

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

284
GTC

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

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE
L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

N°1606



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire: Biologie moléculaire des procaryotes

**Thème : Évaluation de l'effet hypoglycémiant et protecteur de la
cannelle (*Cinnamomum verum*) contre les complications
cardiaques chez les diabétiques**

Présenté par : BOUDEBOUZ Selsabil

NASRI Amira

OUMEDDOUR Fatima Zahra

Devant le jury composé de :

Président : M^{me} BRAIK Asma (M.A.B)
Examineur : M^{me} KHALLEF Messaouda (M.A.A)
Examineur : M^{elle} HAMDIKEN Malika (M.A.B)
Encadreur : M^{elle} MERABET Rym (M.A.B)

Juin 2012

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE
L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire: Biologie moléculaire des procaryotes

**Thème : Évaluation de l'effet hypoglycémiant et protecteur de la
cannelle (*Cinnamomum verum*) contre les complications
cardiaques chez les diabétiques**

Présenté par : BOUDEBOUZ Selsabil

NASRI Amira

OUMEDDOUR Fatima Zahra

Devant le jury composé de :

Président : M^{me} BRAIK Asma (M.A.B)

Examineur : M^{me} KHALLEF Messaouda (M.A.A)

Examineur : M^{elle} HAMDIKEN Malika (M.A.B)

Encadreur : M^{elle} MERABET Rym (M.A.B)

Juin 2012

Remerciements

L'histoire d'un mémoire est une aventure passionnante. Et dans le monde de la recherche scientifique, chaque jour qui passe vous fait découvrir de nouveaux horizons et vous apporte énormément de leçons à apprendre. Le travail d'un mémoire est très spécifique à un sujet, mais c'est en même temps l'occasion de s'ouvrir au monde et aux autres. A cette occasion, je souhaite remercier toutes les personnes qui ont contribué à rendre cette aventure inoubliable.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de biochimie de l'université 8 mai 1945 de Guelma et le laboratoire de biochimie de l'hôpital Ibn Zahir de Guelma.

En premier lieu, nous tenons à remercier vivement Madame Merabet Rym d'avoir suivi nos travaux en tant que directrice de mémoire. Nous la remercions également pour la grande occasion qu'elle nous a offerte de découvrir l'autre coin du monde, le goût des sciences de biochimie et un certain art de vivre en profitant des stages.

Nos remerciements vont également aux membres du jury qui nous ont fait l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous souhaitons joindre également à ces remerciements les patients qui ont été toujours disponibles pour leurs faire ces analyses et surtout parce qu'ils ont accepté de prendre de la cannelle pour voir son effet sur la glycémie.

Nous remercions tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin dans l'accomplissement de ce travail.

Liste des abréviations

4-AAP	4-Aminoantipyrine.
AAO	Ascorbate Oxydase.
ADN	Acide Désoxyribo Nucléique.
ADO	Antidiabétiques Oraux.
AGE	Advanced Glycation Endproducts.
AMP	Adénosine Monophosphate.
CE	Cholestérol Estérase.
CML	Carboxyméthyllysine.
CML	Carboxyméthyllysine.
CO	Cholestérol Oxydase.
CP	Polyphénols de cannelle.
CPK	Créatine PhosphoKinase.
CSMP	les polymères chalcone methylehydroxy.
DAG	Diacyl-glycérol.
DIGT	Intolérance au glucose.
DSBmT	N, N-bis (4-sulphobutyl)-m-toluidine-disodium.
DT2	Diabète de type 2.
ECCG	Electrocardiographie.
EOA	Espèce Oxygénée Active.
ERNS	Espèces Réactives de l'Azote.
EROS	Espèces Réactives de l'Oxygène.
FDA	Food and Drug Administration.
FFA	Free Fatty Acid.
IECA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
IGT	Intolérance au glucose.
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1.
GPx	Glutathione-S peroxydase.
GPX	Glutathion peroxydases.
GRAS	Generally Recognized As Safe.
GSH	Glutathion.
GST	Glutathione-S-transférases.

HbA1c	Hémoglobine glyquée.
HDL	Lipoprotéines de haute densité.
IDM	Infarctus Du Myocarde.
IPF	Facteur de Potentialisation d'Insuline.
LDH	Lactate deshydrogénase.
LDL	Lipoprotéines de basse densité.
MCV	Maladie Cardio-Vasculaire.
MDA	Malondialdéhyde.
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.
PGE2	Prostaglandine E2.
PKC	Protéine kinase C.
PLA2	Phospholipase A2.
POD	Peroxydase.
RAGE	Récepteurs aux AGE.
ROS	Reactive Oxygen Species.
SOD	Superoxyde dismutase.
SOLVD	Des études de dysfonction ventriculaire gauche de base de données.
STZ	Streptozotocine.
UV	Ultra violet.
VLDL	Lipoprotéines de très basse densité.

Produced with ScanTOPDF

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
01	Description des différents types d'insulines	10
02	Les classes des antidiabétiques oraux	14
03	Nature des différentes espèces radicalaires impliquées dans le stress oxydant.	17
04	Principales sources des radicaux libres.	18
05	Exemples d'antioxydants retrouvés dans les aliments.	43
06	Résultat du dosage de la glycémie (g/l) chez les sujets sains et diabétiques avant (A.V.T) et après traitement (A.P.T) à la cannelle.	52
07	Résultats du dosage de la créatinine (mg/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.	52
08	Résultats du dosage de HDL (g/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.	53
09	Résultats du dosage de LDL (g/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.	53
10	Résultats du dosage de cholestérol (g/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.	53
11	Résultats du dosage de triglycéride (g/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.	54
12	Résultats du dosage de LDH (UI/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.	54
13	Résultats du dosage de CPK (UI/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.	54
14	Evaluation du risque cardiaque chez les diabétiques avant le traitement à la cannelle (Moyenne \pm écart-type).	55
15	Effet du traitement à la cannelle chez les sujets sains (Moyenne \pm écart-type).	56
16	Effet du traitement à la cannelle chez les sujets diabétiques (Moyenne \pm écart-type).	57

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Représentation schématique du pancréas	04
02	Isomères trans et cis du β -carotène	35

Produced with ScanTOPDF

SOMMAIRE

Produced with ScantOPDF

Sommaire

Partie théorique

Introduction.....	1
-------------------	---

Chapitre I : le diabète

I.1 Métabolisme et contrôle de la glycémie.....	2
I.1.1 Maintien de la glycémie.....	2
I.1.2 Le pancréas	2
I.1.3 Les principales hormones pancréatiques.....	4
I.2 Pathologie diabétique.....	5
I.2.1 Le diabète.....	5
I.3 Les complications liées au diabète.....	6
I.3.1 Les complications aiguës.....	6
I.3.2 Les complications chroniques.....	7
I.4 Le traitement de diabète.....	9
I.4.1 L'insulinothérapie et ses analogues.....	9
I.4.2 La greffe de pancréas.....	12
I.4.3 La transplantation d'îlots de langerhans.....	12
I.4.4 Les mesures hygiéno-diététiques.....	13
I.4.5 Les traitements médicamenteux.....	14

Chapitre II : Stress oxydant et diabète

II.1 Stress oxydant et systèmes de défenses.....	16
II.1.1 Définition du stress oxydant.....	16
II.1.2 Les entités oxydantes et leur production.....	16
II.1.3 Les cibles biologiques du stress oxydant.....	21
II.1.4 Le stress oxydant et les pathologies.....	22
II.2 Implication du stress oxydant dans le diabète	25
II.2.1 Glutoxicité liée à l'hyperglycémie.....	25
II.2.2 Stress oxydant et hyperinsulinisme.....	28
II.3 L'association diabète - maladie cardio-vasculaire.....	28
II.3.1 Épidémiologie des maladies cardiaques chez le diabétique.....	28
II.3.3 Le stress oxydatif et complications vasculaires du diabète.....	29
II.3.4 Risque et mortalité de l'infarctus du myocarde dans le diabète de type 2.....	30

Chapitre III : Prévention de diabète par les antioxydants

III.1 Définition.....	31
III.2 Les systèmes de défenses antioxydants.....	31
III.3 Les antioxydants dans les nutriments.....	42
III.4 Intérêt des antioxydants dans la lutte contre le stress oxydatif.....	43
III.5 La balance oxydants /antioxydants.....	44
III.6 Les antioxydants dans le diabète.....	45
III.7 Thérapeutiques anti-oxydantes et diabète.....	45

Partie pratique

Chapitre IV : Matériel et méthodes

VI.1 Matériel.....	47
VI.1.1 Matériels biologiques.....	47
VI.1.2 Matériels chimique et appareillages.....	48
VI.2 Méthodes.....	48
VI.2.1 Les analyses biochimiques.....	48

Chapitre V : Résultat

V.1 Analyses biochimique.....	52
V.2 Traitement des données et analyses statistiques.....	55
V.2.1 Évaluation du risque cardiaque chez les diabétique avant le traitement à la cannelle.....	55
V.2.2 Effet du traitement à la cannelle chez les sujets sains et diabétique.....	55

Chapitre VI : Discussion

VI Discussion.....	58
Conclusion.....	64
Références Bibliographiques	
Annexe	
Résumé	

PARTIE THEORIQUE

Produced with ScanTOPDF

INTRODUCTION

Produced with ScanTOPDF

Introduction

Le diabète sucré est un trouble du métabolisme du glucose, caractérisé par des niveaux de glycémie anormaux résultant de l'incapacité du corps de fabriquer ou d'utiliser l'insuline. Le diabète peut conduire à des complications potentiellement mortelles (Silbernagl et Sparaul, 2009).

Ces complications sont fortement liées à un certain nombre de facteurs. A côté de l'hyperglycémie chronique et la glycation non enzymatique des protéines, un facteur très important impliqué dans la genèse de ces complications est le stress oxydatif (Vexiau, 2006).

Les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer été également liée à un stress oxydatif au cours du diabète, les complications cardiovasculaires, telles que les maladies coronariennes, les maladies vasculaires périphériques et les maladies cérébrovasculaires, ont été étroitement liée à des dommages oxydatifs. Bien que la survenue de manifestations d'insuffisance cardiaque est aussi liée à l'existence d'un diabète, ainsi, les sujets diabétiques ont un risque accru 2 fois plus grand que les sujets non-diabétiques de développer une maladie cardiovasculaire (Broadhurst, Polansky et Anderson, 2000).

Pour contre carer les agressions du stress oxydant, l'organisme active les systèmes de défenses antioxydantes qui sont susceptibles de moduler le niveau du stress oxydatif intracellulaire. En effet, la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase (enzymes antioxydantes), peuvent catalyser la dismutation des radicaux libres ou leur neutralisation (Rao, 2005).

Mais lors d'un stress oxydant accru, les défenses sont saturées et insuffisantes. Les apports exogènes d'antioxydants par exemple (la vitamine E, C, les caroténoïde et les polyphénols apportés par l'alimentation) peuvent suppléer cette insuffisance. C'est pourquoi la communauté scientifique est encouragé à considérer les produits botaniques en tant que un cibles potentielles pour de nouvelles thérapies. Un certain nombre d'épices et d'herbes ont une longue histoire d'utilisation traditionnelle dans le traitement de l'hyperglycémie. Un tel composé, qui a récemment fait l'objet d'intenses recherches est la cannelle. Les premières études de son utilisation dans la gestion de diabètes de type 2 ont été très encourageantes (Auberval, 2010).

Le but de cette étude est d'évaluer le risque cardiovasculaire induit par le stress oxydatif chez le sujet diabétique de type 2 et d'étudier le rôle protecteur de la cannelle, comme étant une plante hypoglycémiant, contre le stress généré par cette maladie.

LE DIABETE

Produced with ScantOPDF

I. Le diabète

I.1 Métabolisme et contrôle de la glycémie

Le glucose est le substrat énergétique préférentiel du cerveau, ou une source d'énergie fondamentale pour certaines cellules sans mitochondries comme les globules rouges. Les muscles squelettiques, en contraction rapide, ont besoin d'un approvisionnement important en glucose, qui seul, par l'intermédiaire de la glycolyse, fournit l'énergie requise. Le glucose sanguin provient de 3 origines : (Audigie et Zonszain, 1995).

- Glucose alimentaire ingéré au moment de la prise des repas.
- La néoglucogenèse.
- Le glycogène (polymère du glucose) du foie.

I.1.1 Maintien de la glycémie

Une des fonctions importantes de l'organisme est de réguler la glycémie à environ 1g/l soit 5mmol/l. Lorsque la glycémie est supérieure à 1g/l suite à un repas, une hormone hypoglycémiant l'insuline synthétisée par le pancréas est activée et permet au glucose de rentrer directement dans les cellules par des transporteurs spécifiques ou d'être stocké sous forme d'unités répétées de glucose, le glycogène par gluconéogenèse.

En revanche, lorsque la glycémie est trop basse (inférieure 1g/l), notamment après un effort, une hormone hyperglycémiant ; le glucagon synthétisée également par le pancréas, permet de déstocker les réserves de glycogène, situées dans le foie et le muscle. Par glucogénolyse lors des hypoglycémies ce sont notamment les réserve du foie qui sont sollicitées. Le glycogène est dégradée en glucose 6-phosphate (G6p) puis en glucose et celui-ci est libéré dans la circulation sanguine (Abraham, Brooks et Eylath, 1992).

I.1.2 Le pancréas

Les hormones antagonistes insuline et glucagon sont synthétisées par le pancréas. cet organe participe à la régulation de nombreuse fonctions biologiques. situé en avant de l'aorte, de la veine cave et des veines rénales mais en arrière de l'estomac et du colon transverse, il s'étend transversalement du duodénum à la rate (Elaine, 2004).

Le pancréas est constitué de quatre parties : la tête, l'isthme, le corps et la queue. Le pancréas est un organe particulier (Figure 01), il s'agit d'une glande mixte à la fois endocrine et exocrine. En effet, il participe à la digestion du bol alimentaire par déversement des sucs pancréatiques mais il sécrète aussi des hormones comme l'insuline et glucagon (Froguel, Zouli, Velho et Vaxilliere, 2000).

a) La fonction exocrine

La fonction exocrine du pancréas est la sécrétion des enzymes pancréatiques dans le duodénum par le canal de Wirsung.

Des proenzymes biosynthétisées par les cellules acineuses sont au début inactives, et seront activées dans le tube digestif par les sucs gastriques devenant des hydrolases, parmi ces enzymes il ya : (Saparaul et Chanteleau, 2003):

- ✓ Des enzymes protéolytiques (trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidase)
- ✓ Des ribonucléases(ARNases) et désoxyribonucléases(ADNases) qui dégradent des résidus nucléotidiques.

b) La fonction endocrine

La partie endocrine ne représente que 1% du pancréas(en nombre de cellules et en masse), ont s'effectue les synthèses des produits de sécrétion qui sont libérés dans la circulation sanguine. Agissant à distance vers les tissus cibles, ces produits de sécrétion sont principalement les quatres hormones suivantes (william, Marshall, Stephen et Bangert, 2006):

- L'insuline (seule hormone hypoglycémianté).
- Le glucagon (hormone hyperglycémianté).
- La somatostatine.
- Le polypeptide pancréatique

• Métabolisme des protéides: le glucagon favorise la fabrication par le foie de glucides à partir des acides aminés.

Le glucagon intervient également dans le métabolisme électrolytique en déterminant une hyperkaliémie (élévation du potassium sanguin par obstruction du passage potassique en intracellulaire), et une augmentation de l'élimination urinaire des électrolytes.

Le glucagon stimule la sécrétion d'autres hormones: insuline, catécholamines, hormone de croissance, thyrocalcitonine (Audigie et Zonszain, 1995).

1.2 Pathologie diabétique

1.2.1 Le diabète

Le diabète est une maladie fréquente, connue depuis fort longtemps, très répandue en ce début de XXI^{ème} siècle. C'est une pathologie chronique, caractérisée par une hyperglycémie. Lorsque la glycémie dans le sang, mesurée à jeun, devient supérieure à 1,26 g par litre, la personne est considérée comme diabétique.

Le diabète est un désordre du métabolisme lipidique, glucidique et protéique attribué à la production diminuée de l'insuline ou à une résistance anormale à cette hormone qui entraîne une hausse du taux de glucose (Silbernagl et Sparaul, 2009).

On peut distinguer plusieurs types de diabète :

a) Le diabète de type 1

Ce type de diabète encore appelé diabète juvénile (il survient en général avant 30 ans). Il s'agit d'une maladie auto-immune qui se caractérise initialement par une infiltration des îlots de Langerhans par des macrophages et des lymphocytes. Il en résulte la destruction sélective des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas (cellules sécrétrices de l'insuline) et donc une carence absolue et définitive d'insuline, la survie du patient est assurée par l'injection quotidienne de cette hormone (Perlemuter, Selman et Colin, 2003).

Le déclenchement du processus auto-immun de destruction des cellules β est contrôlé par des facteurs génétiques et environnementaux. La prédisposition au diabète de type 1 ne semble pas liée à une altération génique, mais plutôt à l'association de

forme alléliques normales de divers gènes, notamment les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité. Mais les individus prédisposés génétiquement au diabète de type 1 ne progressent pas tous vers la maladie. Le processus d'auto-immunité ne surviendrait chez ces sujets qu'à la suite d'un facteur déclenchant : infections virales congénitales, facteurs nutritionnels (Broadhurst, polansky et Anderson, 2000).

b) Le diabète de type 2

Ce type de diabète est une maladie caractérisée par une insulino résistance des tissus périphériques, associée à un déficit qualitatif et quantitatif de la sécrétion pancréatique d'insuline en réponse au glucose. Il représente 80 à 90% des sujets atteints et affecterait plus de 2% de la population mondiale.

Le stade précoce du diabète de type 2 est caractérisé par une insulino résistance des tissus périphériques musculaires et adipeux. La résistance à l'insuline se réfère classiquement à la réduction de l'effet hypoglycémiant d'une concentration d'insuline habituellement efficace.

Pour faire face à cette inefficacité partielle ou totale, il apparaît une hypersécrétion compensatrice des cellules β pancréatiques. L'hyper insulinémie qui en résulte, permet de maintenir une tolérance au glucose normale. Chez un grand nombre d'individus, cet état correspond au syndrome métabolique d'insulino-résistance qui est défini par une obésité, une résistance à l'insuline, une hyperlipidémie, une hyper insulinémie et une hypertension, et n'évolue pas toujours vers le diabète (Broadhurst, polansky et Anderson, 2000).

I.3 Les complications liées au diabète

I.3.1 Les complications aiguës

Elles peuvent survenir sous forme de malaise pouvant aller jusqu'au coma, en cas de modifications trop importantes de la glycémie, soit parce que la glycémie est trop élevée (hyperglycémie), soit parce qu'elle est trop basse sous l'effet du traitement (hypoglycémie) (Vexiau, 2006).

a) L'hyperglycémie

Elle est caractérisée par une augmentation importante du glucose dans le sang et traduit par un dessèchement de la bouche, une soif extrême, un besoin fréquent d'uriner.

une somnolence accrue, des nausées et vomissements, associés à une perte de poids. Ces symptômes ont des origines métaboliques (Auberval, 2010).

