifs reçoivent déjà des préparations contenant de l'acide lipoïque pour atténuer les effets du stress oxydant causé par l'exercice et accélérer la régénération musculaire. ***(Jana)***

III.2.2. Les antioxydants d'origine alimentaire

La vitamine E (tocophérol)

Le terme « vitamine E » désigne en réalité un ensemble d'isomères différents appelés tocophérols (α, β, γ, δ) et tocotriénols (α, β, γ, δ). D'un point de vue biologique, seuls l'α et le γ-tocophérol sont particulièrement intéressants et constituent de véritables antioxydants.

Liposolubles, ils s'incorporent facilement dans les membranes cellulaires qui, étant riches en acides gras polyinsaturés facilement oxydables, sont très exposées aux dommages causés par les radicaux libres. Les tocophérols réagissent avec les radicaux peroxyles (ROO°), empêchant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique. **(Fig 15)**

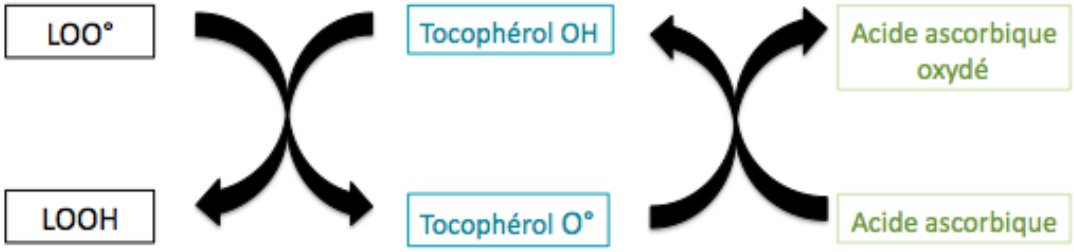

Fig 15. Action et régénération de la vitamine E

La vitamine E protège donc les graisses de l'oxydation. Un taux élevé de cholestérol devrait s'accompagner d'un taux élevé de vitamine E. Lors d'un stress oxydant, avec la vitamine C, la vitamine E a un rôle de détoxification.

La vitamine C (ascorbate)

Connue pour ses nombreux bénéfices (contribution au bon fonctionnement du système immunitaire, implication dans la synthèse de collagène et des globules rouges, etc), la vitamine C est avant tout un excellent antioxydant. Elle est capable de réduire l'anion superoxyde (O_2°), les radicaux hydroxyles (OH°) et peroxyles (ROO°), et de régénérer la vitamine E.

Comme la plupart des vitamines, elle est apportée par l'alimentation. Un taux bas correspond soit à un déficit d'apport, soit à une consommation excessive de tabac, ou encore à certaines pathologies. La vitamine C peut être régénérée par le NADPH ou par le glutathion.

Le bêta-carotène

Le bêta-carotène est le chef de file du groupe des caroténoïdes comportant plus de 600 molécules différentes. Après une hydrolyse hépatique, il donne naissance à deux molécules de vitamine A, on l'appelle donc aussi « pro vitamine A ». C'est un piégeur non stœchiométrique d'oxygène singulet très avantageux, puisqu'une seule molécule de bêta-carotène est capable d'inactiver des centaines de molécules d'oxygène singulet.

Il est à noter que cet effet antioxydant ne survient qu'à des doses physiologiques ou alimentaires. Le bêta-carotène peut devenir délétère à doses pharmacologiques, notamment chez les fumeurs, puisque le stress oxydant lié au tabagisme peut altérer le métabolisme du bêta-carotène, libérant alors des métabolites pro carcinogènes. ***(Hozawa)***

Les polyphénols flavonoïdes

Responsables de la flaveur, de la couleur, et de la texture des aliments, les polyphénols constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. Globalement, ce sont d'excellents piégeurs de ROS et de très bons chélateurs des métaux de transition, comme le fer et le cuivre.

Le sélénium

Le sélénium n'est pas un antioxydant en tant que tel, mais joue un rôle primordial dans les défenses antioxydantes en étant le cofacteur de la GPx.

Le cuivre

A concentration physiologique, le cuivre est le cofacteur de nombreuses enzymes, dont la SOD, citée plus haut. Cependant, lorsque sa concentration est trop élevée, il joue un rôle important dans le déclenchement de réactions, comme la réaction de Fenton, qui conduisent à la production de ROS. En tant que métal de transition, il peut donc devenir pro oxydant.

Le zinc

Comme le cuivre, le zinc est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Il est aussi capable d'inhiber les réactions de formation de ROS induites par des métaux de transition comme le fer ou le cuivre. Aussi, le rapport Cu/Zn, normalement inférieur à 1,5, est un excellent indicateur de l'état de stress oxydant d'un individu.

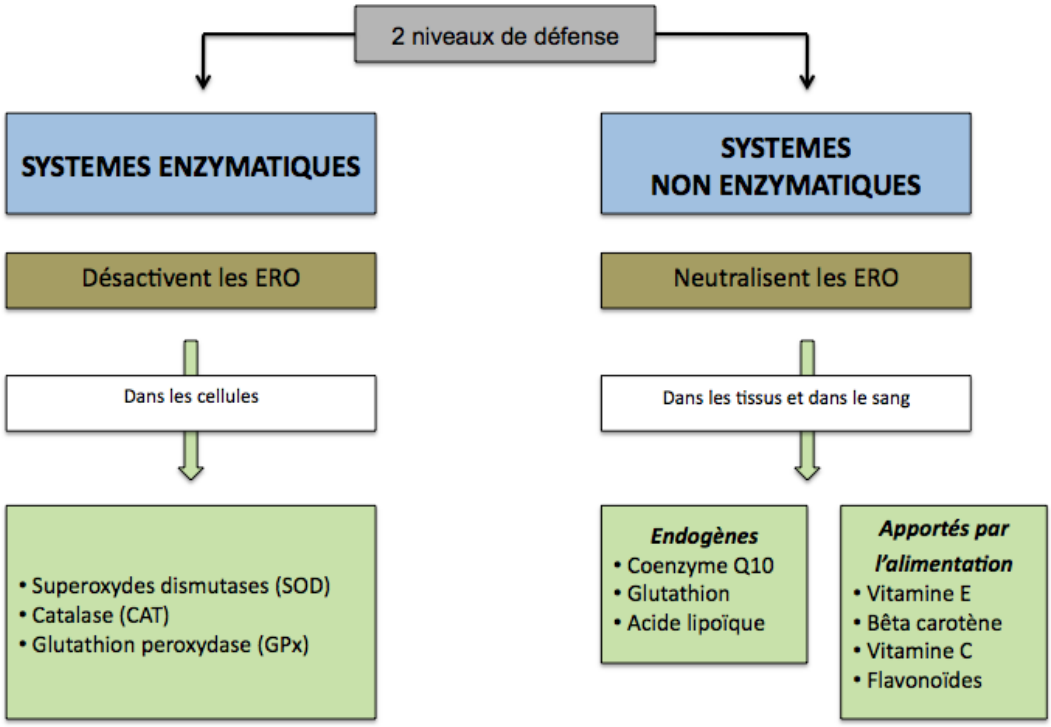

Fig 16. Récapitulatif des défenses antioxydantes

IV. Impact du stress oxydant sur la santé

IV.1. Les conséquences biochimiques

Une production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (ADN, protéines, lipides, glucides), avec des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés, notamment lors de l'oxydation des lipides.

Les lipides membranaires

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés (AGPI) sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle (OH°). En effet, il est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons de l'acide gras.

Le radical lipidique réagit alors avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxyle (ROO), suffisamment réactif pour arracher un hydrogène à un acide gras poly insaturé voisin, propageant ainsi la réaction**. (Fig 17)**

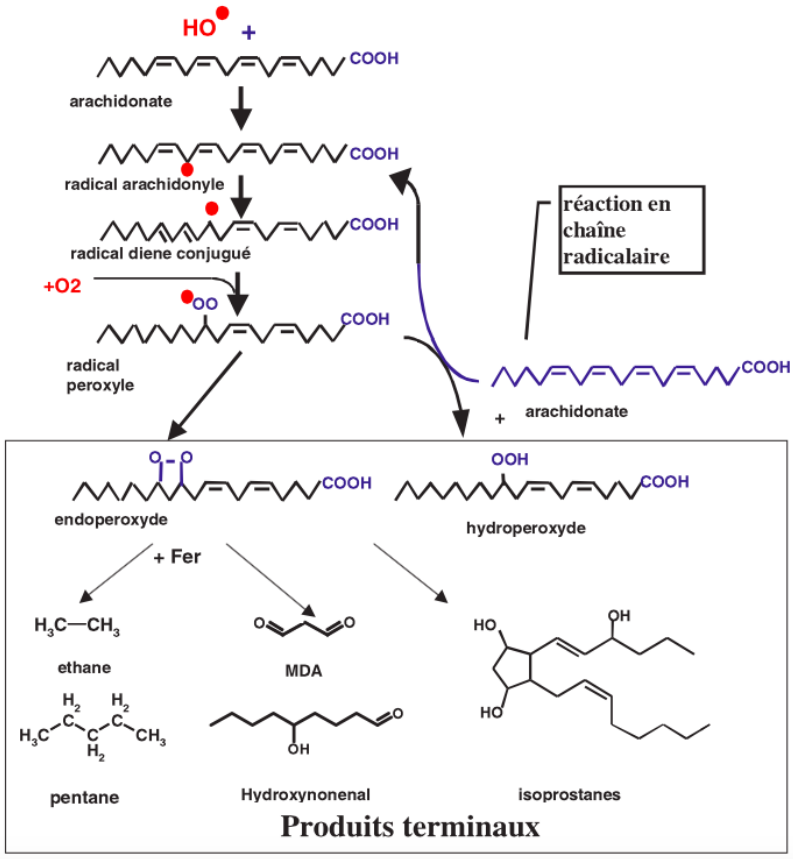

Fig 17. La peroxydation lipidique ***(Favier)***

Appelée **peroxydation lipidique,** cette réaction en chaine a des conséquences multiples : Les membranes sont particulièrement touchées et perdent alors de leur fluidité avec un dysfonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs impliqués dans la transduction de signaux, aboutissant parfois à la mort cellulaire.

L'oxydation des protéines au niveau de leur groupement thiol altère leur structure (les lipoprotéines LDL sont concernées) et leurs fonctions (perte d'activité enzymatique ou des récepteurs).

Il existe aussi des conséquences nutritionnelles de l'oxydation des nutriments comme par exemple des carences en vitamine C ou E. Des composés toxiques issus de l'oxydation vont s'accumuler dans les nutriments même si un système de détoxification enzymatique (glutathion peroxydase) a été mis en évidence au niveau de l'intestin. ***(Florian)***

L'attaque radicalaire des lipides concerne également les lipoprotéines circulantes. Cette attaque aboutit à la formation de LDL oxydées, qui seront captées par des macrophages, et formeront le dépôt lipidique indissociable des premières étapes de l'athérosclérose ***(Katakami).***

L'Acide Désoxyribonucléique ou ADN

L'ADN est également une cible privilégiée des ROS. Bien qu'il soit la mémoire de toute la composition chimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque de ces radicaux. La guanine, par exemple, peut réagir avec le radical hydroxyle (OH°) pour former la 8-hydroxy-2'-deoxyguanocytosine (8-OH-dG). Et au lieu de s'apparier avec la cytosine, la 8-OH-dG s'associe avec l'adénine, entrainant ainsi des mutations au sein de l'ADN impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement.

Des dommages indirects de l'ADN peuvent résulter de la peroxydation lipidique, qui génère des aldéhydes mutagènes, formant alors des adduits sur les bases de l'ADN.

Ces attaques de l'ADN sont quotidiennes. Le nombre de lésions apparaissant chaque jour dans une cellule est estimé à 10^4. Heureusement, l'intégrité de notre ADN cellulaire reste maintenue depuis des milliers d'années, dans nos milliards de cellules, grâce à des systèmes de réparation très efficaces. Malheureusement, ces mécanismes peuvent se dérégler, soit par une surcharge de lésions en cas de stress massif, soit par un dysfonctionnement des systèmes de réparation.

In fine, ces modifications de l'ADN induisent des mutations souvent observées dans les cellules cancéreuses. Ce sont les premières étapes de la carcinogenèse. Ce n'est donc pas une coïncidence si les agents carcinogènes sont tous des générateurs puissants de radicaux libres (radiations ionisantes et UV, fumée, alcool, fibres d'amiante, métaux carcinogènes, hydrocarbures polycycliques).

Les sucres

Les sucres peuvent également être attaqués par les radicaux libres. Le glucose notamment peut s'oxyder en présence de traces métalliques, libérant alors des céto aldéhydes, du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des radicaux hydroxyle (OH°), qui entraineront la coupure de protéines ou leur glycation.

