

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Constantine 3  
Faculté de Médecine de Constantine  
Année Universitaire 2012-2013



# THÈSE

Présentée pour l'obtention du diplôme de

**DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES**

à la Faculté de Médecine de Constantine



Intitulé :

**Relation entre le stress oxydant et la survenue des complications du diabète de type 2**

*Par*

**Dr HAMMA SIHEM AMINA**

**Maitre-assistante en Biochimie**

Soutenue le 10/09/2013

**Directeur de thèse : Pr. ABADI Noredine**

Faculté de médecine de Constantine

Jury

<b>Pr. BENLATRECHE Cherifa</b>	<b>Faculté de Médecine de Constantine</b>
<b>Pr. LEZZAR Alkacem</b>	<b>Faculté de Médecine de Constantine</b>
<b>Pr. BENHARKET Saddek</b>	<b>Faculté de Médecine d'Annaba</b>
<b>Pr. DJABI Farida</b>	<b>Faculté de Médecine de Sétif</b>

<b>Présidente</b>
<b>Examineur</b>
<b>Examineur</b>
<b>Examineur</b>

# Sommaire

<b>Remerciements</b> .....	<b>V</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>1</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>4</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>12</b>
<b>Objectifs</b> .....	<b>15</b>
<b>Revue de littérature</b> .....	<b>16</b>
<b>I-Biologie des espèces réactives</b> .....	<b>17</b>
<b>I-1 Oxygène, espèces réactives de l'oxygène, espèces réactives de l'azote, espèces réactives du chlore</b> .....	<b>17</b>
I-1-1 Définitions : espèces réactives, radicaux libres .....	20
I-1-2 Principales espèces réactives.....	22
I-1-3 Effets physiologiques des espèces réactives.....	31
<b>I-2 Systèmes de défense antioxydants</b> .....	<b>40</b>
I-2-1 Systèmes antioxydants enzymatiques.....	42
I-2-2 Systèmes antioxydants non enzymatiques .....	46
I-2-3 Autres systèmes de défense .....	55
I-2-4 Coopération entre les différents mécanismes de défense.....	55
<b>I-3 Stress oxydant</b> .....	<b>57</b>
I-3-1 Définition .....	57
I-3-2 Dommages moléculaires du stress oxydant.....	57
I-3-3 Evaluation du statut du stress oxydant.....	67
<b>II-Diabète de type 2</b> .....	<b>74</b>
<b>II-1 Définition du diabète</b> .....	<b>74</b>
<b>II-2 Classification</b> .....	<b>75</b>
II-2-1 Diabète de type 1.....	75
II-2-2 Diabète de type 2.....	76
II-2-3 Diabète gestationnel.....	77



<b>II-3 Epidémiologie du diabète de type 2 .....</b>	<b>77</b>
II-3-1 Prévalence .....	77
<b>II-4 Paramètres biologiques de suivi du diabète de types 2 .....</b>	<b>80</b>
II-4-1 Glycémie .....	80
II-4-2 Hémoglobine glyquée .....	80
II-4-3 Bilan lipidique .....	81
II-4-4 Créatininémie .....	82
II-4-5 Microalbuminurie .....	82
<b>II-5 Complications chroniques du diabète de type 2 .....</b>	<b>82</b>
II-5-1 Complications macroangiopathiques .....	82
II-5-2 Complications microangiopathiques .....	84
<b>III-Diabète de type 2 et stress oxydant .....</b>	<b>90</b>
<b>III-1 Physiopathologie du diabète de type 2 .....</b>	<b>90</b>
III-1-1 Rappel.....	90
III-1-1-1 Structure de l'insuline.....	90
III-1-1-2 Rôles métaboliques de l'insuline.....	91
III-1-2 Altération de l'insulinosécrétion.....	91
III-1-3 Altération de l'insulinosensibilité .....	95
<b>III-2 Physiopathologie des complications du diabète de type 2.....</b>	<b>98</b>
III-2-1 Stress oxydant : lien commun des dommages de l'hyperglycémie, Théorie " Unificatrice" de Brownlee.....	98
III-2-2 Stress oxydant et macroangiopathie.....	103
III-2-3 Stress oxydant et microangiopathie.....	105
III-2-4 Stress oxydant et hypertension artérielle .....	107
<b>Patients et méthodes.....</b>	<b>108</b>
<b>I-Populations étudiées .....</b>	<b>109</b>
I-1 Population diabétique de type 2 .....	109
I-2 Groupe témoin.....	110
<b>II- Méthodes .....</b>	<b>112</b>
II-1 Fiche de renseignement .....	112
II-2 Prélèvements .....	115
II-3 Méthodes de dosage.....	116
II-4 Analyse statistique .....	124
<b>Résultats .....</b>	<b>126</b>
<b>I-Description des populations étudiées .....</b>	<b>127</b>
I-1 Population témoin .....	127
I-2 Population diabétique .....	131
I-3 Comparaison des caractéristiques anthropométriques des deux populations témoin et diabétique .....	150
I-4 Comparaison des caractéristiques anthropométriques et cliniques des trois populations témoin , diabétique non compliqué et diabétique compliquée .....	151