En effet une accélération de la glycogénolyse, une diminution de l'utilisation tissulaire du glucose et une augmentation de la néoglucogenèse. Cette dernière est la principale cause de l'hyperglycémie et est facilitée par l'augmentation des précurseurs de la néoglucogenèse (acides aminés, lactate et glycérol) due aux hormones de contre-régulation. L'hyperglycémie entraîne une glycosurie avec diurèse osmotique, déshydratation et diminution la perfusion rénale.

Ceci aboutit à la diminution de l'excrétion rénale du glucose qui est un mécanisme majeur de défense contre l'hyperglycémie (Orban, Lena, Bonciu, Grimaud et Ichai, 2007).

b) L'hypoglycémie

Les symptômes qui caractérisent l'hypoglycémie sont une faim insatiable, des tremblements et étourdissements, des troubles visuels associés à des maux de tête et à des changements de caractères, ainsi qu'une transpiration importante et fatigue extrême.

L'hypoglycémie est la plus fréquente des complications métaboliques du diabète. Elle touche aussi bien les diabétiques de type 1 que de type 2 traités par insuline (Orban et al., 2007).

En effet, si les doses d'insuline sont trop fortes par rapport aux besoins (efforts physiques ou alimentation), la glycémie passe sous le seuil de 0,8g/L (Auberval, 2010).

1.3.2 Les complications chroniques

Les complications chroniques du diabète représentent aujourd'hui les causes essentielles de morbidité et de mortalité chez le patient diabétique. L'hyperglycémie à long terme aboutit à des lésions au niveau des vaisseaux à l'origine de graves complications cardiovasculaires. Le risque de maladies cardiovasculaires est de 2 à 3 fois plus élevé chez les diabétiques que dans l'ensemble de la population (Auberval, 2010).

Les lésions concernant les petits vaisseaux sont appelées microangiopathies. Elles touchent essentiellement le rein, l'œil, et certains nerfs périphériques. Au contraire, les atteintes des plus gros vaisseaux ou vaisseaux de conductance sont les

macroangiopathies. Elles peuvent entraîner des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des infarctus du myocarde (Suterland, Gruessner RW et Gruessner AC, 2001).

a) Les complications microangiopathiques

• La rétinopathie diabétique

Cette pathologie correspond à une atteinte de la microcirculation rétinienne et choroïdienne due à l'hyperglycémie chronique. En effet, l'hyperosmolarité causée par l'hyperglycémie chronique du diabète occasionne une hyperhydratation cellulaire qui fragilise les cellules de la rétine et entraîne leur nécrose (Fong, Aiello, Ferris et Klein 2004).

La rétinopathie diabétique est associée à deux types d'anomalies physiopathologiques principales :

- Modifications de la paroi des capillaires (plus épaisse, plus fragile, plus perméable)
- Augmentation de la viscosité sanguine (hyperagrégabilité plaquettaire et érythrocytaire)

Un certain nombre d'événements, tels des exsudats, des microanévrismes, des hémorragies et un décollement rétinien, associés ou non à la cataracte, conduisent à une altération plus ou moins importante de la vision.

La rétinopathie diabétique se développe souvent sans aucun symptôme. La survenue d'une baisse de l'acuité visuelle témoigne de lésions oculaires très avancées (Saint-albin, 2002).

• La néphropathie diabétique

Le diabète mal équilibré peut conduire à une glomérulosclérose, dont la principale manifestation biologique initiale est l'augmentation de l'élimination d'albumine dans les urines. Ce dysfonctionnement entraîne à terme une insuffisance rénale.

La néphropathie diabétique est caractérisée par l'accumulation de produits de glycation avancés, comme la CML (carboxyméthyllisine) et la pentosidine, au niveau du glomérule. Aux premiers stades de la néphropathie, les AGE sont localisés dans l'espace mésangial et dans les parois des capillaires. A un stade plus tardif, ils s'accumulent dans les glomérules (Singh, Armstrong et Lipsky.. 2005).

- **Les complications neuropathiques**

On distingue plusieurs types d'altérations nerveuses périphériques dues au diabète. Les mononeuropathies représentent 10 à 15% des neuropathies diabétiques. Elles se traduisent essentiellement par des déficits moteurs (atteinte des nerfs oculomoteurs, amyotrophie) et des douleurs des membres inférieurs et supérieurs.

Les polyneuropathies diabétiques se traduisent par une abolition des réflexes achilléens et parfois rotuliens, une altération de la sensibilité profonde, des troubles de la sensibilité superficielle tactile, thermique et douloureuse.

La neuropathie végétative se caractérise par une atteinte des nerfs périphériques, et s'accompagne d'une dégénérescence avec inflammation et dégradation de la myéline (Saint-albin, 2010).

- b) Les complications macroangiopathiques**

Le terme de macroangiopathie désigne l'atteinte des artères allant de l'aorte aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 μm . La macroangiopathie artérielle associe artériosclérose et athérosclérose. Ces deux mécanismes entraînent un dépôt progressif de lipides (cholestérol) dans les parois vasculaires, associé à un remaniement matriciel, créant un épaissement pariétal, voire une obstruction vasculaire.

Ces dépôts sont en relation avec la glycation de protéines circulantes comme les LDL (lipoprotéines de faible densité). En effet, leur glycation stimule la production de radicaux libres et de molécules d'adhésion des cellules épithéliales, et augmente leur captation par les macrophages résidents des parois artérielles, qui se transforment en cellules spumeuses (Singh et al., 2005).

I.4 Le traitement du diabète

I.4.1 L'insulinothérapie et ses analogues

L'insulinothérapie s'adresse aux diabétiques de type 1 mais aussi aux patients diabétiques de type 2 devenus insulino-requérants (Auberval, 2010).

- a) Types d'insulines**

Le tableau 01 identifie 6 familles d'insulines. Il les définit en fonction de leur aspect et de leur durée d'action.

Tableau 01: Description des différents types d'insulines (Sultanem & Lefebvre, 2011).

Types d'insulines	Aspect	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
Action très rapide Humalog (lispro) NovoRapid (aspart) Apidra (glulisine)	Clair	10 à 15 minutes	1 à 1,5 heure	3 à 5 heures
Action rapide Humulin R Novolin ge Toronto	Clair	30 minutes	2 à 3 heures	6,5 heures
Action intermédiaire Humulin N Novolin ge NPH	Trouble	1 à 3 heures	5 à 8 heures	Jusqu'à 18 heures
Action prolongée Levemir (détémir) Lantus (glargine)	Clair	90 minutes	Aucun	16 à 24 heures 24 heures
Action très rapide et intermédiaire prémélangées Humalog Mix25 I Humalog Mix502 NovoMix 303	Trouble	10 à 15 minutes	Deux pics Précoce : 1 à 1,5 heure Tardif : 5 à 8 heures	Jusqu'à 18 heures
Action rapide et intermédiaire prémélangées Novolin ge 30/70*, 40/60* et 50/50* Humulin 30/70*	Trouble	30 minutes	Deux pics Précoce : 2 à 3 heures Tardif : 5 à 8 heures	Jusqu'à 18 heures

N. B. : Ces valeurs sont utilisées à titre indicatif et sont sujettes à une grande variabilité selon les individus.

1 Humalog Mix25 est un mélange de 25 % d'insuline lispro (insuline à action très rapide) et de 75 % d'insuline lispro protamine (insuline à action intermédiaire).

2 Humalog Mix50 est un mélange de 50 % d'insuline lispro (insuline à action très rapide) et de 50 % d'insuline lispro protamine (insuline à action intermédiaire).

3 NovoMix 30 est un mélange de 30 % d'insuline aspart (insuline à action très rapide) et 70 % de cristaux d'insuline aspart protamine (insuline à action intermédiaire).

* Le premier chiffre correspond au pourcentage d'insuline à action rapide et le deuxième, au pourcentage d'insuline à action intermédiaire de type NPH.

b) Le stylo injecteur

Le stylo injecteur ressemble à un gros stylo. Il suffit d'insérer une cartouche d'insuline dans ce stylo et de l'utiliser en tenant compte de la date d'expiration. Une aiguille courte est fixée au bout du stylo. Un revêtement spécial sur l'aiguille fait en sorte que l'injection est peu douloureuse. Lorsque vous vous procurez votre stylo, des informations détaillées sur l'utilisation de cet appareil sont incluses dans la boîte. Il est important de recevoir un enseignement par un professionnel de la santé (Rosenfeld, 2007).

c) La seringue

La seringue utilisée pour l'injection d'insuline est munie d'une aiguille très fine. Un revêtement spécial sur l'aiguille fait en sorte que l'injection est peu douloureuse, comme dans le cas du stylo (Sultanem et Lefebvre, 2011).

d) La pompe à insuline

La pompe à insuline est parfois indiquée chez certaines personnes diabétiques, particulièrement celles qui sont atteintes de diabète de type 1 dont le contrôle est instable. De la taille d'un téléavertisseur, elle est munie d'un micro-ordinateur qui permet d'administrer l'insuline de façon continue en fractions de 1/10e d'unité.

Elle comprend également un réservoir (ou une cartouche) d'insuline. Le réservoir d'insuline est relié à un tube en plastique muni d'une canule en téflon, que l'on insère sous la peau à l'aide d'une aiguille très fine, que l'on retire par la suite.

L'insuline est libérée de façon continue en fonction des besoins de base de chacun. Des injections additionnelles (bolus) sont données lors des repas et plus souvent, au besoin. Grâce à un logiciel intégré, la personne peut bénéficier d'une assistance pour calculer ses besoins en insuline en fonction de la quantité de glucides ingérés et de ses glycémies (Renard et Schaepelynck-Bélicar, 2007).

e) Le pancréas artificiel

Le pancréas artificiel permet de mesurer la glycémie de façon autonome et de s'adapter à l'insulino-sécrétion. Son but est de fonctionner en circuit fermé et autorégulé. Il doit pouvoir réagir à toute modification de la glycémie en ajustant l'administration d'insuline. Le système repose sur la présence d'une pompe à insuline et d'un capteur de glucose. L'information glycémique perçue par le capteur est transmise par un câble sous-cutané à la pompe à insuline, qui va délivrer l'hormone (Suterland et al, 2001).

1.4.2 La greffe de pancréas

La greffe de pancréas chez les patients diabétiques de type I permet actuellement de normaliser durablement la glycémie en supprimant l'injection d'insuline (Auberval, 2010).

La greffe de pancréas est une alternative pour rétablir un métabolisme physiologique du glucose. La préservation du pancréas après le prélèvement sur le donneur est une étape critique dans la greffe du pancréas. La préservation du pancréas a pour but de minimiser les effets de l'ischémie sur les cellules, de diminuer leur métabolisme en refroidissant l'organe, en évitant les oedèmes tissulaires, en oxygénant les tissus et en introduisant des anabolites du métabolisme énergétiques. Certaines méthodes restent controversées dans la littérature (Dufrane, 2003).

1.4.3 La transplantation d'îlots de langerhans

L'objectif principal d'une transplantation d'îlots est d'obtenir une normoglycémie, d'améliorer la qualité de vie et de réduire les risques de rétinopathies, néphropathies et de neuropathies. Néanmoins, on ne peut pas considérer les patients en attente d'une greffe d'îlots comme étant dans une situation vitale rencontrée chez les patients en attente d'une greffe de cœur, de foie ou de poumon.

De plus, l'effet diabétogène associé aux risques d'infections et de développement tumoral liés à certains immunosuppresseurs, doit pondérer l'utilisation seule d'une greffe d'îlots dans le traitement du diabète de type 1. C'est pourquoi, la greffe d'îlots était souvent combinée ou faisant suite à la greffe de rein.

La greffe de pancréas entier et vascularisé étant le plus souvent réservée aux patients jeunes présentant une instabilité aiguë du diabète et n'ayant pas de problème vasculaire. Dès lors, la greffe d'îlots était réservée aux patients de plus de 50 ans avec des risques cardio-vasculaires car cette dernière comporte peu de risque opératoire (Dufrane, 2003).

1.4.4 Les mesures hygiéno-diététiques

a) L'alimentation

Pour améliorer le contrôle glycémique des patient diabétiques (type 1 et 2), il est nécessaire de modifier et contrôler leur régime alimentaire. Une réduction du poids est souvent nécessaire; cette modification du régime alimentaire se fait avec l'accompagnement de médecins nutritionnistes ou de diététiciens. L'alimentation du diabétique doit être équilibrée suivant les 3 repas quotidiens et comporter des glucides (environ 50% de l'apport énergétique totale), des lipides (35%), et des protéines (15%). Les glucides doivent provenir d'aliments à faible index glycémique comme le riz, les pâtes, le pain et les légumes secs.

Les graisses seront limitées de préférence aux graisses d'origine végétale avec au maximum 5 à 10% d'acides gras insaturés.

Les sucres rapides tels que les boissons sucrées, un régime hypocalorique permet de réduire plus facilement le surpoids: L'obésité, le diabète de type 2 et de type 1 et les maladies cardiovasculaires est une alimentation pauvre en graisse et en boissons sucrée à une grande quantité de glucides, de fibres, de céréales et de protéines (Halimi, 2003).

1.4.5 Les traitements médicamenteux

a) Les antidiabétiques oraux

L'utilisation des antidiabétiques oraux (ADO) s'impose lorsque l'équilibre du diabète n'est pas atteint trois à six mois après la prescription des recommandations hygiéno-diététiques (Fredenrich, 2006).

Il existe 5 classes d'ADO (Tableau 02):

Tableau 02: Les classes des antidiabétiques oraux (Fredenrich, 2006).

Classe	Action
Biguanides	Réduction de la production hépatique de glucose donc n'induit pas d'hypoglycémie en monothérapie
Sulfamides	Stimulation de la sécrétion d'insuline par la pancréas.
Glinides	Stimulation de l'insulinosécrétion pancréatique.
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	Diminution de l'absorption intestinale des glucides complexes, ce qui évite l'apparition d'une hyperglycémie postprandiale.
Glitazones	Augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques : Insulinosensibilisation par stimulation des récepteurs nucléaires PPAR.

b) Les incrétines et incrétino-mimétiques

Les incrétines sont des peptides produits par les cellules L de l'intestin, souvent associées à des hormones et jouent sur la satiété. La plus connue des incrétines est le GLP-1 (glucagon-like peptide 1). Il est sécrété par les cellules du jéjunum et de l'iléon en présence de nutriment dans l'intestin, ce qui stimule la sécrétion de l'insuline et diminue la néoglucogenèse hépatique (Aubarval, 2010).

Le GLP-1 possède différentes propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes pour le maintien de l'homéostasie glucidique. Les effets de GLP-1 sont médiés par leur liaison à un récepteur spécifique membranaire couplé à une protéine G qui active la voie de l'AMP cyclique (Virally, Kevorkian et Guillausseau, 2008).

- **GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline et freine celle de glucagon**

Le GLP-1 a un effet insulinosécrétagogue strictement glucose-dépendant et qui disparaît lorsque la glycémie est inférieure à 0,55 g/L. Le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon également de façon glucose-dépendante, ce qui n'empêche pas la contre-régulation hormonale pour des glycémies inférieures à 0,60 g/L. L'inhibition du glucagon est secondaire à un effet direct sur les cellules, et indirect lié à la stimulation de l'insuline qui inhibe celle du glucagon.

Le glucagon contrôle la production hépatique de glucose. Donc, son inhibition diminue la production hépatique de glucose et donc la glycémie (Virally et al., 2008).

- **Effets trophiques du GLP-1 sur la masse B cellulaire**

Le GLP-1 peut également contribuer à augmenter la survie des cellules b. Dans les modèles animaux, le GLP-1 a un effet trophique sur la cellule b en stimulant la différenciation de cellules progénitrices et la prolifération de cellules b et en réduisant l'apoptose. Le GLP-1 favorise également la formation de cellules fonctionnelles à partir de cellules pancréatiques précurseurs indifférenciées *in vitro* et *in vivo*.

Ces données obtenues chez l'animal n'ont pas été confirmées chez l'homme. Et effet pourrait avoir un effet régulateur à long terme en participant au maintien d'une masse B fonctionnelle (Sutherland et al. 2001).

- **Action extrapancréatique**

Le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et réduit le péristaltisme intestinal par des mécanismes initiés par le nerf vague et le système nerveux autonome. Cela entraîne un ralentissement de l'absorption du glucose et donc diminue les excursions glycémiques du repas. Le GLP-1 joue un rôle dans la régulation centrale de l'appétit. Le GLP-1 a un effet satiétogène par l'intermédiaire de récepteurs GLP-1R situés dans le système nerveux central qui modifient l'activité des circuits neuronaux contrôlant la prise alimentaire (Virally et al., 2008).

STRESS OXYDANT ET DIABETE

Produced with ScantOPDF

II.1 Stress oxydant et les systèmes de défenses

II.1.1 Définition du stress oxydant

En 1991, Sies a défini la notion de stress oxydant comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces oxygénées activées (EOA), suite à un déséquilibre lié soit à une production accrue d'EOA soit à une diminution de la capacité de défense antioxydante (Pincemail, Meurisse, Limet et Defraigne, 1999).

La découverte d'espèces chimiques radicalaires présentes normalement dans l'organisme a bouleversé notre compréhension des mécanismes biologiques. Ces radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques, car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable. Mais la production peut devenir excessive en résultat de phénomènes toxiques exogènes et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants (Favier, 2003).

Celui-ci est de plus en plus impliqué pour expliquer les dégâts cellulaires observés dans les états inflammatoires aigus, le vieillissement, le cancer, les troubles consécutifs à l'ischémie reperfusion (transplantation d'organes), le diabète ou les maladies cardiovasculaires (Pincemail et al., 1999).

II.1.2 Les entités oxydantes et leur production

Au milieu des années 50, Gerschman montre que l'oxygène, molécule pourtant indispensable à la vie, présente également une toxicité pour l'organisme (Pincemail et al., 1999).

Dans les systèmes biologiques, les produits de la réduction à un, deux et trois électrons sont respectivement : Le radical superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle.

Ces trois EOA semblent participer à de nombreuses réactions essentielles pour les organismes aérobies. Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer trois groupes:

**Les radicaux primaires*, qui constituent un ensemble restreint de composés radicalaires et dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde O_2^- et le radical hydroxyle OH^\bullet , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO^\bullet . Ils jouent un rôle particulier en physiologie (Pincemail et al., 1999).

**Les radicaux secondaires*, se forment par réaction des radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule.

**D'autres espèces dérivées de l'oxygène*, dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet (1O_2), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde (ONOOH), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de certains radicaux (Boumaza, 2009). Les principaux EOA rencontrés en biologie sont montrés dans le Tableau 03.

Tableau 03: Nature des différentes espèces radicalaires impliquées dans le stress oxydant (Pincemail et al., 1999)

Radicaux libres primaires	Dérivés oxygénés non radicalaires
$O_2^{\cdot-}$ = Radical superoxyde.	1O_2 = Oxygène singulet
HO_2^{\cdot} = Radical perhydroxyle	H_2O_2 = Peroxyde d'hydrogène.
$^{\cdot}OH$ = Radical hydroxyle	ONOOH = Nitroperoxyde
RO_2^{\cdot} = Radical peroxyde	ONOO ⁻ = Peroxynitrite
RO^{\cdot} = Radical alkoxyde.	
NO^{\cdot} = monoxyde d'azote	

a) Origine des radicaux libres

Les radicaux libres sont produits par un grand nombre de mécanismes tant endogènes qu'exogènes (Tableau 04). Certaines de ces productions sont volontairement programmées par l'organisme à des fins de défense ou d'envoi des signaux (Boumaza, 2009).