Lors de la glycation des protéines on observe l'attachement de sucres sur les protéines générant ainsi des protéines glyquées que l'organisme ne peut pas éliminer. Les protéines glyquées sont plus sensibles à l'oxydation et vont produire à leur tour des radicaux libres. Le phénomène de glycosoxydation associé est très important chez les diabétiques.

Les protéines

Les acides aminés des protéines possèdent des susceptibilités très différentes vis-à-vis des ROS. Les plus réactifs étant l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine. La plupart des dommages occasionnés peuvent entrainer des modifications fonctionnelles importantes (non reconnaissance d'un récepteur par un ligand, perte d'activité enzymatique). Ces protéines deviennent alors beaucoup plus sensibles à l'action des protéases et notamment du protéasome.
Certaines protéines peuvent aussi devenir hydrophobes, et forment alors des amas anormaux qui s'accumulent dans ou autour des cellules. Ces amas, associés aux lipides, forment des dépôts de lipofuscines caractéristiques des tissus des sujets âgés (cœur, peau, rétine).

IV.2. Les maladies liées au stress oxydant

Les désordres biochimiques causés par le stress oxydant impliquent celui-ci dans de très nombreuses maladies, soit comme un des facteurs déclenchant, soit comme une des causes de complications.
Le vieillissement favorise le stress oxydant en diminuant les défenses antioxydantes et augmentant la production mitochondriale de radicaux. ***(Sohal)*** Cela explique l'implication du stress oxydant dans la plupart des maladies liées au vieillissement : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigu, œdème pulmonaire.
L'effet du stress oxydant a déjà fait l'objet de plusieurs revues montrant que ce concept est désormais accepté dans de nombreux domaines : en nutrition, immunologie, diabétologie, cancérologie. ***(Dröge, Ullah, Newsholme)***

Le schéma ci-dessous synthétise les pathologies liées au stress oxydant. Le diabète en fait partie et fait l'objet de la partie II de cette thèse.

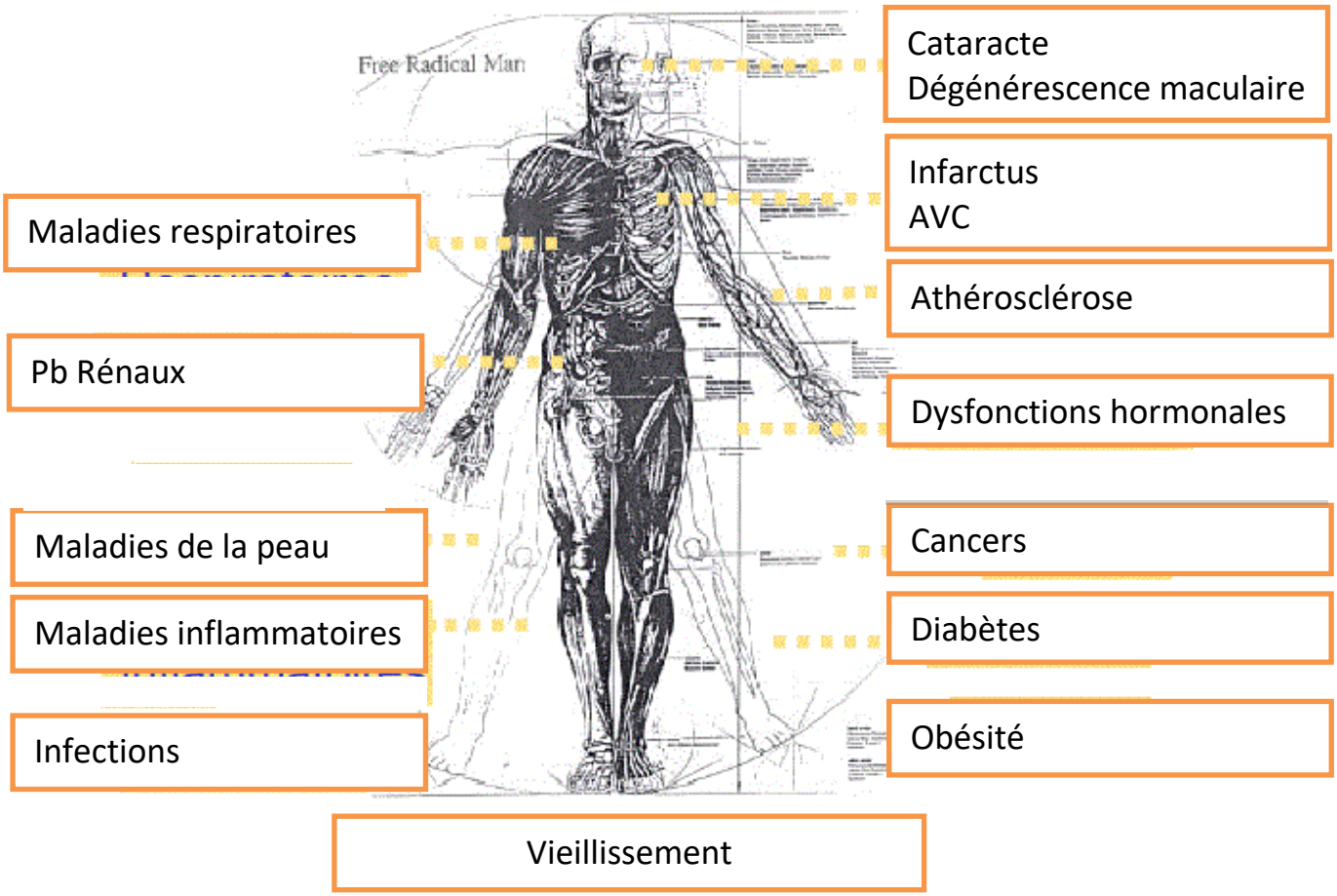

Fig 18. Les pathologies liées au stress oxydant

Partie II : Stress oxydant et diabètes

I. Définition : Qu'est ce que le diabète ?

Le diabète sucré, ou plus simplement diabète, est une maladie chronique qui survient lors d'un excès de sucre dans le sang et donc un taux de glucose (glycémie) trop élevé. Les causes peuvent être différentes, c'est pourquoi on distingue plusieurs types de diabètes.
La classification du diabète est complexe et a fait l'objet de nombreux de débats. Il est aujourd'hui admis qu'il existe trois principaux types de diabète : Le diabète de type 1, le diabète de type 2, et le diabète gestationnel. Ils surviennent lorsque l'organisme ne parvient plus à produire en quantité suffisante ou à utiliser efficacement une hormone appelée insuline.

A l'état physiologique normal, en période post prandiale, la glycémie augmente. Le pancréas sécrète alors l'insuline qui agit comme une clé, en permettant au sucre de pénétrer dans nos cellules, maintenant ainsi un taux de sucre dans le sang dans des valeurs normales. On parle aussi « d'équilibre glycémique ». **(fig. 28)**

Fig 19 Action physiologique de l'insuline ***(IDF Atlas, 2013)***

Le manque d'insuline ou l'incapacité des cellules à y répondre se traduit par des niveaux élevés de glucose dans le sang (hyperglycémie), qui caractérisent le diabète. Si elle demeure non contrôlée de façon prolongée, cette hyperglycémie peut provoquer des lésions au niveau de divers organes et conduire au développement de complications de santé invalidantes, voire mortelles : maladies cardiovasculaires, neuropathies, néphropathies, rétinopathies, cécité.

En pratique, un dosage de la glycémie est pratiqué en laboratoire d'analyses médicales. Le diabète est avéré lorsque la glycémie à jeun est égale ou supérieure à 1.26g/L à deux reprises ou égale ou supérieure à 2g/L à n'importe quel moment de la journée.

Le diabète dans le monde

Le diabète est un enjeu majeur de Santé Publique : Une personne meurt toutes les 6 secondes du diabète dans le monde.

Depuis plusieurs années, la prévalence du diabète dans le monde ne cesse d'augmenter. La prise de conscience de la gravité de l'épidémie a amené en 1991 l'ONU (Organisation des Nations Unies) à déclarer solennellement le 14 novembre de chaque année « Journée Mondiale du Diabète des Nations Unies ».

D'après la Fédération Internationale du Diabète (IDF), en 2017, 425 millions de personnes sont atteintes de diabète dans le monde. On parle de pandémie, tant la progression est considérable. Les prévisions sont désastreuses, avec pas moins de 629 millions de personnes possiblement atteintes en 2045.

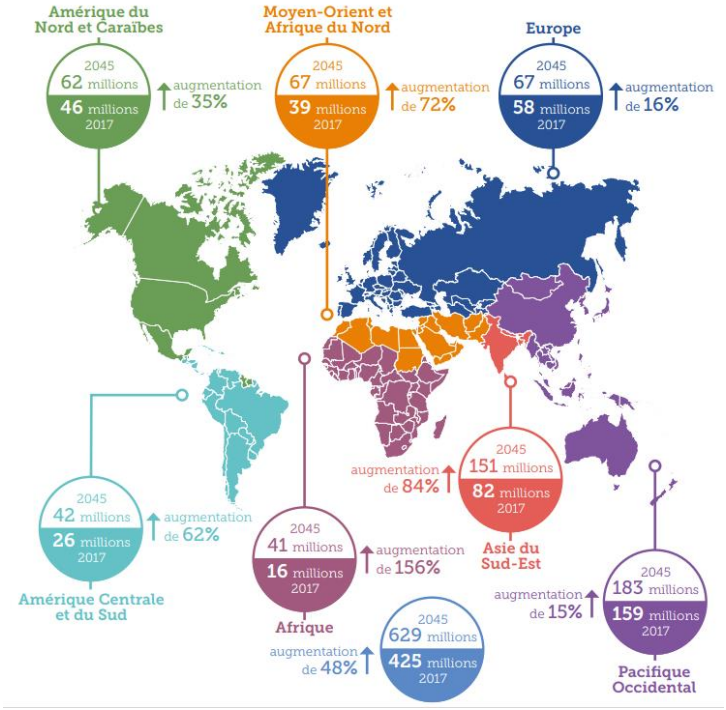

Fig 20. Nombre estimé de personnes atteintes de diabète par région du monde en 2017 et 2045 (20-79 ans) ***(IDF Atlas, 2017)***

Un niveau socio-économique défavorable, ainsi que des facteurs de prédispositions (antécédents familiaux) sont à prendre en compte dans l'augmentation de la prévalence du diabète. L'apparition de ces maladies métaboliques, mais aussi de l'obésité, serait principalement due aux changements de mode de vie. Le manque d'activité physique, mais aussi une alimentation trop riche en graisse ou sucre seraient des facteurs de risque expliquant le développement accéléré de ces maladies.

II. Physiopathologie : A chaque cause, son diabète

II.1. Diabète de type 1 (DT1)

II.1.1. Qu'est ce que le DT1 ?

Le DT1, appelé autrefois diabète insulinodépendant (DID), est provoqué par une réaction auto immune au cours de laquelle le système immunitaire attaque les cellules bêta des îlots du pancréas qui produisent l'insuline. L'organisme devient alors incapable de produire l'insuline dont il a besoin, ou en quantité insuffisante. Le patient diabétique présente alors une déficience relative ou absolue en insuline.

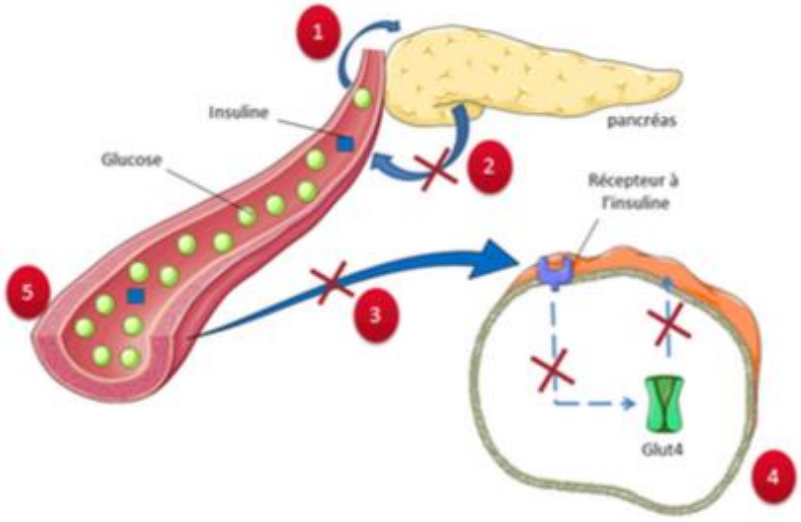

Fig 21. Physiopathologie du DT1

1-Le glucose stimule les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline. 2-Les cellules β du pancréas ne produisent pas ou très peu d'insuline. 3,4- Le signal induit par l'insuline est mal transduit ce qui conduit à un défaut de captation du glucose par les cellules. 5- Etat d'hyperglycémie qui résulte d'une accumulation du glucose dans le sang.