<b>II- Exploration biologique.....</b>	<b>153</b>
II-1 Population témoin .....	153
II-2 Population diabétique .....	157
II-3 Comparaison des paramètres biologiques des deux populations témoin et diabétique.....	162
II-4 Comparaison des paramètres biologiques des trois populations témoin , diabétique non compliqué et diabétique compliquée .....	163
<b>III- Exploration du statut du stress oxydant.....</b>	<b>164</b>
III-1 Population témoin .....	164
III-2 Population diabétique.....	175
<b>IV Stress oxydant et diabète .....</b>	<b>187</b>
IV-1 Statut du stress oxydant des diabétiques versus sujets sains .....	187
IV-2 Stress oxydant et ancienneté du diabète.....	187
IV- 3 Stress oxydant et équilibre glycémique .....	189
IV- 5 Stress oxydant et microalbuminurie .....	190
<b>V - Stress oxydant et complications du diabète de type 2.....</b>	<b>192</b>
V-1 Paramètres du stress oxydant des trois populations , témoin, diabétique non compliquée et diabétique compliquée .....	193
V-2 Stress oxydant et macroangiopathie.....	195
V-3 Stress oxydant et microangiopathie .....	199
<b>Discussion .....</b>	<b>205</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>227</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>230</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>256</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>298</b>



# Résumé

**Introduction.** La forte prévalence de diabète de type 2 (DT2) et son incidence croissante au niveau mondial, couplées aux complications qui grèvent son évolution, sont devenues un sujet de grande importance de santé publique. L'hyperglycémie chronique est considérée comme étant le premier responsable des dégâts cellulaires rencontrés dans le diabète et de nombreuses études ont proposé le stress oxydant comme mécanisme sous-jacent.

Notre objectif était de déterminer la relation entre le stress oxydant et la survenue des complications du diabète de type 2 dans un échantillon de diabétique de la ville de Constantine.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude cas-témoins qui a porté sur une population de diabétiques de type 2 : 309 patients (âge :  $54 \pm 9$  ans), et une population témoin : 187 volontaires sains (âge :  $41 \pm 11$  ans). La population diabétique était répartie en deux sous-populations, une sous-population de diabétiques non compliqués DNC (108 patients) et une sous-population de diabétiques compliqués DC (201 patients). Un bilan biochimique général a été réalisé chez les deux populations. Ce dernier a comporté le dosage plasmatique du glucose, la créatinine, l'acide urique, le cholestérol total, les triglycérides, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL et l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>). Le statut du stress oxydant a été évalué par la détermination des activités des enzymes antioxydantes érythrocytaires, glutathion peroxydase (GPx) et superoxyde dismutase (SOD), le dosage plasmatique des vitamines antioxydantes E et A et du malondialdéhyde (MDA).

**Résultats.** Les activités enzymatiques érythrocytaires de la GPx et la SOD étaient significativement plus basses chez les DT2 par rapport aux sujets sains :  $28,40[20,3-38,2]$  UI/gHb versus  $41,5[33,7 \pm 54,7]$  UI/gHb,  $p < 1\%$  et  $692[541-991]$  UI/gHb versus  $1062[846-1297]$  UI/gHb respectivement,  $p < 1\%$ . Les concentrations plasmatiques du MDA et les ratios vitE/ chol étaient significativement plus élevées chez les DT2 comparés aux sujets sains :  $18,1[12,53-23,43]$   $\mu\text{g/l}$  versus  $9,1[6,4-12,9]$   $\mu\text{g/l}$ ,  $p < 1\%$  et  $6,39[5,35-7,86]$  mg/g versus  $6,17[4,85-7,33]$  mg/g,  $p < 5\%$ , respectivement. En revanche, les concentrations plasmatiques des vitamines E et A et les ratios vit E/lipides étaient comparables entre les deux populations.

Les DNC et les DC présentaient des activités enzymatiques de la SOD et de la Gpx significativement plus faibles que les témoins ( $p < 1\%$ ) et des concentrations plasmatiques de MDA significativement plus élevées ( $p < 1\%$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre eux concernant ces trois paramètres. Les DC avaient des concentrations plasmatiques de vitamine A et un rapport Vit E/Chol T significativement plus élevées que les témoins ( $p < 5\%$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes concernant les concentrations plasmatiques de la vitamine E et le rapport Vit E/Lipides.

Après ajustement par rapport aux facteurs confondants, l'analyse de régression linéaire multiple a révélé, d'une part une corrélation négative significative ( $p < 1\%$ ) entre la survenue des complications (macrovasculaires et microvasculaires) et les activités enzymatiques de la Gpx et la SOD, et d'autre part une corrélation positive significative avec les concentrations plasmatiques du MDA ( $p < 1\%$ ).

**Conclusion.** Le DT2 est associé à stress oxydant intense. Il aurait lieu à un stade précoce de la maladie. Il serait inhérent à une surproduction de d'espèces hautement réactives déclenchée par l'hyperglycémie chronique et constituerait le mécanisme sous-jacent à la survenue des complications du DT2.

**Mots clés.** Diabète type 2, stress oxydant, Gpx, SOD, MDA, vitamine E, vitamine A, macroangiopathie diabétique, microangiopathie diabétique.