Tableau 04: Principales sources des radicaux libres (endogènes et exogène) (Pincemail et al., 1999).

Mode de vie	Environnement	Mécanisme biochimiques
Tabagisme	Pollution	Xanthine-oxydase (ischémie-reperfusion)
Faible consommation en fruits et légumes	Ozone	Inflammation
Alcool	Amiante	Altération de la fonction endothéliale
Médicaments	Radiations	Surcharge en fer
Pilule contraceptive	Contacts avec des substances cancérogènes	Oxydation de l'hémoglobine
Exposition au soleil		Altérations mitochondriales
Exercice intense ou mal géré		Biosynthèse des prostaglandines
		Interventions chirurgicales (Circulation extra-corporelle, transplantations)

b) Formation des dérivés actifs de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou FOA, issues de la réduction incomplète de l'oxygène, dont le précurseur est l'anion superoxyde. Il est à l'origine de la formation d'autre EOA tel que le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle. L'oxygène singulet est aussi une entité oxydant. Certains EOA sont considérées comme plus importantes que d'autres, les radicaux superoxydes, l'hydroxyle ou les peroxydes (Odile et Pastre, 2005).

- **L'oxygène singulet : $1O_2$**

Lorsque de l'énergie est apportée à l'oxygène, celui-ci passe à l'état singulet qui représente la forme activée. C'est une forme très énergétique de grande réactivité qui peut oxyder de nombreuses molécules. Il est formé à partir de l'ion superoxyde selon la réaction suivante (Odile et Pastre, 2005):



La principale source étant la réduction d'une molécule d' O_2 en radical anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$). Cette réaction semble surtout être catalysée par des NADPH

oxydases membranaires, qui sont généralement des chaînes de transport d'électrons constituées de flavoprotéines, cytochromes et quinones. La réaction globale est la suivante (Januel, 2003):



- **Ion superoxyde $\text{O}_2^{\circ-}$**

L'ion superoxyde ($\text{O}_2^{\circ-}$) est un dérivé très réactif de l'oxygène. Il est produit au cours du métabolisme mitochondrial à la suite de la réaction suivante :



Relativement stable, il n'est pas très toxique pour l'organisme (Odile et Pastre, 2005).

L' $\text{O}_2^{\circ-}$ peut également être formé dans certains organites cellulaires tels que les peroxysomes, via la conversion de l'hypoxanthine en xanthine, puis en acide urique, catalysée par la xanthine oxydase. Une fois formé, $\text{O}_2^{\circ-}$ peut être neutralisé par un H^+ et transformé en radical hydroperoxyde (HOO°) ou réagir avec le NO pour former l'anion peroxyde (ONOO^-) (Januel, 2003).

- **Le radical peroxyde: H_2O_2**

Le radical peroxyde est considéré comme une espèce réactive dérivée de l'oxygène (EOA) même s'il n'a pas une structure radicalaire, car il est capable d'initier ou de propager des dommages oxydatifs, avec une durée de vie compatible avec une action à distance de son lieu de production. Il est formé secondairement par la dismutation de l'anion superoxyde (Odile et Pastre 2005) :

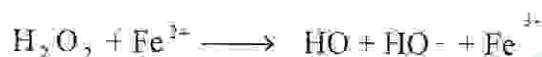


La dismutation d' $\text{O}_2^{\circ-}$ spontanée ou catalysée par les superoxydes dismutases est la source majeure de H_2O_2 . De plus, H_2O_2 est aussi produit *in vivo* par différentes oxydases, incluant les aminoacides oxydases et la xanthine oxydase (Januel, 2003).

Le H_2O_2 peut être réduit suivant la réaction d'Haber-Weiss engendrant alors un ion OH^- inoffensif et un radical hydroxyle OH° , plus agressif.

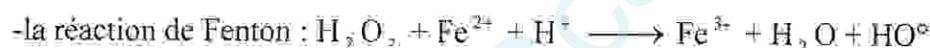
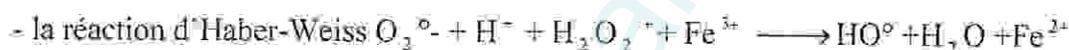


Cette réaction est lente et probablement inopérante dans les tissus vivants. En revanche, la réaction de Fenton, qui nécessite l'intervention d'ions Fe^{2+} , se produit *in vivo*. Elle met en jeu la capacité du peroxyde d'hydrogène à oxyder des composés aromatiques en présence de fer (Janniel, 2003) :



- **Radical libre hydroxyle : OH°**

Le radical libre hydroxyle (OH°) est très réactif. Sa demi-vie en milieu aqueux est de 10-6 secondes. Il peut réagir avec de nombreuses molécules comme l'ADN, les glucides, les nucléotides, les protéines et être à l'origine de lésions de nécrose. C'est un dérivé de l'ion superoxyde. Il peut être produit à la suite de diverses réactions. Nous en citerons deux à titre d'exemple, comme (Odile et Pastre, 2005) :



Les dommages causés par les EOA

Les dommages cellulaires causés par les EOA sont d'intensité variable, proportionnelle à leur taux de production et à leur durée d'action. Ils peuvent être :

- *Transitoires* (mécanisme de défense par destruction de bactéries pathogènes).
- *Chroniques modérés* (syndrome inflammatoire) caractérisant diverses pathologies vasculaires (diabète, athérosclérose, cardiomyopathies), neurodégénératives (alzheimer, parkinson), rhumatoïdes (arthrite, sclérose amyotrophique), broncho-pulmonaires (asthme, syndrome respiratoire, fibroses pulmonaires, emphysème), gastro-intestinales (colites, maladie de crohn).
- *Chroniques aigues* (destruction cellulaire) par nécrosé et apoptose (cancers) (Kocceir, 2009).

- **La double vie des EOA**

Il serait erroné de ne voir les EOA que sous l'angle de leur toxicité. Les EOA, et plus généralement les réactions d'oxydo-réduction, jouent un rôle physiologique considérable, en particulier dans les cascades de signalisation. Le NO en est un exemple classique, puisqu'en activant la guanylate cyclase cytosolique, il exerce des fonctions physiologiques dans le système vasculaire, immunitaire, neuronal et métabolique. Il en est de même de l'anion superoxyde et de l'eau oxygénée qui activent plusieurs voies de

signalisation comme la voie NFκB, Nrf-2, P53, JNK et P38 MAPK. Ces composés jouent un rôle crucial au cours de l'inflammation et de l'équilibre entre la croissance, l'apoptose et la sénescence cellulaires.

La production des EOA est stimulée par des hormones, des facteurs de croissance et des cytokines (Barouki, 2006).

À ces fonctions biologiques, la réactivité particulière des EOA ajoute des propriétés toxiques importantes et diversifiées. En effet, toutes les macromolécules cellulaires sont des cibles potentielles des EOA (Barouki, 2006).

II.1.3 Les cibles biologiques du stress oxydant

Les EOA peuvent interagir avec des protéines, de l'ADN, des lipoprotéines et des acides gras polyinsaturés pour former des dérivés oxydés pouvant être décelés dans des échantillons biologiques comme le plasma, le sérum ou l'urine (Pincemail et al., 1999).

a) Les lipides

Les acides gras polyinsaturés comme les acides linoléiques ou arachidonique sont les cibles privilégiées des EOA et plus particulièrement des radicaux libres.

Dans une première étape, ils se transforment en peroxydes lipidiques (ROOH). Sous l'action de métaux de transition (fer, cuivre), les peroxydes lipidiques se décomposent ensuite en toute une série de sous-produits qui sont les aldéhydes et les hydrocarbures.

Néanmoins, Depuis quelques années, les recherches se sont orientées sur les F2-isoprostanes qui se forment suite à l'addition du radical hydroxyle sur une molécule d'acide arachidonique. Ces isoprostanes, dont la prostaglandine 8-épi-PGF2 est la plus représentative (Pincemail et al., 1999).

b) Les acides gras

Les EOA réagissent aussi avec les acides gras insaturés, conduisant à la formation d'hydroperoxydes. Ils contribuent aussi à la glycation des protéines et à la formation des dérivés de cette glycation qu'on appelle les AGE (advanced glycation endproducts) (Barouki, 2006).

c) Les acides nucléiques

Les bases nucléiques sont susceptibles d'être directement oxydées par les EOA, conduisant à la formation de 8-oxo-guanine, à l'origine de mutations géniques pouvant conduire au développement du cancer. Encore, Les aldéhydes issus de la peroxydation lipidique (4-HNE et l'MDA) sont des agents carcinogènes via la formation des adduits avec les bases nucléiques (Favier, 2003).

d) Les protéines

Les protéines sont aussi des cibles pour les EOA en particulier certains acides aminés comme la cystéine, la méthionine et la tyrosine.

Cette oxydation joue un rôle dans la maturation et dans la signalisation mais peut aussi conduire à une toxicité cellulaire.

La modification des structures primaires, secondaires et tertiaires des protéines par les EOA est à la base de la formation de dérivés protéiques carbonylés et la perte de groupes sulfhydryl critiques (Barouki, 2006 ; Boumaaza, 2009).

e) Les sucres

Les radicaux libres peuvent aussi agir sur le glucose et générer des intermédiaires réactifs. Les dommages oxydatifs peuvent alors se propager via l'attaque des radicaux formés sur d'autres molécules (Odile et Pastre, 2005).

En présence de métaux, l'oxydation du glucose peut libérer des céto-aldéhydes, du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des anions superoxydes, et entraîner la coupure de protéines et leur glycation par attachement du céto-aldéhyde formant un dérivé de produit de glycation avancé (AGE) (Wolff, Pascal et Hunt, 1989).

II.1.4 Le stress oxydant et les pathologies

Le stress oxydant a été incriminé ces deux dernières décennies comme étant la cause insidieuse principale dans la genèse de diverses pathologies chroniques et leurs complications dégénératives : diabète, athérosclérose, cancers, vieillissement accéléré, arthrite rhumatoïde, maladie d'alzheimer, asthme... (Morel, 2007).

a) L'ischémie ré-perfusion

Une ischémie cérébrale survient lorsqu'un obstacle, comme un caillot sanguin, bloque la circulation sanguine et empêche le sang d'irriguer une partie du cerveau. Lorsque l'origine d'une ischémie ou d'une hypoxie disparaît (dissolution du caillot sanguin, par exemple), des dommages surviennent lorsque le sang afflue à nouveau. En effet, les cellules reçoivent brutalement une grande pression en oxygène qui entraîne la production d' O_2 par différents complexe enzymatiques.

La reperfusion est connue pour exacerber la production de EOA par les cellules, en commençant par les cellules endothéliales cérébrales, qui possèdent une forte expression de xanthine oxydase et de NADPH oxydase, les pores de perméabilité transitoire mitochondriaux restent fermés pendant une ischémie cardiaque mais s'ouvrent pendant la reperfusion et déclenchent l'activation des caspases et de l'apoptose (Morel, 2007).

b) L'athérosclérose

A l'état physiologique, il existe un équilibre entre la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène (ou espèces réactives de l'oxygène, EOA) et les systèmes antioxydants. En pathologie cardiovasculaire, il peut apparaître un déséquilibre provoqué essentiellement par une production exagérée d'EOA à laquelle peut s'associer un déficit des défenses antioxydantes.

Le stress oxydant intervient à tous les niveaux de sa physiopathologie. L'oxydation des LDL (low density lipid) tient un rôle clef dans l'initiation et le développement de la plaque athéroscléreuse. Les modifications des LDL par oxydation touchent aussi bien la partie lipidique, avec la formation d'hydroperoxydes de phospholipides et d'esters de cholestérol, d'isoprostanes, d'oxystérols et la production de produits de décomposition MDA (Malondialdéhyde et 4-hydroxynonéol), que l'apolipoprotéine B, avec carbonylation, fragmentation, oxydation des acides aminés et formation de produits d'addition entre la lysine N-terminale et le MDA. Les LDL oxydées deviennent cytotoxiques vis-à-vis des cellules endothéliales, par le biais des oxystérols essentiellement, et elles ne sont plus reconnues par le récepteur à l'apoB100 mais au contraire par le récepteur *scavenger* des cellules spumeuses. Elles stimulent la production de médiateurs pro-inflammatoires et la différenciation des macrophages en cellules spumeuses (Boudin, 2006).

c) Le cancer

Les espèces oxygénées activées dont font partie les radicaux libres et l'oxygène singulet, jouent un rôle important dans l'altération du matériel génétique des cellules.

Expérimentalement, les antioxydants présentent des activités anticancéreuses non seulement en piégeant les espèces oxygénées activées mais aussi en augmentant la réponse immunitaire, en stimulant les gènes inhibiteurs du cancer, en diminuant l'expression d'oncogènes, ou en inhibant l'angiogenèse des tumeurs. Les différentes études fondamentales et épidémiologiques renforcent l'hypothèse selon laquelle le stress oxydatif est directement impliqué dans l'apparition du cancer (Migliore et Coppédé, 2002).

Les relations entre stress oxydant et cancer s'avèrent très étroites, les radicaux libres intervenant dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, créant les lésions de l'ADN, amplifiant les signaux de prolifération et inhibant des gènes suppresseurs de tumeur comme p53 (Pincemail et al., 1999).

d) L'âge

La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux. En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en surexprimant certains gènes (Barouki, 2006).

Le vieillissement s'accompagne d'une altération globale d'un ensemble de fonctions physiologiques ainsi que d'une susceptibilité plus élevée face à différentes maladies. La théorie radicalaire explique ces altérations par l'accumulation de molécules oxydées et par les conséquences de cette oxydation comme l'apparition de mutations, la carbonylation des protéines, leur dénaturation et leur agrégation, l'oxydation des lipides et l'augmentation des AGE (Barouki, 2006).

e) Le diabète

La mise en évidence dans les études expérimentales et cliniques suggère que le stress oxydatif joue un rôle majeur dans la pathogénie des deux types de diabète sucré. Les radicaux libres sont formés de façon disproportionnée dans le diabète par l'oxydation du glucose, glycation non enzymatique des protéines, et la dégradation subséquente oxydative de protéines glyquées. Des taux anormalement élevés de

radicaux libres et la baisse simultanée des mécanismes de défense antioxydante peuvent conduire à des dommages des organites cellulaires et des enzymes, la peroxydation lipidique accrue, et le développement de l'insulinorésistance (Maritim, Sanders et Watkins, 2003).

Il est maintenant admis aussi que des concentrations élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires induisent un stress oxydant défini comme un déséquilibre de la balance entre pro-oxydants et antioxydants (Delattre, Bonnefont-Rousselot, Bordas-Fonfrède et Jaudon, 1999).

Ces conséquences du stress oxydatif peuvent favoriser le développement des complications du diabète, les changements dans les biomarqueurs du stress oxydatif et l'hyperglycémie dans le diabète (Maritim et al., 2002).

II.2 Implication du stress oxydant dans le diabète

De nombreuses pathologies, impliquant le stress oxydant dans leur développement, ont été recensées. Outre les maladies cardio-vasculaires (oxydation des lipides) et le cancer (oxydation de l'ADN), c'est certainement dans le cadre du diabète (obésité, syndrome métabolique) que des avancées spectaculaires ont été réalisées au cours des dernières années. Plusieurs mécanismes pathogéniques conduisent à une augmentation du stress oxydant et semblent être impliqués dans l'apparition des complications du diabète (Pincemail et al., 1999).

Il ya un certain nombre de différents mécanismes supposés qui relient l'hyperglycémie au stress oxydatif (Jakus, 2000).

II.2.1 Glucotoxicité liée a l'hyperglycémie

L'accumulation d'observations et de faits expérimentaux place l'hyperglycémie comme dénominateur commun à l'origine de plusieurs mécanismes pouvant être responsables des dysfonctionnements pathologiques du diabète de type 2. Le glucose, indispensable au bon fonctionnement de nos cellules, devient toxique lorsqu'il est en excès. En effet l'hyperglycémie va induire une augmentation du stress oxydatif ainsi qu'une augmentation des produits de glycation. L'augmentation du stress oxydatif va favoriser le développement du diabète en perturbant la sécrétion d'insuline et en augmentant l'insulinorésistance. Les produits de glycation quant à eux, vont altérer la

fonction de plusieurs protéines, induire une inflammation et entretenir l'état de stress oxydatif (Langlois, 2009).

Des voies biochimiques qui sont anormalement activées par l'hyperglycémie chronique : l'activation de la voie des polyols, l'auto-oxydation du glucose, la glycation non enzymatique des protéines, la formation de produits de la glycation avancée (AGE), et l'activation de la protéine kinase C. L'effet pathogène commun résultant à ces voies est l'agression radicalaire (Guillausseau, Meas, Virally, Laloi-Michelin et Kevorkian, 2007).

a) L'activation de la voie des polyols

Dans le diabète, le glucose excédentaire ne peut plus être métabolisé par la glycolyse et la voie des Pentoses phosphates. Il est pris en charge par la voie des polyols qui le transforme en sorbitol par l'aldose réductase puis en fructose par le sorbitol déshydrogénase suite à ces réactions, le rapport NADH/NAD⁺ s'élève, entraînant une inhibition de la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase et une accentuation de la formation de produits terminaux de glycation (AGE) (Suarez, Rajaram, Bhuyan, Oronsky et Goidl, 1988).

De nombreux effets néfastes lui sont attribués : désordres osmotiques dus à l'accumulation du sorbitol, altération du potentiel redox cellulaire par consommation de NADPH, production de fructose alimentant la glycation des protéines (Carreras, 2004).

b) La production de produits terminaux de glycation (AGE)

Le glucose réagit selon une réaction non enzymatique avec les groupements aminés des protéines, des acides nucléiques et lipidiques dans une série d'étapes qui se traduisent par la formation de base de Schiff et des produits d'Amadori. Ces derniers présentent la particularité de posséder un groupement cétole. Cette fonction cétole peut, en présence de métaux de transition (situés au niveau de résidus lysine et histidine), céder un électron à l'oxygène moléculaire, conduisant à la formation d'anions superoxyde.

La propriété des protéines glyquées de produire des anions superoxydes a été mise en évidence la première fois par Gillery *et al.* 1988, et confirmée par d'autres auteurs (Sakurai *et* Tsuchiya, 1988) (Brownlee et Cerami, 1981).

Les produits Amadori sont relativement instables et se dégradent en produits avancés de la glycation (AGE) ou produits de Maillard. Des recherches récentes ont

montré que les AGE, retrouvés en concentrations élevées dans la rétine et les glomérules rénaux, jouent un rôle important dans le développement des complications du diabète (Brownlee et al., 1981).