Les causes de ce processus destructeur ne sont pas totalement comprises, mais une susceptibilité génétique combinée à des facteurs déclencheurs environnementaux (infection virale, toxine, alimentation) est impliquée.

La maladie peut se développer à tout âge, mais elle apparait le plus souvent à l'enfance ou l'adolescence. Le traitement du DT1 repose ainsi sur des injections d'insuline pour compenser le défaut de production de cette hormone.

Le DT1 est diagnostiqué par une glycémie élevé associée à la présence de plusieurs symptômes, décrits ci-après. **(Fig 22)** La distinction entre DT1 et DT2 est parfois compliquée et nécessite souvent la réalisation de tests supplémentaires.

Fig 22. Symptômes du DT1 ***(IDF Atlas, 2017)***

II.1.2. Implication du stress oxydant

Réponse immune et stress oxydant

Au cours de la réponse immunitaire, l'activation de phagocytes (incluant macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques), conduit à la synthèse de ROS dans le but d'éliminer les pathogènes. En effet, les enzymes participant à la défense immunitaire peuvent aussi contribuer à la production de ROS. En considérant, les faibles défenses antioxydantes présentes dans les cellules bêta, ce mécanisme peut contribuer aux dommages oxydatifs. ***(Fig. 23)***

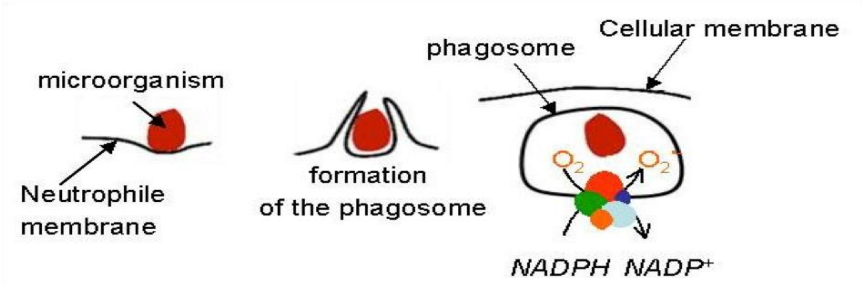

Fig 23. Production de ROS au cours de la phagocytose

La cellule bêta : Une cible facile ?

La première ligne de défense des cellules face au stress oxydant est représenté par les enzymes antioxydantes : La catalase, la superoxyde dismutase à cuivre/zinc (Cu/Zn SOD) et la glutathion peroxydase. Or, les cellules bêta pancréatiques n'en possèdent que très peu ou pas, ce qui les rend particulièrement vulnérables. ***(Lenzen)***

Pour accentuer cette vulnérabilité, elles ne présentent qu'une très faible concentration de glutathion réduit GSH, antioxydant majeur de nos cellules. ***(Ammon)***

Ces informations ont été utilisées par plusieurs équipes de recherche. Notamment, l'équipe de Kubisch, qui a montré in vivo l'effet protecteur d'une surexpression de la SOD à cuivre/Zinc chez une souris transgénique en augmentant la tolérance des cellules bêta au stress oxydant. ***(Kubisch)***

II.2. Diabète de type 2 (DT2)

II.2.1. Qu'est ce que le DT2 ?

Le DT2 est la forme la plus courante de la maladie, représentant près de 90% des patients diabétiques. L'hyperglycémie est ici le résultat d'une production inadéquate d'insuline et de l'incapacité de l'organisme à répondre pleinement à l'action de cette hormone. On qualifie cet état de résistance à l'insuline ou insulinorésistance.

Chez ces patients, l'inefficacité de l'insuline déclenche dans un premier temps une hausse de sa production, pour tenter de réduire le mieux possible l'augmentation de la glycémie. Au fil du temps, les cellules bêta s'épuisent et ne parviennent plus à produire l'insuline en quantité suffisante.

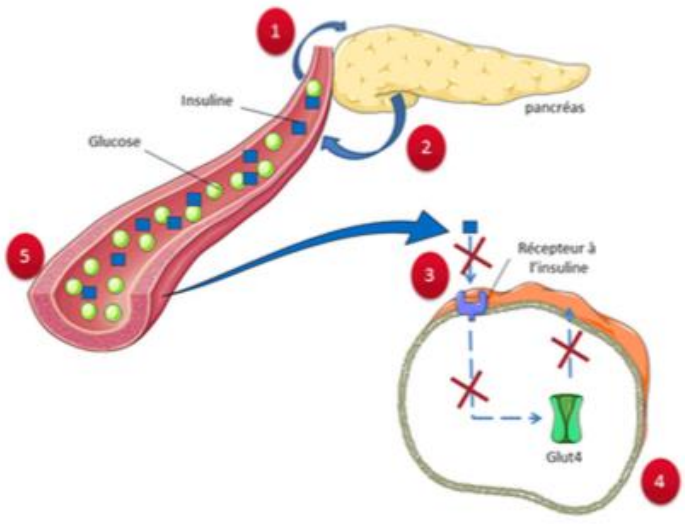

Fig 24. Physiopathologie du DT2

1-Le glucose stimule les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline. 2-Les cellules β du pancréas produisent de l'insuline. 3,4- L'insuline ne fonctionne pas correctement ce qui conduit à un défaut de captation du glucose par les cellules. 5- Etat d'hyperglycémie qui résulte d'une accumulation du glucose dans le sang.

Le développement de ce type de diabète est lent. La période avant sa détection est souvent longue et près de la moitié des patients atteints de DT2 peuvent demeurer non diagnostiqués compte tenu de l'absence de symptômes pendant de nombreuses années. Malheureusement, au cours de ces périodes longues, des complications liées à l'hyperglycémie chronique peuvent se développer. C'est le cas des patients dont le diagnostic n'est posé que lors d'ulcère au pied, d'une modification de la vision, ou encore d'une insuffisance rénale.

Fig 25. Symptômes du DT2 ***(IDF Atlas, 2017)***

Les causes du DT2 ne sont pas encore totalement comprises, mais il existe un lien étroit avec le surpoids, l'obésité, l'augmentation de l'âge, l'ethnicité, et les antécédents familiaux. Le DT2 touche généralement les adultes, mais il est malheureusement de plus en plus souvent observé chez des enfants, des adolescents, et de jeunes adultes.

Concernant les facteurs alimentaires, des données récentes ont laissé entendre l'existence d'un lien entre une consommation élevée de boissons sucrées et le risque de DT2.

II.2.2. Implication du stress oxydant

Atteinte de tissus cibles

Les ROS et RNS peuvent avoir des effets délétères au niveau cellulaire, et en particulier au niveau des tissus impactés par le DT2, comme les îlots pancréatiques, les muscles, le tissu adieux (TA), et le foie. En clinique, il est très difficile de mesurer le taux de ROS/RNS, car ces espèces ont une demi-vie extrêmement courte dans les fluides biologiques, les cellules, et les tissus.

Par conséquent, de nombreuses recherches se sont portées sur le développement de techniques permettant de mesurer des sous produits du stress oxydant, stables dans le sang.

Par ailleurs, dans les études cliniques, les marqueurs de peroxydation lipidique (et donc du stress oxydant) s'accordent avec la sévérité de la maladie. Parmi eux, on trouve notamment le 8-isoprostane (8-Isp). Notre alimentation apporte de nombreux lipides pouvant être oxydé par des ROS et conduire à la formation de 8-Isp. Des concentrations élevées de 8-Isp ont été positivement corrélées avec les taux élevés de glucose sanguin.

Différentes modifications de protéines induites par la présence de ROS surviennent au cours de la peroxydation lipidique. La protéine la plus connue est sans doute l'hémoglobine glyquée (HbA1c). HbA1c est utilisée en routine pour surveiller l'équilibre glycémique, et est formellement établi comme marqueur de diagnostic des complications du diabète.

Atteinte des défenses antioxydantes

L'atteinte des défenses antioxydantes a été largement démontrée chez les patients atteints de DT2. Par exemple :

- Les taux de L glutamine, nécessaire à la synthèse de GSH, sont diminués chez les patients atteints de DT2 conduisant ainsi à une diminution des taux de GSH.
- L'insuline, présente en excès au cours du DT2, inhibe la dégradation des protéines oxydées par le protéasome. Les cellules doivent donc faire face à une accumulation de ces protéines ***(Facchini).***
- Par ailleurs, une insulinémie élevée favorise la présence de peroxyde d'hdrogène (H_20_2) au niveau cellulaire, en limitant sa dégradation, et stimulant sa production. ***(Xu)***

Il a été démontré par Hamma et son équipe le lien entre le diabète de type 2 et une augmentation de la peroxydation lipidique associée à une diminution des défenses antioxydantes. Cette situation traduit un état de stress oxydant corrélé positivement avec la glycémie. ***(Hamma)***

II.3. Diabète gestationnel (DG)

II.3.1. Qu'est ce que le DG ?

Les femmes présentant un taux de glycémie élevé au cours de la grossesse sont considérées comme souffrant d'un DG. Bien qu'il puisse survenir à tout moment pendant la grossesse, le DG apparait généralement aux deuxième et troisième trimestres. Il est lié à une diminution de la sensibilité à l'insuline (insulinorésistance) due à la production d'hormones par le placenta. Cela peut être un dysfonctionnement passager survenant durant la grossesse, le DG disparaît alors après l'accouchement. Toutefois, environ la moitié des femmes ayant des antécédents de DG développent le DT2 dans les cinq à dix ans suivant l'accouchement. Les bébés nés de mères atteintes de DG sont également exposés à un risque plus élevé d'obésité et de DT2 plus tard dans la vie.

II.3.2. Implication du stress oxydant

Le diabète est associé à un stress oxydant, tout comme la grossesse en général. En revanche, peu de données relatent le rôle joué par le stress oxydant dans l'apparition du DG ainsi que ses conséquences tant au niveau maternel, que fœtal et néonatal.

Certaines études évoquent un effet tératogène du stress oxydant : l'administration par voie orale de vitamines E ou C à des rattes diabétiques gestantes réduisant significativement les malformations chez leurs progénitures. ***(Eriksson, Reece)***

D'autre part, il a été démontré que la peroxydation de lipides, conséquence du stress oxydant, empêche la biosynthèse de prostaglandines, un facteur essentiel pour le développement fœtal normal. ***(Jawerbaum, Saugstad)***

III. Effet du stress oxydant sur l'insulino sécrétion et l'insulinorésistance

De la physiologie à la pathologie : L'insulino résistance

Des concentrations milli molaires de ROS jouent un rôle physiologique dans la voie de signalisation de l'insuline. Leur présence contribue à son déclenchement, en augmentant la phosphorylation des tyrosines présentes sur le récepteur de l'insuline, et sur ses substrats.

De nombreuses études révèlent que lors de stress oxydant, la cascade de signalisation de l'insuline est impactée ; aboutissant à une insulinorésistance. **(Fig 26)** Un excès de ROS peut empêcher l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline conduisant à un blocage de ses voies de signalisation. La translocation du transporteur de glucose GLUT4, notamment, se trouve inhibée et ne permet plus de faire rentrer le glucose dans la cellule. ***(Rudich)***

Sur des cellules en culture, des concentrations de l'ordre du micro molaire en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) suffisent à inhiber l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline, entrainant ou favorisant ainsi l'insulinorésistance. ***(Hansen)***

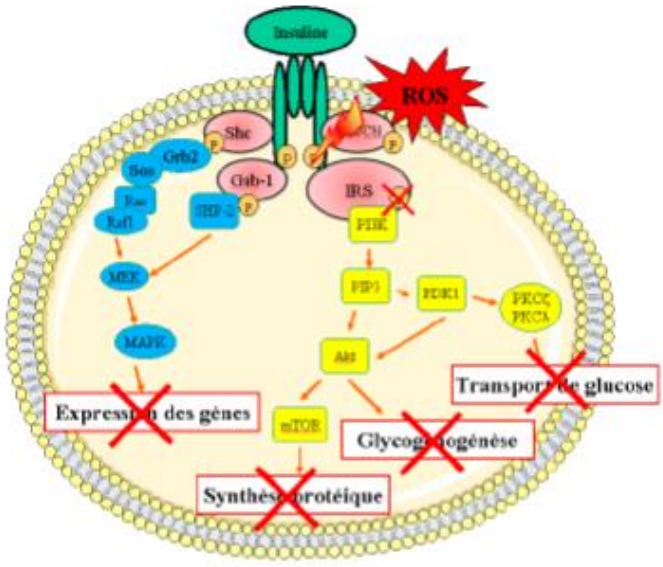

Fig 26. Impact des ROS sur la cascade de signalisation de l'insuline ***(Auberval)***

Impact du stress oxydant sur l'insulinosécrétion

Dépourvu d'histones et de systèmes de réparations efficaces, l'ADN mitochondrial est particulièrement sensible à la présence d'un stress oxydant. Une fois l'ADN mitochondrial altéré, la chaine respiratoire est perturbée, entrainant une diminution de la production d'ATP. **(Fig 27)**

Le ratio ATP/ADP intracellulaire est alors diminué, conduisant à une activation des canaux potassiques ATP dépendant, et en conséquence, à une hyperpolarisation membranaire.