Les AGE plasmatiques peuvent se lier à des récepteurs (RAGE) présents sur les cellules endothéliales, glomérulaires et les macrophages. L'activation de ces récepteurs déclenche une production d'EOA et active le facteur de transcription NF- κ B (Nuclear Factor kappa-B), modifiant la transcription génique. La liaison des AGE aux RAGE endothéliaux semble, en partie, responsable de l'hyperperméabilité capillaire observée au cours du diabète, via la production de NO \cdot (Haleng, Pincemail, Defraigne, Charlier et Chapelle, 2007).

c) L'auto-oxydation du glucose

En présence de fer, le glucose s'oxyde, entraînant la génération d'EOA, mais aussi la production de la forme aldéhyde du glucose, le glyoxal. Cette molécule se fixe rapidement sur les protéines dans lesquelles apparaît un résidu carboxyméthyllisine (CML). Ce groupement capte facilement le cuivre, ce qui provoque le déclenchement de réactions de type Fenton avec production de radicaux libres : il s'ensuit une augmentation de la peroxydation lipidique (Haleng et al., 2007).

d) L'activation de la protéine kinase C (PKC)

La protéine kinase C (PKC) est activée par le diacyl-glycérol (DAG), produit en excès par l'hyperglycémie, ou indirectement, via les AGE et leur récepteur RAGE, l'augmentation du flux de glucose dans la voie des polyols, et l'augmentation de l'agression radicalaire enfin. (Guillausseau et al., 2007).

Les conséquences de l'activation de la PKC par l'hyperglycémie sont multiples. Il a été rapporté qu'une activation de la phospholipase A2 (PLA2) cytosolique, entraîne une libération d'AA, la formation de prostaglandine E2 (PGE2) et l'inhibition des pompes Na $^{+}$ /K $^{+}$ -ATPase.

De plus, l'activation de la PKC est capable, entre autres, d'augmenter la prolifération cellulaire, la production des cytokines et de protéine de matrice cellulaire, ainsi que la constructibilité et la perméabilité des vaisseaux (Bouldjadj, 2009).

II.2.2 Stress oxydant et hyperinsulinisme

L'hyperinsulinisme, comme l'augmentation des acides gras et des glucides, génère un stress oxydant. L'insuline inhibe la dégradation des protéines oxydées par inhibition du protéasome, ayant pour conséquence une accumulation de protéines oxydées dans la cellule.

II.3 L'association diabète - maladie cardio-vasculaire

À l'occasion de récents travaux réalisés à Toronto, Booth et al. ont étudié le risque de MCV chez 379 000 sujets diabétiques et plus de 9 millions de sujets non diabétiques. Ils ont trouvé que le diabète conduisait plus précocement à la maladie cardiovasculaire (Fox et Lefèbvre, 2007).

La combinaison de facteurs de risque traditionnels tels que dyslipidémie, hypertension artérielle, hyperglycémie ainsi qu'une forte tendance à la thrombose expliquent en partie l'augmentation du risque de MCV chez les sujets diabétiques. Toutefois, dans le diabète, malgré l'importance de ces facteurs, le risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires est en fait majoré de plus de 50 % par rapport au risque qui leur est directement imputable (Fox et Lefèbvre, 2007).

II.3.1 Épidémiologie des maladies cardiaques chez le diabétique

Le diabète est associé à un risque 3 à 4 fois plus élevé de maladie cardiovasculaire et les événements cardio-vasculaires aigus sont responsables de la moitié des décès des patients diabétiques. Les facteurs de risque classiques de coronaropathie sont plus fréquents même chez les patients non diabétiques présentant des troubles de la glycémie, par exemple une diminution de la tolérance au glucose, et semblent varier selon l'origine ethnique. Dans les pays développés, la charge économique et les coûts sociaux des complications cardio-vasculaires chez les patients diabétiques sont élevés.

La mortalité et la morbidité cardio-vasculaires sont diminuées lorsque l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie des patients diabétiques sont traitées de façon intensive (Ramachandran et Snehalatha, 2007).

II.3.3 Le stress oxydatif et complications vasculaires du diabète

Nombreuses preuves suggèrent que le stress oxydatif peut être considéré comme un élément clé dans la génération de résistance à l'insuline, le diabète et maladies cardiovasculaires.

Des études récentes indiquent que l'augmentation du stress oxydatif et la production excessive de produits de glycation avancée des protéines, conduisant au moins en partie à la dysfonction endothéliale, contribuent au développement des complications diabétiques. Ces mécanismes connus et d'autres encore inconnus expliquent l'évolution clinique plus grave de la maladie cardiovasculaire chez les patients diabétiques, cette dernière étant au moins deux fois plus sévère que chez les patients non diabétiques, même après ajustement pour l'âge et la mortalité par MCV liée au sexe (Renier, 2007).

Il semble que l'hyperglycémie peut induire un stress oxydant. En fait, une caractéristique commune à tous les types de cellules qui sont endommagées par l'hyperglycémie est une production accrue d'espèces oxygénées réactives. En particulier, la production augmentée d'EOA mitochondriale par l'hyperglycémie est reconnue comme une cause majeure des complications cliniques associées au diabète.

De nouvelles données intéressantes proviennent d'études de nitrotyrosine et le stress oxydatif hyperglycémiant dans le cœur. La formation de nitrotyrosine a été détectée pendant l'hyperglycémie aiguë dans le travail des cœurs de rats au cours de l'hyperglycémie. Une exposition aiguë à forte concentration de glucose augmente l'expression du gène iNOS, avec une augmentation simultanée de la production de NO et O₂⁻. L'interaction de l'O₂⁻ avec le NO est très rapide et conduit à l'inactivation du NO et la production du peroxy-nitrite oxydant puissant. En outre, les concentrations plasmatiques de l'augmentation de nitrotyrosine ont été détectées chez les sujets diabétiques. Frustaci et al. ont montré une co-localisation de nitrotyrosine et les lésions ischémiques dans le cœur de patients diabétiques, indiquant que les deux événements sont corrélés (Renier, 2007).

Il a été clairement démontré dans une autre étude effectuée sur des patients atteints du syndrome coronarien aigu subissant pontage aortique que les spécimens cardiaques diabétiques de l'ischémie par rapport à la zone non-ischémique contiennent des niveaux plus élevés de l'anion superoxyde et de nitrotyrosine.

En outre, il existe des preuves qu'après un infarctus du myocarde, l'expression de iNOS est associée à des niveaux élevés de NO et de nitrotyrosine, ainsi que des niveaux augmentés de cytokines et l'apoptose chez le diabétique de souris de type sauvage du myocarde par rapport aux souris iNOS mutantes. En outre, l'augmentation des niveaux de production de NO et de nitrotyrosine chez les souris diabétiques de type sauvage sont associées à des lésions du myocarde accrues. Ce qui suggère que l'augmentation de la production de NO à partir d'iNOS améliore la formation de peroxynitrite contribue à des lésions myocardiques. Ce dernier événement est dû au fait que l'abondance d'iNOS conduit au stress nitrosatif dans le muscle cardiaque avec une accumulation de protéines S-nitrosylés à des niveaux dangereux.

L'observation que l'augmentation de l'apoptose des myocytes, des cellules endothéliales et des fibroblastes dans les biopsies cardiaques de patients atteints de diabète, ainsi que dans les cœurs des rats diabétiques STZ-induits (streptozotocine), est sélectivement associée avec les niveaux de nitrotyrosine trouvés dans ces cellules suggère que le dommage oxydatif et l'apoptose des cellules myocardiques sont des parties du mécanisme par lequel l'hyperglycémie exerce son action néfaste dans le diabète (Renier, 2007).

II.3.4 Risque et mortalité de l'infarctus du myocarde dans le diabète de type 2

Parmi les patients qui ont eu un infarctus du myocarde (IDM), les diabétiques ont un risque de mortalité plus élevé et une évolution à long terme moins favorable. Un fossé subsiste cependant entre l'évolution du patient diabétique et celle du non-diabétique, bien que la mortalité du diabétique ayant eu un IDM ait diminué ces dix dernières années.

L'innocuité des antidiabétiques oraux a été remise en question, en particulier celle des sulfonylurées d'ancienne génération. Parmi les trois principales sulfonylurées les plus courantes actuellement (glibenclamide/glyburide, gliclazide, glimépiride), seule la première a un effet prouvé sur la réponse du myocarde à l'ischémie (Danchin, Durand et Decalf, 2007).

PREVENTION DU DIABETE PAR LES ANTIOXYDANTS

Produced with www.scantopdf.com TOPDF

III.1 Définition

Le terme d'antioxydant est utilisé pour caractériser un ensemble de substances ou composés, de nature diverse, dont la caractéristique commune est d'être capable de s'opposer ou de contrôler l'accumulation au niveau cellulaire de radicaux libres. Cette propriété leur permet d'agir directement ou indirectement en tant que moyen de défense contre les dérivés actifs de l'oxygène. Ils s'opposent aux mécanismes d'oxydation de certaines molécules (Galan, Preziosi, Triol, Valeix, Vasquez, Alfarez et Herberg, 1998).

III.2 Les systèmes de défenses antioxydantes

Les défenses antioxydantes de notre organisme peuvent se diviser en un système de défense primaire composé d'enzymes et de substances antioxydantes, et en un système de défense secondaire qui est des antioxydants dans le régime alimentaire, notamment le glutathion la vitamine E la vitamine C la vitamine A (Rao, 2005).

a) Les enzymes anti oxydantes

Les principaux systèmes de défense antioxydants présents dans l'organisme sont le superoxyde dismutase, les glutathione-S-transférases (GST), la glutathione-S peroxydase (GPX) et la catalase. Ces substances ont comme fonction d'empêcher l'initiation ou la propagation des réactions radicalaires. Elles se répartissent comme suit : (Bouchard, Hervé et Leclerc, 2007).

- **Le superoxyde dismutase (SOD)**

Le superoxyde dismutase (SOD) qui diminue la durée de vie de l'anion superoxyde O_2^- . Chez les mammifères il ya plusieurs types de SOD, qui diffèrent par rapport à leur emplacement dans les cellules et les ions métalliques dont ils ont besoin pour leur fonction:

Une SOD contenant du cuivre et du zinc (CuZnSOD), localisée dans le cytosol des cellules eucaryotes et dans les globules rouges; une SOD contenant du manganèse (Mn), située dans les mitochondries, et un facteur de haut poids moléculaire à activité SOD (EC-SOD) situé dans le plasma et les poumons humains (Rao, 2005).

- **La glutathion transférase (GST)**

Les glutathion S-transférases cytosoliques (GST, E.C 2.5.1.18) représentent une importante famille d'isoenzymes polymorphes réparties en huit classes : mu (GSTM), alpha (GSTA), pi (GSTP), thêta (GSTT), zêta (GSTZ), sigma (GSTS), kappa (GSTK) et omega (GSTO).

Les GST sont des enzymes solubles avec une masse moléculaire d'environ 25 kDa, dimériques et largement répandues dans la faune et la flore. Chaque sous-unité GST porte deux sites de fixation : le premier est spécifique du glutathion réduit (GSH), site « G », alors que le second l'est pour le substrat proprement dit, site « H ». De plus, certaines GST (au moins les GSTA et P) possèdent un troisième site non spécifique qui serait soit impliqué dans le transport des molécules hydrophobes comme la bilirubine, soit serait comme un site régulateur qui supprimerait parfois l'activité de l'enzyme allostérique (Rao, 2005).

Les fonctions biologiques remplies par les GST sont diverses. Les plus importantes sont la détoxification des xénobiotiques, le transport, le métabolisme des éicosanoïdes et l'activation de certains substrats. Par conséquent, elles constituent une importante ligne de défense protégeant les composants cellulaires (ADN, lipides et protéines) des effets délétères induits par ces composés (Rao, 2005).

- **La glutathion peroxydase (GPx)**

La glutathion peroxydase (GPx) qui détruit le peroxyde d'hydrogène mais aussi tous les peroxydes lipidiques ROOH (où R représente un acide gras polyinsaturé). Il s'agit d'une sélénoenzyme (Se-GPx) utilisant le glutathion réduit (GSH) qui se compose de trois acides aminés, comme cofacteur, pour une enzyme appelée : glutathion transférase, qui aide à éliminer certains médicaments et des produits chimiques ainsi que d'autres molécules réactives à partir des cellules (Defeng et Cederbaum, 2003).

- **La catalase**

Est une enzyme (N° EC 1.11.1.6) catalysant la dismutation de l'eau oxygénée (peroxyde d'hydrogène) : $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$

Elle est formée de quatre chaînes polypeptidiques d'environ 500 acides aminés, comportant chacune un groupe hème. Ces hèmes et leur environnement protéique sont les sites actifs de cette enzyme.

La catalase est une enzyme contenant du fer qui transforme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en simple molécule d'eau. Elle est principalement présente dans les peroxysomes de diverses cellules, dans les plaquettes et le stroma des érythrocytes (Rao, 2005).

b) Les systèmes antioxydants non enzymatiques et leurs effets

Les antioxydants d'origine nutritionnelle, les caroténoïdes (vitamine A), les tocophérols (vitamine E) et l'acide ascorbique (vitamine C) et la glutathion (GSH). La vitamine E et la vitamine C participent à la protection de l'organisme contre les agressions des radicaux libres grâce à leur action de « piègeur » stœchiométrique. Le bêta-carotène est un piègeur non stœchiométrique (Galan et al., 1998).

Ces composés anti-oxydants sont le plus souvent des nutriments essentiels car nous, mammifères, ne savons pas contrairement aux plantes en effectuer la synthèse (vitamines).

Toutefois, certains composés sont spécifiquement synthétisés par nos cellules (glutathion par exemple) et ils sont essentiels pour l'homme dont les apports peuvent prévenir et même aider au traitement des maladies liées au stress oxydant (Leycrve, 2009).

• *Vitamine A (caroténoïde)*

Les caroténoïdes, dont plus de 500 composés différents ont été identifiés jusqu'à présent, sont de longues molécules à caractère lipophile. Ces composés naturels possèdent pour la plupart dans leur structure chimique de très nombreuses doubles liaisons conjuguées qui sont responsables de leur activité anti-oxydantes.

Ils sont très abondants comme pigments dans les plantes mais seul un petit nombre d'entre eux se retrouvent en quantité appréciable dans le sang et les tissus humains.

Malgré de grandes similitudes dans leur structure, les caroténoïdes ont des fonctions biologiques différentes d'un composé à l'autre. Par dégradation oxydative,

certaines caroténoïdes servent de précurseurs à la vitamine A (rétinol) dont le rôle est primordial dans la perception visuelle.

Parmi tous les caroténoïdes, le β -carotène, est celui qui possède le plus grand potentiel d'activité provitaminique A, indépendamment de cette activité. d'autres caroténoïdes peuvent augmenter la réponse immunitaire chez l'homme. Dans différentes lignées cellulaires, certains caroténoïdes (lycopène, lutéine, zéaxanthine, cryptoxanthine) agissent de manière spécifique et très efficace dans la suppression de tumeurs cellulaires.

Le lycopène et le β -carotène sont susceptibles d'améliorer la communication des signaux régulateurs de croissance entre cellules empêchant ainsi certaines d'entre elles intoxiquées par des produits carcinogènes de devenir malignes (Figure 02).

La découverte en 1968 par Foote et al que le β -carotène était un puissant désactivateur de l'oxygène singulet (1O_2), une espèce oxygénée activée particulièrement toxique, et donc un protecteur de la membrane lipidique, fut une étape importante dans la compréhension des effets biologiques des caroténoïdes. Par la suite, différentes études ont montré que le lycopène, un caroténoïde structurellement proche du β -carotène, était le piègeur (*quencher*) le plus efficace de l'oxygène singulet. Les caroténoïdes peuvent aussi interagir avec des radicaux lipidiques et inhiber ainsi la peroxydation lipidique.

Une étude chez l'homme révèle qu'une prise orale et unique de 20.000UI de vitamine A permet de réduire significativement la susceptibilité à l'oxydation des low density lipoproteins (LDL). (Pincemail, Defraigne, Meurisse et Limet, 1998 a).

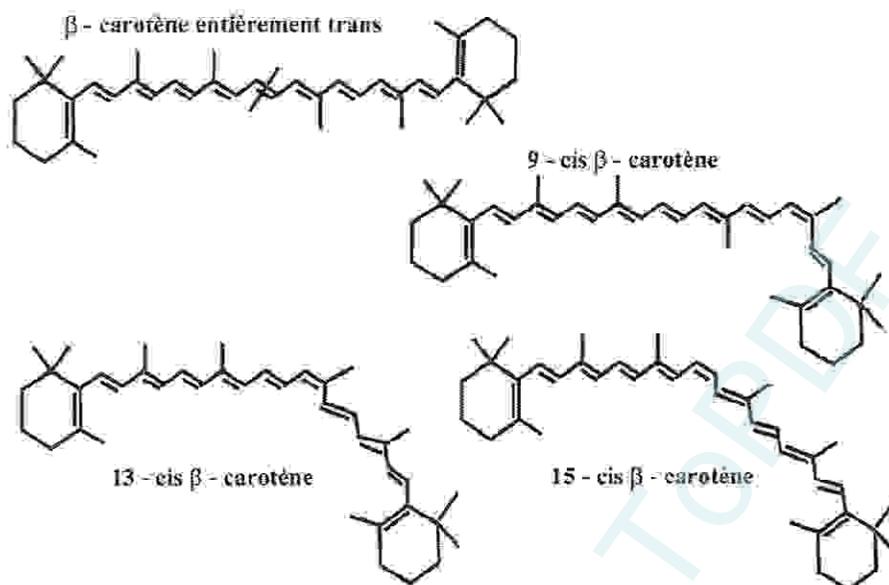


Figure 02 : Isomères trans et cis du β -carotène (Pincemail, Defraigne, Meurisse et Limet, 1998 a)

- **Vitamine E**

La vitamine E est un terme qui désigne un ensemble de composés phénoliques appelés tocophérols (α , β , γ , δ) ou tocols. Ils diffèrent les uns des autres par la position des groupes méthyles sur le cycle aromatique (Figure). C'est l' α -tocophérol qui est biologiquement le plus efficace. La vitamine E se répartit dans les différentes lipoprotéines plasmatiques: 65% dans les LDL (Low-Density Lipoproteins), 24% dans les HDL (High-Density Lipoproteins) et 8% dans les VLDL (Very Low-Density Lipoproteins). Plus de 50% de la vitamine E se trouvent dans les tissus adipeux à la concentration de 300 μ g/g de triglycérides. Sa concentration plasmatique varie de 8 à 13 μ g/ml et le muscle en contient de 10 à 20 μ g/g de tissu.

Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein de la membrane biologique riche en acides gras polyinsaturés (RH) où elle joue un rôle protecteur efficace en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par les espèces oxygénées activées. Au cours de ces réactions, la vitamine E (TOH) passe par un stade radicalaire en devenant le radical tocophéryle (TO^\bullet). Ce dernier est pris en charge par d'autres antioxydants, dont plus particulièrement la vitamine C (AH2), qui le régénèrent en vitamine E (Pincemail et al., 1998 b).

- **Vitamine C**

La vitamine C ou acide ascorbique n'est pas synthétisée par l'organisme; sa concentration plasmatique dépend exclusivement de l'alimentation et peut varier entre 30 et 100µM (ou 5,45mg/l et 18,18mg/l) selon les saisons. Elle est présente dans Agrume Kiwi, fraise, papaye, melon, brocoli, chou de Bruxelles. In vitro, la vitamine C est un excellent piègeur des EOA qui peut protéger divers substrats biologiques (protéines, acides gras, ADN) de l'oxydation. Toutefois, la vitamine C peut se transformer en un pro-oxydant puissant, capable d'initier des processus de peroxydation lipidique si, en faible quantité, elle se trouve en présence d'une concentration élevée en fer.

La vitamine C joue aussi un grand rôle en régénérant de la vitamine E à partir de sa forme radicalaire issue de la réaction entre les radicaux lipidiques et la vitamine E. aux concentrations physiologiques, la vitamine C est également capable d'empêcher l'oxydation in vitro des lipoprotéines de faible densité (LDL) produite par différents systèmes générateurs d'EOA.

Toutefois, l'effet protecteur d'une supplémentation orale en vitamine C sur la peroxydabilité des LDL n'a pu être démontré à ce jour car toute la vitamine C contenue dans les LDL est détruite lors de l'isolation de celles-ci à partir du plasma.

Plusieurs études chez l'animal et l'homme ont montré que la vitamine C remplissait son rôle de protection en étant largement consommée lors de situations caractérisées par un stress oxydatif important. Une étude récente de Reilly et al. a montré que la prise de 2 grammes de vitamine C pendant 5 jours chez les fumeurs pouvait réduire les taux urinaires de 8 épiprostaglandine-F2α, un marqueur de la peroxydation lipidique (Pincemail et al., 1998 c).

- **La glutathion**

Bien connus et largement utilisés, des antioxydants comme la vitamine C, la vitamine E et le sélénium neutralisent les radicaux libres. Ils existent déjà dans la nature, mais pas dans le corps où ils doivent être assimilés grâce à une alimentation équilibrée. Vu leur rôle critique dans une bonne santé, il n'est pas surprenant que le corps manufacture ses propres antioxydants. Le plus important de ceux-ci est le Glutathion ou « le maître antioxydant ».

Le GSH est un composant cellulaire vital et naturel. Il est fabriqué dans les cellules à partir de précurseurs de GSH. Le GSH est considéré comme le principal antioxydant cellulaire parce qu'il complète l'action d'un grand nombre d'autres antioxydants. Par exemple, les vitamines C et E ne peuvent fonctionner adéquatement sans GSH.

En outre, le GSH peut interagir directement avec certains ROS (par exemple, le radical hydroxyle) pour les détoxifier aussi il permet de réduire la vitamine C après qu'elle ait été oxydée, tandis qu'il est à son tour réduit à nouveau grâce à la glutathion réductase en utilisant un électron provenant du NADPH et il est localisé dans le cytosol et les mitochondries des cellules.

Le foie et les reins sont les deux principaux organes de détoxification et d'élimination et possèdent les plus hauts niveaux de GSH intracellulaire dans le corps (Gutman, 2000).

- *les oligo-éléments*

- *Le sélénium*

La quantité de sélénium présente dans l'organisme est faible, environ 10 à 20mg. Son rôle essentiel, en raison de sa capacité à prévenir chez les malades d'origine nutritionnelles comme l'atrophie du pancréas.

Le sélénium est nécessaire à l'activité de nombreuses enzymes telles que les glutathion peroxydases (Gpx). Ces enzymes permettent de détoxifier les hydroperoxydes et les peroxydes organiques. Les autres sélénoenzymes connues sont : la thiorédoxine réductase qui contrôle la réduction des thiols cellulaires, en maintenant à l'état réduit la thiorédoxine, et contrôle de ce fait les fonctions métaboliques de nombreuses protéines. La sélénoprotéine P, la deidoase.

Le sélénium est capable d'interagir dans l'organisme avec de nombreux métaux (As, Cd, Pb Hg) et est de ce fait susceptible de moduler leur toxicité. Le sélénium agit à plusieurs niveaux dans le métabolisme de l'acide arachidonique notamment en contrôlant la concentration intracellulaire des hydroperoxydes, ce qui explique son action anti-aggrégante.

Par contre, plusieurs autres études utilisant du sélénium (étude Precise) ou un mélange vitamines C et E et sélénium (étude du Linxian) ont permis une réduction du risque de cancers (Yoshikawa, Yamamoto, Naito et Toyokuni, 2000).

➤ *Le zinc*

Le zinc joue un rôle structural ou régulateur pour plus de 200 enzymes. L'importance du Zinc dans la prévention des effets toxiques dus aux radicaux libres est primordiale : le zinc joue un rôle dans l'activité et le maintien de la SOD qui est un piègeur capital des ions superoxydes, précurseurs de la chaîne des radicaux libres.

Mais son action essentielle semble plutôt se situer au niveau de la génération du radical hydroxyl en tant que antagoniste du fer.

Les implications du zinc dans la biosynthèse des acides gras et des prostaglandines soulignent également son importance dans la réaction inflammatoire (Yoshikawa, et al, 2000).

➤ *Le cuivre*

Le cuivre est un oligo-élément qui participe au maintien des systèmes de défense antioxydants dans l'organisme. Les céréales, les légumes et les Produits laitiers constituent les principales sources de ce nutriment, et un régime alimentaire normal, équilibré satisfait aisément à la dose nécessaire de 1 à 2 mg /jour

Le cuivre un effet protecteur contre l'oxydation nocive dans les globules rouges. (Von Sonntag, 1987).

• *Coenzyme*

L'ubiquinone est une co-enzyme ubiquitaire présent dans l'alimentation et est synthétisée par l'organisme humain. La coenzyme Q10 joue un rôle vital dans la production d'énergie au niveau de la mitochondrie. Sous sa forme réduite, elle est capable d'inhiber la peroxydation lipidique et exerce ainsi une activité anti-oxydante. La concentration en ubiquinone a tendance à diminuer avec l'âge et en cas d'exposition aux rayons UV.

La Coenzyme Q10 possède une capacité redox plus importante que les vitamines C et E. C'est pourquoi son activité enzymatique est épuisée plus rapidement et constitue un mécanisme de protection pour des systèmes (canaux à ions) particulièrement sensibles. Q10 réagit particulièrement vite et de façon sensible a une attaque radicalaire, même si d'autres antioxydants, tels que la vitamine E restent inertes. La Q10 constitue ainsi un marqueur particulièrement sensible pour mettre en évidence un stress oxydatif (Von Sonntag, 1987).

- ***Antioxydants phénoliques***

Les polyphénols jouent un grand rôle dans la quantité nutritive et hygiénique des aliments. Ils interviennent également dans la digestibilité des aliments, dans l'utilisation physiologique des protéines.

- ***Les antioxydants phénoliques naturels***

Les antioxydants présents dans le raisin, le thé ou les fruits sont souvent de type phénolique. Les composés phénoliques présents dans le vin peuvent être séparés entre les Flavonoïdes et les non-flavonoïdes.

Les flavonoïdes

Le terme flavonoïde rassemble de nombreux composés naturels répartis en plusieurs familles dont les plus importantes sont les catéchines, la quercétine, les isoflavones ou l'acide gallique. Ce sont des pigments naturels qui donnent leurs couleurs aux plantes.

Les études chez l'homme ont permis de montrer que les flavonoïdes, et notamment les isoflavones contenus dans le soja, permettent de réduire le taux de mauvais cholestérol (Elicoh-Middleton, 2000).

Les non-flavonoïdes

Les composés non-flavonoïdes regroupent les acides phénoliques et les stilbènes. Ils ne possèdent pas de squelette « flavone » (Elicoh-Middleton, 2000).

Les acides phénoliques

Les composés phénoliques sont également présents, comme les dérivés d'esters hydroxycinnamiques possédant une structure du type C6-C3. Les composés les plus fréquents sont l'acide *p*-coumarique, l'acide caféique qui a très largement démontré son activité antioxydant, l'acide férulique et l'acide sinapique.

On trouve aussi des dérivés de ces acides, comme l'acide chlorogénique présent dans les pommes. Ce dernier s'avère être un antioxydant intéressant, à tel point que de nombreux laboratoires tentent d'en faire sa synthèse (Twelves, Dobbs et Michael, 1992).

➤ *Les stilbènes*

Les stilbènes sont des composés phénoliques, connus pour leurs propriétés antioxydantes vis-à-vis des lipoprotéines à basse densité LDL. Ils pourraient ainsi jouer un rôle protecteur contre les maladies cardiovasculaires. Les plus abondants dans le raisin sont le trans-resvératrol et son dérivé glucosylé : le picéide, ainsi que les dimères comme le resvératrol qui est présent dans le raisin noir et dont l'activité antioxydante est probablement associée à sa capacité à régénérer la vitamine C.

Ce composé intervient également dans différents mécanismes biologiques (inhibition de l'agrégation des plaquettes, antagonisme aux récepteurs à œstrogènes, propriétés anti-inflammatoires (Sanmugapriya et Venkataraman, 2006).

Plantes médicinales et diabète de type 2

Plusieurs plantes contiennent des phytoconstitués dont les propriétés médicinales permettent d'améliorer la glycémie ; Parmi ces plantes, l'extrait de cannelle (Guenette, Parent et Dionne, 2007).

La cannelle est parmi les épices les plus anciennes et les plus fréquemment consommées dans le monde, et est utilisée comme un remède à base de plantes. L'utilisation médicinale de cette plante a été documentée dans l'Ayurveda (système de médecine indien de la médecine), pour plus de 6000 ans. Le *Cinnamomum* genre se compose de 250 espèces d'arbres aromatiques à feuilles persistantes, principalement situés en Asie et en Australie. Le *Cinnamomum* terme est dérivé de kinnamomon grec, qui signifie «bois doux».

La cannelle est classée dans la division botanique: Magnoliophyta, classe: Magnoliopsida, ordre : Magnoliales et famille: Lauraceae.

La cannelle commerciale est la tige interne écorée-séchée d'un petit conifère d'arbre 10-15 mètres de haut. Il est originaire des régions tropicales sud de l'Inde et Sri Lanka.

Il existe deux types de cannelle, cannelle commune (nom vernaculaire: dalcini) ou vraie cannelle (*Cinnamomum zeylanicum*, *C. verum*) et la casse (*Cinnamomum aromaticum*).

La composition générale de diverses écorces de cassia observées par les chercheurs est la suivante: l'humidité (06.05 à 11.09%), fibres brutes (de 12,0 à 28,8%), glucides (6,9 à 32,0%), protéines (3,1-3,4%), huile fixe (0-2,1%), huile volatile (0,5 à 5,1%), et l'extrait de l'alcool froid (de 4,6 à 16,7%) (Sangal, 2011).

Proanthocyanidines

Selon une vaste banque de données américaine, la cannelle est l'aliment qui contient le plus de proanthocyanidines, après la fève de cacao. En effet, la cannelle en contient plus de 8 100 mg, soit presque 20 fois plus que la canneberge, et presque 25 fois plus que 100 g de myrtilles sauvages.

Les proanthocyanidines ont démontré certaines propriétés antioxydantes chez l'humain, en protégeant par exemple les globules et les lipides sanguins contre le stress oxydatif.

Cinnamaldéhyde (ou aldéhyde de cinnamyle)

La cannelle est très riche en ce composé phénolique volatil, au pouvoir antioxydant, avec une quantité pouvant dépasser 17 000 mg par 100 g de matière sèche. Une étude *in vitro* sur des échantillons de sang humain a démontré que la cinnamaldéhyde avait la capacité de diminuer l'activité de la 5-lipoxygénase, une enzyme associée à l'apparition de réactions inflammatoires ou allergiques (comme l'asthme, la rhinite allergique, le psoriasis).

La cinnamaldéhyde ferait également partie des composés procurant à la cannelle des propriétés antimicrobiennes. En effet, depuis des lustres, des épices comme la cannelle sont utilisées pour prolonger la conservation des aliments.

Des études sur des extraits de cannelle démontrent aujourd'hui qu'elle peut aider à diminuer la multiplication de plusieurs micro-organismes. L'utilisation d'épices à cette fin ne dispense toutefois pas de respecter de saines mesures d'hygiène et de salubrité alimentaire (Guenette et al., 2007).

La cannelle a été démontrée comme étant généralement pas dangereuse lorsqu'elles sont ingérées. La cannelle Commune et la casse a récemment fait l'objet d'intenses recherches et ont été accordées GRAS (generally recognized as safe) le statut par la Food and Drug Administration (FDA), en tant qu'additif alimentaire. Une vaste enquête ces dernières années suggère que la cannelle possède de nombreuses activités pharmacologiques, y compris anti-oxydant, antimicrobien, antipyrétique, antiulcèreux, anti-allergique et anti-inflammatoires (Sangal, 2011).

La Cannelle comme un antidiabétique

L'intérêt pour la cannelle, tel un traitement potentiellement utile pour diabète de type 2 a débuté il ya près de 20 ans. En 1990, Khan et al. Isolé un facteur non identifié

de la cannelle et qu'il a appelé en tant que facteur de potentialisation d'insuline (IPF). Ils ont démontré que l'IPF peut être impliqués dans l'atténuation des signes et symptômes du diabète et autres maladies liées à l'insulino-résistance. Le rôle potentiel de la cannelle a été démontré dans plusieurs études *in vitro*, chez les animaux et les humains (Sangal, 2011).

III.3 Les antioxydants dans les nutriments

Bien que nous synthétisons plusieurs antioxydants, l'alimentation est essentielle pour compléter nos besoins. Les fruits, les légumes, les noix et le thé, entre autres, sont à notre service. (Bouchard et al., 2007).

Les antioxydants sont naturellement présents dans presque toutes les plantes, tous les micro-organismes, les champignons et même dans les tissus animaux.

Le groupe le plus important d'antioxydants naturels comprend la vitamine E (tocophérol), les flavonoïdes et autres composés végétaux.

Les antioxydants synthétiques sont généralement préparés en laboratoire, et principalement à partir de composants chimiques. Dans l'industrie alimentaire, l'ajout d'antioxydants naturels dans les aliments est une technique complètement nouvelle. Depuis à peu près 1980, les antioxydants naturels sont apparus comme alternative aux antioxydants synthétiques, et ils sont aujourd'hui généralement préférés par les consommateurs (Tableau 05).

Toutefois, le fait de trouver communément une substance dans un aliment ne constitue pas une garantie de son absence totale de toxicité.

Les antioxydants synthétiques ont été testés quant à leurs effets carcinogènes ou mutagènes, mais de nombreux constituants naturels des aliments n'ont pas encore été testés (Pelli et Lyly, 2003).

Tableau 05: Exemples d'antioxydants retrouvés dans les aliments (Bouchard et al., 2007).

Antioxydant	Protège contre	Se trouvent dans
Vitamine C	Maladies cardiovasculaires, cataractes, certains types de cancer.	Agrumes, tomate, melon, fraise, kiwi, poivron, brocoli.
Vitamine E	Maladies cardiaques et cancer de la prostate, ralentit la maladie d'Alzheimer ?	Noix et graines, huiles, fruits et légumes.
Caroténoïde	Cancers, en particulier le cancer du poumon, et les maladies cardiovasculaires.	Carotte, patate douce, courge, brocoli, chou frisé, épinard, fruits : abricot, pêche et cantaloup.
lycopène	Cancers de la prostate et du poumon	Tomate, pamplemousse rose, melon d'eau
flavonoïde	cancers	Bleuet, cerise, canneberge, mûre, cassis, prune, raisin rouge
sélénium	Réduction de l'incidence des cancers de la prostate, du côlon et du poumon	Céréales complètes, noix, oignon, ail, volaille, viande

III.4 Intérêt des antioxydants dans la lutte contre le stress oxydatif

Le stress oxydant étant à l'origine de nombreuses maladies, il semble logique de chercher à le supprimer.

Toutefois, il faut bien se garder d'être « simpliste » sur un sujet aussi complexe et ambigu. Tout d'abord, le stress oxydant est souvent à l'origine des premières anomalies responsables de modifications irréversibles de molécules et de cellules, et ces anomalies

se produisent plusieurs années avant l'apparition des signes de la maladie qui sont irréversibles. Ainsi dans une maladie auto-immune, les antioxydants ne pourront reverser le phénomène lorsque les lignées de lymphocytes auront été sélectionnées et activées, même si les radicaux libres ont participé à modifier les protéines cellulaires plusieurs années auparavant, pour les rendre antigéniques (Favier, 2003).

III.5 La balance oxydants /antioxydants

Le stress oxydant est un phénomène ubiquitaire dans les cellules aérobie. Il résulte d'un métabolisme particulier de l'oxygène conduisant à la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Ces espèces sont produites en continu dans les cellules au cours du métabolisme cellulaire normal. Elles sont rapidement neutralisées par des systèmes antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques) de façon à maintenir équilibré la balance entre les oxydants et les antioxydants (statut redox des cellules).

Un certain nombre de facteurs endogènes et environnementaux vont conduire à un déséquilibre de cette balance en faveur des oxydants, soit par surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (EROs) et de l'azote (ERNs), soit par diminution de leur élimination par les antioxydants.

Cet excès EROs et ERNs dans les cellules va provoquer des oxydations des biomolécules (lipides, acides nucléiques, protéines) résultant en un stress oxydant. Les conséquences cellulaires sont directement liées à l'intensité du stress oxydant. Pendant plusieurs décennies l'observation d'un stress oxydant d'intensité notable a été associée à des dommages oxydatifs entraînant des altérations structurelles et fonctionnelles des cellules. Ces dommages seraient à l'origine des dysfonctionnements cellulaires, voire de la mort cellulaire. Ces processus sont impliqués dans de nombreuses pathologies (maladies cardiovasculaires, diabète, cancers, maladies neurodégénératives).

Plus récemment est apparu un rôle nouveau et important du stress oxydant, celui de son intervention dans la signalisation cellulaire. Les EROs et ERNs joueraient le rôle de messagers cellulaires affectant l'équilibre redox des cellules, ce qui entraînerait des modifications oxydatives transitoires et réversibles des groupements thiols des protéines. Il s'en suivrait une cascade d'événements avec activation de kinases, activation de facteurs de transcription et expression des gènes. Ceci pourrait expliquer entre autre le rôle du stress oxydant dans la croissance, la prolifération, la différenciation

cellulaire mais également dans l'inflammation, le vieillissement, les cancers, l'apoptose, et l'adaptation au stress oxydant et la longévité (Cillard, 2011).

III.6 Les antioxydants dans le diabète

Des études variées ont montré que les vitamines et les suppléments antioxydants peuvent aider à diminuer les marqueurs indicatifs du stress oxydant et de la peroxydation lipidique chez les sujets diabétiques. Parmi ces antioxydants étudiés on note :

- la **vitamine E**, qui baisse la glycosylation des protéines et l'insulino-résistance avec son effet préventif de l'athérosclérose.
- la **vitamine C** qui diminue le taux de l'hémoglobine glyquée et améliore l'action de l'insuline.
- le **zinc** et le **sélénium** qui font augmenter l'activité des enzymes antioxydants et le taux de GSH dans le foie et le cerveau et les β - carotènes qui diminuent la susceptibilité des LDL à l'oxydation, et améliore les taux de GSH et l'activité des GPx.

Du fait que les antioxydants agissent en synergie et de façon à éviter un éventuel déséquilibre de la balance antioxydants/prooxydants, il est souvent souhaitable de les administrer en association (Pincemail, Siquet et Chappelle, 2000).