C'est cette hyperpolarisation qui empêche la libération de l'insuline par les cellules. On dit qu'elle inhibe l'insulinosécrétion. ***(Krippeit-Drews)***

Plusieurs études ont confirmé l'effet inhibiteur de faibles doses de peroxyde d'hydrogène sur la sécrétion d'insuline. ***(Jahr)***

Qui plus est, d'autres études ont montré que les produits de la peroxydation lipidique diminuent également la sécrétion d'insuline. ***(Miwa)***

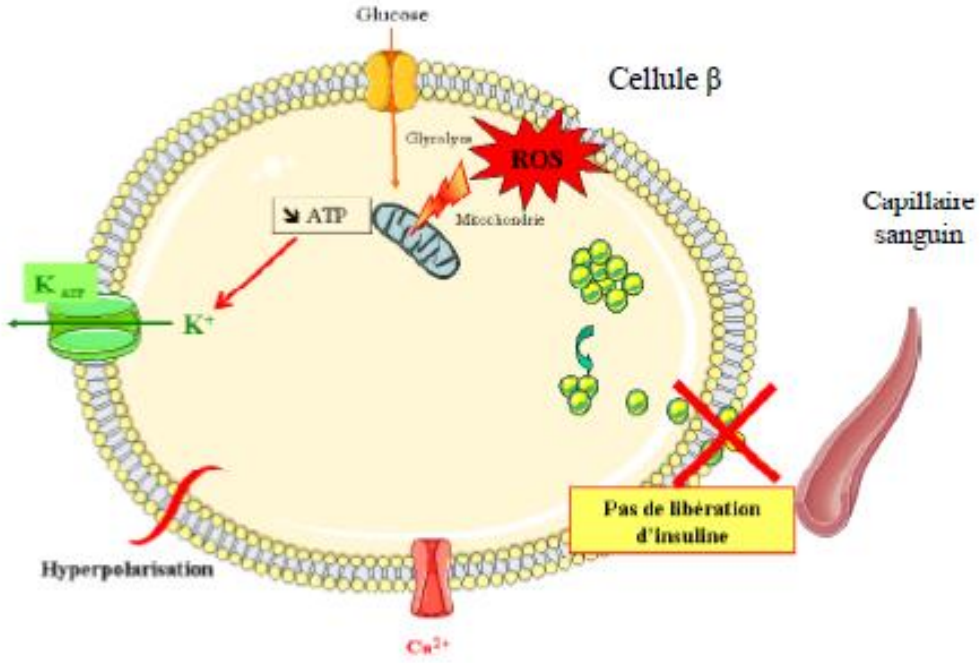

Fig 27. Effet du stress oxydant sur l'insulinosécrétion ***(Auberval)***

IV. Stress oxydant et glycémie

En 1999, Ihara et son équipe, ont décrit pour la première fois le lien entre le stress oxydant dans les cellules pancréatiques et le diabète de type 2. Ils ont montré chez des rats Goto-Kakizaki (GK), un modèle de rats diabétiques de type 2, non obèses, une augmentation des marqueurs du stress oxydant versus des rats contrôles (Whistar). En provoquant une hyperglycémie chronique chez ces rats, les marqueurs étaient augmentés avec également une fibrose des ilots de Langerhans. ***(Ihara)***

Il est aujourd'hui admis que les patients diabétiques présentent un stress oxydant bien plus important que les sujets sains. Hormis les mécanismes physiopathologiques spécifiques à chaque type de diabète que nous venons d'aborder, un facteur est partagé par tous : L'hyperglycémie, qui parait donc être une cause idéale.

IV.1. Equilibre glycémique et diabète

Pour maintenir la glycémie à une concentration dans le sang autour de 1 g/L, l'organisme est pourvu d'un système fin de régulation qui met en jeu l'action de différentes substances, principalement hormonales.

Lorsque la glycémie est trop élevée (supérieure à 1 g/L), notamment après un repas, l'hormone clé permettant de diminuer la glycémie est celle que nous avons évoqué précédemment, l'insuline sécrétée par les cellules bêta du pancréas. L'insuline inhibe la production hépatique du glucose et active son stockage sous forme de glycogène.

Lorsque la glycémie est trop basse (inférieure à 1g/L), notamment après un effort physique intense, c'est l'action d'une hormone hyperglycémiante, le glucagon, qui permet d'augmenter la glycémie et de revenir à une concentration basale. Cette dernière est sécrétée par les cellules alpha du pancréas et augmente la production hépatique de glucose.

Il existe d'autres hormones hyperglycémiantes comme les catécholamines ou glucocorticoïdes. La plus importante est l'adrénaline sécrétée par les médullosurrénales, elle est considérée comme l'hormone d'urgence en cas d'hypoglycémie.

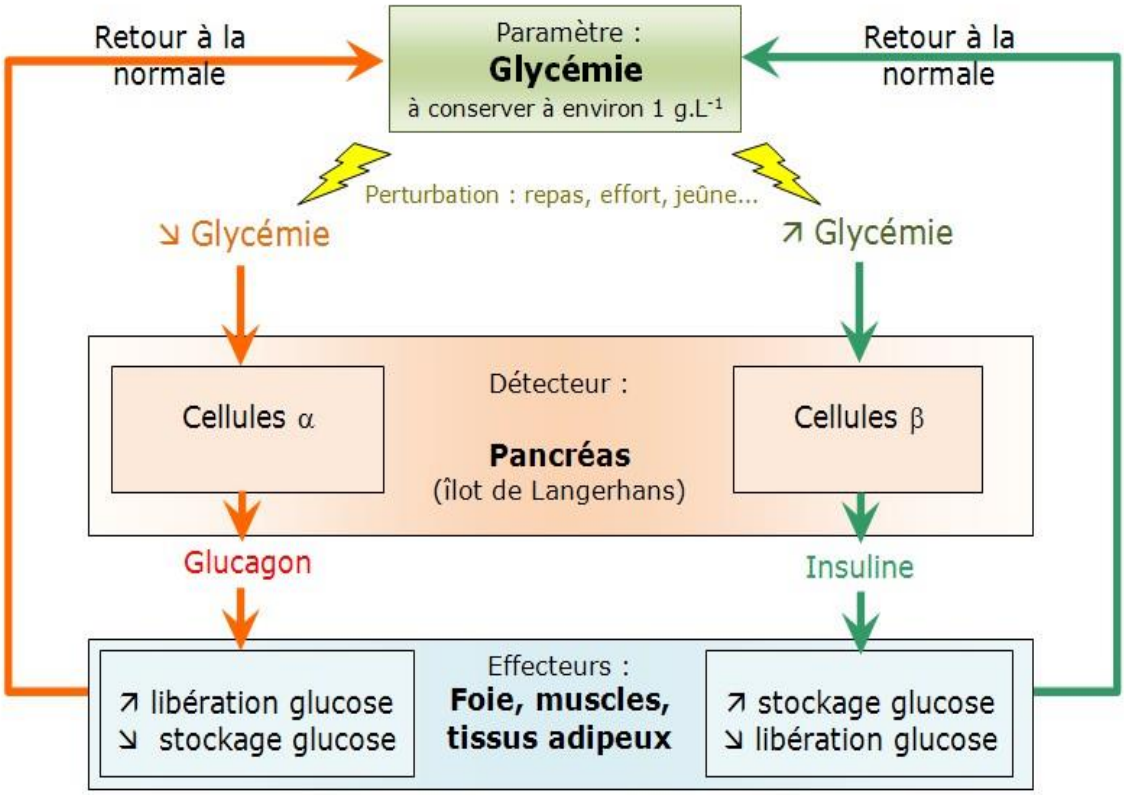

Fig 28. L'équilibre glycémique

L'organisme s'adapte et maintient ainsi un état d'équilibre, on parle d'homéostasie glucidique. **(Fig 28)** Chez les personnes diabétiques, ce système de régulation est défaillant au niveau de l'insuline. L'organisme n'est plus capable de la produire en quantité suffisante ou de l'utiliser de manière efficace, engendrant une situation d'hyperglycémie chronique. L'équilibre glycémique n'est donc plus maintenu.

IV.2. L'hyperglycémie à l'origine du stress oxydant ?

Le glucose, présent en excès, est capable de former des ROS, et d'exercer un effet toxique sur l'organisme. On parle de « toxicité du glucose » ou « glucotoxicité ».

L'hyperglycémie va activer la voie de la glycation ainsi que des voies annexes : voies des polyols, des PKC, des polyamines provoquant ainsi des effets délétères. **(Fig 29)**

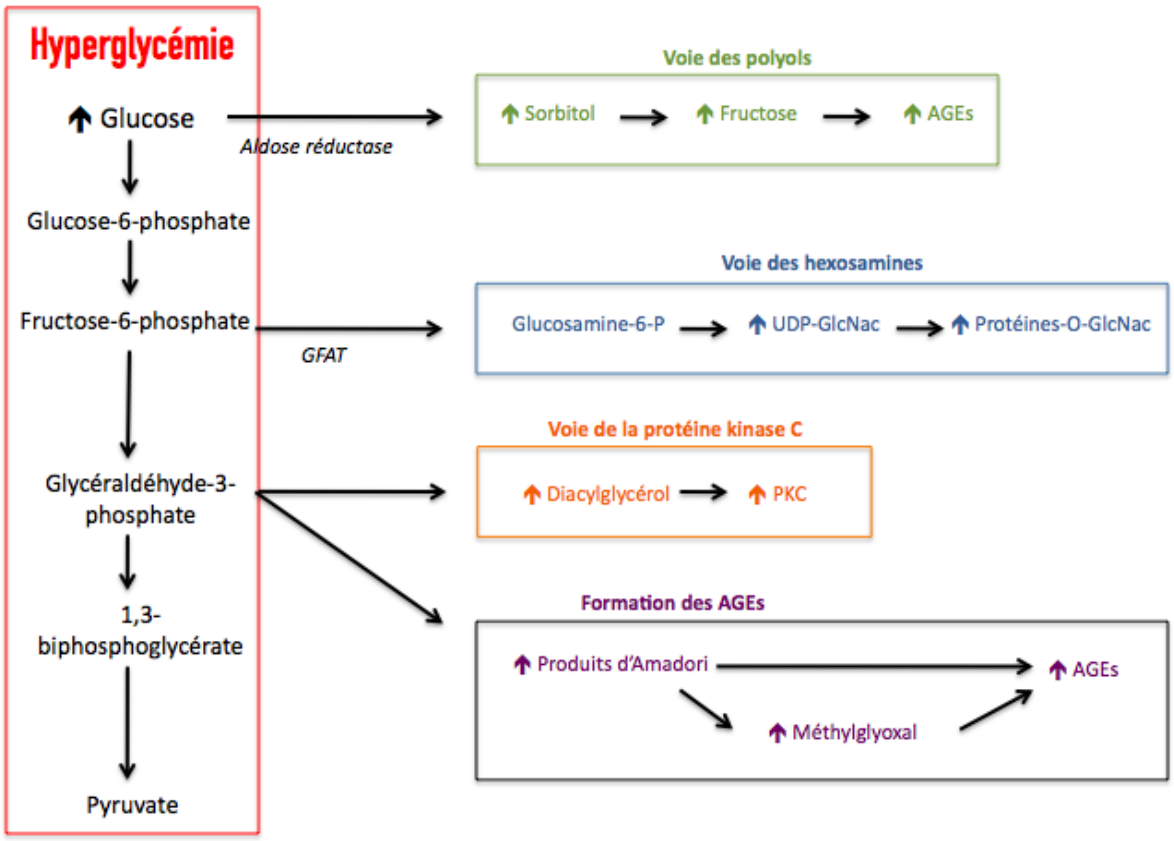

Fig 29. Les différentes voies activées lors d'une hyperglycémie chronique

La voie des polyols

Cette voie n'est activée qu'en condition d'hyperglycémie. Chez une personne non diabétique, le glucose est absorbé puis transformé par une enzyme, l'hexokinase, en glucose-6-phosphate pour faciliter son utilisation par l'organisme. Cependant, chez les personnes diabétiques, la présence excessive de glucose conduit à la saturation de cette enzyme. ***(Gonzalez)***

Non transformé et difficile d'utilisation, le glucose s'accumule alors dans les tissus périphériques, et active une voie accessoire : La voie des polyols.