III.7 Thérapeutiques anti-oxydantes et diabète

Les informations dont on dispose actuellement sur les effets bénéfiques d'un traitement à base d'anti-oxydants comme la vitamine E, la vitamine C, l'acide lipoïque sont encore très fragmentaires. Cependant, les résultats de quelques essais cliniques sur de courtes périodes semblent encourageants. C'est ainsi, par exemple, qu'une supplémentation en vitamine E chez des patients diabétiques a eu comme conséquences de favoriser l'action de l'insuline, d'améliorer le maintien de l'équilibre glycémique en abaissant les valeurs de la glycémie, de l'hémoglobine A1c, des fructosamines de diminuer le taux plasmatique des marqueurs de la peroxydation lipidique et de réduire la susceptibilité à l'oxydation des LDL.

Une étude récente réalisée chez des diabétiques de type 2 atteints de rétinopathie a montré qu'une supplémentation par du nicotinate d' α -tocophérol entraîne une réduction de la peroxydation lipidique des membranes érythrocytaires et que celle-ci est accompagnée d'une amélioration des propriétés rhéologiques du sang.

D'autres essais cliniques ont également été réalisés pour évaluer les effets de l'administration d'acide alpha-lipoïque, molécule possédant des propriétés antioxydantes, dans le traitement de neuropathies chez des patients diabétiques.

Dans une étude multicentrique en double aveugle, effectuée sur 328 patients diabétiques de type 2, certaines anomalies cliniques de la neuropathie sont nettement améliorées après un traitement par de l'acide alpha-lipoïque pendant trois semaines. La glycation à un stade avancé des protéines et le stress oxydant semblent à l'origine d'un grand nombre de désordres métaboliques dans le diabète (Yoshikawa, et al, 2000).

Produced with ScanTopdf

PARTIE PRATIQUE

Produced with Scantopdf

MATERIEL ET METHODES

Produced with SCA TOPDF

La présente étude a été effectuée au niveau de laboratoire de biochimie de l'hôpital Ibn Zahr Guelma, et celui de l'université 08 mai 45 Guelma.

Cette étude vise à évaluer l'effet hypoglycémiant de la cannelle chez des sujets diabétiques, et de ce fait prévenir le risque d'une atteinte cardiovasculaire chez ces mêmes sujets.

VI Matériel et méthodes

VI.1 Matériel

VI.1.1 Matériel biologique

Quatre échantillons sanguins ont été collectés à partir de 10 individus. (cinq sujets sains et cinq autres diabétiques).

Les critères de sélectionnés pour cette étude sont les suivants :

Concernant le groupe des sujets sains (non diabétiques).

- L'âge est compris entre (22-55) ans.
- Et ne son sous aucun traitement médical.

Concernant le groupe des sujets diabétiques (diabète de type 2).

- L'âge compris entre (45-55) ans.
- Et ne sont sous aucun traitement médical.
- En dépit de traitement par des antidiabéaux oraux le GICIBIL ou le GLUCOPHAGE pour le contrôle du glucose.
- Tous les sujets sont restés stables parce que les médicaments n'avaient pas été modifiés au cours de les derniers 3 mois.
- Au cours de la période expérimentale, les sujets ont maintenu leur tendance normale d'activité alimentaire et physique.
- La nature et les risques des procédures expérimentales ont été expliqués aux sujets.

VI.1.2 Matériel chimique et appareillages (Voir annexe I)

VI.2 Méthode

Deux séries d'analyses ont été effectuées. La première avant la supplémentation en cannelle. La deuxième après la supplémentation en cannelle à raison de 3 g / jour pour chaque individu pendant deux semaines.

VI.2.1 Les analyses biochimiques

Les sujets diabétiques sont arrivés aux sales de prélèvement de l'hôpital Ibn Zahr à 8 :00h le matin après une nuit de jeûne, Le sang est prélevé par ponction intraveineuse et recueilli dans des tubes secs. Ces derniers sont acheminés vers l'unité de Biochimie générale.

5 ml du sang sont recueilli dans des tubes secs et immédiatement centrifugé à 40.000 tours pendant 5 min. Le sérum de chaque sujet est analysé. Les concentrations de glucose ont été analysés avec réactifs biolabo reagents fabricant: biolabo sa, 02160, maizy, france. Les réactifs pour déterminer triglycérides, HDL, LDL, CPK, cholestérol total et créatinine sont aussi de BIOLABO réactifs.

L'analyse des paramètres sériques est effectuée suivant des méthodes colorimétriques quantifiée à l'aide d'un spectrophotomètre.

Dosage de Glycémie

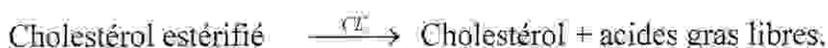
Principe

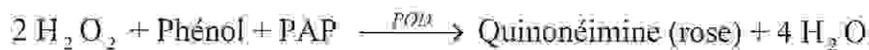
Méthode de Trinder: Le glucose est oxydé par la GOD en acide gluconique et H_2O_2 qui réagit en présence de POD avec le chloro-4- phénol et le PAP pour former une quinonéimine rouge. L'absorbance du complexe coloré, proportionnelle à la concentration en glucose dans le spécimen est mesurée à 500 nm.

Dosage du cholestérol total

Principe

Méthode enzymatique décrite par Allain et al. Selon le schéma réactionnel suivant :

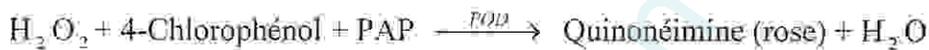
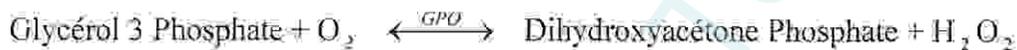
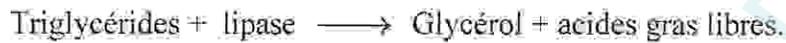




Dosage des triglycérides

Principe

Méthode de Fossati et principe couplée à une réaction de Trinder. Le schéma réactionnel est le suivant :



L'absorbance du complexe coloré (quinonéimine), proportionnelle à la concentration en triglycérides dans le spécimen, est mesurée à 500 nm.

Dosage du cholestérol HDL :

Principe

Méthodologie « détergent sélectif et accélérateur » c'est une méthode directe, sans pré-traitement du spécimen. Au cours de la première phase, les particules LDL, VLDL₁ et Chylomicrons libèrent du Cholestérol libre qui, soumis à une réaction enzymatique, produit du peroxyde d'hydrogène, lequel est dégradé sous l'effet de la réaction avec la POD et le DSBmT. Aucun dérivé coloré n'est formé. Au cours de la seconde phase, un détergent spécifique solubilise le cholestérol-HDL. Sous l'action combinée de la CO et CE, le couple POD + 4-AAP développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-HDL. La lecture s'effectue à 600 nm.

Dosage du cholestérol LDL

Principe

Méthode directe avec détergents sélectifs, sans pré-traitement du spécimen. Au cours de la première phase, seules les lipoprotéines non-LDL sont solubilisées par le détergent 1. Le cholestérol ainsi généré, soumis à l'action de cholestérol Oxydase (CO) et de cholestérol Estérase (CE), produit un composé incolore. Au cours de la seconde phase, le détergent 2 solubilise le cholestérol- LDL. Le couple chromogénique

développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-LDL. La lecture s'effectue à 546 nm (520-580).

Dosage du cholestérol LDH

Principe

Méthode de Henry et al (conforme aux recommandations SFBC). Le schéma réactionnel est le suivant :



La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD, est directement proportionnelle à l'activité LDH dans le spécimen, est mesurée à 340 nm.

Dosage de la créatinine

Principe

Réaction colorimétrique (réaction de Jaffé, sans étape de pré-traitement du spécimen) de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin dont la cinétique de développement est mesurée à 490 nm (490-510). Cette méthode a été optimisée (spécificité, rapidité et adaptabilité) par le développement d'une méthode cinétique 2 points.

Dosage de CPK

Principe

Méthode de dosage enzymatique décrite par Oliver, modifiée par Rosalki puis par Szasz.

- 1) Créatine phosphate + ADP $\xrightarrow{\text{CK}}$ Créatine + ATP
- 2) D-Glucose + ATP $\xrightarrow{\text{HK}}$ ADP + G-6-Phosphate
- 3) G-6-Phosphate + NADP $\xrightarrow{\text{G6-PHD}}$ 6-Phosphogluconate + NADPH + H

L'augmentation d'absorbance mesurée à 340 nm est proportionnelle à l'activité CK dans le spécimen.

RESULTATS

Produced with ScantOPDF

V.1 Analyses biochimiques

Dans ce travail, nous nous sommes penchées à étudier l'éventuel rôle du diabète dans la production des complications cardiaques et l'éventuel pouvoir protecteur de la cannelle (cinnamomum cassia) contre ces complications. Aussi, l'effet hypoglycémiant de cette même plante a été révérifié. Toutes les variations biochimiques des paramètres étudiés, avant et après le traitement administré aux sujets de la présente étude figurent dans les tableaux suivants.

Tableau 06: Résultat du dosage de la glycémie (g/l) chez les sujets sains et diabétiques avant (AV.T) et après traitement à la cannelle (AP.T).

Echantillon	Contrôle		Diabétiques	
	AV.T	AP.T	AV.T	AP.T
1	0.98	0.86	1.93	1.86
2	0.75	0.83	1.35	1.15
3	0.97	1.04	1.30	1.19
4	0.83	0.81	1.52	1.35
5	0.97	1.02	1.20	1.11

Tableau 07. Résultat du dosage de la créatinine (mg/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.

Echantillon	Contrôle		Diabétiques	
	AV.T	AP.T	AV.T	AP.T
1	8	10	8.88	11
2	10	9	8	8
3	9	11	10.22	11
4	9	9	9	9
5	9	9	10	11

Tableau 08: Résultat du dosage de HDL (g/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.

Échantillon	Contrôle		Diabétiques	
	AV.T	AP.T	AV.T	AP.T
1	0.23	0.48	0.57	0.54
2	0.23	0.42	0.62	0.48
3	0.33	0.35	0.52	0.51
4	0.27	0.30	0.46	0.36
5	0.41	0.42	0.32	0.30

Tableau 09: Résultat du dosage de LDL (g/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.

Echantillon	Contrôle		Diabétiques	
	AV.T	AP.T	AV.T	AP.T
1	1.57	1.46	1.74	1.70
2	1.57	1.51	1.79	1.80
3	0.89	1.39	2.01	2.00
4	1.02	1.74	1.23	1.20
5	0.45	1.14	0.99	0.89

Tableau 10: Résultat du dosage de cholestérol (g/l) chez les sujets sains et diabétique avant et après traitement à la cannelle.

Echantillon	Contrôle		Diabétiques	
	AV.T	AP.T	AV.T	AP.T
1	1.68	2.30	1.60	2.50
2	2.17	2.29	0.85	1.72
3	1.62	1.90	2.40	2.70
4	2.10	2.29	1.30	1.03
5	1.16	1.74	1.02	1.02

Tableau 11: Résultat du dosage de triglycéride (g/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.

Echantillon	Contrôle		Diabétiques	
	AV.T	AP.T	AV.T	AP.T
1	1.20	1.80	0.92	1.26
2	1.84	1.78	0.78	1.13
3	0.92	0.79	0.92	0.88
4	0.87	1.22	0.65	0.72
5	1.08	0.89	1.91	1.84

Tableau 12: Résultat du dosage de LDH (UI/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.

Echantillon	Contrôle		Diabétiques	
	AV.T	Après	Avant	Après
1	261	280	714	640
2	412	240	421	417
3	269	403	400	421
4	354	260	412	410
5	307	283	365	359

Tableau 13: Résultat du dosage de CPK (UI/l) chez les sujets sains et diabétiques avant et après traitement à la cannelle.

Echantillon	Contrôle		Diabétiques	
	AV.T	AP.T	AV.T	AP.T
1	52	66	341	59
2	114	136	96	74
3	89	98	74	56
4	108	104	89	90
5	108	130	102	97

V.2 Traitement des données et analyses statistiques

V.2.1. Évaluation du risque cardiaque chez les diabétiques avant le traitement à la cannelle

L'analyse statistique a été faite via le logiciel SPSS version 18. Dans cette section d'analyse, nous allons voir comment tester l'effet du diabète sur le muscle cardiaque en nous basant sur le dosage de la CPK et LDH dans deux échantillons indépendants (sujet diabétique et sain). La technique la plus propice pour ce genre d'analyse est le Test t pour échantillon indépendant.

Tableau 14 : Évaluation du risque cardiaque chez les diabétiques avant le traitement à la cannelle (Moyenne \pm écart-type).

Paramètres	Avant traitement	
	Sains	Diabétiques
Dosage de LDH (UI/l)	320,60 \pm 62,98 ^a	462,40 \pm 63,77 ^a
Dosage de CPK (UI/l)	94,20 \pm 25,40 ^a	140,40 \pm 112,62 ^a

Pour chaque paramètre, les valeurs portant les mêmes lettres sont statistiquement égales (**absence d'effet significatif**). Pour chaque paramètre, les valeurs portant des lettres différentes sont significativement différentes (**présence d'effet significatif**).

L'étude statistique révèle l'absence d'une relation significative entre la catégorie des individus (sains ou diabétiques) et la dose LDH et CPK ($p > 0.05$).

V.2.2. Effet du traitement à la cannelle chez les sujets sains et diabétiques

L'analyse des données, effectuée à l'aide des logiciels SPSS version 18. Pour comparer les moyennes des paramètres étudiés pour chaque individu (sain et diabétique), le test le plus approprié est le test t de student pour échantillons appariés. En revanche, le but de cette analyse est de savoir l'existence des paramètres biochimiques liés significativement à un traitement à base de la cannelle. Autrement dit, l'analyse porte sur une relation bivariée comprenant une variable de test non métrique (variable indépendante ou explicative « avant et après ») et des variables

métriques pour avoir l'effet de cette plante sur les différents paramètres biochimiques analysés pour les deux groupes en occurrence (sain et diabétique).

Tableau 15 : Effet du traitement à la cannelle chez les sujets sains (Moyenne \pm écart-type).

Paramètres	Sujets sains	
	Avant traitement	Après traitement
	Témoin	
Glycémie (g/l)	0,90 \pm 0,1 ^a	0,91 \pm 0,10 ^a
Créatinine (mg/l)	9,00 \pm 0,7 ^a	9,60 \pm 0,89 ^a
Dosage de HDL (g/l)	0,29 ^a	0,39 ^a
Dosage de LDL (g/l)	1,10 \pm 0,47 ^a	1,44 \pm 0,21 ^a
Dosage de cholestérol (g/l)	1,74 \pm 0,40 ^a	2,10 \pm 0,26 ^b
Dosage de triglycéride (g/l)	1,18 \pm 0,39 ^a	1,29 \pm 0,47 ^a
Dosage de LDH (UI/l)	320,60 \pm 62,98 ^a	293,20 \pm 63,77 ^a
Dosage de CPK (UI/l)	94,20 \pm 25,40 ^a	106 \pm 28,02 ^a

Pour chaque paramètre, les valeurs portant les mêmes lettres sont statistiquement égales (**absence d'effet significatif**). Pour chaque paramètre, les valeurs portant des lettres différentes sont significativement différentes (**présence d'effet significatif**).

La teneur moyenne en cholestérol pour les individus sains est significativement plus élevée après le traitement ($p < 0,05$). Cependant, l'effet du traitement est non significatif pour les autres paramètres.

Tableau 16 : Effet du traitement à la cannelle chez les sujets diabétiques (Moyenne \pm écart-type).

Paramètres	Sujets diabétiques	
	Avant traitement	Après traitement
	Témoin	
Glycémie (g/l)	1,46 \pm 0,28 ^a	1,33 \pm 0,30 ^b
Créatinine (mg/l)	9,22 \pm 0,90 ^a	10,00 \pm 1,41 ^a
Dosage de HDL (g/l)	0,49 \pm 0,11 ^a	0,43 \pm 0,10 ^a
Dosage de LDL (g/l)	1,55 \pm 0,42 ^a	1,51 \pm 0,45 ^a
Dosage de cholestérol (g/l)	1,43 \pm 0,61 ^a	1,79 \pm 0,79 ^a
Dosage de triglycéride (g/l)	1,03 \pm 0,50 ^a	1,16 \pm 0,43 ^a
Dosage de LDH (UI/l)	462,40 \pm 124,24 ^a	449,40 \pm 109,44 ^a
Dosage de CPK (UI/l)	140,40 \pm 112,62 ^a	75,20 \pm 18,21 ^a

Pour chaque paramètre, les valeurs portant les mêmes lettres sont statistiquement égales (**absence d'effet significatif**). Pour chaque paramètre, les valeurs portant des lettres différentes sont significativement différentes (**présence d'effet significatif**).

L'analyse statistique a montré une influence hautement significative ($P < 0,01$) du traitement sur la teneur en glucose. En effet, les individus diabétiques ont une teneur moyenne plus faible en glycémie après le traitement en comparaison avec les mêmes individus avant le traitement. A l'issue de cette analyse, il semble donc qu'il existe une différence significative entre le taux de cholestérol avant et après le traitement. Les patients sains ont un taux significativement plus faible après le traitement.

En outre, une différence significative est très marquée pour la glycémie entre les patients diabétiques avec des valeurs faibles pour les individus qui ont subi le traitement. Au contraire, l'absence d'un effet significatif du traitement pour les autres paramètres étudiés quelque soit la catégorie des patients c'est-à-dire sain ou diabétique.

DISCUSSION

Produced with Scantopdf

Le diabète est un facteur de risque majeur de pathologie cardiaque. Bien que l'atteinte la plus communément décrite soit coronaire, la survenue de manifestations d'insuffisance cardiaque est aussi liée à l'existence d'un diabète. Environ 15 à 30% des patients souffrant d'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique sont diabétiques (Bauters, 2004).

Plusieurs années de recherche ont montré que le diabète pose un risque accru de mortalité et de morbidité parmi ceux qui en ont. Ainsi, les sujets diabétiques ont un risque accru 2 fois plus grand que les sujets non-diabétiques de développer une maladie cardiovasculaire (MCV) (Dechenes, Verchere, Andrikopoulos, Kahn, 1998). Du fait de sa fréquence, de sa gravité et de la morbidité qu'elle entraîne, l'insuffisance cardiaque constitue un problème majeur de santé publique.

Cependant, même chez les patients atteints de cardiopathie congénitale, les personnes atteintes de diabète ont une mortalité plus élevée que les non-diabétiques (Ettinger, Regan, 1989).

Seuls quelques essais ont rapporté des résultats de patients atteints de diabète par rapport à la population non diabétique. Les données disponibles ne démontrent que de façon uniforme les personnes atteintes de diabète et d'insuffisance cardiaque représentent un risque très haut à un pronostic nettement pire que ceux qui n'ont pas le diabète. Des données à partir des essais de la survie et l'hypertrophie ventriculaire montrent également une augmentation significative de la mortalité dans les patients insulino-dépendants par rapport à ceux non-insulino-dépendant (41% contre 26%, $P \leq 0.001$) (Abd-Elfattah et Maligoub, 1998). Dans les 3 essais, le taux d'hospitalisation de la mortalité et d'insuffisance cardiaque étaient plus élevés chez les patients atteints de diabète que chez les personnes non diabétiques (Scott, Grundy, Chair et al., 1999).