Cette voie réduit le glucose en sorbitol grâce à l'aldose réductase, une enzyme qui n'est activée qu'en cas d'hyperglycémie, car elle possède une faible affinité pour le glucose. ***(King)*** Le sorbitol est ainsi accumulé. Sa toxicité vient de son pouvoir osmotique et jouerait un rôle dans la genèse de la cataracte ainsi que dans la neuropathie périphérique.

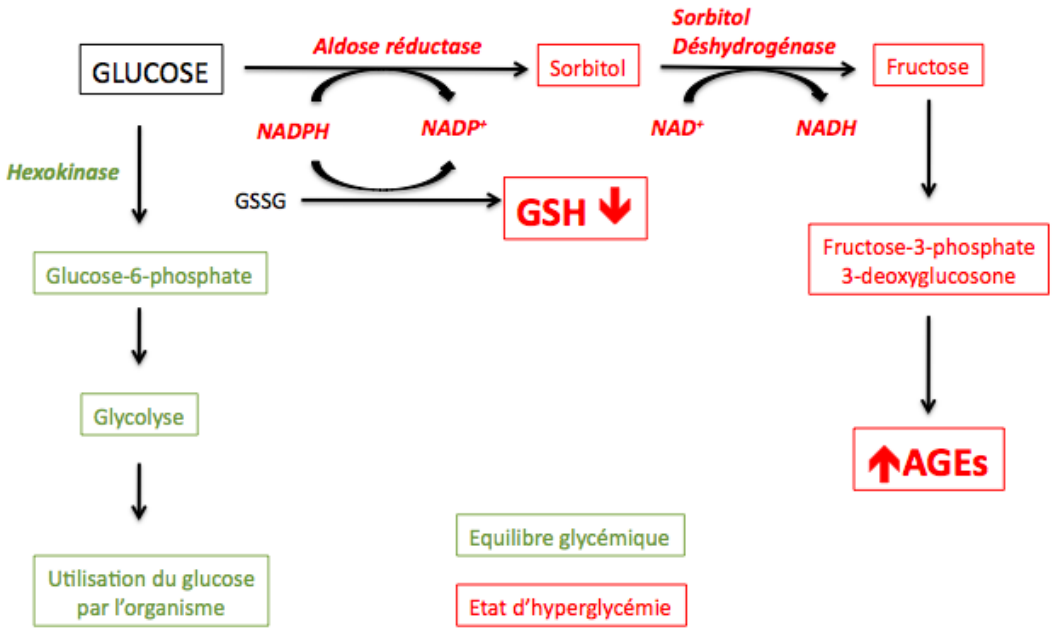

Fig 30. La voie des polyols

De plus, pour cette activité enzymatique, l'aldose réductase utilise du NADPH (Nicotinamide Dinucléotide Phosphate réduit). Or, le NADPH est un cofacteur nécessaire pour l'activité d'enzymes antioxydantes, dont la GPx dont nous avons parlé précédemment.

L'effet délétère de cette voie est alors simple à comprendre : Une diminution des défenses antioxydantes qui aggrave l'excès de radicaux libres et rend les cellules plus sensibles au stress oxydant ***(Brownlee)***

La voie des hexosamines

La voie des hexosamines aboutit à la formation de protéines O-Glycosylées (O-GlcNac). La O-GlcNac glycosylation est une modification post-traductionnelle qui entraine l'addition d'un N-acétylglucosamine sur un résidu sérine ou thréonine des protéines. L'activation de cette voie est dépendante de l'activité de la glutamine-fructose 6-Phosphate aminotransférase (GFAT). En condition d'hyperglycémie, l'expression de la GFAT est augmentée, responsable alors d'une accumulation de protéines O-Glycosylées qui jouent un rôle important dans les complications et l'apparition de maladies associées au diabète. ***(Ma, Semba)***

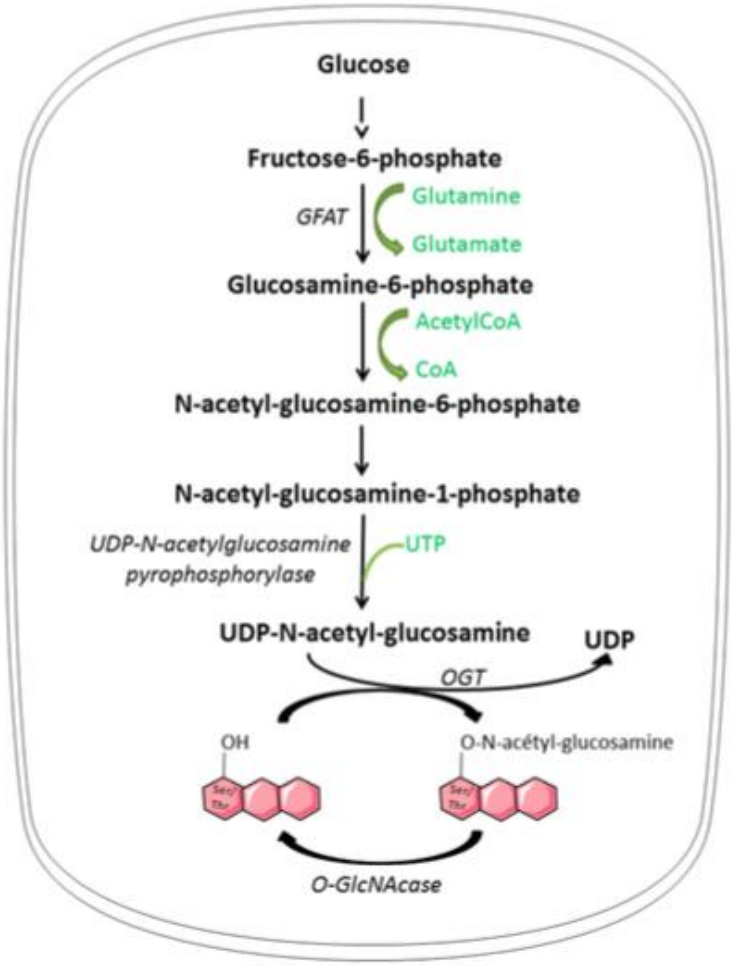

Fig 31. La voie des hexosamines

La voie de la protéine kinase C (PKC)

L'hyperglycémie engendre une synthèse accrue de diacylglycérol (DAG). Le DAG est un cofacteur activateur des différentes isoformes de la protéine kinase C (PKC). ***(Xia)***

L'activation de cette enzyme induit une augmentation de l'expression des gènes néfastes pour la cellule, et au contraire, diminue celle des gènes bénéfiques. Elle augmente notamment l'activité de la NADPH oxydase, ce qui conduit à la production de ROS. ***(Brownlee)***

Ainsi, une hyperactivité de la protéine kinase C au cours du diabète dans de nombreux tissus est une des hypothèses avancées pour l'augmentation de la production de ROS. ***(King)***

La figure 32 reprend les conséquences de l'activation de la PKC qui sont :

- Une réduction du nitroxide endothélial (eNOS) vasodilatateur et une augmentation de l'endothéline (ET) qui est vasoconstrictrice.
- Une hyperproduction du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) caractéristique de la rétinopathie diabétique.
- Une prolifération conjonctive induite par le Transforming Growth Factor β (TGFβ) qui produit l'épaississement de la membrane basale caractéristique du diabète.
- Une augmentation de l'activateur/inhibiteur du plasminogène (PAI-1) avec diminution de la fibrinolyse favorisant les occlusions vasculaires.
- Le maintien d'un état inflammatoire par l'augmentation du facteur nécrotique et des cytokines (NF-kB).
- Une hyperproduction de superoxydes.

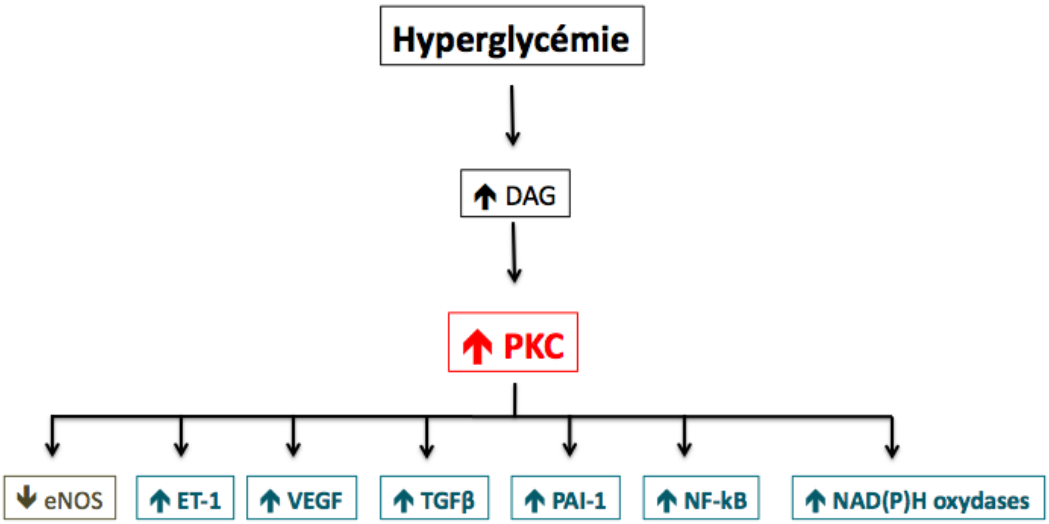

Fig 32. Conséquences de l'activation de la PKC induite par l'hyperglycémie

Formation des AGEs

En situation d'hyperglycémie, l'organisme doit faire face à des glycations non enzymatiques de protéines. Ces glycations non enzymatiques correspondent au phénomène par lequel le glucose réagit avec les groupements amines libres des protéines ou des acides aminés pour former des « produits d'Amadori ». Ces derniers, relativement instables, se dégradent en produits avancés de la glycation (AGE) ou « produits de Maillard ». Cette réaction est très concentration dépendante. **(Fig 33)**

Donc, plus l'hyperglycémie est importante, plus elle est susceptible d'avoir lieu. L'hémoglobine HbA1c est un produit d'Amadori (le plus représenté) issu de la glycation précoce. Ce sont les produits de glycation avancés qui sont le support de la glucotoxicité.

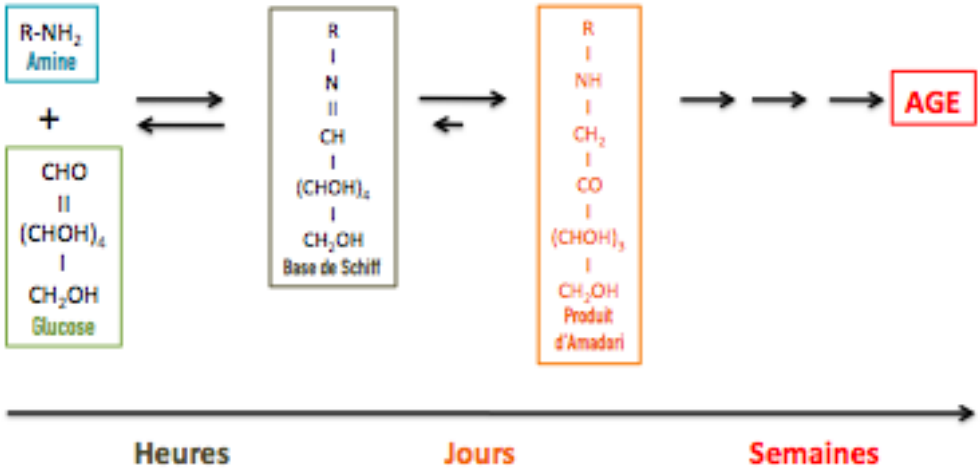

Fig 33. La glycation des protéines

Les produits d'Amadori vu précédemment ne constituent pas un état définitif. Au cours d'une phase plus tardive, ils subissent des réactions oxydatives formant des intermédiaires réactifs comme le méthylglyoxal (MGO). **(Fig 34)** La plupart des réactions de glycation s'accompagnent de ces réactions d'oxydation, on parle d'ailleurs de glycoxydation. Le méthylglyoxal est le précurseur majoritaire de la formation des produits avancés de la glycation (AGE). Or, le méthylglyoxal est lui même prooxydant jouant ainsi un rôle dans le développement du diabète et d'autres pathologies liées au stress oxydant. ***(Maessen)***

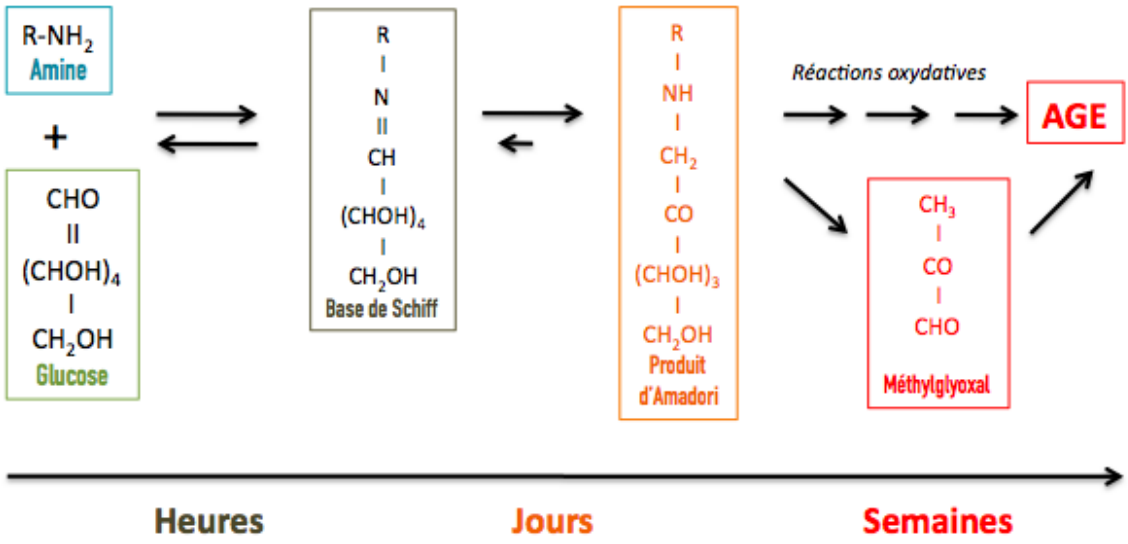

Fig 34 : La glycoxydation : Formation du méthylglyoxal.

Les AGE plasmatiques peuvent se lier à des récepteurs (RAGE) présents sur les cellules avec pour conséquence principale la production intracellulaire de nouveaux superoxydes, mais aussi :

- Une transcription du facteur NF-kB, protéine impliquée dans la réponse immunitaire et l'apoptose ainsi que du VCAM-1 (molécule vasculaire 1, adhérence des cellules) impliquée dans le développement de l'athérosclérose.
- Une sécrétion exagérée de cytokines et facteurs de croissance.
- Une activation des facteurs de coagulation.
- Une augmentation de la perméabilité vasculaire.
- Une surproduction de cellules extra matricielles et de LDL.

IV.3. Transport du glucose

Le glucose pénètre dans les cellules par diffusion facilitée grâce à des transporteurs spécifiques, les GLUT. L'expression de ces transporteurs est spécifique selon les tissus. Il existe 5 GLUT avec des localisations tissulaires variées et de plus ou moins forte affinité pour le glucose. Nous verrons ici le GLUT4.

IV.3.1. Un acteur clé : GLUT4

En période post prandiale, l'insuline sécrétée par les cellules bêta du pancréas permet la captation du glucose par ses tissus cibles (musculaires, hépatiques, et adipeux). Pour ce faire, les cellules possèdent des transporteurs de glucose insulino dépendants appelés GLUT4. Physiologiquement, en l'absence de stimulation, ils sont presque totalement absents de la membrane de nos cellules, et restent séquestrés à l'intérieur de vésicules appelées GSV. ***(Bryant)*** C'est en réponse à l'insuline qu'ils rejoignent la membrane par translocation et permettent l'absorption du glucose par les cellules. **(Fig 35)**

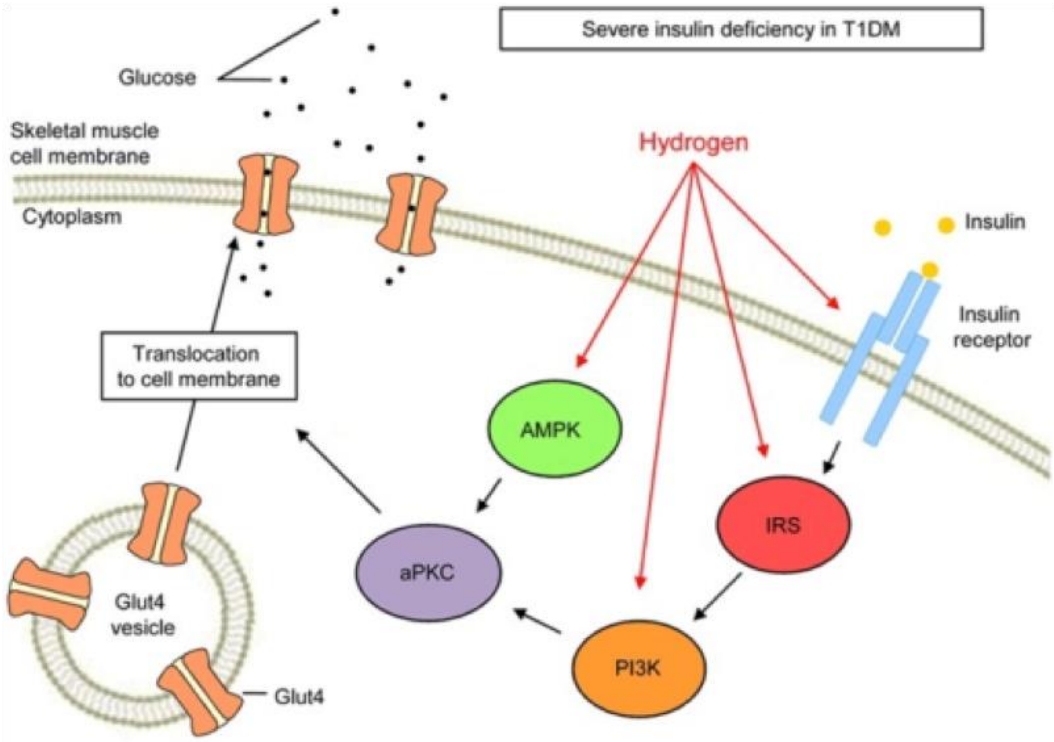

Fig 35. La translocation de GLUT4

Les GLUT4 possèdent donc ainsi un rôle clé dans l'homéostasie du glucose : La diminution de leur expression chez la souris entraine le développement d'une insulinorésistance (réduction de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles), tandis que leur surexpression permet une amélioration de l'homéostasie glucidique chez des souris diabétiques db/db. ***(Brozinick)***

Par ce rôle dans l'homéostasie du glucose, les GLUT4 sont clairement impliqués dans la pathogenèse du diabète. Leur expression est diminuée chez les patients obèses non diabétiques, et encore plus chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2). ***(Gaster)*** Plus concrètement encore, une mutation du gène de GLUT4 conduit au développement du phénotype du DT2, tandis qu'une surexpression de GLUT4 a un effet protecteur contre le développement du diabète. ***(Hansen)***

IV.3.2. Effet du stress oxydant sur GLUT4

Mieux comprendre les facteurs qui influencent la translocation de GLUT4 pourrait permettre de découvrir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre le développement de l'insulinorésistance et du diabète. Parmi ces facteurs, le stress oxydant semble avoir un effet délétère important. En effet, l'exposition de cellules à un stress oxydant conduit à une diminution de l'expression de GLUT4. ***(Khamaisi, Rudich, Pessler)***

Par ses capacités antioxydantes, l'acide lipoïque pourrait être un outil thérapeutique en luttant contre le stress oxydatif et le dysfonctionnement du GLUT4. ***(Rudich)*** Cependant, son mécanisme d'action dans cet usage reste peu connu et controversé. Certaines équipes émettent l'hypothèse que l'acide lipoïque activerait le signal de transduction de l'insuline en agissant de façon pro oxydante dans les premières heures de traitement. ***(Cakatay)***

V. Conclusions

Le diabète se traduit donc par une hyperglycémie qui va entrainer l'activation de différentes voies (voie des polyols, auto-oxydation du glucose, glycation des protéines, formation des AGE) qui aboutissent à un état stress oxydant. A long terme, ce stress induit une destruction des cellules bêta du pancréas, sécrétrices d'insuline, ainsi qu'une altération de l'action de l'insuline, aggravant ainsi l'hyperglycémie.

Cette hypothèse suggère l'existence d'un cercle vicieux chez les patients diabétiques : Le glucose augmente la production de ROS, qui à leur tour impactent l'action de l'insuline et donc l'expression de GLUT4, et donc la captation de glucose. Le glucose reste alors élevé, et le cercle recommence.

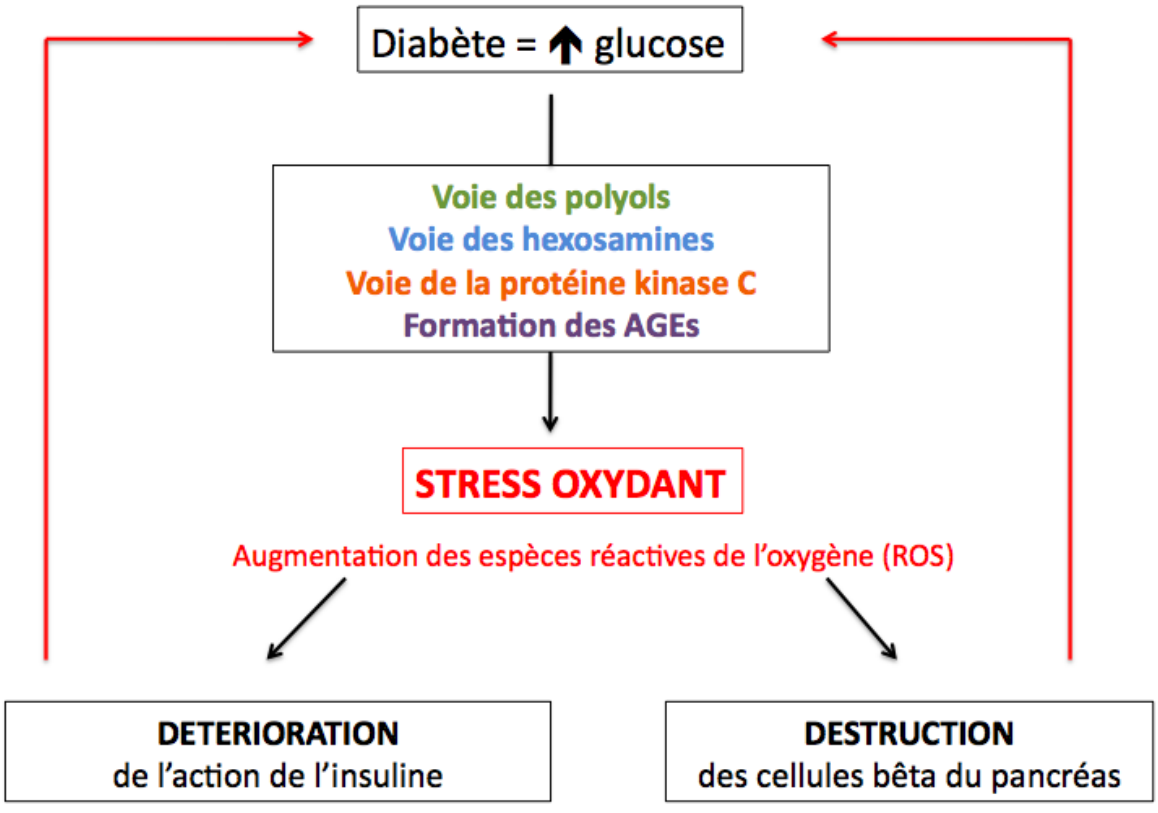

Fig 36. Le cercle vicieux associé au diabète

Partie III : Education et exploration des patients

I. Quelles situations favorisent le stress oxydant ?

Le stress oxydant n'est pas une maladie mais il crée les conditions de la maladie ou les accélère. Son diagnostic et son suivi ont donc une importance fondamentale dans le cadre de la médecine préventive et du suivi des traitements et des pathologies. Dans la population générale, certains sujets sont plus à risque de présenter un stress oxydant. Les principales causes et les conseils associés ont été illustrés dans **la figure 37.**