L'analyse a posteriori de données issues de diverses études randomisées montre la grande fréquence du diabète en cas d'insuffisance cardiaque systolique : 26 % dans SOLVD, 19 % dans ATLAS. C'est l'analyse de données issues de l'étude de Framingham qui a pour la première fois montré une très nette augmentation du risque d'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques : le risque relatif de survenue d'une insuffisance cardiaque en cas de diabète était de 2,2 pour les hommes et de 5,37 pour les femmes. De même, dans des populations diabétiques, une augmentation de l'HbA1c est associée à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque (Bauters, 2004).

Notre étude a comparé deux paramètres biochimiques cardiaque CPK et LDH entre 5 diabétiques et 5 non-diabétiques pour vérifier l'hypothèse que les patients atteints de diabète de type 2 présentent un risque plus élevé d'une atteinte coronarienne

que les non-diabétiques. Les résultats de cette étude, ont montrés qu'il n'y a pas de différences significatives entre les individus diabétiques et les non diabétiques, ce résultat pourrait être expliqué par plusieurs raisons.

Plusieurs facteurs pré-disposants affectent simultanément le développement de maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète sucré.

Donc les altérations cardiaques ne s'installent chez le diabétique que si ce dernier présente des facteurs prédisposant. Parmi ces facteurs concomitants sont l'obésité, l'inactivité physique, l'hérédité, l'âge avancé et l'âge de diabète (Scott M. Grundy, Chair et al., 1999). L'échantillonnage de la présente recherche ne remplissait pas l'ensemble de ces facteurs.

Le stress oxydatif est proposé comme le facteur pathogène persistant commun qui guide à l'apparition d'insulino-résistance ainsi que le passage de l'insulino-résistance au diabète, par l'intermédiaire d'IGT(intolérance au glucose), tout en produisant le facteur de risque cardiovasculaire accru, typique de sujets pré-diabétiques et diabétiques en favorisant les complications athérosclérotiques. Cette hypothèse peut nous aider à comprendre pourquoi diverses interventions thérapeutiques, qui ont en commun la capacité de réduire le stress oxydatif, peuvent empêcher ou retarder l'apparition du diabète et les maladies cardiovasculaires (Ceriello et Motzand, 2004).

Des données récentes suggèrent que le stress oxydatif peut être considéré comme la clé du développement du diabète. Il peut également établir un lien entre l'échec progressif des cellules β à une augmentation du risque cardiovasculaire.

La suralimentation et la diminution de l'activité physique conduisant à une augmentation de la glycémie et la charge des acides gras libres dans les cellules. Leur transformation en énergie est accompagnée par une augmentation des radicaux libres. Les cellules musculaires et les adipocytes peuvent se protéger de cette condition, produisant une résistance à l'action de l'insuline, qui vise à réduire le glucose et facilite la pénétration des acides gras libres dans les cellules (Ceriello et Motzand, 2004).

La surcharge de glucose et de acides gras libres dans ces cellules provoquent un stress oxydatif, qui induit à son tour un dysfonctionnement des deux cellules β et l'endothélium. La dysfonction endothéliale peut conduire au développement de maladies cardio-vasculaires, un dysfonctionnement des cellules β est caractérisé par une altération de la sécrétion d'insuline. Cette dernière condition est aggravée par l'insulino-résistance, ce qui est une condition qui requiert la sécrétion accrue d'insuline pour maintenir la glycémie plasmatique à un niveau normal. Le dysfonctionnement des cellules β est particulièrement caractérisé par une sécrétion d'insuline diminuée, ce qui produit à son tour l'image clinique de l'IGT (intolérance au glucose).

Cette dernière situation se caractérise cliniquement par une hyperglycémie postprandiale accrue. L'hyperglycémie postprandiale induit un stress oxydatif. La persistance de cet état produit un épuisement des cellules β conduisant au diabète. Le stress oxydatif produit au cours de l'IGT et le diabète peut contribuer au développement des maladies cardio-vasculaires. En outre, la grappe des facteurs de risque qui accompagne la résistance à l'insuline contribuent aussi à produire des maladies cardio-vasculaires (Ceriello et Motzand, 2004).

Cependant, même une preuve convaincante est maintenant disponible à l'appui de l'hypothèse que le stress oxydatif peut jouer un rôle clé dans le développement du diabète et des maladies cardiovasculaires des essais cliniques avec des antioxydants, en particulier avec la vitamine E, n'ont pas réussi à démontrer un effet bénéfique (Rudich, Tirosh, Potashnik et al., 1998). Sur cette question, nous proposons dans notre étude que le traitement des patients diabétiques par la cannelle peut avoir indirectement un effet sur la prévention des maladies cardiovasculaires en raison de leur effet hypoglycémiant.

Un puzzle de nombreux éléments de preuves suggère que les radicaux libres peuvent être considérés comme la clé dans la génération de résistance à l'insuline, de diabète et de maladies cardiovasculaires (Ceriello et Motz, 2004) et clairement, un procès clinique à long terme impliquant un grand nombre de patients est nécessaire pour évaluer les effets de la supplémentation de la cannelle, sur la mortalité dans le diabète de type 2 ainsi que la progression de diabète de type 2 (Davis et Yokoyama, 2011).

Un certain nombre d'épices et d'herbes ont une longue histoire d'utilisation traditionnelle dans le traitement de la glycémie élevée Broadhurst et al. 2000. Un tel composé, qui a récemment fait l'objet d'intenses recherches est la cannelle. Au cours des deux dernières décennies, des études *in vitro* et *in vivo* ont été accumulés et soutiennent le rôle de la cannelle sur le contrôle glycémique.

Des études démontrant l'effet bénéfique de la supplémentation de la cannelle sur la régulation du glucose ont été élaborés sur des sujets diabétiques de type 2 (Khan et al, 2003; Mang et al 2006). Rappelons que dans la présente recherche 3 g de cannelle ont été supplémentés oralement au patients diabétiques pendant 15 jours. Des résultats ont montré une baisse significative à ($P < 0,001$) des moyennes de la glycémie chez les diabétiques.

Ces résultats concordent avec ceux trouvés par les essais de Ziegenfuss et al. 2006. Dans leur étude un extrait de 3 g de cannelle soluble dans l'eau a été administré

aux adultes diabétiques. Cette étude a montré des résultats moins exprimés mais toujours remarquables. Ils ont indiqué que la consommation de cannelle pendant 12 semaines conduit à des améliorations significatives dans plusieurs caractéristiques du syndrome métabolique. Auparavant, d'autres recherches ont révélé un net effet insulino-mimétique de cannelle en poudre, résultant dans l'amélioration de la régulation de la glycémie. D'autres essais ont montré des résultats peu différents, et parfois des résultats contradictoires (Al-Jamal et Rasheed, 2010).

Qin et al. 2004 ont également constaté que l'extrait de cannelle empêche le développement de résistance à l'insuline chez les rats HFD. Ils ont attribué ces résultats à l'activation de la signalisation de l'insuline éventuellement par la voie de l'oxyde nitrique dans le muscle squelettique. L'action de l'insuline améliorée dans les rats CBET traités pourrait être responsable de la régulation du métabolisme lipidique (Al-Jamal et Rasheed, 2010).

Récemment, Khan et al. 2003 ont présenté les premières données sur les effets de la supplémentation de cannelle *in vivo* chez l'homme. Dans leur étude, 10 patients atteints de diabète de type 2 (âgés de $52,2 \pm 6,3$ ans) ont été supplémentés par 1, 3, ou 6 g de cannelle quotidiennement, pendant une période de 40 jours. La consommation de la cannelle a conduit à une réduction importante de la glycémie à jeun (18-29%), la réduction des triglycérides (23-30%), la réduction du LDL (7-27%), et le cholestérol total (12-26%). Ces mêmes auteurs ont conclu que de petites quantités de cannelle représentent probablement un moyen sûr et efficace pour réduire les facteurs de risque pour le développement de co-morbidités associées au diabète (Khan et al., 2003).

Ces résultats s'expliquent par le fait que la cannelle a potentialisé la fonction de l'insuline dans le métabolisme des glucides. En 1990 Khan et al. ont rapporté la présence d'un facteur non identifié dans la cannelle qui potentialise l'action de l'insuline dans le métabolisme des glucides. Ils appelaient ce facteur comme un facteur potentialisant l'insuline (IPF). Broadhurst, et al. 2000 a reconfirmé la présence de ce facteur dans la cannelle. Ce facteur non identifié a augmenté l'activité de l'insuline 3 fois dans le métabolisme du glucose chez les cellules de l'épididyme de rat. Anderson et collaborateurs 2006 ont caractérisé ce facteur non identifié présent dans la cannelle comme étant des polymères chalcone méthylehydroxy (CSMP). Ils ont précisé que CSMP rend les cellules adipeuses plus sensibles à l'insuline en activant l'enzyme qui provoque la liaison de cette dernière aux cellules (insulino-récepteur-kinase) et inhibant l'enzyme qui bloque le processus (insulino-récepteur-phosphatase) conduisant à la phosphorylation maximale du récepteur de l'insuline, qui est associée à une sensibilité accrue à l'insuline (Khan et al., 2003).

Il a été démontré que des extraits de la cannelle activent la glycogène synthase, l'augmentation de la captation du glucose, et inhibent la glycogène synthase kinase-3 (Imparl-Radosevich, Deas, Polansky et al., 1998, Jarvill-Taylor, Anderson, Graves et al., 2001). Également les extraits de la cannelle fonctionnent comme de puissants antioxydants, ce qui conduirait à des avantages supplémentaires pour la santé (Al-Jamal et Rasheed, 2010). En 1999 Dhuley a montré que la cannelle présente une activité antioxydante chez les rats nourris avec un régime riche en graisses.

Les polyphénols de cannelle (CP) affectent plusieurs étapes liées à la fonction de l'insuline. Les CP activent les récepteurs d'insuline en augmentant la phosphorylation de la tyrosine et en diminuant l'activité de la phosphatase qui inactive le récepteur de l'insuline. Le CP également augmente la quantité de récepteur de l'insuline et protéines GLUT4. Toutes ces activités et d'autres activités potentielles peuvent éventuellement conduire à un transport de glucose plus efficace. En outre, le CP qui induit l'accumulation de tristetraproline peut fournir l'une des bases moléculaires des effets bénéfiques de la cannelle dans l'amélioration des conditions des personnes présentant un syndrome métabolique et l'insulino-résistance par régulation négative de la synthèse de cytokines pro inflammatoires (Anderson, 2008).

Cependant les observations concernant le profil lipidique ont été pour cette étude insignifiantes, une variété de facteurs qui peuvent être attribués à ces différences non significatives ($P < 0,01$) considérant le profil lipidique, y compris le type et la dose de cannelle utilisée dans cette étude (voir annexe tableau 18), la taille de l'échantillon, durée de l'étude, l'origine ethnique et les interactions médicamenteuses.

Notre population d'étude différait des études précédentes en ce qui concerne les caractéristiques de la population, Vanschoonbeek et al. 2006 suggèrent que l'utilisation d'une population homogène vis à vis leur étude peut avoir influé sur le résultat, mais trois autres essais portant sur des patients diabétiques de type 2 inclus les deux sexes, et il n'y a pas de sous-groupes entre les sexes apparents liés à l'appui de cette hypothèse.

Les participants de ces études sont originaires de différentes ethnies, ce qui peut avoir contribué à l'hétérogénéité des résultats (voir annexe II tableau 01), Blevins et al. concluent que les effets de la cannelle diffèrent par la population lors de la comparaison de leur étude à celle de Khan et al. 2003 (Rosado, 2010).

Toutefois, la taille de la population de notre étude pourrait avoir une influence sur ces résultats. Le plus grand essai clinique réalisé jusqu'à présent liés aux effets de la cannelle sur le glucose sanguin et des taux de lipides a été réalisée par Crawford 2009 (Rosado, 2010). 109 participants ont été inclus dans cette étude. (Voir annexe II tableau 01). Les données supplémentaires obtenues à partir de ces nouvelles études

indiquent toutefois qu'une population beaucoup plus grande est nécessaire d'avoir une puissance suffisante.

Certaines études ont utilisé un extrait de cannelle avec des résultats significatifs, d'autres ont utilisés la poudre de cannelle cassia avec des résultats encore plus significatifs. Des doses inférieures ou supérieures que la dose utilisée dans notre étude ont également montré une certaine efficacité. Par conséquent, il ne semble pas que le type de cannelle, ni la dose utilisée dans cette étude peuvent rendre compte adéquatement de l'absence de signification dans le présent travail.

Il est probable que les interactions médicamenteuses peuvent avoir influé sur les avantages de la cannelle dans notre étude. Tous les participants dans l'étude de Khan et al 2003, prenaient le sulfanylurea comme des médicaments pour le contrôle du glucose et leur étude a démontré que la cannelle peut potentialiser l'effet de ce médicament. Alors que tous les participants dans notre étude prenaient le diabénil.

Le tableau 02 (voir annexe II) désigne l'importance de la durée des études sur l'efficacité de la cannelle sur le glucose sanguin et / ou les taux de lipides sur tous les sujets. La durée de l'étude variait de 1 jour des interventions pour déterminer les effets à court terme de l'ingestion de la cannelle sur la glycémie postprandiale en utilisant un test de tolérance au glucose oral jusqu'à 120 jours pour déterminer les effets à long terme de l'ingestion de cannelle sur la glycémie et de lipides (Mang et al 2006). Il n'est pas évident de savoir si la durée des études a un effet sur les résultats d'une supplémentation en cannelle. Toutefois des essais plus longs sont certainement nécessaires pour déterminer les effets à long terme de la supplémentation en cannelle (Rosado, 2010).

CONCLUSION

Produced with Scantopdf

Conclusion

Dans la lumière des résultats obtenus dans cette étude, on peut conclure que l'âge du diabète importe beaucoup dans la genèse des complications cardiovasculaire. En effet, on n'a pas noté de différences significatives des marqueurs cardiaques CPK et LDH entre les sujets diabétiques et sains. Néanmoins, l'effet hypoglycémiant de la cannelle a été marquant. C'est pourquoi, il est optionnel de suggérer qu'une supplémentation quotidienne de 3 g de cannelle peut avoir un effet bénéfique contre la cytotoxicité induite par le diabète.

Des études devraient être menées pour déterminer comment des variables spécifiques (régime alimentaire, l'origine ethnique, le taux de glucose, la dose de cannelle, les médicaments concurrents, le type et la taille de population et la durée de l'étude) affectent la réactivité de la cannelle.

Des échantillons plus larges sont nécessaires avec des périodes de traitement plus longues afin de déterminer les effets de la cannelle à long terme. Des Plans d'étude à venir devraient inclure des paramètres pour déterminer si la supplémentation de la cannelle à long terme affecte la fonction rénale ou hépatique.

Référence bibliographique

- Abd-Elfattah AS, Mahgoub MA. Diabetes mellitus and cardiac function, *Mol Cell Biochem*, 1998; 180:59–64.
- Abraham, A.S, Brooks, B.A. and Eylath, U. (1992). The effects of chromium supplementatioon serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 41, 768-771.
- Al-Jamal.A et Rasheed I.N .Effects of cinnamon (*Cassia zelynicum*) on diabetic rats, *African Journal of Food Science*, 2010, 4(9):615 - 617, September 2010.
- Anderson RA, Chromium and polyphenols from cinnamon improve insulin sensitivity, *Proceedings of the Nutrition Society*, 2008, 67, 48–53.
- Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, Isolation and characterization of chalcone polymers from cinnamon with insulin like biological activities. *Am. J. Clin. Nutr*, 2006, 84(3): 1432-1436.
- Auberval N, Prévention du stress oxydant dans le diabete et ses complications par les antioxydants d'origine naturelle. Physiologie et biologie des organisms-populations-interactions. Université De Strasbourg, 2010.
- Audigie CL., Zonszain F, Biochimie métabolique, Doin eds. 1995 .147-151.
- Barouki R. Stress oxydant et vieillissement, *M/S : médecine sciences*, 2006, 22 (3) : 266-272.
- Bauters .C. Insuffisance cardiaque et diabète Heart failure and diabetes mellitus, *La Lettre du Cardiologue*. 2004, 374.
- Bouchard F,Hervé J et Leclerc K ,Au feu ! Au feu ! Appelez les antioxydants! *Le point biologique*, 2007, 1 : 3-35.
- Boudin B. Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires, *mt cardio*, 2006, 2 (1) : 43-52.
- Bouidjadj R, Etude de l'effet antidiabétique et antioxydant de L'extrait aqueux lyophilisé d'artemisia herba alba asso Chez des rats sains et des rats tendus diabétiques par Streptozotocine, toxicologie cellulaire, Université Mentouri Constantine. 2009.
- Boumaza A. Effet de l'extrait méthanolique de *Zygophyllum cornutum* coss contre le stress oxydant associé au diabète sucré et les organes en relation. Toxicologie cellulaire et moléculaire, Université Mentouri-Constantine, 2009.

- Broadhurst, C.L., Polansky, M.M. and Anderson, R.A. . Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *J. Agric. Food Chem.* 2000. 48: 849-852.
- Brownlee M, Cerami A, The biochemistry of the complications of diabetes mellitus, *Annu.Rev.Biochem.* 1981, 50:385-432.
- Carreras M, État pro/antioxydant en relation avec le métabolisme lipidique dans les plaquettes sanguine lors du diabète. Biochimie, Ecole pratique des hautes études Sciences de la vie et de la terre lyon france, 2004.
- Ceriello A et Motz E, is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004, 24:816-823.
- Cillard J. Physiopathologie du stress oxydant, Pharmacie. Université de Rennes 1 et université de Rennes 2. France, 2011, 2 P.
- Danchin N, Durand E, Decalf V, Risk and mortality of myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus *Medicographia*, 2007, 29(3), 227-231.
- Dechenes CJ, Verchere CB, Andrikopoulos S, Kahn SE. Human aging is associated with parallel reductions in insulin and amylin release. *Am JPhysiol*, 1998. 275:785–791 .
- Defeng Wu; Arthur I Cederbaum, Alcohol, oxidative stress, and free radical damage, Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 2003,27(4):277-84.
- Delattre J, Bonnefont-Rousselot D, Bordas-Fonfrède M, Jaudon MC, Diabète sucré et stress oxydant, *Annales de biologie clinique*, 1999,57(4) : 437-444).
- Dhuley JN : Antioxidant effect of cinnamon (cinnamon verum) bark and greater cadamom(*Amomum sabulatum*) seeds in rats fed high fat diet. *Indian J Exp Biol*,37: 238-242, 1999.
- Dufrane D, Traitement du diabète de type I par thérapie cellulaire, Laboratoire de chirurgie expérimentale, UCL ,2003.
- Elicoh-Middleton JR, Chithan K, Theoharis C, Effect of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart diseases and cancer. *Pharmacol. Exp. Therap.* 2000, 4:673-451.
- Ettlinger PO, Regan TJ. Cardiac disease in diabetes. *Postgrad Med* . 1989, 85:229 –232.