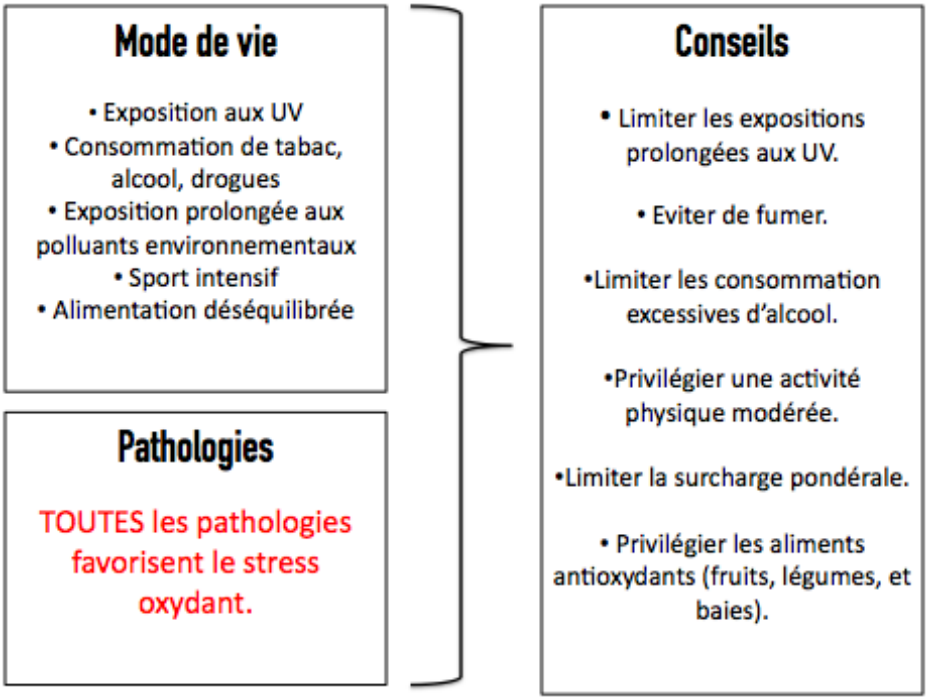

Fig 37. Pourvoyeurs de stress oxydant et conseils associés

Le pharmacien peut agir sur le plan préventif. L'engouement actuel pour les antioxydants naturels et synthétiques ne doit pas faire oublier que beaucoup de recherches sont encore nécessaires pour comprendre l'impact réel de ces derniers sur notre santé. Aussi, le meilleur conseil reste d'équilibrer son alimentation avec un régime enrichi en fruits et légumes antioxydants. Les principales sources sont illustrées par **le tableau III.**

Antioxydants	Sources alimentaires
Vitamine C	Agrume, melon, brocoli, fraise, kiwi, chou, poivron
Vitamine E	Huile de tournesol, de soja, de maïs, beurre, œufs, noix
β-carotène	Légumes et fruits orangés, et vert foncés
Sélénium	Poisson, œufs viandes, céréales, volaille
Zinc	Viande, pain complet, légumes verts, huîtres, produits laitiers
Flavonoïdes	Fruits, légumes, thé vert
Acides phénoliques	Céréales complètes, baies, cerises
Tanins	Lentilles, thé, raisins, vin
Glutathion	Caséine, Lactalbumine (petit-lait), produits laitiers Brocoli, chou, œufs, poissons, viande

Tableau III : Principales sources alimentaires d'antioxydants

« Equilibre » étant le maître mot puisque comme nous l'avons vu précédemment, tout excès, dans un sens ou dans l'autre, peuvent conduire à des dommages irréparables sur la santé.

II. Explorations biologiques des patients

L'exploration du stress oxydant, encore appelé « bilan du stress oxydant » est indiqué dans les situations suivantes, lorsque :

- Le patient est atteint d'une maladie chronique, évolutive pour laquelle la prise d'antioxydant est justifiée.
- Le patient a vécu un événement difficile ou une période particulièrement stressante (en particulier pour les sportifs de haut niveau).
- Le patient prend déjà, et depuis longtemps, des compléments antioxydants. L'exploration du stress oxydant pourra permettre d'adapter la prescription.
- Le patient souhaite agir en prévention de certaines maladies, en particulier dégénératives et de vieillissement.

Cependant, il faut reconnaitre que les valeurs de références ne sont pas toujours clairement établies puisqu'elles varient entre autres avec le sexe, l'âge, le mode de vie, les maladies. Ce point demande donc à être clarifié.

A l'heure actuelle, plusieurs types de marqueurs peuvent être évalués :

- Ceux qui reflètent l'état de notre système de défense antioxydant, comme les niveaux de vitamines C et E, de sélénium, l'activité des systèmes de défense enzymatiques et non enzymatiques.
- Ceux qui reflètent les dégâts provoqués par le stress oxydatif, comme les niveaux de graisses oxydées, d'acides nucléiques oxydés, de protéines oxydées.
- Ceux qui permettent l'identification de sources génératrices de stress oxydant, comme l'inflammation, l'hyperglycémie, ou encore l'hyperhomocystéinémie.

Parmi tous ces paramètres, quelques-uns sont particulièrement intéressants à évoquer.

II.1. Marqueurs de l'état de notre système de défense antioxydant

Le rapport Vitamine C/α-tocophérol

Plus que les concentrations sanguines de vitamine C et vitamine E, c'est le rapport vitamine C / α-tocophérol qui sera exploité, ces deux antioxydants agissant en synergie. Le rapport doit être idéalement supérieur à 1,3.

Le rapport Glutathion réduit (GSH) / Glutathion oxydé (GSSG)

Le rapport glutathion réduit (GSH) / glutathion oxydé (GSSG) est un excellent marqueur du stress oxydant. Rappelons que le GSH réagit très rapidement avec les radicaux libres pour former le GSSG ; donc plus la valeur de ce rapport est basse, plus le stress oxydant est élevé.
Chez les grands sportifs le glutathion réduit et la glutathion réductase sont diminués tandis que l'activité GSH-Px est significativement augmentée.

Le rapport Cuivre/zinc

Les valeurs plasmatiques du cuivre et du zinc peuvent être évaluées et là encore c'est le rapport Cu/Zn qui est intéressant d'exploiter : à concentration élevée, le cuivre devient prooxydant et le zinc inhibe les réactions radicalaires induites par le cuivre.

Ce rapport est donc corrélé positivement avec le risque de stress oxydant. De plus, il existe une corrélation positive étroite entre la valeur de ce rapport et le taux circulant de peroxydes lipidiques. ***(Pincemail)***

II.2. Marqueurs des dégâts provoqués par le stress oxydant

Les isoprostanes

Les isoprostanes sont des marqueurs de la peroxydation lipidique suite à l'attaque des radicaux libres sur l'acide gras oméga 6, l'acide arachidonique. Les F2-isoprostanes jouent notamment un rôle dans le développement précoce de la plaque d'athérome.

Les LDL oxydées

Les LDL oxydées et les anticorps anti-LDL oxydées constituent aussi des marqueurs de la peroxydation lipidique. Les taux plasmatiques de LDL oxydées sont élevés chez les patients présentant un syndrome métabolique ou des troubles cardio-vasculaires.

La 8-OH-2-desoxyguanosine

La 8-OH-2-désoxyguanosine (8-OH-dG) est un marqueur urinaire qui permet d'évaluer les dommages oxydatifs de l'ADN.

II.3. Marqueurs de sources génératrices du stress oxydant

La C-Réactive Protéine (CRP)

La C-Réactive Protéine ou CRP est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation.

Le dosage du fer et de la transferrine

Le dosage du fer, de la transferrine et de sa saturation peut donner un aperçu sur l'état de stress oxydant du patient. Nous avons vu que Fe^{2+} joue un role important dans la réaction de Fenton produisant des radicaux libres (OH°) très réactifs.

Dans les conditions physiologiques, la transferrine possède une capacité importante de fixation du fer mais dans des situations pathologiques, le fer peut être libéré de ses protéines de transport (ferritine, lactoferrine) sous l'action des radicaux et se retrouver dans le sang sous forme libre, capable d'initier des réactions radicalaires.

L'homocystéine

Une homocystéine élevée est un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant. L'auto-oxydation de l'homocystéine produit des ROS qui stimulent la peroxydation lipidique et la production de dérivés AGE, athérogènes.

II.4. Etat des marqueurs chez les patients diabétiques

L'étude menée par l'équipe d'Aouacheri a permis de mesurer un certain nombre de paramètres liés au stress oxydant chez des patients atteints de diabète de type 2 et de les comparer à des témoins non diabétiques normoglycémiques. ***(Aouacheri)***

Outre un taux de glucose élevé, et donc une élévation de l'hémoglobine glyquée, il est intéressant de noter que les patients diabétiques présentent des modifications de marqueurs sériques de l'état des défenses antioxydantes. En effet, comme illustré par le tableau IV, les taux de glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH), de glutathion (GSH), de glutathion réductase (GR), de glutathion peroxydase (GPx) et de superoxyde dismutase (SOD) sont diminués chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques. Ces données traduisent donc des défenses antioxydantes atténuées chez les patients diabétiques.

Oxidative stress enzyme activities in type 2 diabetes patients and controls

Oxidative stress enzymes	Male		Female	
	Nondiabetes (n=27)	Diabetes (n=34)	Nondiabetes (n=21)	Diabetes (n=25)
G6PDH, UI/mL	11.15±1.28	8.05±0.97*	9.65±1.3	7.36±1.43†
Glutathione peroxidase, UI/mL	3.66±0.48	2.70±0.34*	3.45±0.45	2.50±0.33†
Glutathione reductase, UI/mL	3.86±0.38	2.43±0.41*	3.50±0.31	2.60±0.37*
Superoxide dismutase, UI/mL	87.47±17.12	123.70±12.06†	96.12±18.96	141.82±15.31*

G6PDH, glucose-6-phosphate dehydrogenase.
Values are mean ± SE.
* $p<0.001$, significantly different from control.
† $p<0.01$, significantly different from control.

Tableau IV : Etude comparative des marqueurs du stress oxydant. ***(Aouacheri)***

Par ailleurs, Harani et son équipe, ont également réalisé une étude comparative de l'état des défenses antioxydantes chez patients diabétiques versus des individus témoins. ***(Harani)*** Leurs résultats étayent ceux de l'équipe d'Aouacheri, avec chez les patients diabétiques :

- Une augmentation de l'hémoglobine glyquée.
- Une déplétion de la teneur en GSH.
- Une diminution de l'activité de la G6PDH.
- Une diminution des activités des enzymes antioxydantes (GPx et GR).

Ainsi, l'utilisation de marqueurs sériques par ces études a permis d'attester la présence d'un stress oxydant chez les patients diabétiques.

Conclusions

Le stress oxydant est donc une circonstance anormale à laquelle doit parfois faire face notre organisme lorsqu'il est soumis à une présence excessive d'espèces réactives. Cet excès est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules, conduisant ainsi à l'apparition ou l'aggravation de nombreuses pathologies. Parmi ces dernières, le diabète, caractérisé par une hyperglycémie chronique, constitue une source accrue de stress oxydant. Des découvertes pertinentes ont permis de mieux élucider l'impact du stress oxydant dans la pathogenèse des différents diabètes. Néanmoins, de nombreuses lacunes demeurent pour faire de ces données un véritable outil diagnostic et constituer un nouvel arsenal thérapeutique.

Résumé

Le stress oxydant correspond à une agression des cellules ou tissus qui sont soumis à une production de radicaux libres qui dépassent les capacités anti-oxydantes de l'organisme. Des conditions environnementales, de mode de vie ou physiologiques peuvent favoriser un déséquilibre de la balance oxydative et faire apparaitre ce phénomène.

Dans ce travail sont décrits les défenses anti-oxydantes enzymatiques et non -enzymatiques et les composés pro-oxydatifs qui participent à cet équilibre fragile. Pour comprendre ces phénomènes les mécanismes de production des espèces réactives de l'oxygène, leurs effets au niveau biologiques et pathologiques sont préalablement développés.

A long terme, l'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses antioxydantes est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules, et peut contribuer au développement de nombreuses pathologies. Parmi celles-ci, je me suis intéressée au diabète, enjeu majeur de santé publique. Les différents types de diabète et leurs liens avec le stress oxydant sont rappelés. Les recherches actuelles et les connaissances qui en découlent sur les liens stress oxydant-hyperglycémie-insulinorésistance font en effet espérer le développement de marqueurs prédictifs de l'apparition de cette maladie et de ses complications. Ces travaux peuvent également conduire au développement de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Un dernier volet de cette thèse concerne la place du pharmacien aussi bien dans la détection de situation du stress oxydant que dans son exploration biologique.

Bibliographie (1)

AMMON H. P. T., & Mark M. (1985). Thiols and pancreatic β-cell function : A review. *Cell Biochem Funct.* 3(3) : 157-171.

AOUACHERI O., Saka S., Krim M., Messaadia A., & Maidi I. (2015). The Investigation of the Oxidative Stress-Related Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*. *39*(1) : 44-49.

ASMAT U., Abad K., & Ismail K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. *24*(5) : 547-553.

BALABAN R. S., Nemoto S., & Finkel T. (2005). Mitochondria, Oxidants, and Aging. *Cell*. 120(4) : 483-495.

BALDRIDGE C. W., & Gerard R. W. (1933). The extra respiration of phagocytosis. *Am J Physiol*. 103 : 235-236.

BEITNER H. (2003). Randomized, placebo-controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% α-lipoic acid related to photoageing of facial skin. *British Journal of Dermatology*. 149 (9) : 841-849.

BROWNLEE M. (2005). The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes*. *54*(6) : 1615-1625.

BROZINICK J. T., McCoid S. C., Reynolds T. H., Nardone N. A., Hargrove D. M., Stevenson R. W., Cushman S. W., & Gibbs E. M. (2001). GLUT4 Overexpression in db/db Mice Dose-Dependently Ameliorates Diabetes But Is Not a Lifelong Cure. *Diabetes*. *50*(3) : 593-600.