- Favier A. Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, 2003, N 269.
- Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes care*, 2004, 27(10):2540-53.
- Fox K, Lefebvre P. Diabetocardiologie: heart disease in diabetes *Medicographia*, 2007, 29(3), 203-204.
- Fredenrich A. Les antidiabétiques oraux, Service de diabétologie et centre clinico-biologique des lipides et de l'athérosclérose, Hôpital Pasteur, Nice, 2006.
- Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillière M. Familial hyperglycemia due to mutation in Glucokinase. *N Engl J Med*, 2000, 328 :697-702.
- Galan P, Preziosi P, Triollet J, Valeix P, Vasquez C, Alvarez M.J, Hercberg S. Antioxydants et prévention. *Cah. Nut diet*, 1998, 32, 6 : 359-370.
- Guenette, Parent et Dionne, Produits de santé naturels et médicaments, un cocktail souvent bénéfique. *Vitalité-Québec*, 2006, 135:1-7.
- Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Kevorkian J. ph. physiopathologie des complications de diabète. *Louvain Médical*, 2007, 126(3) : S34-36.
- Gutman J. Le guide ultime du GSH. G&S Health Books Inc. Montréal, Canada, 2000, 11 P.
- Haleng J, Pinemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP. Le stress oxydant. *Rev Med Liège*, 2007, 62, 628-638.
- Halimi S. Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID), 2003.
- Jakus V. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. *Bratisl Lek Listy*, 2000, 101 (10): 541-551.
- Januel C. Stress oxydant au niveau des plaquettes sanguines humaines dans le contexte du diabète. Etude du glutathion et de la glutathion peroxydase 4. Biochimie, Université Lyon I / INSA-Lyon, 2003.
- Khan A, Bryden NA, Polansky MM, Anderson RA (1990). Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices. *Biol. Trace Elem. Res.* 24:183-188.
- Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26(12):3215-8.

- Koceir EA, aspects physiopathologiques et bioénergétiques du stress Oxydant dans le diabète ; rôle de la mitochondrie, Equipe de Bioénergétique et Métabolisme Intermédiaire, LBPO/FSB/USTHB, Alger 2009.
- Langlois C, Prise en charge micronutritionnelle du Diabète de type II. 2009.
- Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA_{1c}, and serum lipids in diabetes mellitus type 2, *Eur J Clin Invest*, 2006, 36 (5):340-4.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. *J Biochem molecular toxicology*, 2003, 17(1): 24-38.
- Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of thirdgeneration L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003, 23:2155–2163.
- Migliore L, Coppede F. Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases, *Mutat. Res*, 2002, 512(2-3):135-153.
- Morel C, Etudes de la régulation de la sulphydryl oxydase QSOX1 et de son implication dans l'apoptose induite par les stress oxydants, environnement santé, université de franche-comté UFR des sciences et techniques de Besancon, 2007.
- Odile. Pastre. Interêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques, vétérinaire, l'Université Paul-Sabatier de Toulouse, 2005
- Orban J C, Lena D, Bonciu M, Grimaud D, Ichai C, Complication métaboliques aiguës du diabète, *Urgence pratique*, 2007, 83 : 17.
- Pelli K & Lyly M, Les antioxydant dans l'alimentation, 3 édition., Finland : Flair Flow, 2003, 28 p.
- Perlemuter L, Selman JL, Colin de l'horter G, Diabète métaboliques 2ème ed. Masson paris. 2003, 407.
- Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne JO, L'évaluation du stress oxydatif d'un individu : une réalité pour le médecin, *Vaisseaux, cœur, Poumons*, 1999, 4(5): 1-7.
- Pincemail J, Defraigne JO, Meurisse M et Limet R. Antioxydants et prévention des maladies cardiovasculaires; 1ère partie: vitamine C. *Medi-Sphere*, 1998, 89: 27-30 c.
- Pincemail J, Defraigne JO, Meurisse M et Limet R. Antioxydants et prévention des maladies cardiovasculaires; 2ème partie: vitamine E. *Medi-Sphere*, 1998, 90: 7-11 b.

- Pincemail J, Defraigne JO, Meurisse M et Limet R. Antioxydants et prévention des maladies cardiovasculaires; 3ème partie: caroténoïdes et vitamine A, *Medi-Sphere*, 1998,91 : 1- 4 a.
- Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne JO. Espèces oxygénées activées en médecine humaine: une approche didactique. *Vaisseaux, Coeur, Poumons* 1998, 3:133-138.
- Pincemail J, Siquet J, Chappelle J.P, Évaluation des concentrations plasmatiques en antioxydants anticorps contre les LDL oxydées et homocystéine dans un échantillon de lapopulation liégeoise. *Ann Biol. Chin.* 2000, 58 : 178-185.
- Qin B, Nagasaki M, Ren M. Cinnamon extract prevents the insulin resistance induced by high-fructose diet. *Horm. Metab. Res.*, 2004, 36:119-125.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Epidemiology of heart disease in type 2 diabetes. *Medicographia*, 2007, 29(3), 207-212.
- Rao J.G. Les tomates préviennent-elles l'ostéoporose?, *Endocrinologie*, 2005, 5-2: 118-135.
- Renard E, Schaepelyuck-Bélicar P, Implantable insulin pumps. A position statement about their clinical use, *Diabetes Metab*, 2007, 33(2):158-166.
- Renier G, Type 2 diabetes as an inflammatory cardiovascular disorder and the role of oxidative stress *Medicographia*, 2007, 29(3), 220-225.
- Rosado J.M, A study to determine the effects of cinnamon on blood glucose and lipid levels in persons with type 2 diabetes, university of Hawaii, doctor of philosophy in nursing, 2010.
- Rosenfeld L, Insulin: discovery and controversy, *Clin Chem*, 2002, 48(12):2270-2288.
- Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes, *Diabetes*, 1998;47:1562-1569.
- Saint-albin K, Fiabilité des analyses médicales : Démonstration et application au dosage du glucose, *Biochimie Médicale*, L'université de Reims Champagne-Ardenne 2010, 52-54.
- Sangal A, Role of cinnamon as beneficial antidiabetic food adjunct : a review, *Advances in Applied Science Research*, 2011, 2 (4):440-450.
- Sanmugapriya E., Venkataraman S. Studies of hepatoprotective and antioxidant actions of *Strychnos potatorum* Linn., 2007, 105: 154-160.

- Saparaul et Chanteleau, Subcutaneous or nonsubcutaneous injections of insulin, *Diabète care*,2009,10:735-739.
- Scott M. Grundy, MD, PhD, Chair; Ivor J. Benjamin, MD; Gregory L. Burke, MD; Alan Chait, MD; Robert H. Eckel, MD; Barbara V. Howard, PhD; William Mitch, MD; Sidney C. Smith, Jr, MD; James R. Sowers, MD, Diabetes and Cardiovascular Disease A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association *Circulation*. 1999,100:1134-1146.
- Silbernagl L.,Sparual M.Chanteleau E,Subcutaneous or nonsubcutaneous injections of insulin , *Diabète care*, 2009,11:733-736
- Singh N, Armstrong DG , Lipsky BA, Preventing foot ulcers in patients with diabetes, *JAMA*, 2005, 293: 217-228.
- Suarez G, Rajaram R, Bhuyan KC, Oronsky AL, Goidl JA ,Administration of an aldose reductase inhibitor induces a decrease of collagen fluorescence in diabetic rats, *J. Clin. Invest*, 1988, 82(2): 624-607.
- Sultanem I, Lefebvre L, L'insuline, *Media Vox*, 2011, 4: 2-7.
- Sutherland DE, Gruessner RW et Gruessner AC, Pancreas transplantation for diabetes mellitus, *World J. Surg*, 2001,25(4):487-496.
- Twelves CJ, Dobbs NA, Michael Y et al. Clinical pharmacokinetics of epirubicin: The importance of liver biochemistry tests, *Br J Cancer*, 1992, 66: 765- 911.
- Vanschoonbeek K, Thomassen BJ, Senden JM, Wodzig WK, van Loon LJ. Cinnamon supplementation does not improve glycaemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr*. 2006,136(4):977-80.
- Vexiau P. Prévenir les complications de diabète, *Assureurs Prévention Santé*, 2006.
- Virally M, Kevorkian JP, Guillausseau PJ, Incrétines, incréto mimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type 2, *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2008, 20(9) : 453-461.
- Von Sonntag C. Enzymes, *The Chemical Basis of Radiation Biology*, Taylor & Francis, 2000, p. 429.
- William J,Marshall M.,Stephen K, Bangert H ,Biochimie médicale physiopathologie et diagnostic,Elsevier paris eds,2005,186-190.
- Wolff SP, Basal ZA, Hunt JV, Autoxidative glycosylation : free radicals and glycation theory, *prog.Clin.Biol.Res*,1989, 304: 259-275.
- Yoshikawa T, Yamamoto Y, Naïto Y, Toyokuni S, Free radical in chemistry, Biology and medicine, 2000,p 31-42.

Ziegenfuss TN, Hofheins JE, Mendel RW, Landis J, Anderson RA , Effects of a Water-Soluble Cinnamon Extract on Body Composition and Features of the Metabolic Syndrome in Pre-Diabetic Men and Women. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2006, 3(2): 45-53.

Produced with ScanTOPDF

ANNEXES

Produced with ScantOPDF

Annexe I

Matériels chimiques

Les réactifs

- TRIGLYCERIDES méthode GPO
Réactif pour le dosage quantitatif des triglycérides dans le plasma ou le sérum humains.
- CK-NAC IFCC Monoréactif
Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité créatine kinase dans le sérum humain.
- L.D.H. (LDH-P) Méthode SFBC modifiée
Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité lactate Deshydrogénase dans le sérum ou le plasma humain.
- CHOLESTEROL-LDL Méthode directe
Réactif pour le dosage quantitatif du cholestérol-LDL dans le sérum ou le plasma humain.
- CHOLESTEROL-HDL Méthode directe
Réactif pour le dosage quantitatif du Cholestérol-HDL dans le sérum ou le plasma humain.
- GLUCOSE GOD-PAP
Réactif pour le dosage quantitatif du glucose dans le plasma, le sérum et le liquide céphalorachidien (LCR) humains, ou les urines.
- CREATININE Méthode cinétique
Réactif pour le dosage quantitatif de la créatinine dans le sérum ou le plasma humain, ou les urines.
- CK-NAC IFCC Monoréactif
Réactif pour le dosage quantitatif de l'activité Créatine Kinase dans le sérum humain.
- CHOLESTEROL Méthode CHOD-PAP
Réactif pour le dosage quantitatif du cholestérol total dans le plasma ou le sérum humain.

Appareillages

- Autoclave.
- Centrifugeuse.
- Balance.
- Spectrophotomètre.
- Analyseur biochimie semi-automatique SECOMAM BASIC.

Autre matériels

- Micropipette.
- Portoirs.
- Tube sec.

Produced with ScanTOPDF

Annexe II

Tableau 01: L'origine ethnique des populations étudiées à la cannelle des personnes avec diabète de type 2 (Rosado, 2010).

<i>Etude</i>	<i>Ethnicité</i>	<i>résultats</i>
Khan et al.2003 N=60	étude menée au Pakistan ethnicité non noté	significatif
Mang et al.2006 N=79	Allemand	significatif
Vanschoonbeek et al. 2006 N=25	Etude menée au Pays- Bas Ethnicité non noté	insignificatif
Suppakitporn et al. 2006 N=60	Thaïlande Ethnicité non noté	insignificatif
Belvins et al.2007 N=57	USA caucasien(68) Natif américain(16) asiatique(2) hispanique (4) inconnu (3)	insignificatif
Crawford 2009 N=109	USA caucasien(76) africain américain(16)	significatif

Tableau 02: Type et dose de cannelle utilisée dans les études précédentes (Rosado, 2010).

<i>Auteur</i>	<i>Type de cannelle</i>	<i>Dose et durée de traitement</i>	<i>Résultats</i>
Altschuler et al 2007	La cannelle cassia poudre	1g/jour pour 90 jours	Insignificatif HBG A1c
Belvins et al 2007	La cannelle cassia poudre	1g/jour pour 90 jours	Insignificatif HBG A1c, lipides, FBG
Crawford 2009	La cannelle cassia poudre	1g/jour pour 90 jours	significatif HBG A1c

Hlewbowicz et al 2007	La cannelle cassia poudre	6g pour une fois	significatif PP glucose
Khan et al 2003	La cannelle cassia poudre	1,3,6 g/jour Pour 40 jours	Significatif FBG, lipides
Mang et al 2006	Extrait de cannelle	112 mg TID Equivalent de 3 g/ jour de cannelle cassia poudre Pour 120 jours	Significatif FBG Insignificatif lipides, HBG A1c
Solomon et Balannin 2007	La cannelle cassia poudre	5g deux doses	Significatif PP glucose
Solomon et Balannin 2009	La cannelle cassia poudre	3g/jours Pour 14 jours	Significatif PP glucose
Suppakitiporn et al 2006	La cannelle cassia poudre	4.5g/ jours Pour 90 jours	Insignificatif HBG A1c, lipides, FBG
Tang et al 2009	La cannelle cassia poudre	6 g/ jour Pour 30 jours	Insignificatif FBG, lipides
Vanschoonbeek et al 2006	La cannelle cassia poudre	1.5 g/ jour Pour 40 jours	Insignificatif HBG A1c, lipides, FBG
Wang et al 2007	Extrait de cannelle	333 mg TID Equivalent de 20g/ jour de cannelle cassia poudre Pour 60 jours	Significatif FBG, insuline sensibilité
Zeigenfuss et al 2006	Extrait de cannelle	250 mg BID Equivalent de 10g/ jour de cannelle cassia poudre Pour 90 jours	Significatif FBG

Résumé

L'hyperglycémie résulte de la surproduction des radicaux libres, ce qui contribue à la progression du diabète et le développement d'autres complications pathologiques. Le diabète est une maladie dévastatrice à travers le monde, il est associé à plusieurs mécanismes, dont l'un est le stress oxydatif. Ce dernier joue un rôle important dans la pathogenèse et les complications de cette maladie. En outre, il est postulé que certaines plantes médicinales peuvent jouer un rôle protecteur et avoir un effet hypoglycémiant. Dans la présente étude, 3 g de cannelle (*Cinnamomum verum*) par jour sous forme d'infusion ont été administrés pendant 15 jours à des sujets diabétiques et à d'autres non-diabétiques, constituant les échantillons contrôles. Des paramètres biochimiques ont été mesurés avant et après le traitement chez ces deux populations. Lors de la comparaison des marqueurs cardiaques (Créatine PhosphoKinase et lactate deshydrogénase) et afin de vérifier le rôle du diabète dans la genèse des complications cardiaques les résultats ont montré qu'il n'existe pas de différences significatives entre les individus diabétiques et les non diabétiques. La présente étude a été aussi faite pour déterminer si la cannelle améliore les niveaux de la glycémie, les triglycérides, le cholestérol total, cholestérol Lipoprotéines de haute densité, cholestérol Lipoprotéines de basse densité chez les personnes diabétiques de type 2. Après deux semaines de supplémentation, les résultats ont montré une baisse significative ($P < 0,001$) des moyennes de la glycémie chez les diabétiques et aucun changement significatif n'a été noté dans le profil lipidique. Les résultats de cette étude démontrent que la consommation de 3g de cannelle par jour réduit le glucose sérique, chez les personnes diabétiques de type 2 et suggèrent que l'inclusion de la cannelle dans le régime alimentaire des personnes atteintes de cette pathologie pourrait réduire les facteurs de risque associés au diabète.

Mots clés : stress oxydant, diabète, complications cardiaques, cannelle (*Cinnamomum verum*).

Summary

Hyperglycemia results from the overproduction of free radicals, which contributes to the progression of diabetes and the development of other pathological complications. Diabetes is a devastating disease around the world; it is associated with several mechanisms, which is oxidative stress. It plays an important role in the pathogenesis and complications of this disease. In addition, it is postulated that certain medicinal plants may play a protective role and have a hypoglycemic effect. In this study, 3 g of cinnamon (*Cinnamomum verum*) per day under infusion form were administered for 15 days to diabetic subjects and other without, components control samples. Biochemical parameters were measured before and after the treatment in these two populations. In the comparison of cardiac markers (Créatine PhosphoKinase and lactate deshydrogénase to verify the role of diabetes in the genesis of heart complications results showed that there is no significant differences between diabetic individuals and non-diabetics. This study was also conducted to determine if cinnamon improves levels of blood glucose, triglyceride, total cholesterol, High density lipoprotein cholesterol, and low density lipoprotein cholesterol levels in people with type 2 diabetes. After two weeks of supplementation, the results showed a significant decrease ($P < 0.001$) average of blood glucose in patients with diabetes and no significant change was noted in the lipid profile. The results of this study demonstrate that the consumption of 3 g of cinnamon per day reduces serum glucose, in type 2 diabetics and suggest that the inclusion of cinnamon in the diet of people with this disease may reduce the risk factors associated with diabetes.

Keywords: oxydative stress, diabetes, cardiac complications, cinnamon (*Cinnamomum verum*).

فرط السكر في الدم ينتج عن الإنتاج المفرط للجذور الحرة، التي تساهم في استفحال مرض السكري وتنمية مضاعفات مرضية أخرى. داء السكري مرض مدمر في جميع أنحاء العالم، يرتبط مع عدة آليات، هو عنصر الأكسدة الذي يلعب دوراً هاماً في نشوء المرض ومضاعفاته. بالإضافة إلى ذلك، يفترض أن بعض النباتات الطبية قد تلعب دوراً واقية وأتراً في خفض نسبة السكر في الدم. في هذه الدراسة، 3 غ من القرقة يومياً لمدة 15 يوماً لمرضى السكري وغير المرضى الذين اعتبروا كنماذج. تم قياس مؤشرات الكيمياء الحيوية قبل وبعد العلاج عند كل من هؤلاء. في المقارنة بين العلامات القلبية (فوسفوكيناز الكرياتين ونازعة هيدروجين اللاكتات) للتحقق من دور السكري في نشأة مضاعفات الأمراض القلبية، النتائج كشفت أنه ليس هناك أي اختلافات كبيرة بين الأفراد المصابين بالسكري وغير مرضى السكري. وأجريت هذه الدراسة أيضاً لتحديد إذا ما القرقة تحسن من مستويات السكر في الدم، الجليسيريد، الكوليسترول، لكوليسترول البروتينات الدهنية ذات كثافة المنخفضة و مستويات كوليسترول البروتينات الدهنية ذات الكثافة العالية في المصابين بالسكري من النوع 2 بعد أسبوعين من التغذية التكميلية، وأظهرت النتائج انخفاضاً كبيراً ($p > 0.001$) في متوسط نسبة السكر في الدم عند المرضى الذين يعانون من مرض السكري ولوحظ عدم حدوث تغير كبير في الدهون. نتائج هذه الدراسة تظهر أن استهلاك القرقة يومياً يخفض من نسبة السكر في الدم عند مرضى السكري من النوع 2 وتشير إلى أن إدراج القرقة في الوجبة الغذائية للمصابين بهذا المرض قد يؤدي إلى الحد من عوامل الخطر المرتبطة بمرض السكري.

كلمات المفتاح : الأكسدة، السكري، المضاعفات القلبية، القرقة.