BRYANT N. J., Govers R., & James D. E. (2002). Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. *3*(4) : 267-277.

Bibliographie (2)

ÇAKATAY U. (2006). Pro-oxidant actions of α-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Medical Hypotheses*. *66*(1) : 110-117.

DRÖGE W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 82(1) : 47-95.

ERIKSSON U. J., Cederberg J., & Wentzel P. (2003). Congenital Malformations in Offspring of Diabetic Mothers-Animal and Human Studies. *Rev Metab Disord.* 4(2) : 79-93.

FACCHINI F. S., Hua N. W., Reaven G. M., & Stoohs R. A. (2000). Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radical Biology and Medicine*. *29*(12) : 1302-1306.

FAVIER A. (2003). Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'Actualité Chimique*. 269 : 270-278

FAZAKERLEY D. J., Chaudhuri R., Yang P., Maghzal G. J., Thomas K. C., Krycer J. R., … & James D. E. (2018). Mitochondrial CoQ deficiency is a common driver of mitochondrial oxidants and insulin resistance. *Elife*. 7.

FLORIAN S., Wingler K., Schmehl K., Jacobasch G., Kreuzer O. J., Meyerhof W., & Brigelius-Flohé R. (2001). Cellular and subcellular localization of gastrointestinal glutathione peroxidase in normal and malignant human intestinal tissue. *Free Radic Res*. 35(6) : 655-663.

GASTER M., Staehr P., Beck-Nielsen H., Schroder H. D., & Handberg A. (2001). GLUT4 Is Reduced in Slow Muscle Fibers of Type 2 Diabetic Patients: Is Insulin Resistance in Type 2 Diabetes a Slow, Type 1 Fiber Disease? *Diabetes*. *50*(6), 1324-1329.

GOLBIDI S., Badran M., & Laher I. (2011). Diabetes and Alpha Lipoic Acid. *Frontiers in Pharmacology*. 2 : 69.

Bibliographie (3)

GOMES M., & Negrato C. (2014). Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 6(1) : 80.

GONZALEZ R. G., Barnett P., Aguayo J., Cheng H. M., & Chylack L. T. (1984). Direct Measurement of Polyol Pathway Activity in the Ocular Lens, *Diabetes*. 33(2) : 196-199.

GRANVILLE D. J., Tashakkor B., Takeuchi C., Gustafsson A. B., Huang C., Sayen M. R., Wentworth P., Yeager M., & Gottlieb R. A. (2004). Reduction of ischemia and reperfusion-induced myocardial damage by cytochrome P450 inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 101(5) : 1321-1326.

HADDAD J. J. (2002). Antioxidant and prooxidant mechanisms in the regulation of redox(y)-sensitive transcription factors. *Cellular Signalling*. 14(11) : 879-897.

HALENG J., Pincemail J., Defraigne J. O., Charlier C., & Chapelle J. P. (2007). Le stress oxydant. *Journal of Food science*. 62 : 628- 638.

HAMMA S. A., Nouri N., Fergani I., Lakehal A., Abadi N., & Benlatreche C. (2014). Peroxydation lipidique et équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2. *Nutrition clinique et métabolisme.* 28 : 131.

HANSEN P. A., Gulve E. A., Marshall B. A., Gao J., Pessin J. E., Holloszy J. O., & Mueckler M. (1995). *J Biol Chem*. 270(4) : 1679-1684.

HARANI H., Otmane A., Makrelouf M., Ouadahi N., Abdi A., Berrah A., Zenati A., Barkhaoum A., & Koceir E. A. (2012). Primary evaluation of antioxidant status oligomineral patient with type 2 diabetes Algeria: special interest manganese and chromium. *Annales de Biologie Clinique*. 70(6) : 669–677.

Bibliographie (4)

HARMAN D. (1956). Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *Journal of Gerontology*. 11(3) : 298-300.

HOZAWA A., Jacobs D. R., Steffes M. W., Gross M. D., Steffen L. M., & Lee D. H. (2007). Relationships of Circulating Carotenoid Concentrations with Several Markers of Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) Study. *Clinical Chemistry*. 53(3) : 447-455.

IHARA Y., Toyokuni S, Uchida K, Odaka H, Tanaka T, Ikeda H, Hiai H, Seino Y, Yamada Y. (1999). Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic beta cells of GK rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 48(4) : 927-32.

INTERNATION DIABETES FEDERATION. (2013). *IDF Diabetes Atlas, 6th edn.*

INTERNATION DIABETES FEDERATION. (2017). *IDF Diabetes Atlas, 8th edn.*

JANA K., Dutta A., Chakraborty P., Manna I., Firdaus S. B., Bandyopadhyay D., Chattopadhyay R. & Chakravarty B. (2014). Alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine protects intensive swimming exercise-mediated germ-cell depletion, pro-oxidant generation, and alteration of steroidogenesis in rat testis. *Molecular Reproduction and Development*. 81(9) : 833-850.

KATAKAMI N. (2018). Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 25*(1) : 27-39.

KING G. L., & Brownlee, M. (1996). The cellular and molécular mechanisms of diabetic complications, *Endocrinol Metab Clin North Am*. 25 : 255-270.

Bibliographie (5)

KOPPENOL W. H. (2001). The Haber-Weiss cycle – 70 years later. *Redox Rep*. 6(4) : 229-234

KRIPPEIT-DREWS P., Kramer C., Welker S., Lang F., Ammon H. P., & Drews G. (1999). Interference of H_2O_2 with stimulus-secretion coupling in mouse pancreatic beta cells. *The Jounal of Physiology*. 514 : 471-481.

KUBISCH H. M., Wang J., Bray T. M., & Philips J. P. (1997). Targeted Overexpression of Cu/Zn Superoxide Dismutase Protects Pancreatic β-Cells Against Oxidative Stress. *Diabetes*. 46(10) : 1563-1566.

LENZEN S., Drinkgern J., & Tiedge M. (1996). Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radical Biology and Medicine*. 20(3) : 463-466.

MA J., & Hart G. W. (2013). Protein *O* -GlcNAcylation in diabetes and diabetic complications. *Expert Review of Proteomics*. 10(4), 365-380.

MAESSEN D. E. M., Stehouwer C. D. A., & Schalkwijk C. G. (2015). The role of methylglyoxal and the glyoxalase system in diabetes and other age-related diseases. *Clinical Science*, 128(12), 839-861.

MAL A. & Chatterjee I. B. (1991). Mechanism of autoxidation of oxyhaemoglobin. *Journal of Biosciences*. 16(1-2), 55-70.

MIGDAL C. & Serres M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/Sciences*. 27 : 405 – 412.

MIWA I., Ichimura N., Sugiura M., Hamada Y., & Taniguchi S. (2000). Inhibition of Glucose-Induced Insulin Secretion by 4-Hydroxy-2-Nonenal and Other Lipid Peroxidation Products. *Endocrinology*. 141(8) : 2767-2772.

Bibliographie (6)

MORIKAWA T., Yasuno R., & Wada H. (2001). Do mammalian cells synthesize lipoic acid?: Identification of a mouse cDNA encoding a lipoic acid synthase located in mitochondria. *FEBS Letters*. 498(1) : 16-21.

NEWSHOLME P., Cruzat V. F., Keane K. N., Carlessi R., & De Bittencourt P. I. H. (2016). Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochemical Journal*. 473(24) : 4527-4550.

PACKER L., Kraemer K., & Rimbach G. (2001). Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition.* 17(10) : 888-895.

PADMALAYAM I., Hasham S., Saxena U., & Pillarisetti S. (2009). Lipoic Acid Synthase (LASY): A Novel Role in Inflammation, Mitochondrial Function, and Insulin Resistance. *Diabetes. 58*(3) : 600-608.

PESSLER D., Rudich A., & Bashan N. (2001). Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. *Diabetologia*. 44(12) : 2156-2164.

PINCEMAIL J., Vanbelle S., Gaspard U., Collette G., Haleng J., Cheramy-Bien J. P., Giet D., Albert A., Limet R., & Defraigne J. O. (2007). Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40–48 years from the ELAN study in the province of Liège, Belgium. *Human Reproduction*. 22(8) : 2335-2343.

RAZA H., Prabu S. K., Robin M. A., & Avadhani N. G. (2004). Elevated Mitochondrial Cytochrome P450 2E1 and Glutathione S-Transferase A4-4 in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: Tissue-Specific Variations and Roles in Oxidative Stress. *Diabetes.* 53(1) : 185-194.

REECE E. A., & Wu Y. K. (1997). Prevention of diabetic embryopathy in offspring of diabetic rats with use of a cocktail of deficient substrates and an antioxidant. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 176(4) : 790-798.

Bibliographie (7)

REED, L. J. (1998). From lipoic acid to multi-enzyme complexes. *Protein Science*. 7(1) : 220-224.

RUDICH A., Tirosh A., Potashnik R., Hemi R., Kanety H., & Bashan N. (1998). Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*, 47(10) : 1562-1569.

SAUGSTAD O. (1996). Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatrica*, 85(1) : 1-4.

SAVEL J. (2003). Fenton reaction acceleration using maltose and ascorbic acid. Monatsschrift für Brauwissenschaft. 56 : 4-8.

SEMBA R. D., Huang H., Lutty G. A., Van Eyk J. E., & Hart G. W. (2014). The role of O-GlcNAc signaling in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Proteomics Clinical Applications*. 8(0) : 218-231.

SOHAL R. S., Mockett R. J., & Orr W. C. (2002). Mechanims of aging : an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Radical Biology and Medicine*. 33(5) : 575-586.

ULLAH A., Abad K., & Ismail K. (2015). Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review. *Saudi Pharm J*. 24(5) : 547-553.

VALKO M., Rhodes C. J., Moncol, J., Izakovic M., & Mazur M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 160(1) : 1-40.

VERGELY C. & Rochette L. (2003). Stress oxydant dans le domaine cardiovasculaire. *Médecine thérapeutique Cardiologie.* 1(3) : 131-139.

Bibliographie (8)

VINIK A. I., Park T. S., Stransberry K. B., & Pittenger G. L. (2000). Diabetic neuropathies. *Diabetologia.* 43 : 957-973.

XIA P., Inoguchi T., Kern T. S., Engerman R. L., Oates P. J., & King G. L. (1994). Characterization of the Mechanism for the Chronic Activation of Diacylglycerol-Protein Kinase C Pathway in Diabetes and Hypergalactosemia, 43(9) : 1122-1129.

XU L., & Badr M. Z. (1999). Enhanced potential for oxidative stress in hyperinsulinemic rats: imbalance between hepatic peroxisomal hydrogen peroxide production and decomposition due to hyperinsulinemia. *Horm Metab Res*. 31(4) : 278-282.

YING Z., Kherada N., Farrar B., Kampfrath T., Chung Y., Simonetti O., … & Rajagopalan S. (2010). Lipoic acid effects on established atherosclerosis. *Life Sciences.* 86(3-4), 95-102.

ZHANG W. J., Bird K. E., McMillen T. S., LeBoeuf R. C., Hagen T. M., & Frei B. (2008). Dietary -Lipoic Acid Supplementation Inhibits Atherosclerotic Lesion Development in Apolipoprotein E Deficient and Apolipoprotein E/Low-Density Lipoprotein Receptor Deficient Mice. *Circulation.* 117(3) : 421-428.

ZIEGLER D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P. A. (2004). Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxydant α-lipoic acid : A meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 21(2) : 114-121.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Résumé

Le stress oxydant correspond à une agression des cellules ou tissus qui sont soumis à une production de radicaux libres qui dépassent les capacités anti-oxydantes de l'organisme. Des conditions environnementales, de mode de vie ou physiologiques peuvent favoriser un déséquilibre de la balance oxydative et faire apparaitre ce phénomène.

Dans ce travail sont décrits les défenses anti-oxydantes enzymatiques et non -enzymatiques et les composés pro-oxydatifs qui participent à cet équilibre fragile. Pour comprendre ces phénomènes les mécanismes de production des espèces réactives de l'oxygène, leurs effets au niveau biologiques et pathologiques sont préalablement développés.

A long terme, l'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses antioxydantes est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules, et peut contribuer au développement de nombreuses pathologies. Parmi celles-ci, je me suis intéressée au diabète, enjeu majeur de santé publique. Les différents types de diabète et leurs liens avec le stress oxydant sont rappelés. Les recherches actuelles et les connaissances qui en découlent sur les liens stress oxydant-hyperglycémie-insulinorésistance font en effet espérer le développement de marqueurs prédictifs de l'apparition de cette maladie et de ses complications. Ces travaux peuvent également conduire au développement de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Un dernier volet de cette thèse concerne la place du pharmacien aussi bien dans la détection de situation du stress oxydant que dans son exploration biologique.

Mots-clés : stress oxydant, diabètes, antioxydants, insulinorésistance.